

Place de l'osimertinib dans la prise en charge des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules : approche thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir

Maxime Douchet

▶ **To cite this version:**

Maxime Douchet. Place de l'osimertinib dans la prise en charge des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules : approche thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297608

HAL Id: hal-03297608
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297608

Submitted on 23 Jul 2021

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-thesesexercice-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 DE LORRAINE

2018

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 7 décembre 2018, sur un sujet dédié à :

Place de l'osimertinib dans la prise en charge des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules : approche thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Maxime DOUCHET

né le 26/09/1991

Membres du Jury

Président :	**M. Jean-Louis MERLIN**, Professeur des Universités en Biologie Cellulaire Oncologique – Praticien Hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
Directeur :	**M. Jean-Louis MERLIN**, Professeur des Universités en Biologie Cellulaire Oncologique – Praticien Hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
Codirectrice :	**Mme Pauline GILSON**, Assistante Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques en Biologie Cellulaire Oncologique, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
Juges :	**Mme Christelle CLEMENT DUCHENNE**, Oncologue médical, Institut de Cancérologie de Lorraine
	M. Hugues PREVOST, Pharmacien assurance qualité, Septodont, Paris

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN
Raphaël DUVAL
Vice-Doyen
Julien PERRIN
Directrice des études
Marie SOCHA
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication	Marie-Paule SAUDER
Innovation pédagogique	Alexandrine LAMBERT
Référente ADE	Virginie PICHON
Référent dotation sur projet (DSP)	Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAVOULET
Filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Pharma Plus ENSAIA	Xavier BELLANGER
Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Cellule de Formation Continue et Individuelle	Luc FERRARI
Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
François BONNEAUX

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Arnaud PALLOTTA	*86*	*Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD *11* *Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

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.

« 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 ».

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

À Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, je vous fais part de ma sincère reconnaissance et de mon admiration.

À Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN, qui a également donné son accord pour se porter directeur de cette thèse. Je tiens à vous signifier tout ma gratitude.

À Madame le docteur Pauline GILSON, ma codirectrice qui m'a permis de travailler sur ce sujet captivant et passionnant. Je te remercie pour l'immense aide et tout le soutien dont tu m'as fait part tout au long de la rédaction de cette thèse. Ta bienveillance et tes conseils m'ont été d'une plus grande aide et crois en ma sincère gratitude.

À Madame le docteur Christelle CLEMENT DUCHENNE, qui a accepté de se porter membre du jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre disponibilité et l'intérêt que vous portez à ce travail.

À Monsieur le docteur Hugues PREVOST, qui a accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour ta disponibilité et ta bonne humeur même après ces années.

À mes parents, merci pour le soutien et l'aide dont vous m'avez fait part dans les tous les moments difficiles qui ont pu jalonner la rédaction de cette thèse.

À ma sœur, Anne-Charlotte, merci pour être mon soutien absolu dans toutes les situations de la vie, bonnes comme difficiles.

À Jérémy, merci pour ta générosité de cœur.

Peu de mots sont nécessaires pour vous signifier toute mon admiration et ma reconnaissance, c'est en partie grâce à vous que j'en suis arrivé là.

Je vous dédie cette thèse.

À mes amis de cœur, Nancéiens avant tout, Flavien *dit Campesino*, Julien *dit Pikuike*, Julien *dit Jul*, Valentin *dit Beb*, Edouard *dit Doudou,* Ladislas *dit Ladis*. Que ne serais-je sans votre bonne humeur et votre amitié inconditionnelle !

À David, Canadien du Québec et de l'Ontario, Polonais et (presque) Français tout ça à la fois ! Merci pour ta gentillesse et l'amitié dont tu me fais part.

À tous les autres, merci !

Sommaire

Liste des abréviations 1
Liste des figures 3
Liste des tableaux 4
Introduction 5
I. Les cancers broncho-pulmonaires 6
A. Epidémiologie 6
B. Facteurs étiologiques 8
1. Le tabac 9
2. Facteurs environnementaux 11
3. Facteurs professionnels 11
4. Les antécédents personnels et familiaux 11
C. Classification des cancers broncho-pulmonaires 12
1. Caractérisation histologique des cancers du poumon (classification OMS 2015) 12
a) Cancer Bronchique à Petites Cellules (CBPC) 12
b) Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) 13
i. Les adénocarcinomes 13
ii. Les carcinomes épidermoïdes ou carcinomes à cellules squameuses ou carcinomes malpighiens 14
iii. Les carcinomes indifférenciés à grandes cellules 15
2. Classification TNM 16
D. Physiopathologie 17
1. Principes de l'oncogenèse : un processus multi-étapes 17
a) La phase d'initiation 18
b) La phase de promotion 18
c) La phase de progression 18
2. Caractéristiques moléculaires des CBNPC 20
a) Proto-oncogènes et oncogènes 20
i. Descriptif 20
ii. EGFR 22
iii. *HER2* 25
iv. *MET* 26
v. *RAS* 26
vi. *RAF* 27

vii. *ALK* 27
b) Gènes suppresseurs de tumeurs 28
i. Descriptif 28
ii. *TP53* 28
iii. *RB1* 28
E. Prise en charge des cancers broncho-pulmonaires 29
1. Diagnostic 29
a) Examens cliniques 29
b) Imagerie médicale 29
i. Radiographie du thorax 29
ii. Scanner thoracique 29
c) Examen anatomopathologique 30
d) Diagnostic moléculaire 30
2. Bilan d'extension 31
3. Bilan pré-thérapeutique 31
4. Pronostic 32
5. Options thérapeutiques 33
a) Traitements des cancers localisés (stades I et II) 33
i. Chirurgie 33
a. Généralités 33
b. Effets indésirables 33
ii. Radiothérapie 34
a. Description 34
b. Effets indésirables 34
iii. Chimiothérapie : 35
b) Traitements des cancers avancés (stade III) 35
i. Chimiothérapie 35
a. Description 35
b. Effets indésirables 36
ii. Radiothérapie 37
c) Traitements des cancers métastatiques (stade IV) 37
i. Thérapies ciblées 37
a. Généralités 37
b. Effets indésirables 38
ii. Immunothérapie 39

a. Généralités 39
b. Effets indésirables 39
iii. Chimiothérapie 40
6. Suivi des patients 40
F. Conclusion 41
II. Les EGFR-TKI 42
A. Les EGFR-TKI ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché en France 42
1. Introduction 42
2. Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR de 1ere génération et 2ème génération 43
a) Descriptif 43
b) Mécanisme d'action 44
i. EGFR-TKI de 1ère génération 44
ii. EGFR-TKI de 2ème génération 44
3. Historique de la prise en charge des CBNPC non épidermoïdes en 1ère ligne chez les patients *EGFR* mutés 46
a) Géfitinib 47
b) Erlotinib 49
c) Afatinib 51
4. Historique de la prise en charge des CBNPC en 2ème ligne de traitement .. 52
5. Autorisation de Mise sur le Marché des EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération 53
6. Effets indésirables des EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération 54
7. Mécanismes de résistance aux EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération 55
8. Quel EGFR-TKI choisir en 1ère ligne de traitement du CBNPC *EGFR* muté ? 57
B. EGFR-TKI de 3ème génération : l'osimertinib 58
1. Généralités 58
2. Mécanisme d'action 58
3. Approche thérapeutique actuelle : 59
a) Traitement de 2ème ligne des CBNPC *avec acquisition d'une mutation T790M d'EGFR* 59
b) Place de l'osimertinib 61
4. Traitement de première ligne du CBNPC *EGFR* muté : FLAURA 62
5. Autorisation de mise sur le marché 64
6. Effets indésirables de l'osimertinib 65

7. Mécanismes de résistance à l'osimertinib 65
C. Les stratégies thérapeutiques à venir dans les CBNPC *EGFR* mutés 66
1. Place de l'osimertinib : nouvelles approches à venir 66
a) Arguments en faveur de l'osimertinib en 2ème ligne 66
b) Arguments en faveur de l'osimertinib en 1ère ligne 67
2. Place de l'immunothérapie dans le schéma thérapeutique des CBNPC 68
3. Contourner les mécanismes de résistance à l'osimertinib ? 69
D. Conclusion 70
III. Conclusion 72
Bibliographie 74
Annexes 81
Annexe 1 : Classification anatomo-pathologique (2015) d'après [104,105] 81
Annexe 2 : 8ème classification TNM du cancer du poumon (IASLC 2015, UICC 2017) 83
Annexe 3: Stadification des CBNPC selon la classification TNM [47] 84
Annexe 4 : Recommandations de prise en charge des CBNPC de stade I et II d'après le référentiel OncoLogiK [103] 85
Annexe 5 : Recommandations de prise en charge des CBNPC de stade III d'après le référentiel OncoLogiK [103] 86
Annexe 6 : Recommandations de prise en charge des CBNPC de stade IV d'après le référentiel OncoLogiK [103] 90

Liste des abréviations

AEG	Altération de l'Etat Général
ACT	Avis de la Commission de Transparence
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AURA	référentiel AUvergne-Rhône-Alpes
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
CBP	Cancer Broncho-Pulmonaire
CT	Commission de Transparence
DCI	Dénomination Commune Internationale
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Endothelial Growth Factor
EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor
EML4	Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HE	Hématoxyline et Eosine
HER	Human Epidermial growth factor Receptor
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%

TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
KRAS	Kirsten RAt Sarcoma
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PD1/2	Programmed cell Death 1/2
PDL-1/2	Programmed cell Death-ligand 1/2
PLCγ/PKC	Phospholipase Cγ/ Proteine Kinase C
RAS	RAt Sarcoma
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SG	Survie Globale
SNC	Système Nerveux Central
SSP	Survie Sans Progression
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TK	Tyrosine Kinase
VEGF	Vascular Endothelial Growth Receptor

