

L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchiques

Maxime Denotte

▶ **To cite this version:**

Maxime Denotte. L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchiques. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01731789

HAL Id: hal-01731789
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731789

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

L'UTILISATION DE LA THERAPIE CIBLEE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 juin 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Maxime DENOTTE**

né le 02 juin 1984 à Vitry-Le-François (51)

Membres du Jury

Président : *M. Jean –Louis Merlin, biologiste, unité de biologie des tumeurs, Centre Alexis Vautrin*

Juges : *Mme Béatrice Demoré, pharmacien hospitalier, CHU de Nancy.*
M. Lionel Geoffrois, Praticien spécialiste des centres de lutte contre le cancer, département d'oncologie médicale, Centre Alexis Vautrin.

« LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR. »

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire
Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ……. Pharmacie clinique
Alain BAGREL ……. Biochimie
Jean-Claude BLOCK …… .. Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ……. Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE …… Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ……... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU…… Biochimie clinique
Christophe GANTZER ……. Microbiologie environnementale
Max HENRY ……. Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ……Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ……..Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR……. Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD……Pharmacologie
Pierre LEROY…….Chimie physique générale
Philippe MAINCENT……Pharmacie galénique
Alain MARSURA……...Chimie thérapeutique
Patrick MENU……..... Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN……...Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS……. Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS……. Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN……Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD ……... Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON……...Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON……... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT……..Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS……Parasitologie
Mariette BEAUD…… Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT…….Communication et Santé
Michel BOISBRUN……Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX……...Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX……... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA……...Physiologie
Gérald CATAU……...Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN…….Chimie générale et minérale
Igor CLAROT…….Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB……..Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON…… Biochimie
Sébastien DADE……Bio-informatique
Dominique DECOLIN……Chimie analytique
Béatrice DEMORE……. Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU……Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY…….. Chimie thérapeutique
François DUPUIS……... Pharmacologie
Raphaël DUVAL…… Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE……Hématologie
Adel FAIZ…….. Biophysique-accoustique

Luc FERRARI…… Toxicologie
Stéphane GIBAUD……. Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN……. Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT…… Chimie organique
Frédéric JORAND…….. Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ……Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT……Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER…… Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI…….....Hématologie biologique
Christophe MERLIN……...Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU……Pharmacognosie
Maxime MOURER……. Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER……..Biologie cellulaire
Francine PAULUS……..Informatique
Christine PERDICAKIS……. Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO……... Pharmacologie
Virginie PICHON……... Biophysique
Anne SAPIN……... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER……Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY……Santé publique
Gabriel TROCKLE……. Pharmacologie
Noëlle VAULTIER…….Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU……...Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI…… Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER……. Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD…….. Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS…….. Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET…….. Directeur
Jeannine GOLEC……. Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Sommaire

1. DEFINITION DU CANCER BRONCHIQUE 11

2. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS BRONCHIQUES.....13

2.1 Incidence et mortalité en France 13

2.2 Incidence et mortalité dans le monde 15

2.3 Variation des taux selon l'âge et le sexe 15

3. ETIOLOGIE 17

3.1 Tabagisme 17

3.2 Les facteurs professionnels 18

3.2.1. L'amiante.....19

3.2.2. Autres causes.....19

3.3 Les autres facteurs.....20

3.3.1. Les pathologies pulmonaires préexistantes.....20

3.3.2. Les radiations ionisantes naturelles.....20

3.3.3. La pollution atmosphérique 21

3.3.4. Les prédispositions génétiques 21

4. SYMPTOMES.....22

5. DIAGNOSTIC 24

6. LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE NON A PETITES CELLULES (CBNPC)

.....27

6.1 Les carcinomes épidermoïdes 28

6.2 L'adénocarcinome bronchique 28

6.3 L'épithélioma bronchique à grandes cellules 29

7. CARCINOME PULMONAIRE A PETITES CELLULES (CBPC) 33

8. TRAITEMENTS 34

8.1 La chirurgie 34

8.2 La radiothérapie 35

8.3 La chimiothérapie 36

8.4 Les résultats du traitement 41

9. LA THERAPIE CIBLEE.....41

9.1 Inhibition du signal de transduction cellulaire.....42

9.1.1 Les récepteurs HER 43

9.1.2 La farnésylation 45

9.1.3 La voie PI3K/PTEN/AKT/mTOR 46

9.1.4 Les protéines kinases C 47

9.1.5 Les cyclines dépendantes kinases 47

9.2 Inhibition de l'angiogenèse.....48

9.3 Modulation de l'apoptose 51

10. LES AVANCEES PROMETTEUSES.....52

10.1 Inhibiteurs des récepteurs HER, les anti-tyrosines kinases 52

10.1.1 HER et le cancer du poumon 52

10.1.2 Le gefitinib (Iressa®, ZD 1839) et le CPNPC 54

10.1.3 L'erlotinib (Tarceva®, OSI-774) et le CPNPC.....57

10.1.4 Les facteurs prédictifs de réponse aux ITK 61

10.1.5 Les effets indésirables de l'inhibition HER.....63

10.1.6 Les anticorps monoclonaux bloquant les récepteurs tyrosine kinase.....64

10.2 Les anticorps monoclonaux anti-VEGF 68

11. LES VOIES D'INTERETS.....70

11.1 Inhibiteurs de mTOR 70

11.2 Inhibiteurs des protéines kinase C 71

11.3 Inhibiteurs des cyclines dépendant kinase(CDK) 72

11.4 Inhibiteurs des récepteurs VEGF 72

11.5 Inhibiteurs de la farnésylation 75

11.6 Inhibiteurs de COX-2 76

11.7 Anti-sens Bcl2 77

11.8 Inhibiteurs du protéasome 78

12. CONCLUSION.....80

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Chez l'homme, incidence et mortalité en France (situation en 2005 et tendances évolutives), p.15
Tableau 2 : Chez la femme, incidence et mortalité en France (situation en 2005 et tendances évolutives), p.15
Tableau 3 : Tumeurs primitives (T), p.32
Tableau 4 : Adénopathie régionale (N), p.33
Tableau 5 : Métastase à distance (M), p.33
Tableau 6 : Stades (AJC 1997), p.34
Tableau 7 : Principaux cancers surexprimant ou présentant des mutations pour le HER, p.56
Tableau 8 : Principales études avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans le CBNPC, p.63

Liste des figures :

Figure 1 : Incidence et mortalité par âge en 2005, données des registres du réseau FRANCIM et du CepiDC, p.17
Figure 2a : Courbe spécifique de l'âge pour la cohorte 1930 (échelle log-log), p.17
Figure 2b : Risque cumulé de 0-74 ans en % selon la cohorte de naissance, p.17
Figure 3 : Suspicion d'un cancer bronchique, p.23
Figure 4a : Traitement référentiel du stade 0, I, II dans le CBNPC, p.40
Figure 4b: Traitement référentiel du stade IIIA dans le CBNPC, p.41
Figure 4c : Traitement référentiel du stade IIIB dans le CBNPC, p.41
Figure 4d : Traitement référentiel du stade IV dans le CBNPC, p.42
Figure 5a : Traitement référentiel des formes localisées de CBPC, p.42
Figure 5b : Traitement référentiel des formes disséminées de CBPC, p.43
Figure 6 : Le switch angiogènique, p.53

1. DEFINITION DU CANCER BRONCHIQUE [1,2]

Maladie encore rare au début du XX^{ème} siècle, le cancer du poumon est à l'origine de plus de 6% des décès en France actuellement. Il y occupe le premier rang des décès par cancer alors que la France est considérée comme un pays à risque moyen parmi les pays occidentaux. Le cancer du poumon représente également la première cause de mortalité par cancer au niveau mondial, avec plus d'un million de décès dans le monde. Pour la mortalité comme pour l'incidence, la part masculine reste prédominante dans la plupart des pays du monde (80% à 85% des cas ou des décès). Mais l'un des faits marquants est la croissance plus rapide de nouveaux cas comme des décès chez la femme au niveau mondial, alors qu'une décroissance rapide semble s'amorcer chez les hommes dans les pays industrialisés. Des inégalités existent entre catégories sociales, avec un taux de mortalité par cancer du poumon plus élevé dans le groupe des ouvriers et employés que dans celui des cadres supérieurs et professions libérales en France.

Parmi les facteurs de risques, le rôle du tabac n'est plus à démontrer : il est responsable d'environ 80% des cancers du poumon, le pourcentage des cas attribuables au tabac chez les femmes semblant un peu moins élevé (46% à 75% selon les études) que chez l'homme (85%). Le risque lié au tabac augmente avec le volume quotidien de la consommation, sa durée, l'intensité de l'inhalation de la fumée et varie selon le mode de consommation (présence ou non d'un filtre sur les cigarettes, type de tabac, teneur en goudron).

Depuis les années 1980, la notion de tabagisme passif a été admise : l'exposition d'un non-fumeur à la fumée de tabac augmente son risque de cancer bronchique de 30% en moyenne.

Cependant, comme les fumeurs ne développent pas tous un cancer du poumon, des études ont cherché à évaluer la « susceptibilité génétique » au cancer bronchique, sur la base des différences de métabolisme des substances toxiques inhalées par les fumeurs. A l'origine des cancers du poumon, on trouve également d'autres causes acquises, notamment au niveau professionnel. La législation française a ainsi reconnu certaines expositions professionnelles comme étant à l'origine de cancers bronchiques, parmi lesquelles on peut citer les rayonnements ionisants, l'arsenic, l'amiante, le goudron de houille. Des facteurs environnementaux (pollution atmosphérique) sont également incriminés et viennent majorer les risques chez les fumeurs.

Les facteurs de risque, comme la description épidémiologique, peuvent être déclinés selon l'aspect histologique des cancers du poumon. Cette différenciation s'avère particulièrement opérationnelle en matière de pronostic et de traitement : 80% des cancers peuvent être rassemblés sous le terme de « cancers bronchiques non à petites cellules » (CBNPC cf.6) par opposition aux « cancers bronchiques à petites cellules » (CBPC, cf.7).

Le cancer des poumons apparait donc comme un cancer fréquent et de pronostic globalement médiocre. Le rôle du tabac dans sa genèse est démontré sans équivoque. La forte progression des cancers du poumon chez la femme, fait marquant de l'évolution de l'incidence des cancers en France au cours des

20 dernières années, est reliée à l'augmentation du tabagisme féminin et doit inciter à intensifier les campagnes d'éducation à la santé en direction de la population féminine. Cela, d'autant plus que les méthodes de dépistage proposées jusqu'à présent n'ont pas fait preuve de leur efficacité à l'échelle de la population générale.

2. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS BRONCHIQUES

2.1 Incidence et mortalité en France [32]

Le cancer du poumon reste le plus meurtrier avec 26624 décès en 2005 et touche majoritairement les hommes (78% des cas en 2005). Il se situe, par sa fréquence, au 2ème rang chez l'homme et au 3ème rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés sont de 50,5% chez l'homme et de 12,6% chez la femme.

Ce cancer est au premier rang des décès par cancer : il représente environ 20% de l'ensemble des décès par cancer.

La mortalité par cancer du poumon diminue chez l'homme alors qu'elle augmente de façon préoccupante chez la femme entre 2000 et 2005 (+4,2% par an) en lien avec l'évolution du tabagisme. Les taux de mortalité standardisés sont de 42% chez l'homme et de 9,4% chez la femme.

Entre 2000 et 2005 chez l'homme, le taux annuel d'incidence a diminué de 0,5% par an et le taux de mortalité de 1,7%. Chez la femme, l'incidence annuelle a augmenté de 5,8% et la mortalité de 4,2%.

Tableau 1 :

Chez l'homme, incidence et mortalité par cancer en France (situation en 2005 et tendances évolutives)

	Incidence				Mortalité			
	Situation en 2005		Taux annuel moyen d'évolution *		Situation en 2005		Taux annuel moyen d'évolution *	
Localisation	Nombre de nouveaux cas	Taux d'incidence *	1980-2005	2000-2005	Nombre de décès	Taux de mortalité *	1980-2005	2000-2005
Prostate	62245	121.2	+6.3	+8.5	9202	13.5	-0.9	-2.5
Poumon	23937	50.5	+0.2	-0.5	20950	42.0	-0.1	-1.7
Colon-rectum	19913	37.7	+0.5	-0.5	8901	15.2	-1.1	-1.2
Lèvre, cavité orale, pharynx	9531	21.8	-2.2	-5.0	3264	7.2	-3.1	-5.4
Vessie	7959	14.6	-0.3	-2.5	3384	5.6	-0.8	-2.1
Lymphome malin non Hodgkinien	5523	12.1	+2.7	-0.1	2242	4.0	+1.3	-2.3
Rein	5368	11.4	+1.8	+0.3	2349	4.3	+0.2	-1.2
Foie	5104	10.4	+3.8	+1.9	*	*	*	*
Estomac	4405	8.2	-2.3	-2.4	2974	5.3	-3.6	-3.3
Pancréas	3882	7.7	+2.0	+4.4	*	*	*	*
Oesophage	3733	7.9	-2.6	-4.5	3095	6.3	-3.1	-4.6
Mélanome de la peau	3303	7.6	+4.7	+0.8	772	1.6	+2.3	+0.3
Larynx	3242	7.1	-2.7	-4.7	1251	2.6	-5.8	-8.3
Myélome multiple et maladie immunoprolifférative	2445	4.6	+2.2	+1.5	1393	2.3	+1.0	+0.5
Système nerveux central	2255	5.7	+0.7	+0.1	1688	3.9	+0.8	-0.6
Testicule	2002	6.4	+2.5	+2.7	82	0.2	-4.4	-4.5
Leucémie lymphoïde chronique	1856	3.6	+0.6	+0.2	588	0.9	-0.3	-2.8
Leucémie aiguë	1657	4.5	+0.9	+0.9	1447	2.8	-0.5	-0.2
Thyroïde	1599	4.2	+5.8	+6.4	147	0.3	-1.8	-2.7
Maladie de Hodgkin	787	2.3	-0.9	-0.8	127	0.3	-4.9	-5.3
Plèvre	642	1.2	+1.7	-3.4	*	*	*	*
Tous cancers	183485	376.1	+1.2	+1.7	86489	160.7	-1.1	-2.5

* Taux standardisé selon la structure d'âge de la population mondiale et exprimé pour 100 000 personnes-années.
* Taux annuel moyen d'évolution pour le taux standardisé.
* Données de mortalité non présentées.

Tableau 2 :

Chez la femme, incidence et mortalité par cancer en France (situation en 2005 et tendances évolutives)

	Incidence				Mortalité			
	Situation en 2005		Taux annuel moyen d'évolution *		Situation en 2005		Taux annuel moyen d'évolution *	
Localisation	Nombre de nouveaux cas	Taux d'incidence *	1980-2005	2000-2005	Nombre de décès	Taux de mortalité *	1980-2005	2000-2005
Sein	49814	101.5	+2.4	+2.1	11201	17.7	-0.4	-1.3
Colon-rectum	17500	24.5	+0.3	+0.1	7964	8.9	-1.3	-0.8
Poumon	6714	12.6	+5.1	+5.8	5674	9.4	+3.5	+4.2
Corps de l'utérus	5774	10.0	-0.2	-0.1	1800	2.3	-0.5	-0.6
Thyroïde	5073	12.7	+6.0	+6.1	256	0.3	-3.1	-3.9
Lymphome malin non Hodgkinien	4701	8.2	+2.9	+0.4	1961	2.3	+1.5	-3.0
Ovaire	4375	8.1	-0.4	-1.0	3180	4.6	-0.7	-2.8
Mélanome de la peau	4098	8.8	+3.4	+0.5	668	1.1	+1.3	-0.8
Pancréas	3336	4.7	+3.8	+4.5	*	*	*	*
Col de l'utérus	3068	7.1	-2.9	-1.8	1067	1.9	-4.0	-3.2
Lèvre, cavité orale, pharynx	2739	5.2	+1.6	+1.6	736	1.2	0	-0.8
Rein	2581	4.5	+1.6	-1.4	1335	1.7	-0.3	-0.8
Estomac	2389	3.1	-2.8	-2.5	1782	2.0	-4.0	-3.1
Myélome multiple et maladie immunoprolifférative	2071	2.9	+1.8	+1.1	1396	1.6	+0.6	+0.5
Système nerveux central	1865	4.2	+1.1	+0.6	1331	2.5	+1.0	-0.9
Vessie	1720	2.1	-1.3	-1.6	1098	1.1	-1.0	-1.2
Leucémie aiguë	1425	3.5	+0.9	+0.9	1286	1.9	-0.7	-0.2
Leucémie lymphoïde chronique	1368	2.0	+1.2	+0.7	471	0.4	0	-2.6
Foie	1329	2.0	+4.0	+3.6	*	*	*	*
Oesophage	988	1.5	+1.5	+1.4	755	1.0	-0.2	+0.2
Maladie de Hodgkin	757	2.5	+1.1	+3.3	91	0.2	-4.4	-4.5
Larynx	493	1.0	+2.1	+2.0	155	0.3	-1.7	-1.8
Plèvre	264	0.4	+3.1	+1.8	*	*	*	*
All cancers	135895	251.9	+1.4	+1.6	59273	80.0	-0.9	-1.2

* Taux standardisé selon la structure d'âge de la population mondiale et exprimé pour 100 000 personnes-années.
* Taux annuel moyen d'évolution pour le taux standardisé.
* Données de mortalité non présentées.