Liste des figures

FIGURE 1 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE (EN BLEU) ET DE LA MORTALITE (EN ORANGE) DES CANCERS EN FRANCE METROPOLITAINE CHEZ LA FEMME EN 2017 [2] 7
FIGURE 2 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE (EN BLEU) ET DE LA MORTALITE (EN ORANGE) DES CANCERS EN FRANCE METROPOLITAINE CHEZ L'HOMME EN 2017 [2] 7
FIGURE 3 : EVOLUTION DE L'INCIDENCE (EN VERT) ET DE LA MORTALITE PAR CANCER DU POUMON (EN ROUGE) SELON LE SEXE DE 1980 A 2012 EN FRANCE METROPOLITAINE [3] 8
FIGURE 4 : RISQUE DE DECES PAR CANCER DU POUMON EN FONCTION DE L'AGE D'ARRET DU TABAC [6] 10
FIGURE 5 : COLORATION HEMATOXYLINE ET EOSINE (HE) D'UNE COUPE HISTOLOGIQUE DE CARCINOME A PETITES CELLULES. LES CELLULES TUMORALES SONT DE PETITE TAILLE ET PRESENTENT UN RAPPORT NUCLEO-CYTOPLASMIQUE IMPORTANT (FLECHES NOIRES) [9] 13
FIGURE 6 : COLORATION HEMATOXYLINE ET EOSINE (HE) D'UNE COUPE HISTOLOGIQUE D'ADENOCARCINOME BIEN DIFFERENCIE. LA TUMEUR EST LOCALISEE AU NIVEAU DES PAPILLES OU DES GLANDES (FLECHES NOIRES) [9] 14
FIGURE 7 : COLORATION HEMATOXYLINE ET EOSINE (HE) D'UNE COUPE HISTOLOGIQUE DE CARCINOME EPIDERMOÏDE BIEN DIFFERENCIE. LES CELLULES DE LA TUMEUR ONT DES LIMITES CYTOPLASMIQUES BIEN VISIBLES (FLECHE BLEUE) ET PRODUISANT PAR ENDROIT DE LA KERATINE (FLECHES NOIRES) [9] 15
FIGURE 8 : ETAPES DE L'ONCOGENESE D'APRES KAUR *ET AL.* [13] 17
FIGURE 9 : HALLMARKS DES CELLULES CANCEREUSES D'APRES *HANAHAN ET WEINBERG* [14] 20
FIGURE 10 : ILLUSTRATION DES DIFFERENTS MECANISMES DE TRANSFORMATION D'UN PROTO-ONCOGENE EN ONCOGENE [16] 21
FIGURE 11 : PRINCIPALES MUTATIONS RETROUVEES DANS LES CBNPC CHEZ LES PATIENTS CAUCASIENS SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE DU CANCER [41] 22
FIGURE 12 : MECANISME D'ACTIVATION DU RECEPTEUR EGFR : ACTIVATION DU DOMAINE TK ET PHOSPHORYLATION DE LA TYROSINE [20] 23
FIGURE 13 : PRINCIPALES VOIES DE SIGNALISATION EN AVAL DE L'EGFR : VOIE DES PI3K/AKT, VOIE DES RAS/RAF/MAPK, VOIE DE JAK/STAT3 ET SRC/PLCΓ (D'APRES [24]) 23
FIGURE 14 : THERAPIES CIBLANT SPECIFIQUEMENT LES CARACTERISTIQUES *DES CELLULES CANCEREUSES* [14] 38
FIGURE 15 : MUTATIONS DU GENE *EGFR* MODULANT LA REPONSE AUX EGFR-TKI [50] 43
FIGURE 16 : MECANISME D'ACTION DES EGFR-TKI DE 1ERE GENERATION [52] 44
FIGURE 17 : MECANISME D'ACTION DE L'AFATINIB D'APRES [53] 45
FIGURE 18 : COURBES DE SURVIE SANS PROGRESSION (COURBES DE KAPLAN–MEIER) DANS TOUTE LA POPULATION (B), DANS LA SOUS-POPULATION DE PATIENTS *EGFR* MUTES UNIQUEMENT (B) ET DANS LA SOUS-POPULATION DE PATIENTS *EGFR* NON MUTES (C) (ETUDE IPASS) 48
FIGURE 19 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION (COURBE DE KAPLAN-MEIER) DES PATIENTS TRAITES PAR ERLOTINIB OU CHIMIOTHERAPIE (EURTAC) 50
FIGURE 20 : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR AFATINIB OU CHIMIOTHERAPIE DANS LES ETUDES LUX-LUNG 3 (A) ET LUX-LUNG 6 (B) 51
FIGURE 21 : SURVIE GLOBALE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR AFATINIB OU CHIMIOTHERAPIE EN FONCTION DU TYPE DE MUTATIONS D'*EGFR*– DONNEES POOLEES DES ETUDES LUX-LUNG 3 ET LUX-LUNG 6) [67] 52
FIGURE 22 : AFFINITE DU GEFITINIB ET DE L'ATP POUR LE RECEPTEUR A L'EGF EN FONCTION DU PROFIL MUTATIONNEL D'*EGFR* D'APRES [73] 55
FIGURE 23 : MECANISMES DE RESISTANCE ACQUISE SUITE AU TRAITEMENT PAR EGFR-TKI DE 1ERE OU 2EME GENERATION [76]. 56
FIGURE 24 : MECANISME D'ACTION DE L'OSIMERTINIB [80] 59

FIGURE 25 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION (COURBE DE KAPLAN-MEIER) DES PATIENTS TRAITES PAR OSIMERTINIB OU CHIMIOTHERAPIE (AURA 3) 60
FIGURE 26 : STRATEGIE D'INDICATION DE L'ANALYSE MOLECULAIRE SUR ADN TUMORAL CIRCULANT EN CAS DE PROGRESSION SOUS EGFR-TKI DE 1ERE OU 2EME GENERATION. 61
FIGURE 27 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION (COURBE DE KAPLAN-MEIER) DES PATIENTS TRAITES PAR OSIMERTINIB OU PAR ERLOTINIB OU GEFITINIB (FLAURA) 62
FIGURE 28 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION (COURBE DE KAPLAN-MEIER) DES PATIENTS PRESENTANT DES METASTASES AU NIVEAU DU SNC A L'INCLUSION DANS L'ETUDE ET TRAITES PAR OSIMERTINIB OU PAR ERLOTINIB OU GEFITINIB (FLAURA) .. 63
FIGURE 29 : COURBE DE SURVIE GLOBALE (COURBE DE KAPLAN-MEIER) DES PATIENTS TRAITES PAR OSIMERTINIB OU PAR ERLOTINIB OU GEFITINIB (DONNEES PRELIMINAIRES) (FLAURA) 64
FIGURE 30 : LES DIFFERENTES SEQUENCES DE TRAITEMENT POSSIBLES DES CBNPC *EGFR* MUTES ET LES SSP ASSOCIEES [87] 67
FIGURE 31 : SEQUENCE THERAPEUTIQUE ACTUELLE THEORIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC PRESENTANT UNE MUTATION ACTIVATRICE DE L'*EGFR* ET DEVELOPPANT UNE MUTATION DE RESISTANCE T790M [88, 89, 90, 91, 92, 93] 68

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : FREQUENCE DES MUTATIONS D'*EGFR* CHEZ LES PATIENTS EUROPEENS SELON LEUR MODE DE VIE, LEUR SEXE OU L'HISTOLOGIE DE LA TUMEUR D'APRES [28] 25
TABLEAU 2 : SCORE DE PERFORMANCE (OMS, ECOG) [43] 32
TABLEAU 3 : STADES DES CBNPC AU DIAGNOSTIC ET TAUX DE SURVIE A 5 ANS ASSOCIES [4]. 32
LA SEVERITE DES EFFETS INDESIRABLES LIES AUX TRAITEMENTS ANTICANCEREUX CHIMIQUES EST EVALUEE SUR UNE ECHELLE DE GRADE ALLANT DE 1 A 5 (TABLEAU 5). TABLEAU 4 : GRADE DE SEVERITE DES EFFETS INDESIRABLES INDUITS PAR LA CHIMIOTHERAPIE 37
TABLEAU 5 : EVALUATION DE LA PROGRESSION TUMORALE SELON LE CRITERE RECIST 1.1 D'APRES [44] 40
TABLEAU 6 : PRINCIPAUX ESSAIS DE PHASE III AYANT EVALUES, COMPARATIVEMENT A LA CHIMIOTHERAPIE, LES EGFR-TKI DE 1ERE ET 2EME GENERATION EN PREMIERE LIGNE CHEZ LES PATIENTS *EGFR* MUTES 46
TABLEAU 7 : POURCENTAGE DE REPONSE OBJECTIVE DANS AURA 3 [81] 60

Introduction

Le cancer du poumon est un problème majeur de santé publique représentant la première cause de mortalité par cancer en France. Majoritairement lié au tabac, il touche principalement les hommes et de plus en plus de femmes. Depuis plus de dix ans sa compréhension et sa prise en charge ont largement changé. Reposant initialement sur des traitements traditionnels comme la chimiothérapie, les thérapeutiques ont évolué avec le développement de la biologie moléculaire et la meilleure compréhension des voies de signalisation du cancer. De nouveaux traitements plus ciblés ont émergé améliorant l'efficacité des soins et la qualité de vie des patients.

L'objectif de cette thèse a été de faire un point sur l'état actuel des connaissances et de la prise en charge des CBNPC *EGFR* mutés, et plus précisément de discuter de la place de l'osimertinib dans la stratégie thérapeutique au regard des données cliniques récentes. Nous présenterons ainsi dans un premier temps les caractéristiques des cancers broncho-pulmonaires en rappelant leur classification puis leur physiopathologie avec les grands principes de l'oncogenèse, le rôle des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs. Nous finirons cette première grande partie en présentant de façon générale la prise en charge et les traitements actuels du CBNPC.

Dans une seconde grande partie, nous nous focaliserons spécifiquement sur les traitements ciblant l'EGFR. Nous développerons d'abord l'historique de la prise en charge des CBNPC *EGFR* mutés en décrivant les différentes générations de EGFR-TKI en mettant en perspective leurs données cliniques d'efficacité. Nous présenterons ensuite l'osimertinib, puis au regard de ses données cliniques et des actualités nous discuterons de sa place dans la séquence thérapeutique.

I. Les cancers broncho-pulmonaires

A. Epidémiologie

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde avec plus de 1,3 million de nouveaux cas par an. En France, on estime à 49 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon, correspondant à plus de 10% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer. Il fait partie des cancers les plus fréquents en termes d'incidence tous sexes confondus avec les cancers du sein, de la prostate et colorectaux. C'est le deuxième cancer en incidence chez l'homme derrière le cancer colorectal et le trosième chez la femme derrière le cancer du sein et le cancer colorectal. Il touche également deux fois plus les hommes que les femmes (figures 1 et 2) [1].

Il représente la première cause de mortalité liée au cancer avec près de 31 000 décès annuels (20 800 hommes et 10 200 femmes) avec un âge médian de décès de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme. La survie à cinq ans est estimée à seulement 17 % tous stades confondus (16 % chez l'homme et 20 % chez la femme) ; à dix ans la survie chute à 10 % (9 % chez l'homme et 13 % chez la femme) [1]. Ce fort taux de mortalité est corrélé au fort potentiel métastatique de ce type de cancers et au diagnostic souvent tardif (figures 1 et 2).

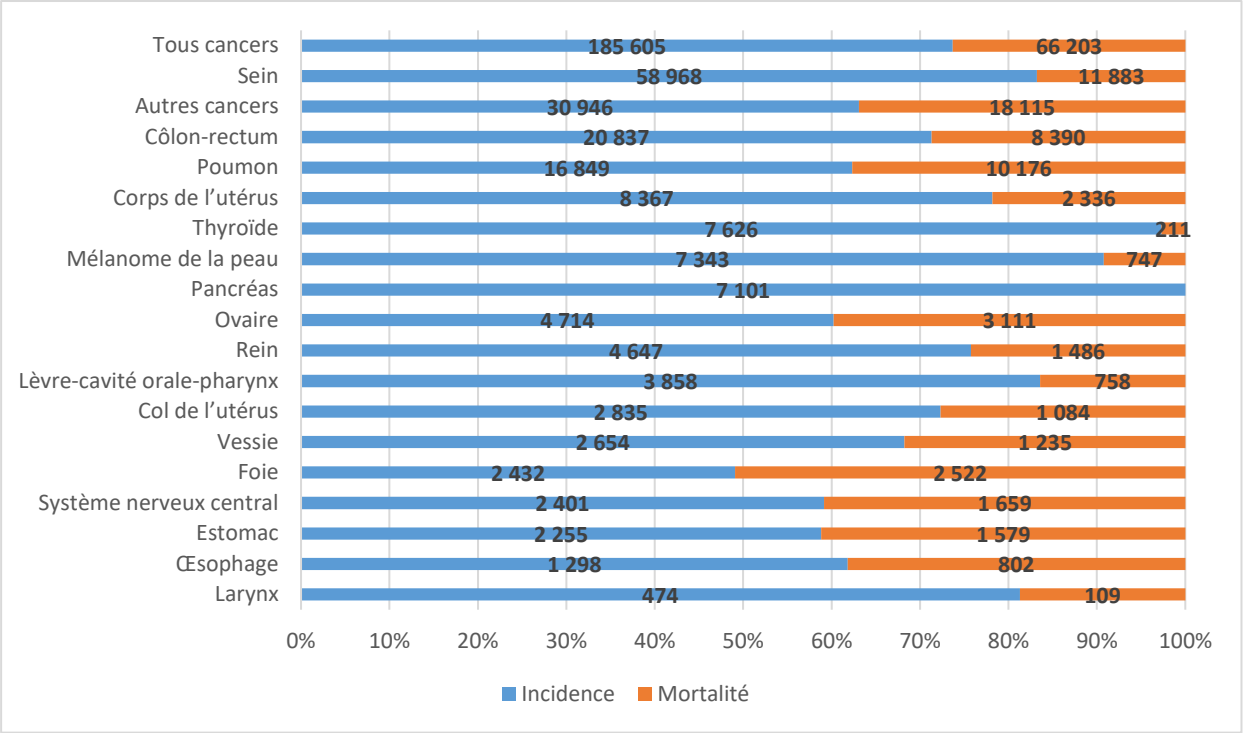


Figure 1 : Estimation de l'incidence (en bleu) et de la mortalité (en orange) des cancers en France métropolitaine chez la femme en 2017 [2]

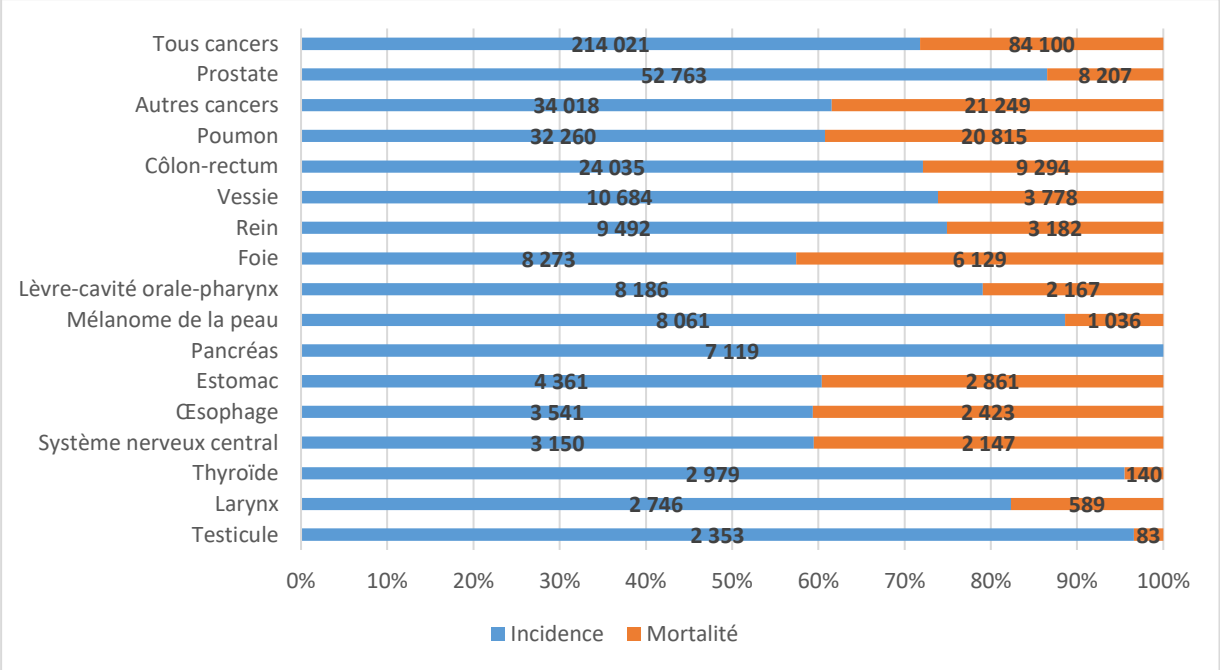


Figure 2 : Estimation de l'incidence (en bleu) et de la mortalité (en orange) des cancers en France métropolitaine chez l'homme en 2017 [2]

Depuis les années 2000, on observe chez l'homme une diminution de l'incidence et de la mortalité: entre 2005 et 2012 le taux de mortalité était de -2,2% par an. A contrario, l'incidence et la mortalité chez la femme, bien que nettement inférieures à celles chez l'homme, sont en constante augmentation depuis les années 1980. Entre 2005 et 2012, le taux de mortalité était de +4,6% par an chez les femmes (figure 3).

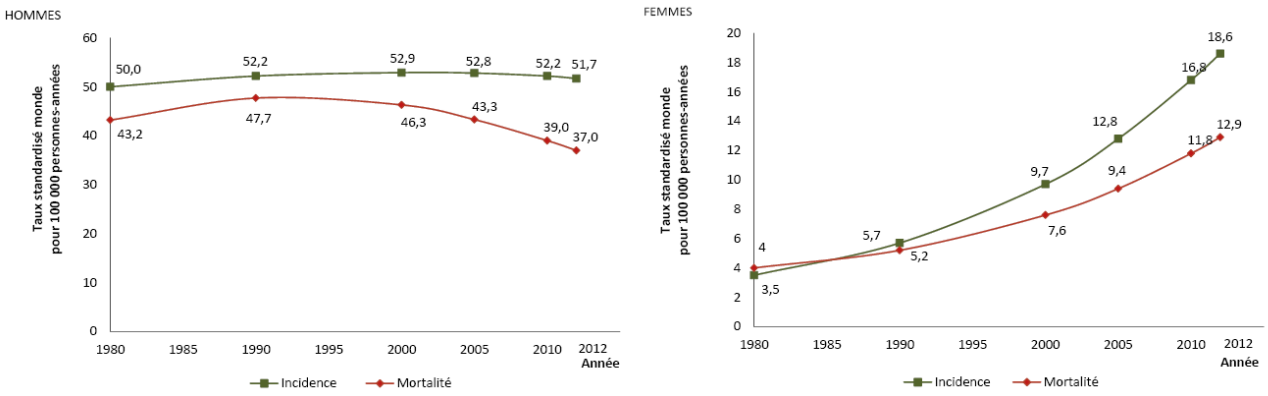


Figure 3 : Evolution de l'incidence (en vert) et de la mortalité par cancer du poumon (en rouge) selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine [3]

Ces différences sont essentiellement liées à la consommation de tabac qui a baissé chez l'homme et augmenté chez la femme. Les projections montrent même que la mortalité par cancer du poumon chez les femmes devrait progressivement se rapprocher de la mortalité par cancer du sein.

B. Facteurs étiologiques

Les poumons sont une interface majeure avec l'environnement extérieur. Les facteurs de risques de développer un cancer du poumon sont donc majoritairement liés à une exposition à des substances dans l'environnement général ou professionnel par inhalation. Le délai entre le début de l'exposition et l'expression clinique du cancer peut être très variable, allant de quelques années à plus de 20 ans.

1. Le tabac

Le principal facteur de risque des cancers broncho-pulmonaires est le tabagisme qui selon les estimations serait responsable de 85 à 90% des cancers [4]. La fumée de tabac contient en effet plus de 7 000 substances chimiques dont plus de 70 agents carcinogènes [5]. Parmi les carcinogènes les plus importants, on rencontre :

- des nitrosamines : 4-(N-méthylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK),
- des goudrons : benzène, benzo[a]pyrène,
- des métaux lourds : cadmium, nickel, plomb, chrome,
- des produits radioactifs : radium, polonium,
- des radicaux libres : hydroquinones, peroxydes,
- de l'arsenic.

Certaines de ces substances sont également contenues dans la fumée de cannabis.

On considère qu'un fumeur multiplie par 10 à 15 fois le risque de développer un cancer du poumon comparativement à un non-fumeur. L'arrêt du tabac, et ce à tout âge, permet néanmoins de diminuer le risque de survenue d'un cancer du poumon. Par ailleurs, plus l'arrêt du tabac est précoce, plus le risque d'apparition d'un cancer est faible même s'il ne revient jamais au niveau de celui du non-fumeur (figure 4).