Données des registres du réseau FRANCIM et du CepiDC
Source : www.fiftiz.fr/bien-etre/sante/les-evolutions consulté en août 2008

2.2 Incidence et mortalité dans le monde [1]

Quelques chiffres, tirés du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), suffisent à donner le vertige. En effet, dans le monde en l'an 2000, on a relevé que 12% des cancers sont des cancers bronchiques (CB), mais les CB sont responsables de 17% des décès par cancer, 73% sont des hommes, 27% des femmes. Le nombre de nouveaux cas par cancer s'élève à 10 055 551 et les CB atteignaient 1 103 119 avec une mortalité de 89%. La répartition mondiale est la suivante :

- 38% en Asie de l'Est
- 6% en Europe de l'Ouest
- 12% en Europe de l'Est
- 6% en Amérique du Nord

2.3 Variation des taux selon l'âge et le sexe [1, 32]

En 2000, l'âge médian lors du diagnostic est de 69 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes, le cancer bronchique étant rare avant 50 ans (moins de 5% des cas). D'après les derniers résultats de 2005, l'incidence augmente avec l'âge jusqu'à 75 ans, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (figure 1). Le taux d'incidence se stabilise ensuite chez l'homme, sans doute du fait d'un bilan diagnostique moins exhaustif chez les sujets âgés. La courbe des taux spécifiques par groupe d'âges pour la cohorte 1930 (figure 2a) souligne l'effet de l'âge sur l'incidence dans les deux sexes. L'incidence est plus élevée chez l'homme que chez la femme dans tous les groupes d'âges, mais la sex-ratio diminue avec l'âge.

La mortalité augmente régulièrement avec l'âge dans les deux sexes, de façon plus marquée après 75 ans chez les femmes que chez les hommes.

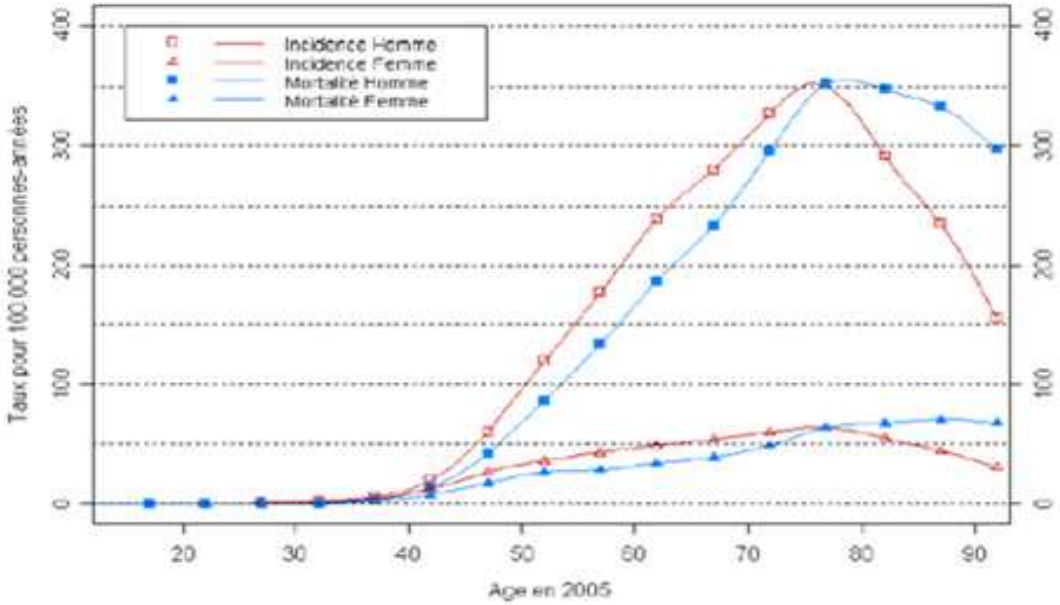


Figure 1: incidence et mortalité par âge en 2005,données des registres du réseau FRANCIM et du CepiDC

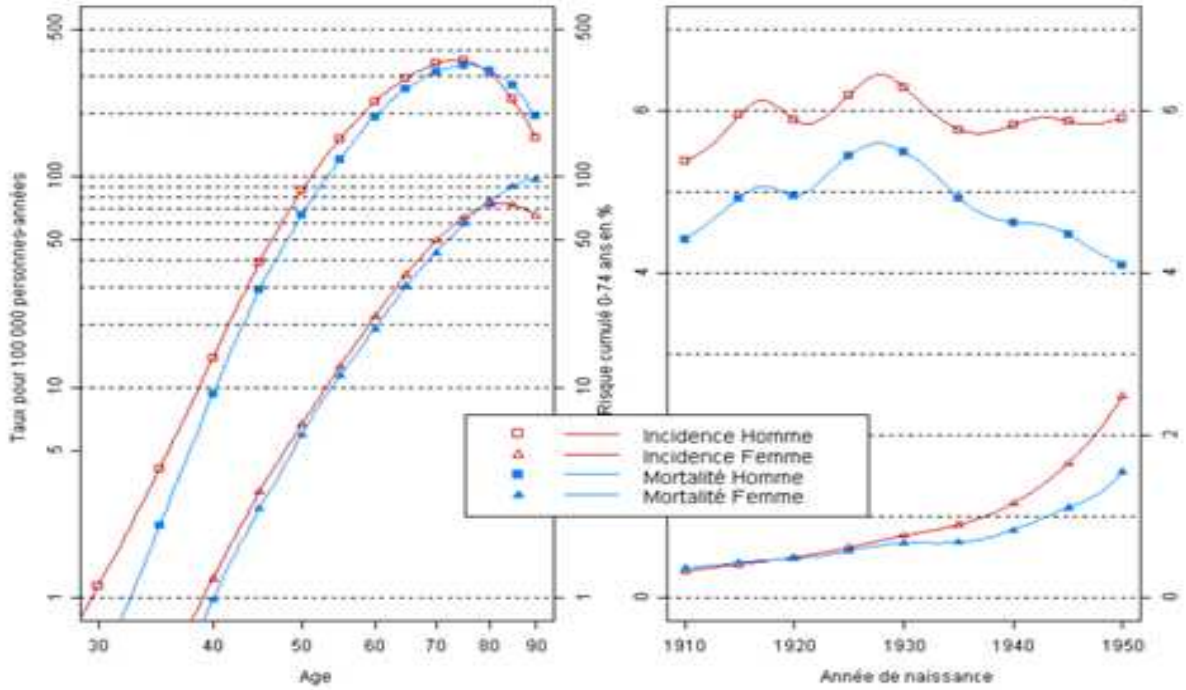


Figure 2a: Courbes spécifiques de l'âge pour la cohorte 1930 (échelle log-log)

Figure 2b: Risque cumulé 0-74 ans en % selon la cohorte de naissance

Figure 2a, 2b : données des registres du réseau FRANCIM et du CepiDC

Source: http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/prostate/prostate.pdf consulté en août 2008

3. ETIOLOGIE

3.1 Tabagisme [1, 2, 4]

Le tabac tue chaque année dans le monde environ 5 millions de personnes, dont 66 000 en France, ce qui en fait une cause majeure de mortalité évitable. Depuis les premières études épidémiologiques réalisées dans les années 50, des centaines de travaux ont confirmé le rôle pathogène et tout spécialement cancérigène du tabac. On sait que la fumée de tabac est un mélange très complexe d'environ 4000 éléments, dont une soixantaine on été reconnus cancérigènes chez l'homme. Les plus puissants étant les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Depuis les travaux de Doll et Peto (1978), on sait que l'élément déterminant pour le risque cancérigène est plus la durée d'exposition au risque que la quantité cumulée. Ce risque est important à partir de 20 paquets-années (paquets-années = nombre de paquets de cigarettes par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme). A cet impact prédominant de la durée du tabagisme s'ajoute l'effet propre de l'âge auquel survient l'initiation au tabagisme (12% des enfants de 12 ans fument !). Le risque existe aussi chez les fumeurs de pipe ou de cigare qui présentent néanmoins un risque plus élevé de cancer de la gorge et de la bouche. En revanche, fumer des cigarettes légères et/ou avec filtre ne modifie pas radicalement le risque de cancer.

Le tabac est responsable de 99% des cancers épidermoïdes, 95% des CBNPC, 90% des carcinomes à grandes cellules et 70% des adénocarcinomes. Sur 1000 décès par cancer bronchopulmonaire, seulement 30 décès ne sont pas liés au tabac. L'adénocarcinome est aujourd'hui le plus fréquemment isolé et le plus souvent en cause chez les malades les plus jeunes, les femmes, les non-fumeurs et les ex-

fumeurs. L'effet bénéfique du sevrage, largement démontré à tous les âges, est particulièrement marqué pour les cancers épidermoïdes et les cancers à petites cellules. Malgré tout, le sevrage ne permet jamais, pour le risque de cancer, de revenir au niveau des non-fumeurs. Au début des années 80, de nouvelles études ont permis de mettre en évidence l'apparition éventuelle de cancers bronchiques chez les fumeurs passifs. La fumée environnementale est un mélange complexe d'une quarantaine de molécules cancérigènes. Selon les travaux les plus récents, le tabagisme augmenterait le risque de cancer bronchique de 26% et serait responsable de 2000 à 3000 morts par cancer bronchique par an aux États-Unis, 1200 en Europe et plus d'une centaine en France. L'existence d'une relation effet-dose est démontrée, se traduisant par une augmentation du risque de 23%, chaque fois que la consommation de cigarettes du conjoint augmente de 10 cigarettes.

3.2 Les facteurs professionnels [2, 4]

Un grand nombre de produits industriels ont été reconnus comme potentiellement cancérigènes. En Europe, la part de risque de cancer du poumon chez l'homme attribuable à des facteurs professionnels a été estimée par le CIRC (Centre Internationale de Recherche sur le Cancer) à 13%. En France, l'incidence serait de 2800 à 6000 nouveaux cas par an de cancer du poumon, induit par des facteurs professionnels.

3.2.1. L'amiante [1, 2, 4]

L'amiante est une fibre naturelle diversement utilisée dans l'industrie, du fait de ses propriétés exceptionnelles d'isolation thermique et de résistance. Elle représente le risque professionnel le plus fréquent. De nombreux secteurs professionnels peuvent se trouver en contact avec l'amiante sous une de ses trois formes (serpentine, crocidolite ou amosite). Le rôle cancérigène de l'amiante a été reconnu dès les années 1950 par Richard Doll. Récemment, l'Institut Veille Sanitaire a estimé que 12% des cancers du poumon des hommes de plus de 55 ans et environ 7% de ceux de 35 à 55 ans peuvent être attribués à l'exposition à l'amiante. Les effets de l'amiante se multiplient à ceux du tabac. Toutes les fibres d'amiante sont en cause. Le mécanisme par lequel les fibres d'amiante favorisent la survenue de cancer bronchique n'est pas encore bien défini, l'amiante pourrait intervenir directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'inflammation bronchique qu'il est susceptible de provoquer.

3.2.2. Autres causes [1, 2]

D'autres composés chimiques ou physiques ont été reconnus comme étant des agents cancérigènes pulmonaires. C'est le cas de l'arsenic, du nickel, de la silice, du chrome, du gaz moutarde, du bischlorométhyléther, etc.[1]

3.3 Les autres facteurs

3.3.1. Les pathologies pulmonaires préexistantes [1, 2]

De nombreuses maladies respiratoires, qu'elles soient de type obstructif ou restrictif, ont été associées à un risque accru de cancer de poumon. La plus fréquente est la broncho-pneumopathie chronique obstructive ; les fumeurs atteints par ce type de pathologies sont d'autant plus sensibles au développement d'un cancer. Les maladies fibrosantes et les cicatrices pulmonaires exposent également le malade à un risque accru de cancer bronchique et notamment d'adénocarcinome.

3.3.2. Les radiations ionisantes naturelles [1, 2]

Une incidence élevée de cancer bronchique chez les mineurs d'uranium a été reconnue. C'est en fait le radon, formé à partir du radium au cours de la dégradation de l'uranium, qui par inhalation provoque des pathologies pulmonaires. Le radon est un émetteur de rayons α, hautement énergétique, capable de provoquer de graves lésions de l'ADN de cellules de l'épithélium respiratoire. L'exposition au radon n'est plus aujourd'hui le seul problème des mineurs mais peut aussi toucher les particuliers au sein même de leur habitation. Une étude aux États-Unis a montré que l'exposition au radon serait la deuxième cause de cancer bronchique après le tabagisme (étude Field, 2001).

3.3.3. La pollution atmosphérique [1, 2]

Il a été démontré que le taux de cancer bronchique est plus élevé en milieu urbain, les risques étant augmentés de 50%. Les HAP résultant des combustions de fuels fossiles pour le chauffage ou le transport pourraient être en cause. La responsabilité de l'apparition de cancer bronchique pourrait aussi être due à la présence d'usines dégageant des fumées toxiques. La pollution de l'air serait impliquée dans 6 à 11% des décès par cancer du poumon chez les plus de 30 ans, d'autant que sa combinaison au tabagisme accroît la probabilité de développer un cancer.

3.3.4. Les prédispositions génétiques [1, 2]

Bien que les principaux facteurs influençant l'apparition de cancer bronchopulmonaire soient environnementaux, il existe une susceptibilité individuelle aux produits cancérigènes. En effet, une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque de survenue d'un cancer bronchique. Les causes de ces différences individuelles ne sont pas encore bien déterminées, mais plusieurs hypothèses sont avancées concernant les différences dans la capacité de métaboliser les cancérigènes, les capacités de réparation de l'ADN, mais aussi l'apoptose ou l'expression des différents gènes impliqués dans la transduction du signal à partir des récepteurs membranaires.

4. SYMPTOMES [2, 43, 44]

C'est entre 40 et 75 ans (moyenne 60 ans) que la maladie est le plus souvent découverte. Divers signes cliniques peuvent être évocateurs comme :

- Une toux tenace, quinteuse, ne passant pas malgré les traitements habituels
- Des infections bronchopulmonaires à répétition dans le même territoire
- Des douleurs thoraciques résistant aux traitements habituels (pouvant être dues à l'envahissement direct par la tumeur cancéreuse), susceptibles d'irradier vers l'épaule et parfois même vers l'abdomen
- Une dyspnée
- Une dysphonie
- Une difficulté à s'alimenter
- Une dysphagie
- Une perte de poids
- Une expectoration en quantité importante, entraînant une hypoxémie appelée également anoxémie (diminution de la quantité d'oxygène contenue dans le sang)
- Une asthénie
- Une hémoptysie
- Une hyperthermie
- Une pleurésie
- Un syndrome de Pancoast Tobias, douleur violente dans l'épaule et le bras, lorsqu'il s'agit d'une tumeur apicale
- Un syndrome de Claude Bernard-Horner, paralysie du muscle dilatateur de la pupille et rétrécissement de l'espace entre les deux paupières

- Une énophtalmie (l'œil est positionné dans l'orbite plus profondément que la normale)
- Une adénopathie axillaire, avec douleurs osseuses
- Une hépatomégalie
- Une tumeur cérébrale
- Un syndrome cave supérieur du à un envahissement par les cellules cancéreuses de tout l'ensemble de la région, pouvant se traduire par l'obstruction de vaisseaux
- Des troubles du rythme cardiaque dus à une insuffisance de fonctionnement du cœur
- Une obstruction des vaisseaux lymphatiques empêchant l'écoulement de la lymphe, avec épanchement au niveau des plèvres pulmonaires
- Le syndrome paranéoplasique

Le syndrome paranéoplasique est un ensemble de signes qui accompagne parfois une tumeur maligne sans pour autant posséder de relations directes (anatomiques) avec elle. Le syndrome disparaît si le cancer en cause est traité, et il réapparaît en présence d'une récidive du cancer lui-même ou de ses métastases.

En ce qui concerne le cancer bronchopulmonaire, le syndrome paranéoplasique prend en particulier les formes suivantes :

1. Le syndrome de Pierre Marie, qui consiste en une augmentation de volume des articulations des os, des mains et des pieds s'associant avec la maladie pulmonaire. Habituellement, elle est accompagnée de douleurs et parfois de ce que l'on appelle un hippocratisme digital, c'est-à-dire une hypertrophie des phalanges et des ongles. Les doigts ressemblent à des baguettes de tambour.

La radiographie montre une déminéralisation osseuse, et l'hypertrophie peut atteindre toute la main. Elle peut également atteindre le poignet, le pied, le thorax, les clavicules et les omoplates. Des douleurs aux articulations sont également présentes, accompagnées d'une augmentation de volume de celles-ci mais contenant un liquide synovial non inflammatoire. Quand ces déformations atteignent un stade important, elles entraînent un trouble fonctionnel majeur.

2. Le syndrome de Schwartz-Bartter, qui se rencontre essentiellement dans les cancers à petites cellules et consiste en une sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques. Il entraîne une rétention d'eau et une hyponatrémie.

Un grand nombre de ces symptômes n'est pas spécifique au cancer du poumon et est trop souvent négligé parce qu'attribué au tabac ou à une bronchite chronique.

5. DIAGNOSTIC [2, 4, 33, 41, 42]

Plus de 80% des cancers broncho-pulmonaires ne peuvent pas être opérés à cause d'un diagnostic trop tardif. Pourtant, certains signes devraient attirer l'attention, même s'ils sont communs à des affections pulmonaires bénignes : toux tenace, crachats sanglants, respiration sifflante, souffle court, perte de poids, douleur thoracique... Plus tôt le cancer sera détecté, plus la « marge de manœuvre » sera grande. Un bilan complet est nécessaire pour préciser le type et le stade d'avancement du cancer et pouvoir déterminer en toute connaissance de cause la stratégie thérapeutique à adopter.

Le bilan nécessite de pratiquer en premier lieu une radiographie pulmonaire (face et profil). Elle repère parfois une image anormale et évoque sa nature tumorale, mais le diagnostic de cancer sera affirmé après prélèvements. Cependant, la radiographie thoracique est normale dans 5% des cas. C'est l'endoscopie bronchique sous anesthésie locale qui constitue l'examen de base, dans 90% des cas, pour le diagnostic du cancer. Elle permet le prélèvement de bronchiques (biopsie), dont l'analyse histologique permet d'affirmer la présence du cancer. Certaines tumeurs périphériques sont inaccessibles à la fibroscopie, et pourront être biopsiées par ponction transpariétale pulmonaire dirigée par scanner. Une fois le cancer bronchique affirmé, on pratique un bilan d'extension afin de savoir si d'autres organes sont atteints. Les organes les plus souvent touchés sont le foie (33 à 40%), les glandes surrénales (18 à 38%), le cerveau (15 à 43%), les os (19 à 33%).

Un scanner thoracique et abdominal permettra donc de compléter le bilan en visualisant la totalité du thorax et de l'abdomen, en particulier le foie et les glandes surrénales. L'extension locale thoracique et ganglionnaire au niveau du médiastin sera évaluée lors de ce scanner. L'étude du foie peut aussi être réalisée par une échographie. Une masse surrénalienne ou hépatique isolée devra parfois être ponctionnée pour affirmer le diagnostic. La médiastinoscopie (exploration visuelle du médiastin au moyen d'un endoscope) peut être nécessaire pour explorer les ganglions du médiastin. Un autre examen, la tomographie à émission de positrons (TEP), peut être utile dans ce cadre. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) de principe n'est habituellement pas indiquée dans le bilan initial locorégional. La scintigraphie osseuse n'est pratiquée que s'il y a douleurs, pour rechercher des métastases osseuses. La réalisation d'un scanner ou d'une IRM cérébrale dépend

du type de tumeur, des symptômes et de la stratégie thérapeutique envisagée. Une fois le bilan d'extension terminé, on peut décider d'un traitement**.**

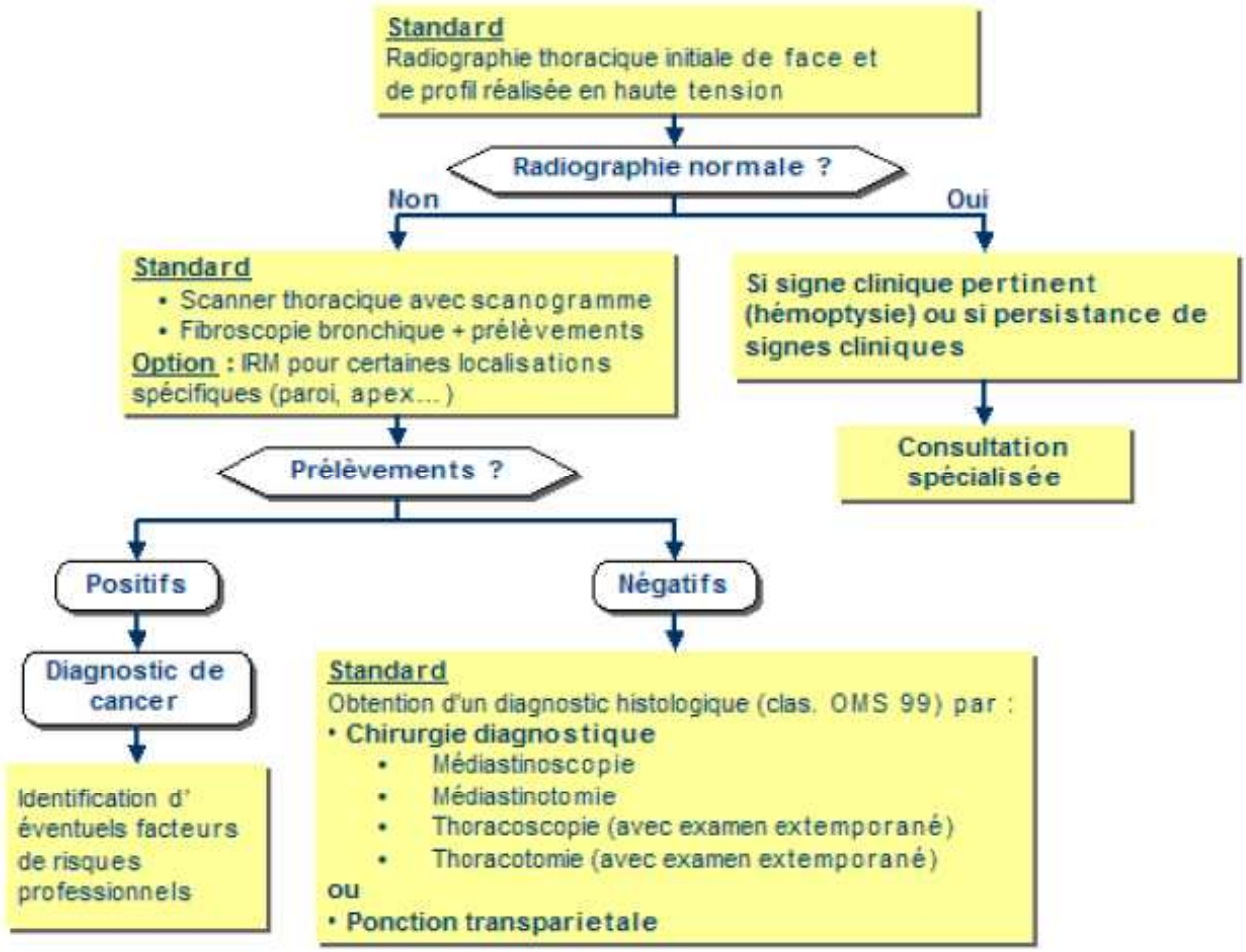


Figure 3 : Suspicion d'un cancer bronchique

Source: http://www.oncolor.org/ consulté en août 2008

6. LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE NON A PETITES CELLULES (CBNPC) [1, 2, 33]

Cette distinction, « Non à Petites Cellules » ou « à Petites Cellules » est rendue nécessaire car les deux types de cancer ont des caractéristiques totalement différentes : origine, temps de doublement, fréquence des métastases, sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Ainsi, les cancers bronchiques non à petites cellules ont une origine malpighienne, un temps de doublement plus lent de l'ordre de quelque mois, sont peu sensibles aux cytotoxiques, le traitement curatif reposant sur la chirurgie. On distingue trois grands groupes de CBNPC :

- les carcinomes épidermoïdes : 40%
- les adénocarcinomes : 40%
- les carcinomes à grandes cellules : 20%

Parmi les CBNPC, les sous-types histologiques les plus fréquemment rencontrés chez l'homme sont les carcinomes épidermoïdes, alors que chez les femmes, les adénocarcinomes prédominent. Globalement, il semble que l'incidence relative des adénocarcinomes soit en augmentation. Les taux de survie sont médiocres (58 % de décès dans l'année qui suit le diagnostic), ils sont en moyenne de 10% à 5 ans en Europe. En fonction du stade, les CBNPC peuvent être traités par chirurgie, par radiothérapie ou par chimiothérapie, ou par une combinaison de ces modalités thérapeutiques.

6.1 Les carcinomes épidermoïdes [1, 2, 33]

Les carcinomes épidermoïdes sont des tumeurs épithéliales malignes, avec différenciation malpighienne, qui se présentent sous la forme d'une élaboration de kératine et/ou de ponts d'union intercellulaire. Elles se localisent préférentiellement dans une bronche lobaire ou segmentaire et se présentent sous la forme d'une tumeur végétante en « chou-fleur », obstruant plus ou moins la lumière bronchique. En même temps que la tumeur progresse dans la lumière bronchique, elle envahit la sous-muqueuse et le tissu péri-bronchique. Lorsque la tumeur est périphérique, une nécrose centrale est habituelle; lorsque la tumeur est proximale, il s'associe une pneumonie obstructive.

L'ultra structure des formes bien différenciées comporte des cellules à cytoplasme abondant avec un réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi et des mitochondries peu importantes mais des ribosomes et des filaments intermédiaires abondants. Ces derniers s'agrègent volontiers pour former des desmosomes. En immunohistochimie, le marquage pour les cytokératines de haut poids moléculaire et pour l'Epidermal Growth Factor (EGF) est fréquemment positif.

6.2 L'adénocarcinome bronchique [1, 2, 33]

L'adénocarcinome est divisé en 4 sous-groupes histologiques : acinaire, papillaire, bronchiolo-alvéolaire et carcinome solide avec formation de mucus. La signification clinique de cette subdivision est très discutée à l'exception de la forme diffuse de l'épithélioma bronchio-alvéolaire. L'adénocarcinome se localise en périphérie dans

les régions sous-pleurales. Il est habituellement bien limité, bien qu'il puisse exister des aspects spiculés, irréguliers. Lorsqu'il s'agit d'un broncho-alvéolaire, il n'y a pas de destruction de l'architecture alvéolaire et les alvéoles sont littéralement tapissées par les cellules cancéreuses ; radiologiquement, l'image est alors celle d'une pneumonie. L'adénocarcinome montre une différenciation glandulaire de degré variable, pouvant ou non former des papilles. En microscopie électronique, l'aspect varie selon le degré et le type de différenciation. Les cellules sont columnaires ou cuboïdales avec des microvillosités de surface, un réticulum endoplasmique, un appareil de golgi relativement abondant et des granules sécrétoires. En immuno-histochimie, le marquage pour l'antigène carcino-embryonnaires (ACE) est très fréquent, de même que pour les cytokératines de bas poids moléculaires.

6.3 L'épithélioma bronchique à grandes cellules [1, 2, 33]

L'épithélioma bronchique à grandes cellules concerne essentiellement un diagnostic d'exclusion et s'applique aux tumeurs qui n'ont pas l'aspect d'un cancer bronchique à petites cellules et qui n'ont ni différenciation épidermoïde, ni différenciation glandulaire. La proportion d'épithélioma à grandes cellules varie donc largement selon le degré de sophistication des colorations et des techniques anatomo-pathologiques et selon la quantité de tissu disponible pour le diagnostic. Il s'agit en général de tumeurs périphériques volumineuses. Histologiquement, les tumeurs consistent en des nappes de cellules contenant un cytoplasme éosinophile abondant.

On utilise la classification TNM pour préciser l'évolution du cancer bronchique.

Classification TNM (UICC 1997)

Tableau 3 : Tumeurs primitives (T)

TX	Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions bronchiques mais non visible aux examens radiologiques ou en fibroscopie.
T0	Absence de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur < ou = à 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans invasion proximale à une bronche lobaire (les rares tumeurs d'extension superficielle restant limitées à la paroi bronchique, qui peuvent s'étendre par contiguïté à la bronche souche sont, quelle que soit leur taille, classées T1).
T2	Tumeur présentant une des caractéristiques suivantes de taille ou d'extension : ▪ > 3 cm dans sa plus grande dimension, ▪ envahit la bronche souche, > ou = à 2 cm en distal de la carène, ▪ envahit la plèvre viscérale, ▪ associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive étendue, à la région hilaire mais ne concernant pas le poumon complet.
T3	Tumeur, quelle que soit sa taille : ▪ qui envahit directement des structures suivantes : la paroi thoracique (tumeurs apicales incluses), le diaphragme, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, ▪ ou située à moins de 2 cm de la carène mais sans l'envahir, ▪ ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive d'un poumon.
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille : • qui envahit une des structures suivantes : le médiastin, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, un corps vertébral, la carène, • ou associée à un épanchement pleural ou péricardique malin, ou à un ou plusieurs nodules dans le même lobe.

Tableau 4 : Adénopathie régionale (N)

NX	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées.
N0	Absence de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Métastases aux ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, ganglions intrapulmonaires envahis par extension directe de la tumeur primitive.
N2	Métastase (s) aux ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaux.
N3	Métastases à un ou plusieurs ganglions suivants : médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou supraclaviculaires homo ou controlatéraux.

Tableau 5 : Métastase à distance (M)

MX	La présence de métastase à distance ne peut être évaluée.
M0	Absence de métastase à distance.
M1	Présence de métastase (s) à distance (la présence d'un ou plusieurs nodules dans un autre lobe que la tumeur primitive, homolatéral à celle-ci, est classée M1).

Tableau 6 : Stades (AJC 1997)

0	Carcinome in situ
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
IIIB	T4, quel que soit le N, M0
	quel que soit le T, N3 M0
IV	Quels que soient le T et le N, M1

Source : http://www.oncolor.org/ consulté en août 2008.

7. CARCINOME PULMONAIRE A PETITES CELLULES (CBPC) [1, 2, 33]

Contrairement aux CBNPC, les CBPC constituent une entité quasi-homogène. Les CBPC se localisent généralement près des voies proximales. La tumeur est mal limitée et s'étend dans la sous-muqueuse et les tissus de connection. L'extension endobronchique est ici beaucoup plus rare et lorsqu'il existe une obstruction bronchique, elle est généralement due à une compression extrinsèque. L'invasion des vaisseaux et des voies lymphatiques est très précoce et les relais ganglionnaires médiastinaux et hilaires sont inévitablement envahis. Il existe deux sous-types de CBPC. Le sous-type oat-cell est fait de cellules uniformes mesurant 1 à 1,5 fois la taille d'un lymphocyte. Le cytoplasme est quasi absent. Les noyaux sont hyperchromatiques, contenant une chromatine fine et dispersée et de petits nucléoles. Le sous-type intermédiaire est fait de cellules plus grandes, rondes ou polygonales, contenant un cytoplasme un peu plus absorbant. Les noyaux sont moins hyperchromatiques. Les cellules de ces deux sous-types sont arrangées en ruban ou en rosettes. Ces tumeurs sont volontiers très nécrotiques. Parfois, il existe deux composantes, l'une correspondant à un cancer bronchique à petites cellules typiques, l'autre à un cancer épidermoïde ou à un adénocarcinome. Il s'agit alors de la variante composite. En microscopie électronique, la présence de granules neurosécrétoires est très évocatrice du diagnostic de carcinome bronchique à petites cellules. En immuno-histochimie, un marquage positif pour de nombreux peptides et hormones (ACTH, somatostatine, ßHCG, prolactine, bombésine, Neuron Specific Enolase (NSE) ...) est observé.

Les CBPC appartiennent à un ensemble de carcinomes à différenciation neuro-endocrine. Ils apparaissent comme des tumeurs très agressives, le plus souvent

découvertes à des stades métastatiques ; elles sont chimiosensibles, mais la rémission est plus fréquemment de courte durée et le taux de survie à 30 mois est d'environ 5%.

8. TRAITEMENTS [1, 2, 33]

Il y a globalement trois armes thérapeutiques spécifiques pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Ces traitements peuvent être réalisés soit de manière isolée, soit de manière séquentielle ou combinée.

Le tabac étant la première cause de cancer pulmonaire, l'arrêt de celui-ci est impératif.

8.1 La chirurgie [1, 2,4, 33]

Chaque fois que possible, une intervention sera réalisée. La chirurgie est le traitement de référence des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Celle-ci n'est malheureusement possible que dans moins de 25% des cas. L'intervention n'est envisageable que dans les stades I, II et certains stades IIIA. Dans ces cas, un bilan d'opérabilité générale est réalisé, comportant des E.F.R (Exploration Fonctionnelle Respiratoire) et une scintigraphie pulmonaire de perfusion (dont les résultats couplés permettront de prédire la capacité vitale et le Volume Expiré Maximal en une Seconde (VEMS) postopératoire), un examen cardio-vasculaire approfondi, notamment au-delà de 60 ans, avec, entre autres, la

réalisation d'un écho flow carotidien. Enfin, les fonctions rénales et hépatiques seront vérifiées. L'âge limite pour une intervention est généralement fixé à 75 ans, mais cette limite n'a rien d'absolu, l'âge physiologique étant plus important. Une chimiothérapie préopératoire est de plus en plus fréquemment réalisée. Selon les cas, une lobectomie, une bi-lobectomie (ablation d'un ou plusieurs lobes pulmonaires), une pneumonectomie (ablation d'un poumon entier) sera réalisée. En cas de nécessité, l'exérèse peut être élargie, dans une certaine mesure, à la paroi ou au péricarde. Dans tous les cas, la chirurgie doit comprendre un curage ganglionnaire. La chirurgie ne doit être envisagée que dans le but curateur, d'où une extrême rigueur dans les indications. Les complications sont importantes (VEMS -20% dans les lobectomies, -50% dans les pneumonectomies), voire fatales (1 à 3% dans les lobectomies ; 5 à 8% dans les pneumonectomies chez les patients de plus de 70 ans). En fait, seul un patient sur quatre sera opéré. Quand le patient est inopérable, une radiothérapie et/ou une chimiothérapie peuvent être proposées.

8.2 La radiothérapie [1, 2, 4, 33]

Lorsque ces stades précoces ne peuvent faire l'objet d'une chirurgie pour des raisons de contre-indication médicale ou de refus, on propose au patient une irradiation médiastino-tumorale, lorsque le volume à irradier le permet. Les stades IIIA inopérables et les stades IIIB font généralement l'objet d'une radiothérapie médiastino-tumorale. La dose administrée doit être au moins égale à 60 Gray (Gy) en cas de lésions macroscopiques (sur la tumeur et les adénopathies) et de 45 Gy sur le médiastin supérieur et moyen. Elle se fait classiquement en une séance de 2

Gy par jour, cinq jours par semaine pendant 6 semaines (soit 30 séances sur 6 semaines). Appliquée aux malades inopérables, non métastasés d'emblée, elle ne donne qu'une survie d'environ 5% à 5 ans. Les nouvelles techniques permettent une irradiation respectant davantage les tissus sains avoisinants et peuvent ainsi faire appel, après dosimétrie très précise « conformationnelle », à plusieurs portes d'entrée du rayonnement, et ce d'autant plus que le volume sera complexe. De ce fait, les doses délivrées à la tumeur peuvent être portées à plus de 70Gy.

Cependant, la radiothérapie est à l'origine de toxicités spécifiques avec essentiellement une dysphagie survenant généralement à partir de la 3ème semaine d'irradiation. On peut également voir se développer une pneumonie radique de façon aiguë mais plus fréquemment de façon retardée à partir du 2ème mois après l'irradiation.

8.3 La chimiothérapie [1, 2, 4, 33]

La chimiothérapie, associée ou non à la radiothérapie, constitue le principal traitement des CBPC. Celle-ci comporte du cis-platine associé à un alcaloïde de la pervenche (vinorelbine) ou du carboplatine associé à du paclitaxel ou de l'étoposide. La chimiothérapie est administrée soit avant la radiothérapie (2 ou 3 cycles espacés de 28 jours) ou concomitamment à la radiothérapie. Dans ce dernier cas, la toxicité, notamment digestive, est majorée. Certains stades IIIA, jugés inopérables dans un premier temps, sont traités par chimiothérapie première suivie d'une réévaluation. Un certain nombre de patients est ainsi rendu opérable, mais des études randomisées doivent être réalisées pour confirmer le bien fondé de cette attitude, dont la faisabilité

est maintenant prouvée. Les stades IV font l'objet d'une chimiothérapie lorsque l'index d'activité le permet. Cette chimiothérapie est généralement à base de sels de platine associés à la vinorelbine, la gemcitabine ou encore à du paclitaxel. Les taux de réponse s'établissent autour de 30% à 35% seulement, mais il existe un bénéfice indéniable, bien que modeste sur la survie.