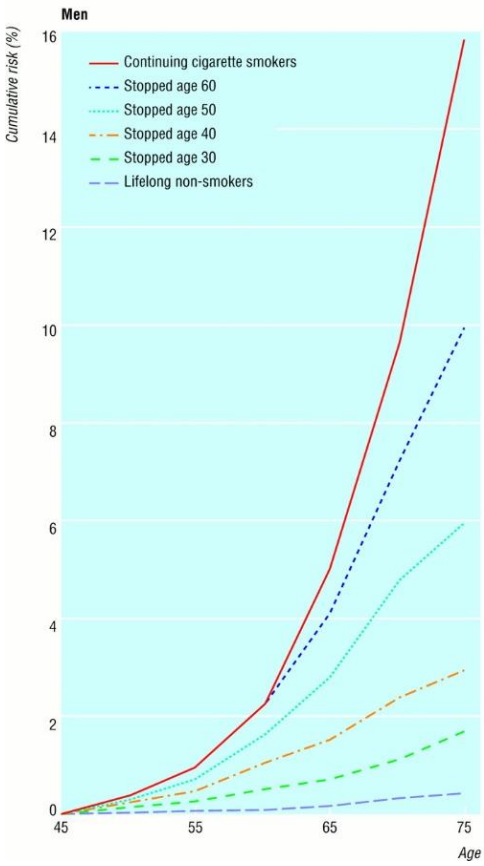


Figure 4 : risque de décès par cancer du poumon en fonction de l'âge d'arrêt du tabac [6]

L'âge de début, la durée du tabagisme et le type de tabac modulent le risque d'apparition d'un cancer du poumon. La quantité de cigarettes journalières augmente le risque de développer un cancer selon un facteur 2, alors que la durée de l'exposition le multiplie par 4. En clinique, l'unité de mesure pour évaluer le risque est le paquet-année, qui prend en compte la consommation de tabac fumé en équivalent cigarettes et la durée de la consommation tabagique. Il est considéré que 10 paquets-année est équivalent à 1 paquet de 20 cigarettes par jour pendant 10 ans ou encore 2 paquets de 20 cigarettes par jour pendant 5 ans.

Le tabagisme passif augmente quant à lui de 30% le risque de cancer du poumon. Il représenterait 25% des cancers du poumon.

2. Facteurs environnementaux

L'exposition au radon représente la 2ème cause de cancer du poumon. Ce gaz radioactif incolore et inodore naturellement présent dans l'environnement est libéré dans l'air lors de la désintégration naturelle de l'uranium présent dans les sols. On estime que 6 à 15 % des nouveaux cas de cancer du poumon et 5 à 12 % des décès par cancer du poumon seraient imputables au radon [4].
La pollution atmosphérique contenant certains gaz comme le dioxyde de soufre (SO2), le dioxyde d'azote (NO2) et l'ozone (O3) ou des particules en suspension de certaines fumées constituent également des risques identifiés.

3. Facteurs professionnels

Certaines professions exposent à des substances reconnues comme cancérigènes et constituent des facteurs de risque de développer un cancer du poumon. Les éléments les plus notables sont l'amiante, l'arsenic, le nickel, le cobalt, le chrome, la silice, le cadmium, les hydrocarbures polycycliques aromatiques (contenus dans les goudrons ou le charbon) ou encore certains rayonnements ionisants [4,7].

On estime que 4 à 8,5 % de tous les cancers sont d'origine professionnelle et jusqu'à 15 % des cancers du poumon. Dans le cas de l'exposition à l'amiante, une association au tabagisme augmenterait le risque de cancer du poumon de près de 50 fois [4,7].

4. Les antécédents personnels et familiaux

Les affections respiratoires comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la silicose (liée à l'inhalation de poussières de silice) ou la tuberculose peuvent présenter un risque accru de développer un cancer du poumon. Les personnes ayant déjà eu un cancer présentent aussi plus de risques d'en développer un second.

C. Classification des cancers broncho-pulmonaires

1. Caractérisation histologique des cancers du poumon (classification OMS 2015)

Il existe une très grande hétérogénéité des cancers du poumon sur le plan histologique. La classification histologique proposée conjointement par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et l'association internationale d'étude du cancer du poumon (IASCL) permet d'avoir une première approche anatomopathologique déterminante sur les suites de la prise en charge du cancer.

Les cancers du poumon, dans leur grande majorité, sont des carcinomes, c'est-à-dire qu'ils se développent à partir de l'épithélium bronchique [8]. Parmi les carcinomes broncho-pulmonaires, on distingue classiquement deux grandes catégories histologiques : les carcinomes non à petites cellules et les carcinomes à petites cellules [4].

a) Cancer Bronchique à Petites Cellules (CBPC)

Les CBPC sont des carcinomes bronchiques neuro-endocrines à petites cellules représentant 15% des cas de cancer du poumon. Ils sont fortement associés au tabagisme : ils touchent principalement les gros fumeurs ou les anciens gros fumeurs âgés de plus de 70 ans. Les cancers bronchiques à petites cellules sont caractérisés par leur forte agressivité et leur pronostic très sombre. Ils ont une croissance très rapide et une forte tendance à former précocement des métastases.

Les tumeurs sont généralement volumineuses, localisées au niveau des voies aériennes proximales et du médiastin entraînant une compression de l'arbre bronchique.

La cytologie montre des cellules de petite taille avec un rapport nucléo-cytoplasmique important et une chromatine fine (figure 5).

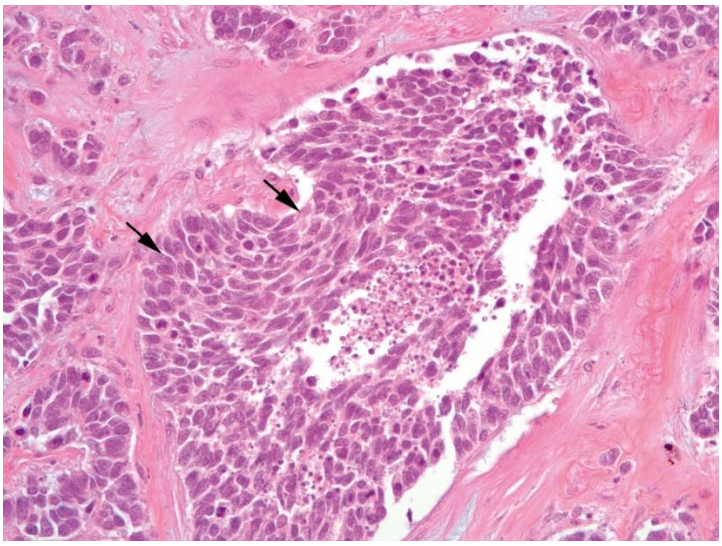


Figure 5 : Coloration hématoxyline et éosine (HE) d'une coupe histologique de carcinome à petites cellules. Les cellules tumorales sont de petite taille et présentent un rapport nucléo-cytoplasmique important (flèches noires) [9]

b) Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

Les CBNPC représentent 80 à 85% des cas de cancers du poumon. On distingue 3 sous-types histologiques présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et structurales communes, avec notamment la présence de granules neurosécréteurs et une importante activité mitotique [9].

i. Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont les CBNPC les plus courants, représentant 30 à 40% des cas, et en augmentation constante depuis 20 ans. Ce type de cancer est fortement lié à l'exposition au tabac, mais c'est également le plus fréquent chez les femmes et chez les non-fumeurs (42 % des cas chez la femme et 28 % des cas chez l'homme).

Les adénocarcinomes ont pour origine l'épithélium glandulaire pulmonaire, formant des papilles ou des glandes (figure 6). Ces cancers sont localisés préférentiellement en périphérie du poumon, notamment au niveau des lobes supérieurs, à partir de glandes muqueuses situées à la surface du poumon. Il existe de nombreux types d'adénocarcinomes classés en fonction de la forme des cellules tumorales, la vitesse de croissance tumorale, la taille des tumeurs et leur potentiel invasif (annexe 1). On distinguera ainsi les adénocarcinomes acinaires, papillaires, micropapillaires, solides ou mixtes [10].

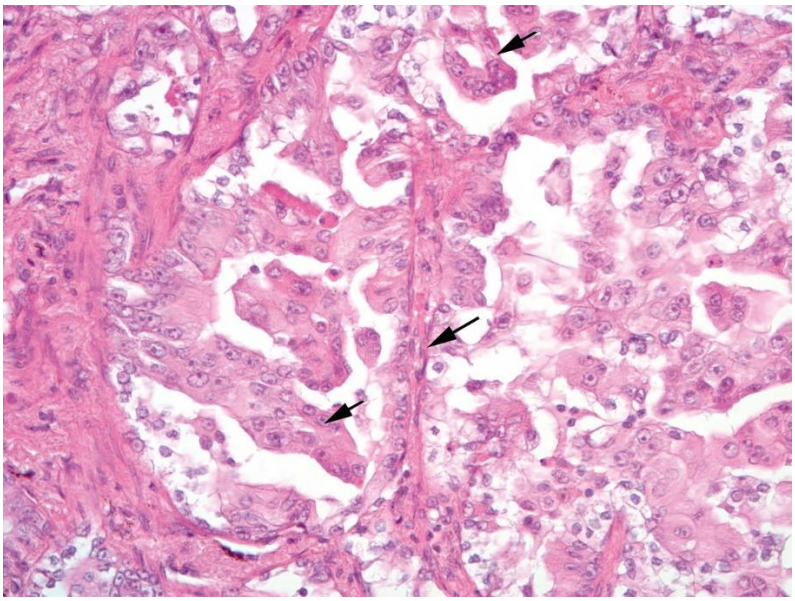


Figure 6 : Coloration hématoxyline et éosine (HE) d'une coupe histologique d'adénocarcinome bien différencié. La tumeur est localisée au niveau des papilles ou des glandes (flèches noires) [9]

ii. Les carcinomes épidermoïdes ou carcinomes à cellules squameuses ou carcinomes malpighiens

Ces carcinomes représentent près d'un tiers des CBNPC totaux. C'est le type de cancer le plus répandu chez l'homme (44 % des cancers du poumon chez l'homme et 25 % chez la femme) et plus particulièrement chez les gros fumeurs.

Ils sont situés préférentiellement sur la paroi interne des bronches, à proximité des grosses bronches (bronches lobaires ou segmentaires) près d'une bifurcation formant une tumeur de taille variable obstruant plus ou moins la lumière bronchique. Au microscope, les cellules ont des limites cytoplasmiques bien visibles et produisent par endroit de la kératine (figure 7). Cette forme est la plus localisée : elle évolue principalement par extension locale directe, les métastases à distance sont moins fréquentes et elle s'étend plus lentement que les autres types de cancers du poumon [8].

.