Par ailleurs, des traitements locaux réalisés sous endoscopie bronchique (laser, cryothérapie, thermocoagulation, curiethérapie-radiothérapie endo-bronchique) sont appliqués dans certains cas. Enfin, d'autres traitements, tels que la thérapie génique ou de nouvelles molécules anticancéreuses, sont à l'étude.

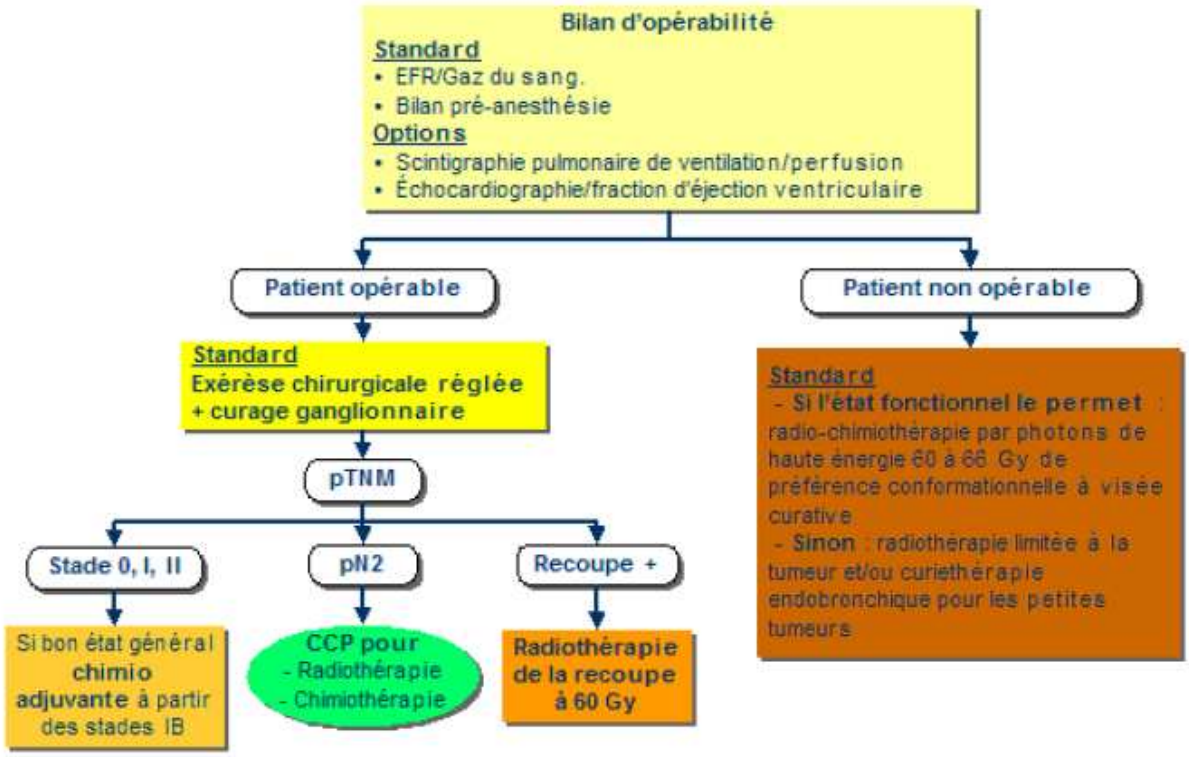


Figure 4a : Traitement référentiel du stade 0, I, II dans le CBNPC

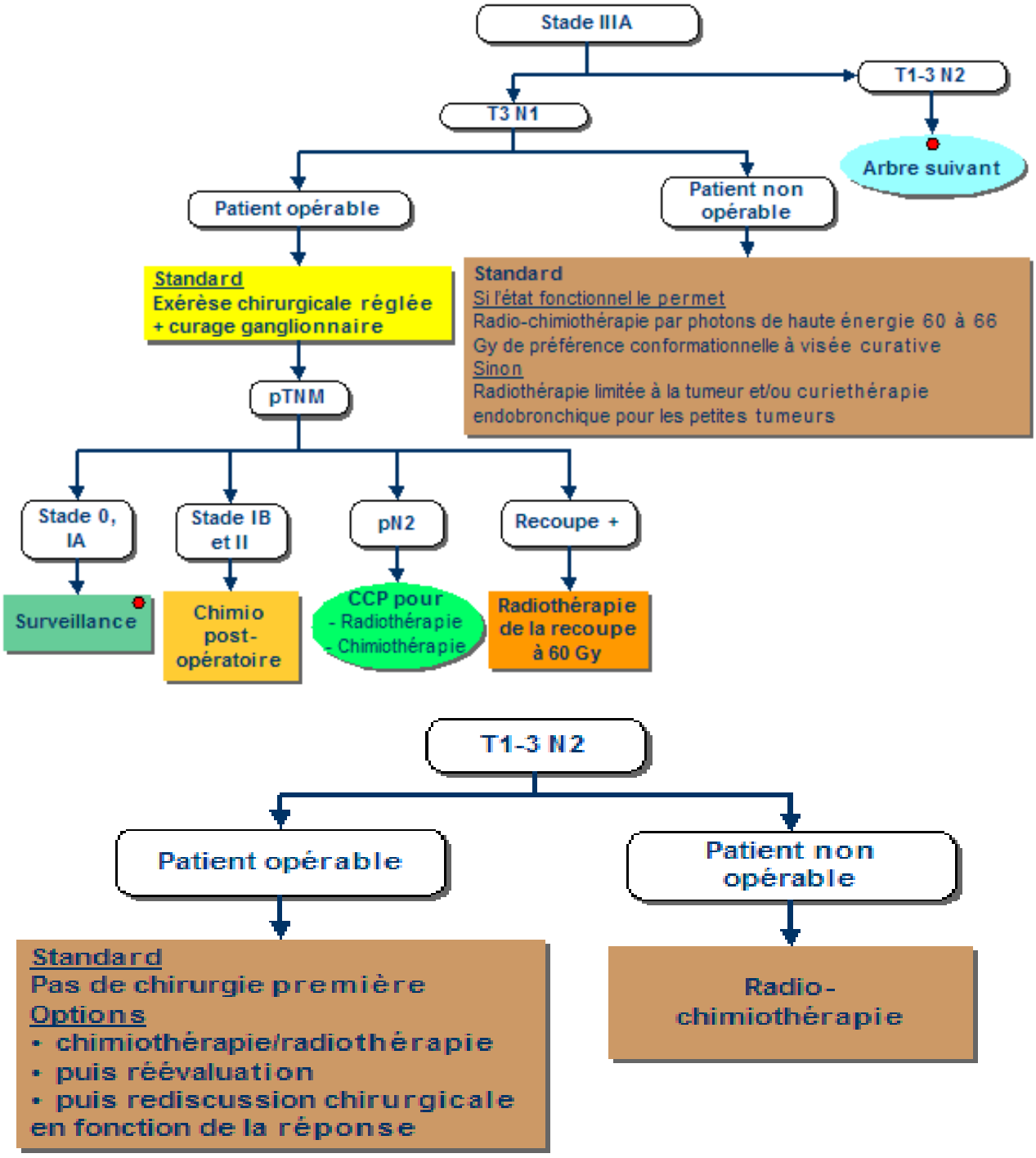


Figure 4b: Traitement référentiel du stade IIIA dans le CBNPC

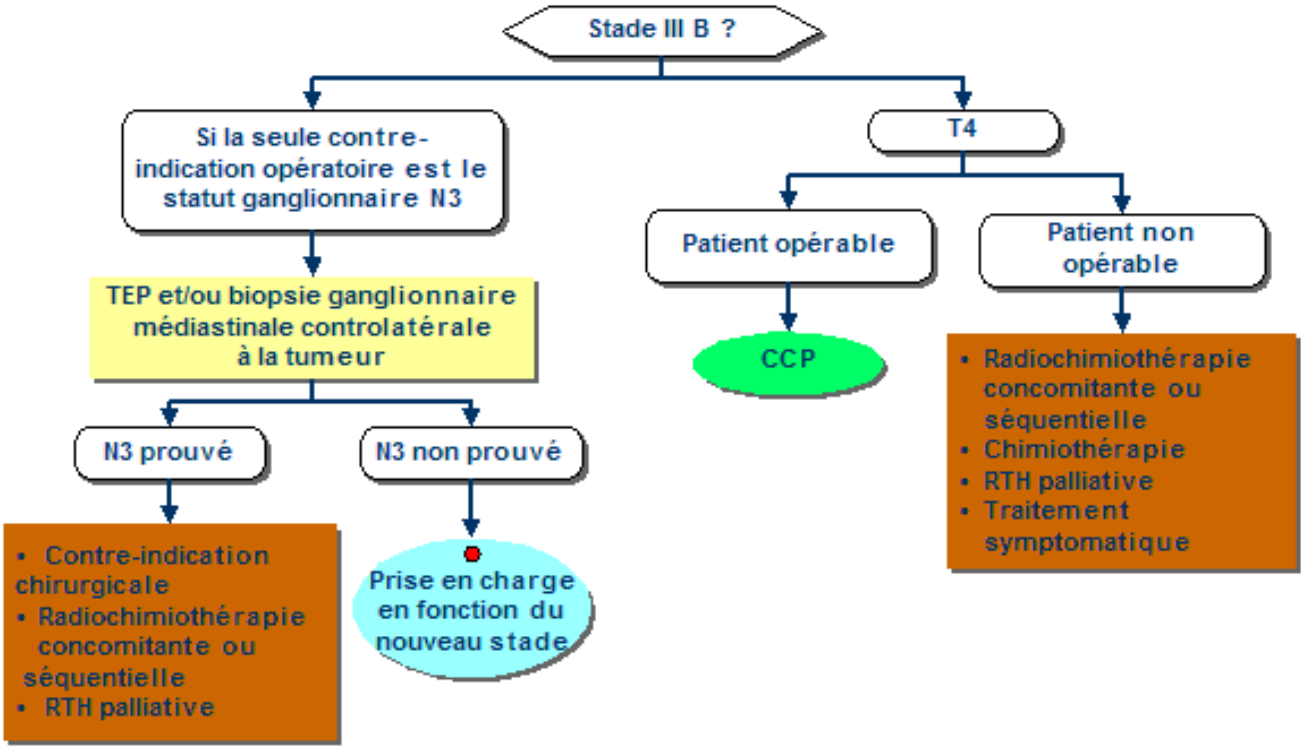


Figure4c : Traitement référentiel du stade IIIB dans le CBNPC

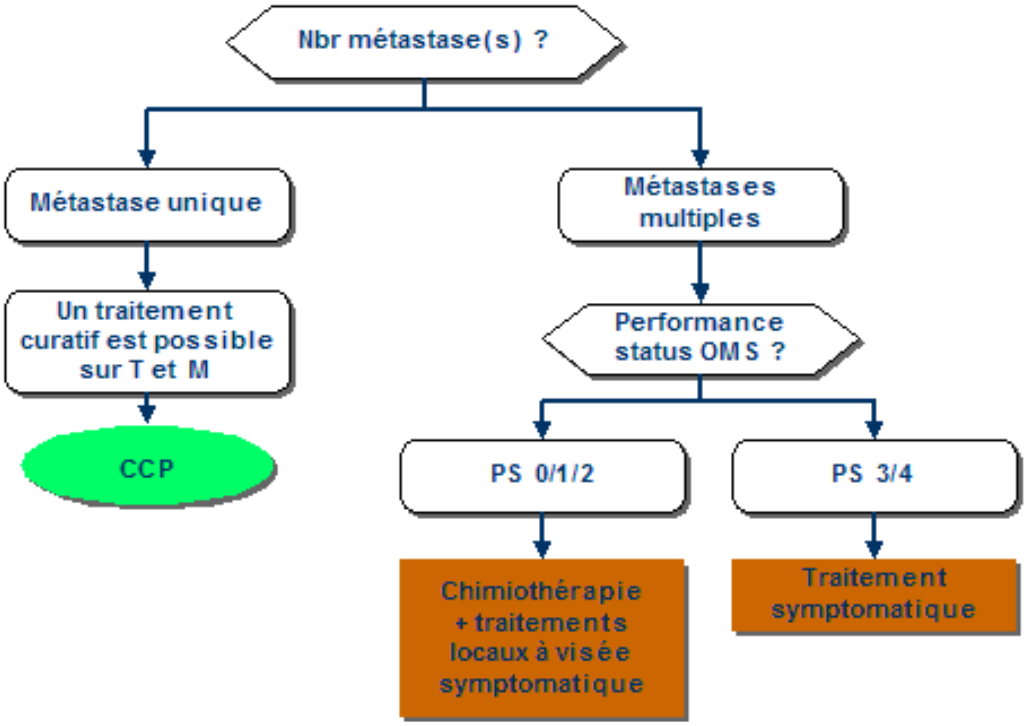


Figure 4d : Traitement référentiel du stade IV dans le CBNPC

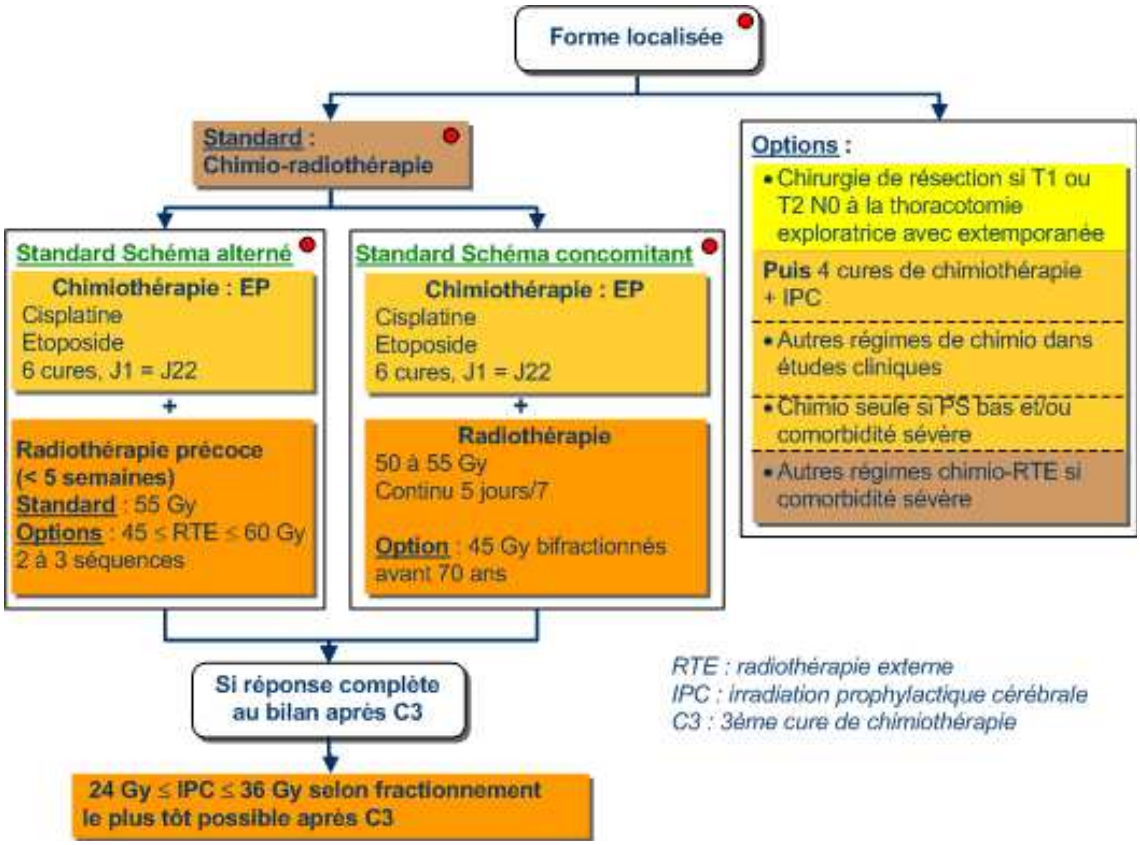


Figure 5a : Traitement référentiel des formes localisées de CBPC

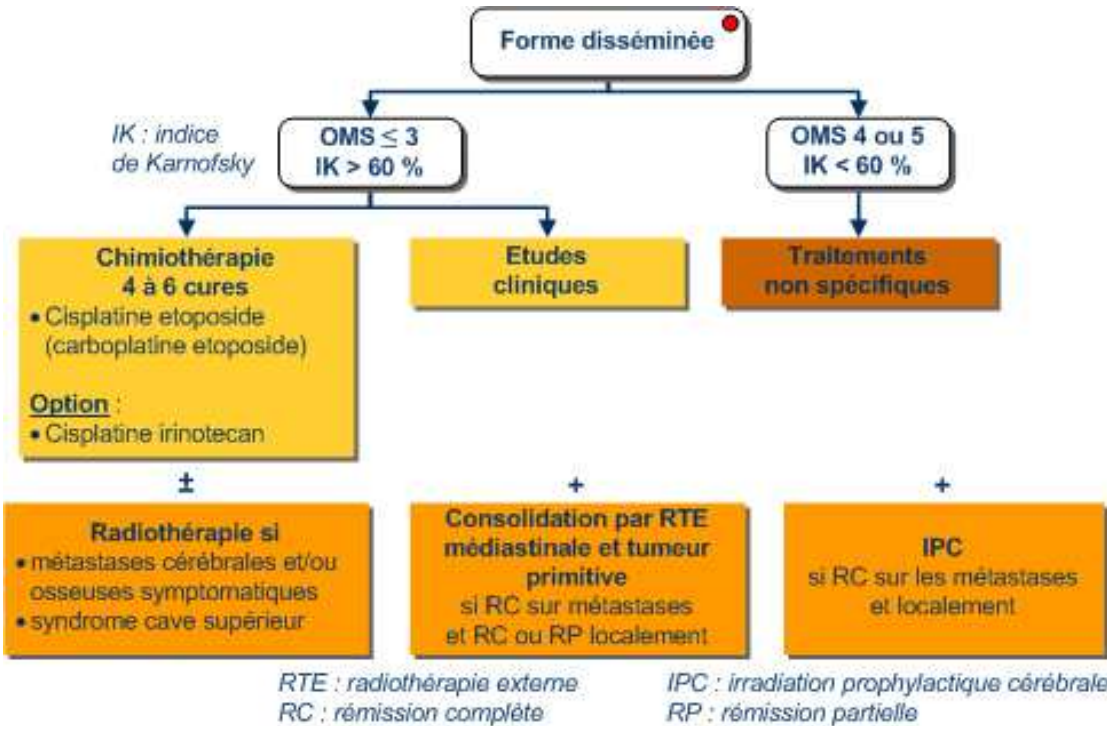


Figure 5b : Traitement référentiel des formes disséminées de CBPC

Source : http://www.oncolor.org/ consulté en aout 2008

8.4 Les résultats du traitement [1, 2, 4]

Dans le cancer bronchique non à petites cellules, les résultats sont très conditionnés par la résécabilité, donc l'extension de la maladie. Dans le cancer bronchique à petites cellules, la médiane de survie des formes limitées à l'hémithorax est de 16 à 20 mois avec plus de 30% de survivants à 2 ans et 6 à 10% de survivants à 5 ans. La médiane de survie des patients avant une forme disséminée au-delà de l'hémithorax (stade IV) est de 8 à 12 mois avec virtuellement aucun survivant au-delà de 30 mois.

9. LA THERAPIE CIBLEE [2, 6, 22, 34,38]

Malgré les progrès observés au cours de ces vingt dernières années dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, en particulier avec la chimiothérapie à base de sels de platine, les bénéfices en termes de survie dans les formes avancées restent modestes et semblent avoir atteint un plateau. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus de transformation néoplasique a permis l'avènement de nouvelles molécules ciblant spécifiquement une étape de l'oncogenèse. Le but de ces traitements est d'assurer une meilleure sélectivité thérapeutique et d'atténuer les effets toxiques des thérapeutiques moins sélectives comme la chimiothérapie.

La cellule tumorale est une cellule qui a acquis six propriétés élémentaires : l'autosuffisance vis-à-vis des signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux antiprolifératifs, la résistance à l'apoptose, le potentiel réplicatif illimité, la capacité

d'angiogenèse et le phénotype invasif et métastasant. Les thérapeutiques moléculaires ciblées peuvent agir sur différents médiateurs moléculaires impliqués dans l'acquisition de ces propriétés. Une approche donc plus rationnelle, plus spécifique dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients, de diminuer le nombre et la durée des hospitalisations et surtout d'augmenter la survie reliée au cancer.

Ce domaine en pleine évolution permet d'agir sur trois étapes différentes de la division cellulaire :

- l'inhibition du signal de transduction cellulaire
- l'inhibition de l'angiogenèse
- la modulation de l'apoptose

9.1 Inhibition du signal de transduction cellulaire [2, 6, 22, 36]

Le signal de transduction correspond à l'ensemble du processus général par lequel les cellules perçoivent un changement dans leur environnement. Les principales étapes du signal de transduction sont la reconnaissance de signaux moléculaires à la surface de la cellule, la transmission du signal à travers le cytoplasme et le noyau, et la modulation de l'activité des gènes. La voie de transduction du signal cellulaire est primordiale pour le processus d'oncogenèse. Diverses thérapeutiques ciblées ont été développées afin d'inhiber le signal de prolifération cellulaire au cours des différentes étapes de la transduction.

De nombreux travaux ont été effectués à ce jour, essentiellement sur cinq signaux de la transduction :

- les récepteurs HER
- l'étape de farnésylation
- la voie PI3K/PTEN/AKT/mTOR
- les Protéines Kinase C (PKC)
- les Cyclines Dépendant Kinase (CDK)

9.1.1 Les récepteurs HER [2, 3, 7, 8, 9, 11, 35]

Les récepteurs à tyrosine kinase regroupent 18 familles de récepteurs, avec 56 récepteurs connus à ce jour. La famille des HER ou ERB est une famille de récepteurs tyrosine kinase impliqués dans la transmission du signal de prolifération cellulaire. Elle comprend 4 membres : EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ou HER1 (ou c-erbB1), HER2 (ou c-erbB2), HER3 (ou c-erbB3), HER4 (ou c-erbB4). Ces récepteurs sont des glycoprotéines de 170 000 Daltons. Les 4 membres ont tous la même architecture moléculaire. Ils sont constitués de trois régions fonctionnelles :

- la portion extracellulaire ou domaine de liaison des divers ligands, une zone d'interaction entre les récepteurs
- un segment transmembranaire
- le pôle intracellulaire, qui est une zone enzymatique tyrosine kinase (TK)

Le HER reconnaît toute une variété de ligands, dont les deux principaux sont l'Epidermal Growth Factor (EGF) et le Transforming Growth Factor alpha (TGF-alpha). Ces ligands sont structurellement apparentés au domaine de liaison du récepteur. Lorsqu'un ligand se lie au récepteur, il envoie un signal d'activation vers la zone intracellulaire où se situe la zone enzymatique TK. Les tyrosines kinases sont des enzymes qui phosphorylent des résidus spécifiques. Elles sont présentes dans les cellules et jouent un rôle essentiel dans la voie de transduction des signaux. On en a, à ce jour, identifié environ 90, qui sont de deux types différents : récepteur transmembranaire ou récepteur non membranaire, c'est-à-dire cytoplasmique, ayant une activité enzymatique indépendante à l'intérieur de la cellule.

Le HER non activé existe à l'état monomérique. Lorsqu'un ligand se lie et active le récepteur, ce dernier subit un changement conformationnel pour former un dimère avec un autre récepteur de son environnement. Il peut y avoir alors homodimérisation, c'est-à-dire liaison avec un autre récepteur identique (par exemple HER1-HER1) ou hétérodimérisation, avec un autre type de récepteur (par exemple HER2-HER2). La dimérisation du récepteur déclenche l'autophosphorylation de la zone enzymatique intracellulaire. Les TK transfèrent alors des groupements phosphates de l'ATP à des résidus tyrosines environnants, et ces nouvelles tyrosines phosphorylées vont favoriser le recrutement et la phosphorylation de plusieurs autres substrats ou molécules cytoplasmiques impliquées dans les voies de signalisation associées au HER, dont les principales voies sont la voie de la Ras-Raf-MAP kinase (mitogen-activited protein kinase) et la voie de la PI3 kinase (phosphatidylinositol-3 kinase). Ces voies de signalisation conduisent à des fonctions spécifiques, ce qui se traduit dans le noyau par des programmes de transcription distincts, menant à des réponses cellulaires telles que division, migration, adhésion,

différenciation et apoptose. Une fois activé, le récepteur et son ligand subissent une endocytose dans la membrane cytoplasmique puis, c'est le cas du HER1, une dégradation par des enzymes lisosomales ou pour les autres récepteurs, un recyclage à la surface cellulaire. Il existe toute une hiérarchie dans les interactions entre les différents récepteurs, la formation des liaisons ligand-récepteurs et les interactions entre les voies de signalisation. De plus, le HER peut, par différents mécanismes d'activation intracellulaires, intégrer des signaux hétérologues tels que les hormones, les neurotransmetteurs, les lymphokines.

9.1.2 La farnésylation [2, 46]

Le gène RAS est un proto-oncogène dont la mutation est à l'origine de 30 à 60% des cancers humains. La farnésyl transférase est une enzyme capable d'ajouter par liaison covalente un groupe farnésyl à une centaine de molécules, dont la protéine RAS. Après farnélysation, RAS peut s'ancrer à la membrane cellulaire et activer des signaux de prolifération cellulaire ou de résistance à l'apoptose. Une mutation sur le gène RAS entraîne l'expression d'une protéine constitutionellement active. Cette activation permanente de RAS a pour conséquence d'activer la voie des MAP kinases (protéines kinases activées par des mitogènes) qui stimule la prolifération cellulaire.

Plusieurs molécules sont à l'essai pour bloquer cette étape de farnélysation et ainsi, l'invasion des cellules cancéreuses.

9.1.3 La voie PI3K/PTEN/AKT/mTOR [2, 45, 46]

La transmission du signal à l'intérieur des cellules fait appel à de nombreuses molécules agissant en cascade. Un des messagers est une enzyme appelée la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) qui possède une activité oncogénique. La PI3K joue un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération de la survie cellulaire et est fréquemment dérégulée dans les cellules tumorales. Son principal effecteur est la kinase AKT qui existe sous trois isoformes.

L'activité oncogènique du PI3K est contrebalancée par une enzyme, la PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome TEN). Les mutations ou la perte d'expression de PTEN ont été impliquées dans un grand nombre de cancers.

La protéine mTOR (mammalian Target of Rapamycin) est une sérine-thréonine kinase sous-jacente à PI3K et AKT. Elle régule la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S et la croissance cellulaire en modifiant son statut énergétique. Les voies de signalisation RAS passent aussi par l'activation de l'unité catalytique p110 de PI3K par l'intermédiaire des mTOR. L'inhibition de cette voie est donc à étudier avec intérêt.

9.1.4 Les Protéines Kinase C [2]

La Protéine Kinase C (PKC)-alpha est une sérine-thréonine kinase cytoplasmique surexprimée dans les tumeurs et impliquée dans la transformation et la prolifération cellulaire. Son inhibition entraîne une action anti-tumorale dans des modèles de CBPNC in vitro et in vivo.

9.1.5 Les cyclines dépendantes kinases [2, 46]

Le cycle cellulaire se déroule sous l'influence de facteurs protéiques (les cyclines) et d'enzymes (les kinases dépendant de cyclines). Les cyclines sont des protéines qui contrôlent le cycle cellulaire. Mais la plupart du temps, elles se trouvent sous forme inactive. Pour être actives, les kinases doivent être associées à un autre type de protéines : les sérines thréonine kinases, les cyclines dépendant kinases (CDK). C'est le complexe cycline/CDK qui décide si la cellule réussit ou échoue à travers les différents contrôles cellulaires (check points). Les cyclines sont des protéines qui participent au déclenchement, à la progression mais surtout à la régulation des phases du cycle cellulaire. Les cyclines sont accumulées ou dégradées au cours des différentes phases du cycle cellulaire. Elles sont fréquemment sous-exprimées dans les cellules cancéreuses, diminuant la pression du check point, laissant passer quelques cellules malignes à travers celui-ci et permettant donc leur multiplication. Ces cyclines sont elles-mêmes sous le contrôle de protéines codées par des gènes suppresseurs de tumeur (comme la protéine P53) et des mutations de ces gènes sont à l'origine de problème de cancérisation.

9.2 Inhibition de l'angiogenèse [2, 4, 5, 10, 26, 30, 35, 37, 45]

À partir de 2-3 mm de diamètre (distance de diffusion passive), le développement d'une tumeur nécessite la formation de néo-vaisseaux. L'importance de l'angiogenèse dans le développement et la survie des cellules tumorales a été mise en évidence par les travaux de Folkman. La néo-angiogenèse est donc une étape clé pour le développement de toute tumeur, y compris dans ses stades les plus précoces, ce qui en fait une cible de choix dans la recherche actuelle. Les agents angiogéniques n'agissent pas directement sur les cellules tumorales mais sur une population cellulaire normale : les cellules endothéliales, cellules constitutives des vaisseaux sanguins. Ils n'éradiquent pas la tumeur mais contrôlent sa croissance. Ceci explique pourquoi ils doivent être utilisés comme adjuvants d'un médicament cytotoxique (chimiothérapie classique), ou en relais, pour stabiliser une maladie résiduelle minimale. Choisir l'angiogenèse comme cible thérapeutique présente de nombreux avantages :

- l'angiogenèse est un phénomène caractéristique de toutes les tumeurs solides. De ce fait, la mise au point de molécules efficaces peut théoriquement permettre une efficacité dans tous les types tumoraux
- les cellules de l'endothélium vasculaire ne présentent pas de résistances naturelles ou acquises aux agents pharmacologiques, contrairement aux cellules cancéreuses
- un effet thérapeutiques basé sur la pharmacologie et non sur une toxicité permet d'envisager une meilleure tolérance
- la possibilité de combiner les médicaments de chimiothérapie conventionnelle avec les agents anti-angiogenèse

Il existe un équilibre fragile entre facteur pro-angiogénique (VEGF et FGF, TGFα et β) et facteur anti-angiogénique (angiostatine, endostatine, thrombospondine et interféron α). La surexpression des facteurs pro-angiogéniques va entraîner un switch angiogénique permettant de passer de la phase dormante avasculaire à la phase vasculaire avec un potentiel métastasique grandissant. Chaque étape de la progression tumorale est dépendante de cet équilibre : l'intravasassion des cellules tumorales et l'angiogenèse secondaire (micrométastases dormantes et métastases symptomatiques) en dépendent. Un des facteurs de croissance majeurs pour la cellule endothéliale est le VEGF. Les VEGF sont produits par les cellules tumorales, sont libérés dans l'espace extracellulaire et se fixent sur l'endothélium péritumoral. Plusieurs facteurs déclenchent leur production :

- l'hypoxie tumorale
- l'activation d'oncogène ou des mutations de gènes suppresseurs
- les cytokines inflammatoires (IL-1alpha, IL-6)
- les facteurs de croissance (TGF-alpha, TGF-beta, PDGF, FGF…)

Deux approches thérapeutiques sont particulièrement développées : l'inhibition par anticorps monoclonal du VEGF (Vascular Endothélial Growth Factor) et par les inhibiteurs des tyrosines kinases des récepteurs au VEGF (VEGFR).

La fixation du VEGF sur son récepteur (VEGF) à la surface des cellules endothéliales entraîne une phosphorylation du site TK du récepteur et déclenche le processus angiogénique.

La surexpression de VEGF est corrélée à différents facteurs de pronostic négatif :

- augmentation de la taille de la tumeur primitive
- métastase à distance
- faible réponse à la chimiothérapie
- baisse de la survie globale

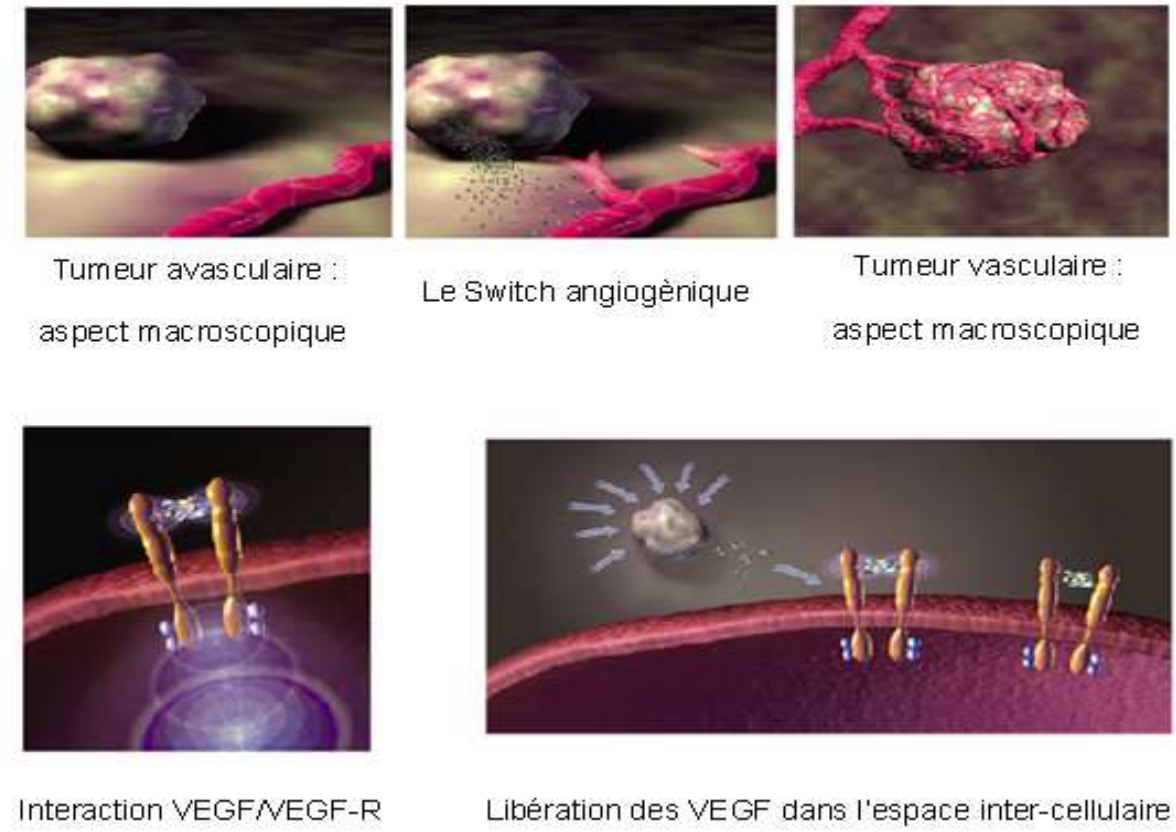


Figure 6 : le switch angiogènique

Source : Roche pharma® ; Anti-VEGF, pour agir directement sur la vascularisation tumoral

9.3 Modulation de l'apoptose [2, 45]

La cellule cancéreuse se caractérise par une altération fréquente du contrôle de la mort cellulaire programmée, notamment via l'altération ou la déficience de molécules de la voie apoptotique. La restauration de cette voie est donc une cible importante de la recherche anticancéreuse.

Une apoptose des cellules tumorales peut, en théorie, être obtenue en interférant avec les systèmes de transduction intracellulaires, la stimulation des récepteurs de mort cellulaires, la stimulation d'enzymes ou l'introduction de molécules pro-apoptotiques.