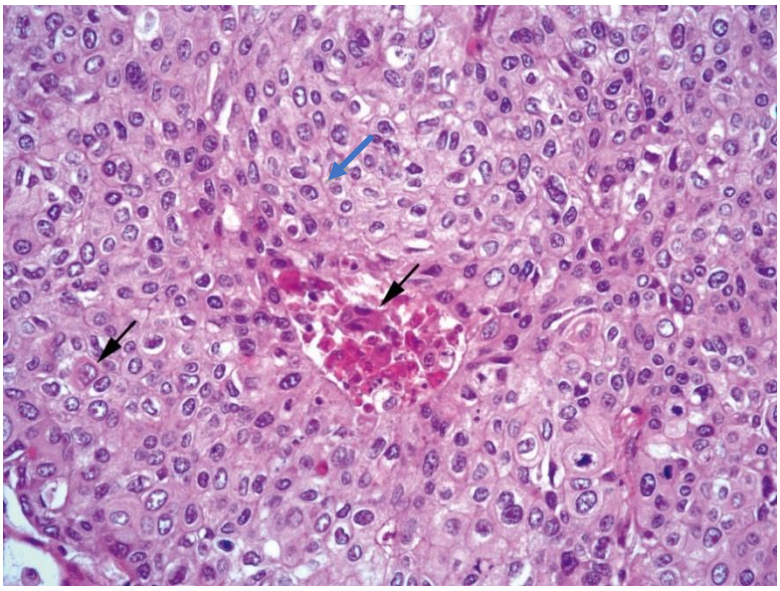


Figure 7 : Coloration hématoxyline et éosine (HE) d'une coupe histologique de carcinome épidermoïde bien différencié. Les cellules de la tumeur ont des limites cytoplasmiques bien visibles (flèche bleue) et produisant par endroit de la kératine (flèches noires) [9]

iii. Les carcinomes indifférenciés à grandes cellules

Ces cancers représentent 5 à 10% des cas totaux. Dans cette classe histologique sont classés par exclusion tous les carcinomes non à petites cellules qui ne présentent pas de différentiation malpighienne ou glandulaire nette. Leur localisation est classiquement la zone pulmonaire périphérique et moins souvent la partie centrale. Ce sont des cancers très invasifs et volumineux constitués de grandes cellules polygonales atypiques indifférenciées.

2. Classification TNM

En pratique les cliniciens utilisent le système de classification TNM en 4 stades proposé par l'union internationale contre le cancer (UICC) pour décrire l'extension anatomique des tumeurs. Cette classification, continuellement mise à jour, permet d'établir le stade d'un cancer afin d'évaluer son agressivité et son évolution. La stratification du cancer a un impact déterminant pour connaître le pronostic et établir la prise en charge thérapeutique la plus adaptée (annexe 2).

Dans le système TNM [11] :

- La lettre T (« tumeur ») correspond à la taille de la tumeur,
- La lettre N (« node » ou ganglion en français) indique la taille et le nombre des ganglions lymphatiques envahis,
- La lettre M (« métastase ») signale la présence ou l'absence de métastases.

La 8ème classification TNM du cancer du poumon est présentée en annexe 2.

A partir de ces critères, la classification TNM permet de classer les cancers du poumon en 4 grands stades (I à IV) (annexe 3) :

- Cancer localisé ou précoce (stades I à II),
- Cancer localement avancé (stades III),
- Cancer métastatique (stade IV).

Plus le stade est bas au diagnostic, plus le pronostic est bon.

D. Physiopathologie

1. Principes de l’oncogenèse : un processus multi-étapes

En condition physiologique, il existe une homéostasie tissulaire se traduisant par un équilibre entre les processus de prolifération cellulaire (cycle cellulaire) et les processus apoptotiques. En cas de cancer, la balance est en faveur de la prolifération cellulaire aux dépens des tissus environnants.

La carcinogenèse broncho-pulmonaire se développe selon un processus multi-étapes aboutissant à l’acquisition de propriétés spécifiques des cellules cancéreuses.

On distingue habituellement 3 grandes étapes dans le développement d’un cancer (figure 8) :

- La phase d’initiation,
- La phase de promotion,
- La phase de progression.

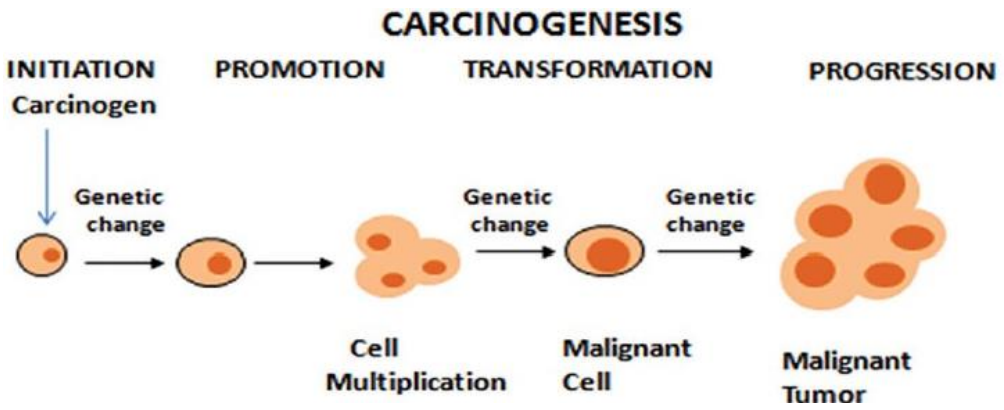


Figure 8 : Etapes de l'oncogenèse d’après Kaur *et al.* [13]

a) La phase d'initiation

La phase d'initiation est la première étape du processus de cancérogenèse. Durant cette étape, l'ADN d'une cellule va subir une dérégulation génomique résultant d'une transmission héréditaire, apparaissant de façon spontanée ou causée par des agents carcinogènes dits initiateurs (agents physiques, chimiques, viraux, tabac,…). Cette altération va conférer à la cellule touchée la propriété d'échapper aux processus de régulation cellulaires. On parle alors de cellules initiées ou précancéreuses. A cette étape, les anomalies génétiques peuvent encore être réparées et la cellule peut encore subir une apoptose.

b) La phase de promotion

La cellule initiée transformée prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques issues d'un même clone cellulaire.

Cette seconde phase peut être relativement longue : au fur et à mesure des divisions cellulaires et sous l'action répétée d'agents promoteurs endogènes (facteurs de croissance, hormones…) ou exogènes (toxiques, tabac…), les cellules acquièrent successivement de nouvelles altérations moléculaires entrainant une prolifération cellulaire toujours plus exacerbée.

Les promoteurs n'induisent pas directement de lésions au niveau de l'ADN mais ils favorisent la prolifération excessive de la cellule initiée.

c) La phase de progression

La phase de progression est l'étape durant laquelle les cellules transformées acquièrent les caractéristiques propres aux cellules cancéreuses (figure 9) [14] :

1. Autosuffisance en facteurs de croissance : les cellules cancéreuses deviennent indépendantes vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération cellulaire.
2. Insensibilité face aux signaux antiprolifératifs : les cellules cancéreuses deviennent insensibles aux signaux inhibiteurs provenant de l'environnement cellulaire.
3. Capacité à former des métastases : les cellules cancéreuses peuvent se disséminer et se répandre dans d'autres organes. Les sites métastatiques les plus fréquents dans le cancer bronchique sont les ganglions, le système

nerveux (cerveau principalement), les os, le foie, le système respiratoire et les glandes surrénales [15].

4. Immortalité : les cellules cancéreuses acquièrent la propriété de se diviser de façon illimitée.
5. Capacité à induire une néo-angiogenèse : les cellules cancéreuses sont capables d'induire la formation de néo-vaisseaux à proximité de la tumeur favorisant son développement et sa capacité à s'étendre dans d'autres tissus. Les cellules tumorales stimulent l'angiogenèse par sécrétion de facteurs angiogéniques comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou bFGF (basic Fibroblast Growth Factor). Ces facteurs angiogéniques agissent sur les cellules endothéliales normales en stimulant leur développement cellulaire.
6. Résistance aux processus apoptotiques : les cellules cancéreuses acquièrent la capacité de résister aux processus de mort cellulaire programmée.
7. Reprogrammation du métabolisme : les cellules cancéreuses acquièrent la possibilité d'adapter et d'ajuster son métabolisme énergétique pour optimiser leur capacité de prolifération.
8. Echappement au système immunitaire: les cellules cancéreuses empêchent le système immunitaire de les détecter et les détruire.
9. Instabilité et mutation du génome: les cellules cancéreuses acquièrent de nombreuses mutations au fur et à mesure de leurs divisions cellulaires leur conférant un avantage sélectif.
10. Inflammation et promotion de la tumeur : au niveau des cellules cancéreuses, on observe un processus d'inflammation favorisant le développement de la tumeur.

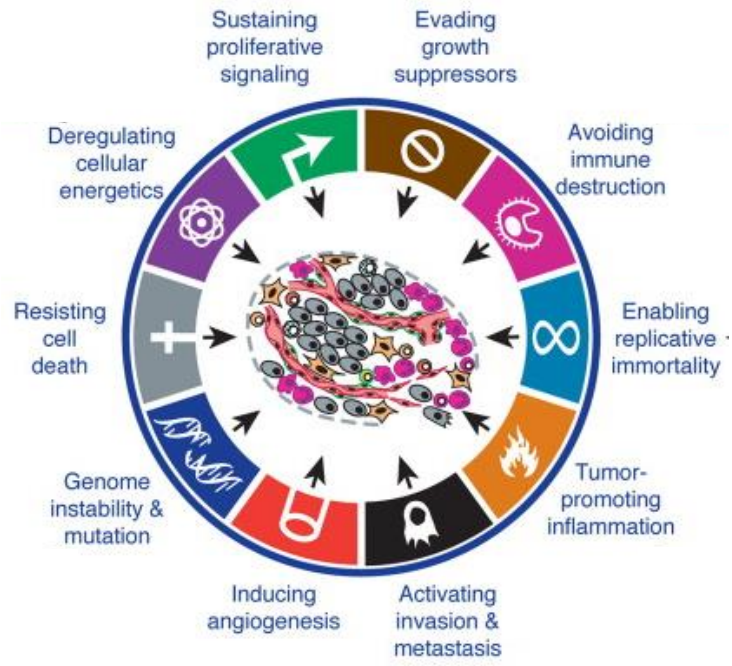


Figure 9 : Hallmarks des cellules cancéreuses d'après *Hanahan et Weinberg* [14]

2. Caractéristiques moléculaires des CBNPC

Les altérations moléculaires principalement retrouvées dans les CBNPC concernent les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs responsables de l'homéostasie tissulaire entre les phénomènes de prolifération cellulaire et les processus apoptotiques.

a) Proto-oncogènes et oncogènes

i. Descriptif

Les proto-oncogènes sont des gènes codant les protéines des voies de signalisation intracellulaire de croissance. Lors d'une altération moléculaire affectant les proto-oncogènes, ceux-ci sont activés en oncogènes à l'origine d'une surexpression des protéines codées, leur activation constitutive ou l'expression de protéines aberrantes. Il en résulte une dérégulation des voies de la signalisation cellulaire aboutissant à la prolifération excessive des cellules concernées.