Les stratégies pro-apoptotiques peuvent utiliser les voies suivantes :

- la stimulation directe des facteurs pro-apoptotiques
- l'introduction de molécules anti-apoptotiques
- la restauration des fonctions de gènes anti-oncogènes

C'est donc une cible importante qui a été suivie par de nombreux laboratoires de recherche.

10. LES AVANCEES PROMETTEUSES

10.1 Inhibiteurs des récepteurs HER, les anti-tyrosines kinases
[2, 3, 7, 8, 9, 11, 19, 35]

10.1.1 HER et le cancer du poumon [2,3]

Une surexpression de l'EGFR (HER1) est retrouvée dans environ 70% des CBNPC (tableau 2). L'EGFR est à l'origine d'une cascade signalisatrice (Ras, Raf et les MAP kinases) grâce à l'auto-phosphorylation de son domaine intracellulaire. Il existe deux approches pour bloquer l'activation de ces récepteurs. D'une part, les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) qui sont des molécules orales bloquant le domaine tyrosine kinase des récepteurs, d'autre part, par les anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire de ces récepteurs.

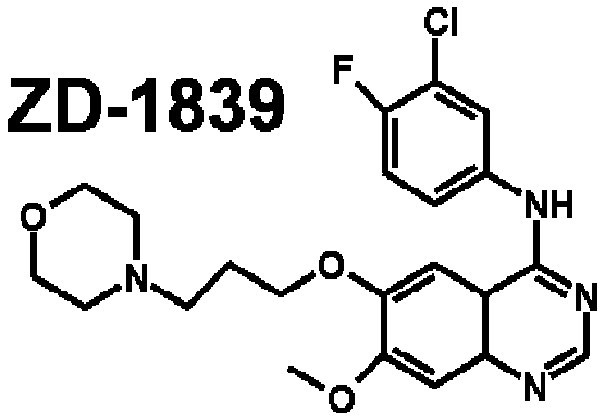
Tableau 7 : Principaux cancers surexprimant ou présentant des mutations pour le HER

CANCERS	***HER1***	***HER2***	***HER3***	***HER4***
SEIN	*14-91%*	*10-37%*	+	+
OVAIRE	*30-75%*	*20-32%*	+	+
REIN	*50-90%*	*24-40%*	+	-
POUMON (non à petites cellules)	*40-80%*	*3-56%*	+	+
POUMON (à petites cellules)	+	-	-	+
TËTE ET COU (épidermoïdes)	*30-75%*	*32-62%*	+	+
COLORECTAL	*25-77%*	*7%*	-	-
PANCREAS	*30-50%*	-	-	+
GLIOME	*40-50%*	-	-	-
VESSIE	*31-48%*	*7-36%*	-	-
OESOPHAGE	+	*13-73%*	-	-
ESTOMAC	+	*5-55%*	-	-
PROSTATE	+	+	+	+
MELANOME	+	+	+	+
THYROÏDE	+	-	+	+
ENDOMETRE	+	+	-	-
PEAU (épidermoïdes)	+	-	-	+
CERVICAL	+	-	-	-
SARCOMES	+	-	-	-
LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUE	-	-	-	+

Source : La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg
Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB,
Sylvie Dansereau, Danielle Ferron

10.1.2 Le gefitinib (Iressa®, ZD 1839) et le CPNPC [2, 3, 9, 11, 23, 26, 35, 38, 47]

Le gefitinib (Iressa®, ZD 1839) une anilinoquinazoline



Source : www.oncoprof.net/.../g11_at09.html. Consulté en novembre 2008

Le gefitinib (Iressa®) a reçu, le 23 novembre 2007, une autorisation temporaire d'utilisation par l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) en France. Il est utilisé en milieu hospitalier et délivré par la pharmacie à usage intérieur.

Deux études multicentriques, randomisées de phase II, IDEAL 1 (IRESSA® Dose Evaluation in Advanced Lung cancer) (tableau 3) et IDEAL 2, ont évalué la réponse à l'administration du gefitinib en monothérapie et en deuxième ou troisième intention chez des patients avec CBNPC avancé ou métastatique ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure à base de platine. Les objectifs étaient d'évaluer la réponse radiologique, l'innocuité et la toxicité ainsi que l'amélioration des

symptômes pour deux doses comparées de 250 mg et 500 mg. Aucune de ces études n'a démontré de réponse complète, et le taux des réponses partielles a été semblable, allant de 10 à 20% pour une durée moyenne de six à sept mois. Il n'y a pas eu de différence entre les doses quant au taux de réponse, au temps de progression ou à la survie moyenne. Les taux de réponse ont été semblables lorsque le gefitinib était utilisé en deuxième intention (17,9% des patients) ou en troisième intention (19,8% des patients). La dose de 500 mg a été associée à une incidence accrue des effets secondaires. Dans ces deux études, on a observé une amélioration des symptômes ainsi que de la qualité de vie pour 40% des patients, ceci survenant précocement pour les symptômes, en moyenne après huit à dix jours de traitement. On a observé un taux de survie à un an compris entre 25 et 35%. Les conclusions de ces études ont confirmé la place du gefitinib dans le traitement du CBPNC avancé en comparant son efficacité à celle du docetaxel. Dans l'étude IDEAL 2, on a observé que l'adénocarcinome s'est avéré être un facteur de pronostic positif, en démontrant une incidence de 3,5 fois plus avantageuse que toute autre forme de CBNPC.

D'autres études de phase II ont permis de reconnaître que certains sous-groupes, tels le sexe féminin, l'histologie du carcinome broncho-alvéolaire, l'origine asiatique et le fait de ne jamais avoir fumé, sont des facteurs associés à une meilleure réponse au traitement. Pour tenter de mettre en corrélation ces faits, on a par ailleurs identifié certaines mutations du gène HER1 qui rendent les récepteurs plus sensibles à l'activité inhibitrice du gefitinib.

Les études INTACT 1 et INTACT 2 (tableau 8) ont évalué l'utilisation du gefitinib en première intention. On a associé deux doses différentes de gefitinib, soit 250 mg et 500 mg en concomitance avec une chimiothérapie contenant un agent platine, pour

un maximum de six cycles. Les résultats ont été décevants. L'addition de gefitinib à la chimiothérapie n'a permis aucun impact ni sur le taux de réponse, ni sur la survie.

L'étude ISEL (gefitinib 250mg/j vs placebo) est une étude de phase III randomisée contre placebo menée chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu une ligne de chimiothérapie. Cette étude s'est révélée négative (médiane de survie : 5.6 vs 5.1 mois, p= 0.11), même sur l'analyse en sous-population des patients porteurs d'adénocarcinome.

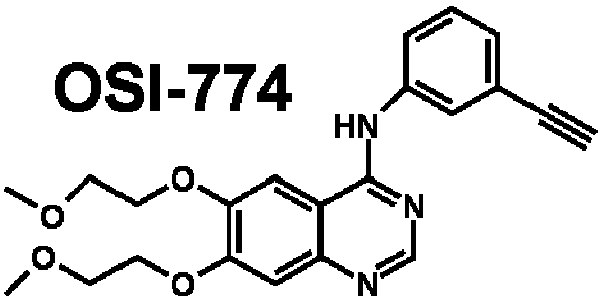
Une étude de phase III comparant gefitinib et un placebo comme seconde ligne de thérapie à montré une amélioration des symptômes, mais la survie à un an semble similaire à celle observée en phase II.

Récemment, une étude de phase II comparant le gefitinib à la vinorelbine en chimiothérapie sur des patients âgés atteints de CBNPC n'a pas montré de différence significative sur l'efficacité. On a cependant observé une meilleure tolérance au gefitinib.

Un autre aspect important de la pratique clinique est la maladie du poumon fatal intercitial (ILD), qui peut se déclencher avec gefitinib particulièrement chez les patients asiatiques. Une étude de cas imbriqués, récemment menée au Japon, a permis d'identifier des facteurs de risque pour les ILD : âge supérieur à 55 ans, ILD préexistant, mauvais état général.

10.1.3 L'erlotinib (Tarceva®, OSI-774) et le CPNPC [2, 3, 9, 20, 23, 45, 47]

L'erlotinib (Tarceva®) une anilinoquinazoline



Source : www.oncoprof.net/.../g11_at09.html. Consulté en novembre 2008

L'erlotinib (Tarceva®) a subi un rectificatif d'AMM en janvier 2008 concernant son utilisation dans le CBNPC. Ce médicament est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastasiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Lors d'une prescription d'erlotinib, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Son utilisation est hospitalière. L'erlotinib est disponible en pharmacie d'officine et en pharmacie à usage intérieur.

Les résultats des études de phase II utilisant l'erlotinib en monothérapie, en traitement de deuxième intention, ont démontré des taux de réponses tumorales de 10,2% à 25% avec stabilisation de la maladie pour 35,1% à 38,8% des cas et une survie médiane de 8,4 mois. Ce sont les résultats d'une étude canadienne de phase III, le BR.21 (tableau 8), qui ont retenu l'attention avec des données statistiquement significatives quant à la prolongation de la survie : 6,7 mois pour l'erlotinib, comparé

à 4,7 mois pour le placebo (p< 0,001). Cette étude regroupait 731 patients randomisés selon un rapport 2/1 et dont un peu plus de la moitié avait déjà reçu une chimiothérapie. On a comparé l'erlotinib administré à dose de 150 mg à un placebo en deuxième et troisième intention dans le traitement du CBNPC avancé. Les réponses tumorales ont été de 8,9% des patients ayant reçu l'erlotinib et de 0,9% des patients du groupe placebo, avec une durée médiane de la réponse de 7,9 mois. Les auteurs ont conclu que les résultats obtenus avec l'erlotinib administré en troisième intention se comparent favorablement à ceux obtenus avec le docetaxel utilisé en deuxième intention pour l'amélioration des symptômes et la survie, ainsi que pour le profil des effets secondaires. Cette étude a également permis d'identifier, tout comme pour le gefitinib, les mêmes sous-groupes associés à une meilleure réponse (femmes, adénocarcinome, asiatiques, non-fumeurs).

Cependant, avec la technique d'immunochimie, on n'a pas pu démontrer statistiquement que la surexpression du HER1 est une caractéristique reliée à une meilleure réponse ou à la survie. De même, les analyses nucléaires avec la technique de FISH (fluorescent in situ hybridization) n'ont démontré aucune preuve qu'un sous-groupe pouvait mieux répondre au traitement. On a aussi analysé la présence d'une mutation de gènes HER1 pouvant être associée à une augmentation de la réponse au traitement. Ici encore, et contrairement aux résultats obtenus avec le gefitinib, on n'a pas pu relier ce fait avec un avantage particulier sur la survie.

Les études TALENT et TRIBUTE (tableau 8) ont combiné l'erlontinib à la chimiothérapie (carboplatin et placlitaxel) en première intention de traitement chez des patients présentant un CBNPC avancé. L'objectif primaire pour les deux études était la survie. La méthodologie de ces études ressemble à celle utilisée pour les

études INTACT1 et INTACT 2. Aucune différence significative entre les groupes erlotinib et placebo n'a été démontrée quant à la survie globale et au temps avant progression.

Les résultats des associations erlotinib et chimiothérapie sont décevants. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) agiraient en phase G1 de la multiplication cellulaire et bloqueraient les cellules à ce stade. Les effets de la chimiothérapie consécutive à la phase G1 seraient donc bloqués.

La comparaison d'erlotinib seul avec placebo à montré une amélioration des symptômes (31% erlotinib vs 19% placebo) et une augmentation de la qualité de vie (35% vs 26%, $p< 0,001$).

L'erlotinib est maintenant reconnu et pris en charge en Belgique. L'étude FIELT est en cours en Belgique et au Luxembourg (phase II) pour l'utilisation de l'erlotinib en première intention dans le traitement des NSCLC.

Tableau 8 : Principales études avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans le CBNPC

Étude/Auteurs	Protocole / Doses	n	Intention	Taux de réponse globale (IC 95 %)	SSP IC 95 %	Survie globale
Fukuoka et coll.[38] IDEAL I 2003 phase II randomisée db insu multicentrique	Obj : Efficacité, innocuité, amélioration symptômes, qualité de vie G 250 mg vs G 500 mg	210	2e ou 3e	G 250 = 18,4 % G 500 = 19 %	250 = 2,7 mo 500 = 2,8 mo	G 250 = 7,6 mo G 500 = 8 mo
Kris et coll.[34] IDEAL II 2003 phase II randomisée db insu multicentrique	Obj : Idem IDEAL I G 250 mg vs G 500 mg	221	3e	G 250 = 11,8 % G 500 = 8,8 % (p = 0,51)	–	G 250 = 7 mo G 500 = 6 mo (p = 0,40)
Giaccone et coll.[31] INTACT I 2002 phase III randomisée db insu multicentrique	Obj : survie, SSP, symptômes Chimio + placebo Chimio + G 250 mg Chimio + G 500 mg	1093	1re	–	–	P = 11,1 mo G 250 = 9,9 mo G 500 = 9,9 mo
Johnson et coll.[31] INTACT II 2002 phase III randomisée db insu multicentrique	Obj : *Idem* INTACT I Chimio + placebo Chimio + G 250 mg Chimio + G 500 mg	1037	1re	–	–	P = 9,9 mo G 250 = 9,8 mo G 500 = 8,7 mo
Shepherd et coll.[39] BR.21 2005 phase III randomisée db insu multicentrique	Obj : survie, SSP, RG, durée réponse, effets secondaires, qualité de vie E 150 mg vs placebo	731	2e ou 3e	E = 8,9 % P = 0,9 % (p<0,001)	E = 2,2 mo P = 1,8 mo (p<0,001)	E = 6,7 mo P = 4,7 mo (p<0,001)
Gatzemeier et coll.[41] TALENT 2004 phase III randomisée multicentrique	Obj : survie, SSP, qualité de vie, toxicité Chimio x 6 + placebo Chimio x 6 + E 150mg	1172	1re	–	E = 167 jrs P = 179 jrs (p = ns)	E = 301 jrs P = 309 jrs (p = ns)
Herbst et coll.[42] TRIBUTE 2005 phase III randomisée multicentrique	Obj : survie, SSP Chimio x 6 + placebo Chimio x 6 + E 150mg	1079	1re	E = 21,5 % P = 19,3 % (p = 0,36)	E = 5,1 mo P = 4,9 mo (p = 0,36)	E = 10,6 mo P = 10,5 mo (p = 0,95)

Note :
SSP : survie sans progression, IC : intervalle de confiance à 95 %, db : double, ns : non significatif, Obj : objectif, G : gefitinib, P : placebo, G 250 : gefitinib 250mg, G 500 : gefitinib 500mg, mo : mois, jrs : jours
Taux de réponse tumorale = réponse complète + réponse partielle
Chimiothérapie: les combinaisons suivantes ont été utilisées dans les différentes études : gemcitabine et cisplatine, paclitaxel et carboplatine.

Source : La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg
Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB,
Sylvie Dansereau, Danielle Ferron

10.1.4 Les facteurs prédictifs de réponse aux ITK [2, 26]

De nombreuses études tentent actuellement de déterminer les facteurs prédictifs de réponse aux ITK, afin de mieux cibler les patients répondeurs. La découverte de mutation EGFR chez les patients répondeurs a levé beaucoup d'espoir dans cette optique. Ces mutations touchent exclusivement le domaine tyrosine kinase d'EGFR dans le cas du CBNPC, et plus particulièrement les exons 18 à 21. Il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles ou de délétions encadrées. Ces mutations sont retrouvées dans 15 à 20% des cas de CBNPC, mais plus fréquemment chez les non-fumeurs, les femmes, les patients d'origine asiatique et les patients porteurs d'un adénocarcinome. La présence d'une mutation est prédictive d'une meilleure réponse au traitement, qu'il s'agisse d'ITK ou de chimiothérapie.

Dans une étude de cohorte d'Italie sur des patients atteints de CBNPC traités par gefitinib, la surexpression d'EGFR (mesurée par immunohistochimie et par FISH) a été démontrée dans 59% des tumeurs et est associée à une meilleure réponse (21% vs 5% ; p=0,03) et une meilleure survie (11,5 vs 5 mois ; p=0,03). Dans l'essai BR.21, l'étude ayant analysé le plus grand nombre d'échantillons pour le statut mutationnel d'EGFR, l'expression d'EGFR et le nombre de copie du gène, il n'a pas été retrouvé de facteur biologique prédictif d'une survie prolongée sous l'erlotinib. L'étude TRIBUTE montre que le nombre de copies du gène muté estimé par FISH n'est pas un facteur de réponse au traitement.

L'étude ISEL, qui évalue des patients CBNPC traités par gefitinib, montre une réponse supérieure pour le sous-groupe de patients avec des mutations EGFR. 12%

des patients avaient des mutations EGFR et un meilleur taux de réponse au traitement (37,5%) de gefitinib par rapport aux patients sans mutations (2,6%).

Les premiers résultats de l'étude IPASS ont été présentés .Cette étude de phase III est établie sur 12217 patients asiatiques en CBNPC avancé traités par gefitinib vs boplatin/paclitaxel n'ayant pas reçu de traitement, et n'ayant jamais fumé ou peu fumé. Ces critères de sélection permettent d'avoir une population enrichie en mutations EGFR. En effet, après étude, 59,7% de ces patients avaient des mutations EGFR. Pour les patients avec mutation, le taux de réponse était supérieur par traitement par gefitinib. Pour les patients sans mutations, le taux de réponse était supérieur avec la chimiothérapie. On a aussi reporté une amélioration de la qualité de vie et une tolérance supérieure pour les patients traités par gefitinib.

L'étude de phase III INTEREST a comparé le gefitinib et le docetaxel dans le CBNPC. On a rapporté que les facteurs cliniques spécifiques (jamais fumé, origine asiatique, sexe féminin, adénocarcinome) sont associés à une survie plus longue dans les deux cas de traitements.

D'autres facteurs prédictifs sont à l'étude. Il semble notamment que la présence d'une mutation de K-RAS soit prédictive d'une résistance au traitement par ITK (20% des cas). Dans l'étude de phase III TRIBUTE, où l'on a comparé la chimiothérapie et l'erlotinib sur des patients atteints de CBNPC, les patients avec la mutation K-RAS traités par erlotinib avaient une survie moins bonne que les patients traités par chimiothérapie seule. L'essai BR.21 confirme cette observation.