Trois grands types d'altérations peuvent activer un proto-oncogène en oncogène (figure 10) :

- La translocation chromosomique,
- L'amplification de gènes,
- Une mutation ponctuelle au niveau de certains gènes.

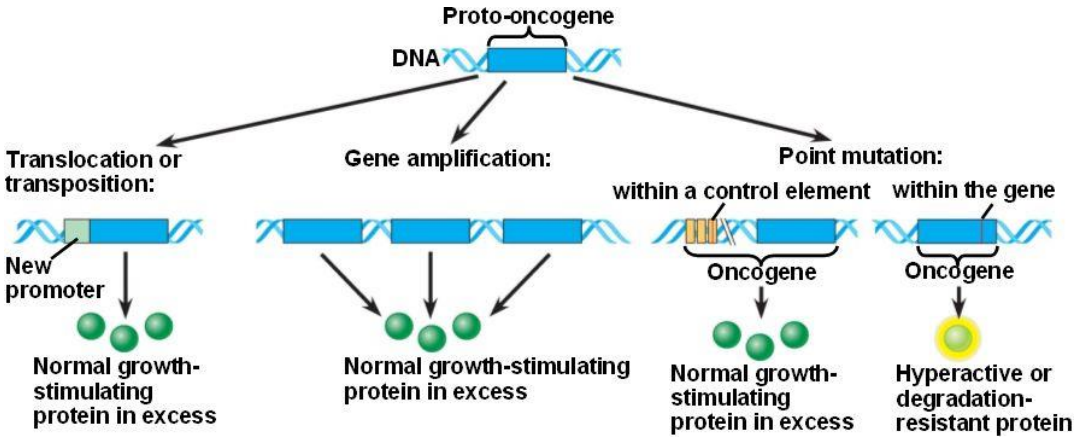


Figure 10 : Illustration des différents mécanismes de transformation d'un proto-oncogène en oncogène [16]

A l'heure actuelle, plus d'une centaine d'oncogènes ont été identifiés comme ayant un rôle dans le développement des cancers du poumon.

Les mutations connues les plus retrouvées chez les adénocarcinomes sont sur les oncogènes *EGFR* (environ 15%), *KRAS* (environ 30%) et *ALK* (environ 5%) (figure 11).

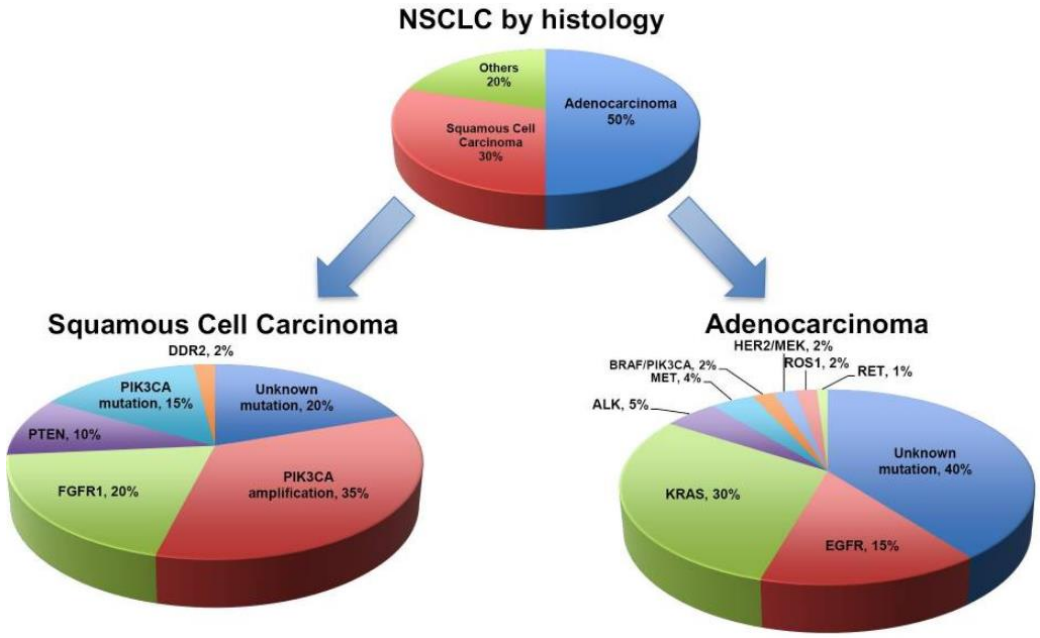


Figure 11 : Principales mutations retrouvées dans les CBNPC chez les patients caucasiens selon le type histologique du cancer [41]

Nous ne détaillerons ici que le principaux oncogènes identifiés dans les CBNPC : *EGFR (HER 1), HER 2, RAS, MET* et *RAF*.

ii. *EGFR*

L'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR ou HER1 ou Erb-B1,) fait partie de la famille des récepteurs Human Epidermal growth factor Receptor (HER) appartenant à la super famille des récepteurs à activité tyrosine kinase et joue un rôle majeur dans la transduction du signal de prolifération.

L'EGFR a été le premier récepteur à activité tyrosine kinase décrit [18,19] : il possède un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase (TK). Son activation est déclenchée par la fixation sur son domaine extracellulaire de ligands spécifiques: l'EGF (Epidermal Growth Factor), le TGF alpha (Transforming Growth Factor alpha), l'amphiréguline, l'épiréguline ou la betacelluline [8]. La fixation du ligand sur le récepteur entraîne sa dimérisation (homodimérisation ou hétérodimérisation avec notamment HER2) puis son activation par phosphorylation au niveau de résidus tyrosine spécifiques situés sur son domaine intracellulaire (figure 12).

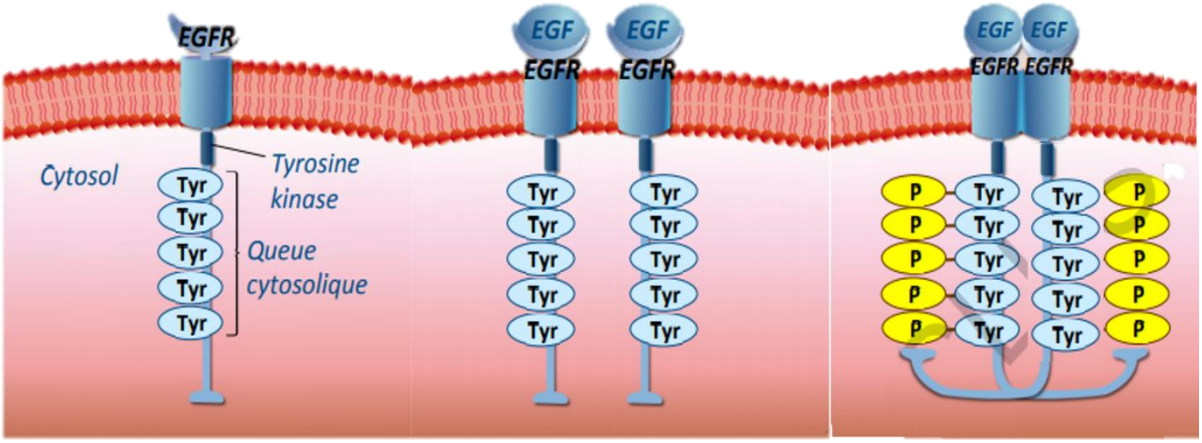


Figure 12 : Mécanisme d'activation du récepteur EGFR : activation du domaine TK et phosphorylation de la tyrosine [20]

L'activation des voies de signalisation cellulaire induites par l'EGFR varie en fonction du sous-type de récepteur stimulé [21]. Il existe des récepteurs à haute affinité activant les voies RAS/RAF/MAPK (Extracellular signal-Regulated Kinase) et PI3K/AKT ; il existe des récepteurs à basse affinité activant les voies STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) et PLCγ/PKC (Phospholipase Cγ/ Proteine kinase C) [22,23] (figure 13). Ces voies ont un rôle dans la survie et la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse et la migration cellulaire

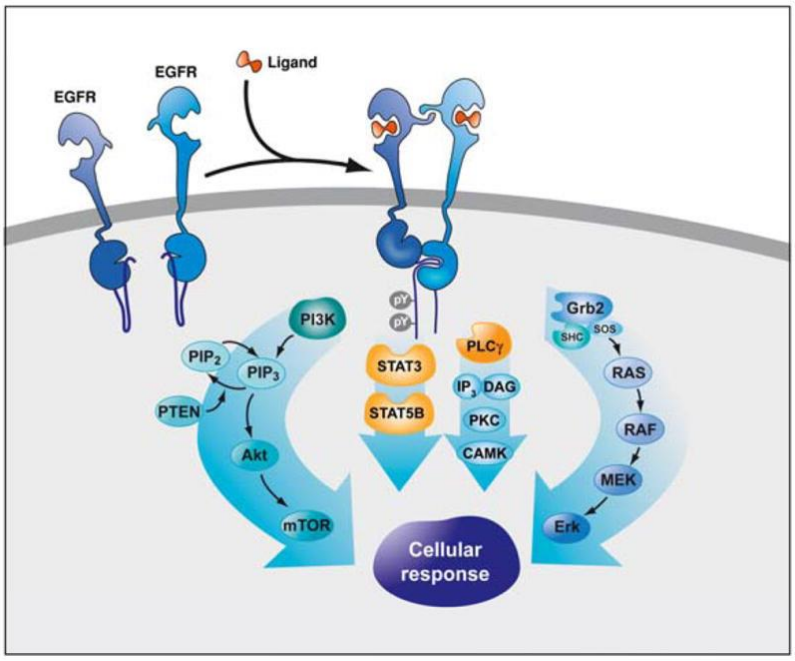


Figure 13 : Principales voies de signalisation en aval de l'EGFR : voie des PI3K/AKT, voie des RAS/RAF/MAPK, voie de JAK/STAT3 et Src/PLCγ (d'après [24])

L’EGFR joue un rôle majeur dans l’acquisition du phénotype malin et dans la progression tumorale [25]. Dans les CBNPC, les mutations du gène *EGFR* sont souvent identifiées comme étant des *mutations drivers* : la cellule cancéreuse est dépendante de la mutation de l’oncogène en termes de survie et de prolifération. La suppression de l’oncogène induit une restauration partielle des propriétés natives de la cellule [26].

Dans les cellules cancéreuses, l'activité biologique de l'EGFR peut être dérégulée par des mécanismes variés [24,27] :

- Excès de production de facteur de croissance (tel que EGF), ce qui amplifie le signal cellulaire transmis par l'EGFR,
- Amplification du gène *EGFR*,
- Mutations activatrices du gène *EGFR* avec activation du domaine kinase du récepteur sans fixation préalable du ligand.

Ces dérégulations conduisent à une survie accrue des cellules tumorales, à leur prolifération et à l'apparition d'un phénotype métastatique. Une surexpression d'*EGFR* est observée chez plus de 60% des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique.

Des mutations ponctuelles ou des délétions d’*EGFR* au niveau de son domaine kinase sont présentes dans 10 à 15% des CBNPC chez les caucasiens et 30 à 50% chez les asiatiques. Il est également fréquemment muté dans les adénocarcinomes, chez les femmes et les non-fumeurs (tableau 1).

Tableau 1 : Fréquence des mutations d'*EGFR* chez les patients européens selon leur mode de vie, leur sexe ou l'histologie de la tumeur d'après [28]

FACTEURS	P VALUE	MUTATION *EGFR*	
Fumeurs/non-fumeurs	< 0,0001	6,5 fois plus élevée chez les patients n'ayant jamais fumé que chez les fumeurs	• 40 % des non-fumeurs sont *EGFR* muté • 7 % des fumeurs sont *EGFR* muté
Histologie	< 0,0001	4,4 fois plus élevée pour les adénocarcinomes que pour les non-adénocarcinomes	• 16 % des patients avec un adénocarcinome sont *EGFR* muté • 3 % des patients avec un non-adénocarcinome sont *EGFR* muté
Sexe	0,0397	1,7 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes	• 17 % des femmes sont *EGFR* muté • 6 % des hommes sont *EGFR* muté

iii. *HER2*

Comme EGFR décrit précédemment, HER2 fait partie de la famille HER des récepteurs à activité tyrosine kinase et joue un rôle majeur dans la transduction du signal de prolifération. Son gène est situé au niveau du chromosome 17q21. HER2 possède des homologies de structure avec HER1 comme la capacité de former des homodimères ou des hétérodimères avec d'autres membres de la famille HER, mais n'a pas de ligand connu.

Les altérations de *HER2* sont la plupart du temps des insertions dans l'exon 20 codant le domaine kinase. Cette mutation est retrouvée avec une fréquence de 2-4% sur l'ensemble des CBNPC et on observe une amplification d'*HER2* dans 12% des tumeurs traitées pouvant être responsable d'une résistance aux traitements [29].

Dans la grande majorité des cas, les mutations *HER2* sont mutuellement exclusives des autres mutations trouvées dans les CPNPC comme les mutations d'*EGFR* ou les réarrangements de *ALK*.

iv. *MET*

MET est un gène codant un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand est le facteur de croissance hépatocytaire (HGF). Le récepteur MET, inactif sous sa forme monomère, s'active après liaison de HGF en formant des homodimères ou des hétérodimères avec d'autres récepteurs tyrosine kinase. Cette dimérisation permet alors d'activer en aval plusieurs voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la prolifération, la survie et la motilité cellulaires ainsi que l'angiogenèse comme la voie PI3K/AKT, la voie RAS/RAF/MAPK ou la voie JAK/STAT3.

Dans les CBNPC, les mutations de *MET* seraient impliquées dans la progression tumorale et la formation de métastases. Elles sont retrouvées dans 2 à 4% des CBNPC et seraient associées à un mauvais pronostic [31]. Par ailleurs, l'amplification de *MET* est un mécanisme connu de résistance secondaire au traitement par thérapie ciblée [30].

v. *RAS*

Les protéines RAS font partie d'une superfamille de protéines à activité GTPasique (enzymes catalysant l'hydrolyse de la guanosine triphosphate) [32]. Elles sont codées par trois proto-oncogènes, HRAS, KRAS et NRAS qui ont un rôle important dans la transmission des signaux intracellulaires des 2 grandes voies RAS/RAF/MAPK et PI3K/AKT impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse et la migration cellulaire (figure 11).

Certaines mutations de ces gènes ont pour conséquence l'activation constitutive d'une protéine RAS. Les mutations les plus décrites à ce jour sont les mutations du gène *KRAS*, en particulier les mutations situées dans les codons 12 et 13 de l'exon 2 retrouvées dans 90% des cas. Les mutations du gène *KRAS* sont présentes dans près de 20 à 30 % des cancers broncho-pulmonaires et sont mutuellement exclusives des mutations d'*EGFR* et de *BRAF*. Elles sont le plus souvent associées au tabagisme et leur présence peut être prédictive de la non efficacité de certains traitements [33].

Bien qu'étant une mutation fréquente, il n'existe pas encore de traitement disponible ciblant spécifiquement KRAS.

vi. *RAF*

Le gène *RAF* est un proto-oncogène codant des protéines de la famille des sérine/thréonine kinases, comme ARAF, BRAF et CRAF, en aval de la protéine RAS [34].

Seules les mutations sur le gène *BRAF* ont été décrites dans le cancer du poumon. Les mutations somatiques de *BRAF* sont retrouvées dans 1 à 4% des cas, avec principalement la mutation V600E (substitution d'une valine par un glutamate au niveau du codon 600) et sont principalement observées dans les adénocarcinomes et chez les patients fumeurs [37].

Ces mutations entrainent l'expression d'une protéine BRAF dont l'activité kinase est multipliée par 10 [36] avec pour conséquence une activation constitutive indépendamment de l'état d'activation de la protéine RAS [38]. Les voies de signalisation impliquées dans la prolifération, la différenciation et la régulation de la transcription sont alors dérégulées.

Les mutations des gènes *KRAS* et *BRAF* sont mutuellement exclusives [35] et sont des facteurs de mauvais pronostic.

vii. *ALK*

Le proto-oncogène *ALK* code la protéine ALK, un récepteur à activité tyrosine kinase impliqué dans la prolifération des cellules.

Dans 3 à 7 % des cas de CBNPC, on observe un réarrangement chromosomique entre les gènes *ALK* et *EML4* au niveau du bras court du chromosome 2, aboutissant à l'expression d'une protéine de fusion ALK-EML4. Cette protéine chimérique activée de façon constitutive est responsable d'une activité tyrosine kinase permanente et active les voies JAK/STAT, RAS/RAF/MAPK et PI3K/AKT impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire.

Le réarrangement de *ALK* est exclusif des mutations d'*EGFR* et *KRAS* [39].

b) Gènes suppresseurs de tumeurs

i. Descriptif

Les gènes suppresseurs de tumeurs, ou anti-oncogènes, codent des protéines qui agissent soit en inhibant des mécanismes qui favorisent l'oncogenèse, soit en activant des mécanismes qui empêchent l'oncogenèse. Ces gènes ont pour but de réguler négativement le cycle cellulaire, d'induire l'apoptose des cellules et de réparer l'ADN lésé. Leur perte de fonction, par altération des 2 allèles, peut induire une progression tumorale.

Environ 10 gènes suppresseurs de tumeurs sont connus à l'heure actuelle. Nous détaillerons ci-dessous les gènes *TP53* et *RB1*, fréquemment altérés dans les CBNPC.

ii. *TP53*

Le gène suppresseur de tumeur *TP53* (chromosome 17p13) code la protéine P53 qui est un facteur de transcription d'un grand nombre de gènes permettant le maintien de l'intégrité génomique. P53 est un médiateur essentiel de la réponse cellulaire aux signaux de stress (exposition à des agents cancérigènes,...) permettant en cas de lésions de l'ADN un blocage transitoire du cycle cellulaire en vue de la réparation de l'ADN ou l'apoptose de la cellule lorsque l'ADN ne peut pas être réparé. Les mutations du gène *TP53* sont principalement des mutations faux-sens qui inactivent la protéine p53 en empêchant son repliement selon une conformation active [40]. On détecte des mutations de *TP53* dans 50 % des CBNPC et dans plus de 70 % des CBPC. Les mutations *TP53* sont fortement liées à la consommation tabagique.

iii. *RB1*

Le gène *RB1* est un suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 13 (13q14). Ce gène code la protéine Rb qui agit comme un facteur majeur de la régulation du cycle cellulaire au niveau de la transition G1/S. Un gène *RB1* défectueux peut entrainer une dérégulation du cycle cellulaire et une prolifération excessive des cellules.

Des anomalies moléculaires de RB1 sont constatées dans 90% des CPC et 15 à 30% des CBNPC.

E. Prise en charge des cancers broncho-pulmonaires

1. Diagnostic

a) Examens cliniques

La plupart des cancers broncho-pulmonaires sont asymptomatiques durant les premiers stades de la maladie ; de ce fait, près de 6 cancers du poumon sur 10 sont diagnostiqués au stade IV. Le diagnostic est souvent effectué lors d'une consultation de médecine générale pour des symptômes non spécifiques de la maladie. Les manifestations les plus courantes sont : une toux persistante, des infections des voies respiratoires à répétition, une dyspnée, une sibilance respiratoire, des hémoptysies, des douleurs au niveau de la poitrine ou des épaules qui ne disparaissent pas spontanément, un enrouement ou un abaissement de la voix, une perte de poids inexpliquée, une anorexie ou encore une asthénie [42].

L'examen clinique n'est en aucun cas suffisant pour établir le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire à lui seul, et l'absence de facteur de risque, y compris le tabagisme, ne peut être un facteur d'exclusion [4].

b) Imagerie médicale

En cas de suspicion clinique de cancer broncho-pulmonaire, l'imagerie est le premier examen complémentaire demandé par le clinicien.

i. Radiographie du thorax

La radiographie du thorax est l'examen de première intention lors d'une suspicion de cancer broncho-pulmonaire. C'est un examen simple et rapide qui permet de donner des informations sur la taille et l'emplacement de la lésion. La radiographie ne permet néanmoins pas de déterminer si les lésions identifiées sont cancéreuses ou non, elle est en outre moins précise que le scanner thoracique.

ii. Scanner thoracique

Le scanner thoracique de la partie haute de l'abdomen est l'étape suivante. Après la radiographie, il complète l'exploration en récoltant des séries d'images en 3D. Cette méthode beaucoup plus précise que la radiographie permet de collecter des informations sur la localisation exacte de la lésion et sur son extension locale ou à distance.

c) Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique a pour but de confirmer si la lésion est d'origine cancéreuse et, le cas échéant, le type histologique du cancer. C'est le seul examen qui permet d'établir le diagnostic formel de cancer.