Dans 50% des traitements aux ITK, les patients sont initialement répondants mais sont par la suite en rechute. La mutation T790M sur l'exon 20 du gène EGFR serait

responsable ; cette mutation réduirait les interactions des inhibiteurs avec les kinases. Une nouvelle génération d'ITK est à l'étude et serait active sur ces cas de résistances. Le XL647 est un inhibiteur réversible de l'EGFR, HER2 et VEGFR. Il inhibe les lignées cellulaires conduisant aux formes de mutations de l'EGFR induisant des résistances.

Les ITK sont également en cours d'investigation dans d'autres indications. Deux essais de phase II non publiés donnent des résultats encourageants pour leur utilisation en monothérapie en première ligne dans les CBNPC de stade IIIB ou IV. Ainsi, l'essai de phase II, conduit en Europe par le groupe Amsterdam/Villejuif/Manchester retrouve un taux de réponse en première ligne de 26%. Un autre essai compare en deuxième ligne, dans les CBNPC de stade IIIB ou IV, le gefitinib au docétaxel.

10.1.5 Les effets indésirables de l'inhibition HER [2,3]

Parmi les effets indésirables rencontrés avec les inhibiteurs du HER, le rash cutané et la diarrhée présentent un intérêt particulier parce qu'ils ont été associés, dans les résultats de plusieurs études, à la réponse positive au traitement et à la survie. Leur incidence est importante, allant au-delà de 50% à 75% des patients qui développent des symptômes généralement d'intensité légère à modérée et apparaissant au cours des deux premières semaines de traitement. Le rash se présente comme une éruption acnéiforme du visage, de la tête et de la partie supérieure du tronc.

Cependant, il se différencie de l'acné vulgaris par son absence de comédons. Il n'existe actuellement aucune recommandation pour utiliser ces manifestations comme indicateurs de réponse ; des études à cet effet sont attendues.

10.1.6 Les anticorps monoclonaux bloquant les récepteurs tyrosines kinases
2, 3, 4, 20, 21, 26

L'autre façon de bloquer l'activation des récepteurs tyrosines kinases est l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux sont soit « chimériques » (cetuximab/IMC-C225 ou Erbitux® dont la partie variable, spécifique du récepteur de l'EGF, est d'origine murine, la partie Fc étant d'origine humaine), soit « humanisé » (anticorps ABX-EGF-R, HuMaxMDX447, York dont la partie murine ne représente plus que 7% de l'immunoglobuline). Le cetuximab est un anticorps monoclonal qui vise spécifiquement l'EGFR (sur le domaine III) et s'y associe. Cette association empêche l'activation du récepteur et de la voie de transduction des signaux subséquents, ce qui a pour effet de réduire à la fois l'invasion des tissus sains par les cellules tumorales ainsi que la progression des tumeurs vers de nouvelles régions. L'activité du cetuximab sur les lignées cellulaires de CBNPC semble moins importante que celle des ITK. Une étude de phase II randomisée a examiné l'association de cetuximab et cis-platine vinorelbine vs placebo et cis-platine vinorelbine chez 101 patients dont la tumeur exprimait EGFR. Le taux de réponse était de 31,7% dans le bras cetuximab contre 20% dans le bras chimiothérapie seule. Les données définitives de cette étude (LUCAS) sont en attente. D'autres études de phase II et III sont actuellement en cours.

Une seconde étude de phase III FLEX (First-line in Lung cancer with Erbitux®), dont les résultats ont été dévoilés à l'ASCO (l'American Society of Clinical Oncology) à Chicago, du 30 mai au 3 juin 2008, a confirmé que l'Erbitux avait une action efficace dans une autre forme de cancer que le cancer colorectal : le cancer bronchique non à petites cellules. Associé à une chimiothérapie vinorelbine (Navelbine®, Pierre Fabre) cisplatine, le cetuximab apporte un bénéfice réel au patient, supérieur à celui de la chimiothérapie seule pour les patients non encore traités à ce stade (1ère ligne). L'étude a établi que le cetuximab prolongeait de manière significative la survie des patients à des stades avancés, faisant passer celle-ci de 10,1 à 11,3 mois avec un risque de décès réduit de 13%. L'âge médian des patients était de 59 ans et 94% des patients étaient en stade IV du CBNPC. Basée sur cette étude, la recommandation en cours du National Comprehensive Cancer Network inclut cetuximab/vinorelbine/cisplatine comme la première ligne de thérapie chez des patients correspondant aux critères pour une thérapie avec cetuximab : CBNPC stade IIIB avec un écoulement pleural ou stade IV, pas de métastases cérébrales connues, pas de chimiothérapie préalable effectuée et pas d'anti-EGFR thérapie effectuée.

L'indication du cetuximab dans le cancer colorectal métastasique et le cancer bronchique non à petites cellules métastasique fait actuellement l'objet de demandes d'extension de l'autorisation de mise sur le marché.

La survie à un an était de 47% avec l'agent ciblé contre 42% sans. Le taux de réponse a pu être amélioré, passant de 29% sans cetuximab à 36% avec. Il n'a pas été observé de différence sur la survie sans progression (4,8 mois), mais le délai avant progression était significativement meilleur (4,2 mois contre 3,7). Le bénéfice

en survie globale a été observé pour tous les sous-types histologiques, y compris les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes. D'autres produits n'ont montré une efficacité que sur certains sous-types.

Une sous-analyse prévue dans le protocole montre que le bénéfice était encore plus marqué pour les populations d'origine européenne, qui représentaient la majorité des patients. Leur médiane de survie globale était de 10,5 mois contre 9,1 mois, soit une réduction du risque de décès qui monte à 20%. La survie à un an était respectivement de 45% et 37%.

L'effet secondaire du cetuximab le plus courant est une éruption cutanée ressemblant à de l'acné. Cet effet semble lié à une réponse positive au traitement. Chez environ 5% des patients, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir pendant le traitement au cetuximab, et environ 50% de ces réactions sont considérées comme graves. On a relevé une augmentation des aminotransférases, des nausées, de la fièvre, des frissons, et des asthénies.

Le traztuzumab (Herceptin) est un anticorps humanisé dirigé contre HER2, largement employé dans le traitement du cancer du sein surexprimant HER2. Son utilisation seule ou en association avec la chimiothérapie n'a pas montré d'efficacité dans le CBNPC, même en sélectionnant les tumeurs surexprimant HER2 en immunohistochimie. Son efficacité, associée à la chimiothérapie à base de platine, est décevante dans les essais cliniques de phase II dans les cancers bronchiques non à petites cellules, où elle s'est heurtée au faible niveau d'expression du récepteur. Actuellement, de nouvelles molécules ou de nouveaux anticorps, comme pertuzumab, lapatinib,... sont en développement ou en cours d'évaluation et sont capables d'inhiber à la fois deux membres (HER1 et HER2) ou tous les membres

(appelés inhibiteurs « pan-HER ») de la famille HER. Le pertuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2, connu sous le nom de 2C4 ou Omnitarg®. Le pertuzumab est actuellement évalué en phase II sur des patients atteints de tumeurs du sein, du poumon, de la prostate et de l'ovaire, dans lesquelles le récepteur HER2 est surexprimé. Il se fixe près du centre du domaine II d'HER2. La fixation ne bloque pas la boucle de dimérisation d'HER2 et n'empêche pas son hétérodimérisation (avec le récepteur EGFR ou HER3), mais elle empêche néanmoins la signalisation. De plus, la fixation de l'anticorps augmente à la fois l'internalisation du récepteur et la réponse immunitaire contre la cellule cancéreuse.

Le panitumumab (ABX-EGF, Vectibix®), un anticorps monoclonal humain, et le matuzumab (EMD 72000), un anticorps monoclonal humanisé (90% humain et 10% murine) sont en cours d'étude de phase II et III. Le panitumumab bloque le domaine III de l'EGFR comme le cetuximab.

Une étude de phase I du panitumumab et du matuzumab à montré une toxicité légère avec une acné transitoire et des rashs cutanés. Une étude de phase II sur des patients en stade IIIB et IV du CBNPC non traités préalablement compare le carboplatine et le paclitaxel avec ou sans panitumumab. Cette étude n'a pas montré d'avantage pour le temps de progression (4,2 vs 5,3 mois pour la chimiothérapie seule) ni pour l'augmentation de la médiane de survie.

10.2 Les anticorps monoclonaux anti-VEGF [2, 5, 9, 24, 25, 26]

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le VEGF, qui empêche la liaison du VEGF à ses récepteurs. Une étude de phase II randomisée a été menée chez 99 patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique, non traités ou en rechute. Les patients recevaient du carboplatine et du paclitaxel (200mg/m^2) toutes les trois semaines, avec ou sans bevacizumab (7,5mg/kg ou 15mg/kg) toutes les trois semaines. L'association bevacizumab-carboplatine-paclitaxel a permis l'obtention d'un taux de réponse de 31,4% vs 18,8% pour le bras chimiothérapie seule. La médiane de survie était plus élevée dans le bras 15mg/kg par rapport au bras 7,5mg/kg (17,7 vs 14,9 mois) cependant, six patients traités par bevacizumab ont présenté un syndrome hémorragique grave (hématémèse ou hémotypsie) lié à la tumeur. La plupart de ces patients étaient porteurs de carcinomes épidermoïdes.

Suite à ces résultats, une étude randomisée de phase III a été menée chez 878 patients présentant un CBNPC, à l'exclusion des carcinomes épidermoïdes et des patients présentant un antécédent thrombotique ou hémorragique, ou des métastases cérébrales. Les patients étaient randomisés pour recevoir carboplatine-paclitaxel (même schéma que dans l'étude de phase II), avec ou sans bevacizumab 15 mg/kg. Les résultats sont en faveur du bras bevacizumab, avec une médiane de survie de 12 ,5 vs 10,2 mois (p=0,007) dans le bras chimiothérapie seule. Le taux de réponse (27,2% vs 10%) et la survie sans progression (6,4 vs 4,5 mois) étaient également significativement améliorés dans le bras bevacizumab. Les hémorragies de grade supérieur 2 étaient plus fréquentes dans les bras bevacizumab

(4,5% vs 0,7%). Cette association, si les résultats sont confirmés dans d'autres études randomisées, pourrait devenir un standard chez cette catégorie de patients.

Les effets secondaires relevés sont des hypertensions, des protéinuries, des hémorragies, des neutropénies, des thrombocytopénies, des hyponatrémies, des rashs cutanés et des maux de tête.

Une autre étude de phase III, AVAIL, a évalué l'addition de bevacizumab avec cisplatin/gemcitabine. Cette étude compare deux doses de bevacizumab plus cisplatin/gemcitabine et de cisplatin/gemcitabine plus placebo sur 1043 patients. Les résultats montrent une augmentation du taux de réponse et de la survie sans progression avec le bevacizumab. Le risque de progression de la maladie est réduit de 25% avec bevacizumab 7,5 mg/kg et bevacizumab 15 mg/kg versus placebo.

Le bevacizumab est également en cours d'évaluation en association avec l'erlotinib. Dans une étude de phase I-II chez 40 patients présentant un CBNPC non épidermoïde ayant déjà reçu de la chimiothérapie, 20% ont obtenu une réponse partielle et 65% ont obtenu une stabilisation de leur maladie avec l'association du bevacizumab (15mg/j, tous les jours). La médiane de survie était de 12,6 mois. Ces résultats encourageants suggèrent une synergie entre ces deux molécules et doivent être confirmés dans une large étude. La place du bevacizumab dans d'autres indications reste à déterminer.

11. LES VOIES D'INTERETS

11.1 Inhibiteurs de mTOR [2, 12, 13, 14,15, 26]

Les inhibiteurs de mTOR ont été initialement développés comme immunosuppresseurs. Il s'agit de la rapamycine (sirolimus) et de ses analogues : le temsirolimus (Torisel®/CCI-779), l'everolimus (RAD-001), le deforolimus (AP-23573). Leurs propriétés anti-tumorales ont été découvertes plus récemment. Les études précliniques ont montré une activité intéressante de ces agents sur les cellules de CBNPC, sans déceler de toxicité majeure.

Une étude de phase II est en cours sur 50 patients avec l'utilisation du temsirolimus.

On a observé une réponse partielle pour 4 patients et une stabilisation de la maladie pour 15 patients. Les effets indésirables observés sont une dyspnée (12%), une hyperglycémie (8%), une hypoxie (8%), des nausées (8%) et des rashs cutanés (6%).

L'everolimus a été évalué en phase II sur des patients ayant été traités sans succès avec des sels de platine ainsi que des antagonistes EGFR. Pour le premier groupe, la médiane de survie était de 11,3 semaines. Pour le second groupe, 9,7 semaines. Les effets indésirables rapportés sont des stomatites, des dyspnées, des rashs cutanés, une anorexie, des nausées, des anémies, des épistaxis et des diarrhées.

Les inhibiteurs de mTOR semblent bien tolérés (réaction cutanée, stomatite, myélosuppression, troubles métaboliques les plus fréquents). Ces effets indésirables sont passagers et réversibles à l'arrêt du traitement. Une synergie préclinique est attendue entre ces inhibiteurs et les inhibiteurs d'EGFR : des études sont en cours

en phase II avec l'association everolimus et erlotinib, ainsi que l'association everolimus et gefitinib. L'étude de phase I de ces associations montre des diarrhées, des rashs cutanés et des ulcérations musculaires.

11.2 Inhibiteurs des Protéines Kinase C (PKC) [2, 16,17, 20, 26, 30, 40]

LY900003 (ISIS 3521) est un oligonucléotide anti-sens inhibant spécifiquement PKC-alpha en bloquant l'ARNm. Dans un essai de phase II, l'association de LY900003 et carboplatine-paclitaxel a permis d'obtenir un taux de réponse de 48% et une médiane de survie de 15,9 mois. Une étude de phase III a cherché à confirmer ces bons résultats chez des patients présentant un CBNPC de stade IIIb ou IV non traités, en comparant la même association à carboplatine-paclitaxel seuls. Cette étude s'est avérée négative sur la réponse globale et la survie.

Des inhibiteurs des autres iso-formes de PKC sont en cours de développement. L'enzastaurin (LY317615) est notamment un inhibiteur de l'iso-forme bêta avec des résultats très prometteurs dans les CBNPC et les glioblastomes. Il inhibe également la voie PI3K/AKT. Les premiers résultats montrent que son utilisation induit une apoptose des cellules tumorales, réduit la prolifération et supprime l'angiogenèse des tumeurs. L'enzastaurin est très bien toléré avec un bénéfice/risque favorable, permettant d'être prescrit sur une longue durée, d'où l'intérêt de ces molécules dans le cancer du poumon.

11.3 Inhibiteurs des cyclines dépendant kinase (CDK) [2, 27, 28, 30, 45, 46]

Le flavopiridol a été l'un des premiers inhibiteurs pan-CDK à être étudié. Une étude de phase II a été menée chez 20 patients présentant un CBNPC et a montré une stabilisation de la maladie pour 16 d'entre eux (80%), sans réponses objectives. La roscovitine est une autre molécule à l'étude. En effet, il existe de nombreux ligands, récepteurs et effecteurs impliqués dans la transduction du signal, mais la plupart convergent vers un petit nombre de protéines impliquées dans la transcription G1/S comme p53, pRb et p16, qui sont fréquemment mutées dans les cancers humains. Dans les cellules tumorales, l'arrêt en G1 est souvent absent après irradiation. La roscovitine est un analogue des inhibiteurs des CDK permettant de restaurer l'arrêt en G1 et l'apoptose post irradiation, ce qui conduit à une majoration de la radiosensibilité tumorale. Cependant, si cette approche s'avère radiosensibilisante, il semble que la roscovitine agisse également par d'autres mécanismes que l'arrêt du cycle cellulaire pour majorer la radiosensibilité tumorale. D'autres études sont en cours, notamment en association avec la chimiothérapie.

11.4 Inhibiteurs des récepteurs VEGF [2, 10, 26, 31]

Le développement de molécules bloquant les récepteurs impliqués dans la signalisation angiogénique est en pleine expansion. Les inhibiteurs des VEGFR sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase qui empêchent l'activation des VEGFR, mais également d'autres récepteurs tyrosine kinase, comme l'EGFR, ce qui peut entraîner une action anti-tumorale directe.

Le PTK/ZK (PTK787, vatalanib) est un inhibiteur de VEGFR 1, 2, et 3. Il est actuellement en cours d'évaluation dans un essai de phase III en association avec la chimiothérapie dans le cancer colorectal. Sa toxicité semble modérée. Une étude de phase II (étude GOAL) est en cours en deuxième ligne dans le CBNPC de stade IIIB ou IV en rechute.

Le développement de molécules ciblant le VEGFR-2 est plus avancé. Certaines sont spécifiques du VEGFR-2 comme le SU 5416 (semaxamib). Mais deux études ont rapporté la toxicité vasculaire de cette molécule avec la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, d'accidents ischémiques transitoires et d'épisodes thromboemboliques veineux expliquant le probable abandon de son développement. D'autres molécules sont capables de bloquer plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase impliqués dans la signalisation angiogénique.

Le ZD6474 (vandetanib) est un inhibiteur à la fois de la voie VEGFR et de la voie EGFR. Les résultats des études précliniques et des essais de phase I sont prometteurs et montrent un profil de toxicité limité. Trois études de phase II randomisées sont en cours dans le CBNPC : ZD6474 vs gefitinib ; ZD6474 + docétaxel vs docétaxel; ZD6474 + carboplatine-paclitaxel vs carboplatine-paclitaxel. L'AZD2171 est un inhibiteur très puissant de VEGFR1, 2 et 2, actuellement en cours d'évaluation dans des études de phase II.

Le sunitinib (Sutent /SU11248) est actuellement testé en maintenance après carboplatine-paclitaxel en phase II sur 63 patients atteints de CBNPC. Le sunitinib est un inhibiteur de l'angiogenèse multicible (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-alpha, PDGFR-beta, KIT, RET, FLT3). L'étude s'effectue sur des cycles de 6 semaines : 50mg/j de sunitinib sur 4 semaines ; puis deux semaines sans traitement.

La médiane de survie est alors de 23,4 semaines et le taux de survie à un an est de 20,2%. Les effets secondaires relevés sont des nausées, des asthénies, des myalgies, des dyspnées et quelques hémorragies. Une seconde étude de phase II a été effectuée sur 47 patients avec 35,7 mg/kg de sunitinib sur une durée moyenne de 92 jours avec interruption. Un taux de réponse de 2,1% et un taux de stabilisation de la maladie de 19,1% ont été reportés. Le temps de progression est de 12,3 semaines et la médiane de survie de 38,1 semaines.

Le sorafénib (BAY 43-9006) est un inhibiteur de l'angiogenèse multi-cible (RAF, VEGFR-2 and VEGFR-3). Une étude de phase II a évalué 54 patients atteints de CBNPC en rechute. 60% des cas ont été stabilisés. L'association de sorafénib, carboplatine et paclitaxel sur 15 patients avec un CBNPC montre un taux de contrôle de la maladie de 79%. La médiane de survie était de 34 semaines. L'étude de phase III ESCAPE a été rapidement suspendue pour une augmentation du taux de mortalité pour une partie de patients avec des cancers épidermoïdes qui recevaient l'association sorafénib/chimiothérapie comparée à la chimiothérapie seule.

Le blocage spécifique de la voie de signalisation passant par le VEGFR-3(anticorps anti-VEGF-C ou D ou molécules bloquant le VEGFR-3) ouvre aussi des perspectives thérapeutiques intéressantes dans l'inhibition de la lymphangiogènese et du processus de métastase par voie endolymphatique.

11.5 Inhibiteurs de la farnésylation [2, 26, 31,40]

Les inhibiteurs de la farnésyl transférase bloquent la farnésylation et l'activation de RAS, mais également d'autres voies moins bien connues. Deux inhibiteurs ont été évalués dans les CBNPC. Le tipifarnib (Zarnestra® R115777, actif par voie orale, myélotoxique et neurotoxique) n'a pas montré d'efficacité en monothérapie au cours d'une étude de phase II dans les CBNPC de stade IIIB ou non traités. Les résultats d'un essai en association avec le cisplatine et la gemcitabine sont négatifs. D'après une étude de phase II, le lonafarnib (SCH66336) pourrait rétablir la sensibilité aux taxanes chez des patients réfractaires. Il est étudié en combinaison avec le gemcitabine et le paclitaxel dans les CBNPC.

Les lignées tumorales possédant une mutation intrinsèque de RAS sont plus radiosensibles. Les inhibiteurs de farnsyltransférases qui bloquent la transformation de RAS induisent une radiosensibilisation. L'ensemble de ces données suggère que l'expression d'un allèle RAS muté peut diminuer la radiosensibilité des cellules tumorales et augmenter la survie cellulaire après irradiation. Par conséquent, l'identification des voies de signalisation activées par RAS et induisant une réponse altérée des cellules tumorales à l'irradiation est d'un intérêt majeur, ces voies pouvant être les cibles potentielles de manipulations visant à accroître la radiosensibilité tumorale. Le gène K-RAS est muté dans 15-20% des CBNPC, surtout les adénocarcinomes (20-30%). La famille des proto-oncogènes MYC encode des produits nucléaires qui sont la cible ultime du signal de transduction RAS. 18 à 31% des CBPC ont une amplification d'au moins un membre de la famille des MYC contre 8 à 20% dans les CBNPC.

11.6 Inhibiteurs de COX-2 [2, 26, 30]

L'exisulind est un métabolite sulfone du sulindac, inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2). Ce composé n'a pas d'action directe sur les cyclo-oxygénases mais entraîne une apoptose sur les lignées cellulaires tumorales. Il agit en inhibant une phosphodiestèrase (PDE de GMPc). Une surexpression de COX-2 entraîne l'inhibition de l'apoptose et l'induction de l'angiogenèse. La COX-2 est ainsi surexprimée dans la plupart des cancers (colorectal, du sein, de l'estomac, du poumon, sphère ORL). L'utilisation d'inhibiteurs de COX-2 seuls induit la régression de la tumeur humaine in vivo et majore la radiosensibilité de nombreux modèles in vivo. L'association d'inhibiteurs de COX-2 et de radiation in vivo montre un retard de croissance tumorale significatif dans de nombreux modèles de cancers prostatiques, ORL et cérébraux. Jusqu'à présent, il n'a pas été observé d'effets radiosensibilisants sur les tissus sains.

Une synergie de l'exisulind avec les cytotoxiques usuels a été mise en évidence dans les modèles précliniques. Les études de phase I et II dans les CBNPC, en association avec la chimiothérapie, ont montré l'absence de toxicité cumulée. Une étude de phase III menée chez plus de 600 patients, randomisée contre placebo, en association avec le doxétaxel, s'est révélée négative en termes de survie.

Un essai clinique associant celecoxib (inhibiteur de la cyclo-oxygénase) avec irinotecan/docetaxel ou irinotecan/gemcitabine n'a pas montré d'efficacité.

11.7 Anti-sens Bcl2 [2, 18, 40]

Bcl2 est un proto-oncogène localisé sur le chromosome 18 anti-apoptotique, qui régule le signal de mort cellulaire programmée. Bcl2 agit au niveau de la membrane mitochondriale en empêchant le relargage du cytochrome C et ainsi l'activation de la caspase 9. De plus, Bcl2 supprime la réparation de l'ADN double-brin en régulant à la baisse l'activité de rattachement de l'ADN mono-brin; cette activité entraîne une instabilité génétique et l'accumulation de dommages et d'erreurs de traduction. L'exposition des cellules à des radiations ionisantes augmente l'expression de Bcl2 dans le nucléus. Bcl2 est surexprimé dans 80% des cancers bronchiques à petites cellules et dans 20 à 40% des CBNPC. G3139 (Genasens®) est un oligonucléotide anti-sens de 18 bases, complémentaire de l'ARNm des 6 premiers codons de BcL2. Il agit comme un inhibiteur spécifique de Bcl2. Son action a été testée principalement dans les CBPC pour l'instant, avec des résultats encourageants puisque deux stabilisations ont été obtenues en association avec le paclitaxel chez 12 patients réfractaires à la chimiothérapie. Une autre étude de phase I, en association avec la carboplatine et l'étoposide chez des patients non traités, montre une toxicité acceptable et des taux de réponse prometteurs. Dans le CBNPC, une étude de phase II/III est en cours, comparant docétaxel, avec et sans oblimersen, chez des patients présentant un CBNPC en rechute.

11.8 Inhibiteurs du protéasomes [2, 26, 45]

Le protéasome est responsable de la dégradation des protéines de structure cellulaire et plus spécifiquement des protéines dénaturées ou anormales comme celle des tumeurs. Par cette dégradation, il régule la croissance cellulaire et l'apoptose. L'ubiquitine-protéasome a pour fonction principale de marquer les protéines en vue de leur destruction par une protéase catalytique, le 26S protéasome.

Expérimentalement, l'inhibition pharmacologique du protéasome induit, in vivo, la mort des cellules tumorales. Les cellules tumorales paraissent plus sensibles à cette inhibition que les cellules saines. Cela suggère qu'un fonctionnement dérégulé du protéasome procure un avantage aux cellules tumorales : la résistance à l'apoptose.

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome utilisé dans le traitement du myélome en rechute. Les études de phase I ont montré des réponses intéressantes dans le CBNPC avancé ayant déjà reçu de la chimiothérapie; elles montrent un taux de réponse de 10% en monothérapie et 16% en association avec le docétaxel. D'autres études sont en cours.

Un essai de phase II du bortezomib seul et en combinaison avec docetaxel sur 155 patients déjà traités pour le CBNPC a montré une survie à un an supérieure pour l'association (39% vs 36%). Dans la plupart des cas, des neuropathies périphériques, des thrombocytopénies transitoires et des troubles gastro-intestinaux sont apparus au cours des essais.

Une autre étude de phase II a évalué 114 patients sous chimiothérapie au stade IIIB et IV du CBNPC. Les patients ont été traités par gemcitabine/carboplatine avec bortezomib. Une réponse a été visible sur 20% des patients et la maladie s'est stabilisée pour 45% d'entre eux. La médiane de survie était respectivement de 5 à 11 mois. Une étude de phase III, basée sur ces essais, est en cours.

12. CONCLUSION

L’avènement des thérapeutiques ciblées marque probablement le début d’une nouvelle ère dans le traitement des CBNPC. Cependant, si l’engouement pour ces nouvelles molécules est important, leur développement clinique est en cours. Ainsi, de multiples molécules actives en monothérapie ont été abandonnées en raison de leur association systématique à une première ligne de chimiothérapie dans une population non sélectionnée de CBNPC. La faute incombe en grande partie au manque de données précliniques testant l’association de ces molécules à la chimiothérapie (ou à la radiothérapie) et à l’absence de sélection des patients susceptibles de bénéficier de ces nouveaux traitements. La classification TNM actuellement utilisée répond à des critères principalement chirurgicaux, et non moléculaires. Le risque est d’abandonner certaines molécules efficaces parce qu’elles ont été testées sur une population non, ou mal sélectionnée. Cette sélection a par exemple donné de meilleurs résultats avec gefitinib et erlotinib. Les efforts actuels doivent servir à une meilleure compréhension des modes d’action de ces molécules, une sélection des patients en fonction de l’expression de la cible ou de l’activation de la voie signalétique visée, et une normalisation des méthodes de mesure et des bio-marqueurs d’activité.

Bibliographie

1. *Moreau D. Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules pharmacomodulées par des substances originales naturelles et synthétiques. Thèse de doctorat. Nantes, 2006 ; 1-65.*

2. *Depierre A. Cancers broncho-pulmonaires, mise au point. Montrouge : Edition John Libbey ,2006 ; 212*

3. *Dansereau S, Ferron D. La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB ; Pharmactuel 2006 ; 39 :135-142.*

4. *Jean Trédaniel. Thérapeutique biologique des cancers bronchiques primitifs. Le cancer du poumon. Issy les moulineaux: Édition Masson, 2004; 282-288.*

5*. Berger G et Al. Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat Rev Cancer 2003; 3: 10-401.*

6. *Gerber DE.Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. Am Fam Physician. 2008; 77: 9-311.*

7*. Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. Mod Pathol. 2008; 21: 16-22.*

8. *Lind JS, Herder GJ, Smit EF. New therapies for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: inhibitors of the epidermal growth factor receptor and angiogenesis.* Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008; 152: 32-928*

9*. Akita H, Kinoshita I. Non-small-cell lung cancer. Gan To Kagaku Ryoho 2008; 35: 4-720.*

10*. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. BMB Rep. 2008 ; 41: 86-278.*

11*. Fukui T, Mitsudomi T. Mutations in the epidermal growth factor receptor gene and effects of EGFR-tyrosine kinase inhibitors on lung cancers. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2008; 56:97-103.*

12*. Marinov M, Fischer B, Arcaro A. Targeting mTOR signaling in lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2007; 63: 82-172.*

13. *Marinov M, Ziogas A, Pardo OE, Tan LT, Dhillon T, Mauri FA, Lane HA, Lemoine NR. AKT/mTOR pathway activation and BCL-2 family proteins modulate the sensitivity of human small cell lung cancer cells to RAD001. Clin Cancer Res. 2009, 15: 87-1277.*

14. *Legrier ME, Yang CP, Yan HG, Lopez-Barcons L, Keller SM, Pérez-Soler R, Horwitz SB, McDaid HM. Targeting protein translation in human non small cell lung cancer via combined MEK and mammalian target of rapamycin suppression. Cancer Res. 2007 ; 67 : 8-11300*

15*. Gridelli C, Maione P, Rossi A. The potential role of mTOR inhibitors in non-small cell lung cancer. Oncologist. 2008; 13: 47-139.*

16*. Herbst RS, Oh Y, Wagle A, Lahn M. Enzastaurin, a protein kinase C beta-selective inhibitor, and its potential application as an anticancer agent in lung cancer. Clin Cancer Res. 2007; 13: 6-4641*

17. *Herbst RS, Lynch TJ, Sandler AB. Beyond doublet chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: combination of targeted agents with first-line chemotherapy. Clin Lung Cancer. 2009; 10: 7-20.*

***18**. Wang Q, Gao F, May WS, Zhang Y, Flagg T, Deng X. Bcl2 negatively regulates DNA double-strand-break repair through a nonhomologous end-joining pathway. Mol Cell. 2008; 29: 98-488.*
***19**. Ensinger C, Sterlacci W. Implications of EGFR PharmDx kit for cetuximab eligibility. Expert Rev Mol Diagn. 2008; 8: 8-141.*
***20**. Bunn PA Jr, Thatcher N.Systemic treatment for advanced (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer: more treatment options; more things to consider. Conclusion. Oncologist. 2008; 13: 37-46.*
***21**. Vega-Villegas ME, Rivera F, López-Brea MF. Cetuximab, its clinical use and future perspectives. Anticancer Drugs. 2008; 19: 113-99.*
***22**. De Grève J, Decoster L, Van Meerbeek J, Vermeij J, Teugels E, Schallier D. Targeted therapies in the treatment of non-small cell lung cancer. Bull Cancer. 2008; 95: 64-358.*
***23.** Pérol M, Arpin D. Tyrosine kinase inhibitors in the management of non-small cell lung cancer. Rev Mal Respir. 2007; 24: 97-188.*
***24**. Ferrara N. Vascular Endothélial Growth Factor as a target for anticancer therapy. The oncologist, 2004; 9: 2-10.*
***25**. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med.2003; 9:669-67*
***26.** Katzel j, Fannucchi M, Li Z. recent advances of novel targeted therapy in non small cell lung cancer. hematol and oncol, 2009; 2: 1-18.*
***27.** Liu L, Schwartz B, Tsubota Y, Raines E, Kiyokawa H, Yonekawa K, Harlan JM, Schnapp LM. Cyclin-dependent kinase inhibitors block leukocyte adhesion and migration.. Immunol. 2008; 180: 17-1808.*
***28.** Wesierska-Gadek J, Gueorguieva M, Kramer MP, Ranftler C, Sarg B, Lindner H. A new, unexpected action of olomoucine, a CDK inhibitor, on normal human cells: up-regulation of CLIMP-63, a cytoskeleton-linking membrane protein. Cell Biochem. 2007; 102: 19-1405.*

Sites internet :

29. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565663?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum* consulté en septembre 2008, janvier 2009.
30. *http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/bdc/e-docs/00/04/10/3B/article.md?type=text.html* consulté en septembre 2008
31. *http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/bdc/e-docs/00/01/12/50/article.md?type=text.html* consulté en septembre 2008
32. *www.fiftiz.fr/bien-etre/sante/les-evolutions* consulté en septembre 2008
33. *http://www.oncolor.org/* consulté en septembre 2008 et février 2009
34. *http://www.masterbiologie.fr/M1_web/index2.php?id=5&p=1* consulté en septembre 2008
35. *http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/bdc/e-docs/00/01/13/DE/article.md?type=text.html* consulté en septembre 2008
36. *http://www.jle.com/en/revues/medecine/bdc/e-docs/00/04/09/5E/article.md?type=text.html* consulté en septembre 2008
37. *http://www.pasteur.fr/applications/euroconf/angio/angio-prog.html* consulté en septembre 2008
38. *http://www.france5.fr/sante/environnement//W00544/4/130364.cfm* consulté en septembre 2008
39. *http://www.astrazeneca.ca/fr/news/release.asp?id=2003121801* consulté en janvier 2009
40. *http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/cancer-bronchique/CBBiotherapies.asp* consulté en septembre 2008
41. *http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_poumon/sa_6129_cancer_poumon_depistage_cible.htm* consulté en novembre 2008
42. *http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_poumon/sa_6129_cancer_poumon_depistage_cible_02.htm* consulté en novembre 2008
43. *http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/poumon-cancer-primitif-du-906.html* consulté en novembre 2008
44. *http://www.prevention.ch/lecancerdupoumon.htm* consulté en novembre 2008
45*.* *http://www.infocancer.org/ESP/MEDICAMENT/CIBLE/cible.htm* consulté en février 2009
46*.* *http://bioinfo.unice.fr/enseignements/EPU_2005/2005_UET1/TACC.pdf* consulté en février 2009
47. *http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm*

N° d'identification :

TITRE

L'UTILISATION DE LA THERAPIE CIBLEE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES

Thèse soutenue le 15 juin 2009

Par Maxime DENOTTE

RESUME :

Le cancer du poumon représente la première cause de mortalité par cancer en France ainsi qu'au niveau mondial. Il existe aujourd'hui trois armes thérapeutiques spécifiques pour le traitement des cancers bronchiques : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les progrès observés au cours de ces vingt dernières années dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules semblent atteindre un plateau. Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus de transformation néoplasique a été nécessaire à l'élaboration de nouvelles molécules. Plus sélectives et moins toxiques, ces nouvelles thérapies ciblées impliquent une approche plus rationnelle, plus spécifique dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients, de diminuer le nombre et la durée des hospitalisations et surtout d'augmenter la survie reliée au cancer. Les efforts actuels doivent servir à une meilleure compréhension des modes d'action de ces molécules, une sélection des patients en fonction de l'expression de la cible ou de l'activation de la voie signalétique visée, et une normalisation des méthodes de mesure et des bio-marqueurs d'activité. Cette approche différente a permis l'émergence de nouvelles recherches prometteuses pour le gefitinib, l'erlotinib, le cetuximab, le bevacizumab et bien d'autres encore.

L'avènement des thérapeutiques ciblées marque probablement le début d'une nouvelle ère dans le traitement des cancers bronchiques.

MOTS CLES : Cancer, poumon, bronchique, thérapie ciblée, gefitinib, erlotinib, cetuximab, bevacizumab

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Jean-Louis Merlin, Biologiste	Unité de biologie des tumeurs, Centre Alexis Vautrin	**Expérimentale** □ **Bibliographique** □ **Thème** □

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**