Pour réaliser cet examen, des prélèvements tissulaires (pièces opératoires ou biopsies) sont effectués directement au niveau des lésions suspectes.

d) Diagnostic moléculaire

En cas de diagnostic confirmé de CBNPC non épidermoïde avancé ou métastatique, un examen moléculaire doit être effectué sur les tissus cancéreux afin de rechercher d'éventuelles mutations pouvant orienter le patient vers des traitements ciblés :

- Une mutation activatrice d'*EGFR*,
- Une translocation d'*ALK* ou *ROS1*,
- Une mutation de *MET* (exon 14),
- Une mutation de *HER2*,
- Des mutations de résistance aux traitements (*KRAS*, *BRAF,*...).

La présence ou non de mutation sur ces gènes permettra d'orienter vers des traitements spécifiques comme les anti-EGFR (voir partie II) ou des traitements ciblant ALK (alectinib ou crizotinib) (annexe 6).

La présence de mutations rares peut également permettre aux patients d'accéder à de nouveaux traitements en essais cliniques. C'est le cas dans le programme AcSé (Accès Sécurité à des thérapies ciblées innovantes), coordonné par UNICANCER et cofinancé par la Fondation ARC, qui a pour objectif de permettre aux patients en échec de traitement ou porteurs de mutations rares d'être intégrés à des essais cliniques afin d'accéder à des thérapies ciblées innovantes. La spécificité de ce programme est que les essais se basent principalement sur le profil biologique des tumeurs et non pas uniquement sur l'organe d'origine, permettant d'élargir les indications de certains médicaments. Par exemple, le programme AcSé permet à des patients atteints d'un CBNPC présentant des mutations rares BRAF V600E dont il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement, d'accéder à des essais sous vemurafenib, traitement initialement réservé au mélanome.

2. Bilan d’extension

Le bilan d’extension a pour but de préciser la taille et l’extension locorégionale de la tumeur, la présence de métastases ganglionnaires, thoraciques ou extrathoraciques [4].

Les principaux examens réalisés lors du bilan d’extension sont :

- L’Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) : dans certains cas, une IRM cérébrale complète le bilan d’extension afin de révéler d’éventuelles métastases cérébrales.
- La Tomographie par Emission de Positons - Tomodensitométrie (TEP – TDM) : la tomographie par émission de positons (PET scan) - tomodensitométrie (CT scan) ou TEP-TDM est utilisée pour détecter les métastases osseuses.

3. Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options thérapeutiques pour le patient. Il prend en compte [4] :

- Le score de performance (PS) du patient (tableau 2). Un PS faible est de meilleur pronostic pour le patient et permet de recourir à des traitements plus agressifs.
- L’évaluation nutritionnelle avec calcul de l’indice de masse corporelle (IMC). Une diminution de la masse corporelle est un facteur de mauvais pronostic.
- L’évaluation de la fonction respiratoire et du risque cardio-vasculaire peut être pris en compte en cas d’intervention chirurgicale afin d’évaluer les risques.

Tableau 2 : Score de performance (OMS, ECOG) [43]

Score	Activité
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % du temps
3	Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même. Alité ou en chaise en permanence
5*	Décès

* Spécifique du score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

4. Pronostic

Le diagnostic étant souvent tardif, le pronostic des patients est généralement sombre : pour un cancer de stade précoce (I et II), le taux de survie à 5 ans est de 52,6% alors qu'il tombe à 3,8% pour un stade IV (tableau 3).

Tableau 3 : Stades des CBNPC au diagnostic et taux de survie à 5 ans associés [4].

	Cancer localisé Stade I et II	Cancer localement avancé Stade III	Cancer métastatique Stade IV
Fréquence au diagnostic	15 à 30 %	20 %	40 % à 55 %
Taux de survie à 5 ans	52,6 %	23,7 %	3,8%

5. Options thérapeutiques

Les options thérapeutiques à disposition sont largement dépendantes du stade de la maladie et de l'état général du patient. La stratégie thérapeutique est définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui réunit les différentes spécialités médicales compétentes (oncologue, pneumologue, chirurgien, radiologue, anatomopathologiste, …) et prend en compte l'ensemble des données sur le patient et sa maladie.

a) Traitements des cancers localisés (stades I et II)

i. Chirurgie

a. Généralités

La chirurgie est un traitement locorégional de première intention qui a pour but l'exérèse de la tumeur avec conservation dans la mesure du possible des marges histologiques saines. C'est le seul traitement potentiellement curatif mais souvent limité aux stades précoces lorsque la tumeur est encore localisée.

Lorsque la tumeur est résécable, l'ablation d'un segment pulmonaire (segmentectomie) ou d'un ou plusieurs lobes (lobectomie) est réalisée avec pour objectif la préservation au maximum de l'organe. Seuls certains cas peuvent nécessiter la résection d'un poumon dans son intégralité (pneumectomie). Le type d'opération proposée dépendra de la taille et de la localisation du cancer [45,46].

Au cours de l'intervention, les ganglions lymphatiques proches de la tumeur sont systématiquement retirés au cours d'un curage ganglionnaire.

b. Effets indésirables

Dans certains cas, la chirurgie peut générer des douleurs sur le site opéré, une insuffisance respiratoire, des pneumonies et des complications générales (asthénie, modification de la voix…).

ii. Radiothérapie

a. Description

La radiothérapie est une technique locorégionale dont le principe est d'exposer les cellules cancéreuses à des rayonnements ionisants de haute énergie afin d'endommager leur ADN et entrainer leur apoptose.

Il existe différentes méthodes de radiothérapie pour le traitement du cancer broncho-pulmonaire, la plus fréquente étant la radiothérapie stéréotaxique, technique de haute précision permettant d'irradier de petites zones avec une haute énergie tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. Une variante de cette technique est la radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR), technique de thermo-ablation qui est une alternative à la chirurgie.

Chez les patients inopérables, la radiothérapie peut être utilisée seule en première intention en traitement exclusif ou en traitement concomitant avec la chimiothérapie. Elle est également utilisée comme traitement adjuvant en post-chirurgie en cas d'exérèse complète ou incomplète pour limiter la taille de la tumeur et éviter les risques de rechute. Le traitement est réalisé sur une période de 5 à 7 semaines au cours de différentes séances [4].

b. Effets indésirables

Bien qu'indolore au moment du traitement, la radiothérapie peut entrainer différents effets indésirables qui apparaissent progressivement au fil des séances. On distingue les effets indésirables aigus et tardifs :

- Les effets indésirables immédiats, aigus ou précoces se produisent pendant le traitement et les quelques semaines qui suivent et sont souvent temporaires. Il s'agit d'asthénie, de déglutition douloureuse, ou des réactions cutanées (radiodermites, rougeurs, sécheresse ou humidité de la peau). Des traitements locaux comme des émollients peuvent être utilisés.
- Les effets indésirables tardifs apparaissent plusieurs mois après la fin du traitement et peuvent provoquer des séquelles. On distingue des douleurs persistantes sur la zone irradiée, une toux irritante persistante, des télangiectasies, une dépigmentation de la peau, des troubles cardiaques ou encore un risque rare de développer un second cancer.

iii. Chimiothérapie :

En cas d'exérèse complète par chirurgie, la chimiothérapie est très souvent utilisée en traitement adjuvant afin de limiter au maximum le risque de récidive. Une chimiothérapie néoadjuvante, avant la chirurgie, peut également être utilisée afin de réduire la taille de la tumeur ou la rendre accessible par chirurgie. Elle peut aussi être utilisée de façon concomitante avec la radiothérapie dans les cas de tumeurs non résécables ou d'exérèse incomplète.

Pour plus de détails sur l'arbre décisionnel de la prise en charge des patients avec un CBNPC de stades I et II, se reporter à l'annexe 4.

b) Traitements des cancers avancés (stade III)

i. Chimiothérapie

a. Description

La chimiothérapie est un traitement systémique non sélectif induisant l'apoptose des cellules. Les traitements de chimiothérapie sont classés en agents ciblant directement ou non l'ADN et ceux affectant le cytosquelette cellulaire. Différents traitements sont disponibles pour la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire, dont les principaux sont :

- Les sels de platines : cisplatine, carboplatine
- La vinorelbine,
- L'étoposide,
- La gemcitabine,
- Le pemetrexed
- Les taxanes : docétaxel, paclitaxel.

Les schémas d'administration sont variables mais classiquement la chimiothérapie est administrée par cure (habituellement 4 à 6 cures, espacées de 21 jours pour une période totale de traitement de 3 à 6 mois). Avant chaque cure, un examen clinique et des examens sanguins sont réalisés afin de s'assurer que le patient est en état de recevoir le traitement [4]. Afin d'améliorer au maximum la balance efficacité/tolérance, on utilise habituellement une combinaison de 2 (ou 3) chimiothérapies afin de favoriser la synergie d'effets, de limiter les potentiels mécanismes de résistance et limiter les toxicités de chaque molécule en réduisant les doses. Les combinaisons se présentent

régulièrement sous forme de doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine, classiquement le cisplatine ou le carboplatine [47] :

- Cisplatine – Vinorelbine
- Cisplatine - Gemcitabine
- Cisplatine - Paclitaxel
- Cisplatine - Docetaxel
- Carboplatine – Pemetrexed

Le type de chimiothérapie et les associations sont discutés en RCP.

Un traitement de chimiothérapie de première ligne a pour objectif de limiter et contrôler la progression de la tumeur. Lorsque l'on observe une stabilisation de la tumeur, un traitement par chimiothérapie de maintenance peut être envisagé. S'il y a progression, on passera par un traitement de chimiothérapie de 2ème ligne. Une 3ème ligne de chimiothérapie (ligne de rattrapage) peut être envisagée si la tumeur progresse à nouveau sous traitement de 2ème ligne. Au-delà, les autres lignes de traitement deviennent de plus en plus difficiles à mettre en place en raison des effets secondaires et de l'état souvent très affaibli du patient.

Pour les stades IIIA opérables, une chimiothérapie néoadjuvante peut être envisagée en préparation d'une opération avec pour objectif la diminution de la taille de la tumeur afin de faciliter la préservation de l'organe et laisser la possibilité d'une résection complète. En post opératoire, une chimiothérapie adjuvante est envisageable.

Pour les tumeurs non résécables et en dépit de sa forte toxicité, la chimiothérapie demeure encore le traitement de référence. Elle est utilisée soit en traitement seul ou en concomitance avec la radiothérapie.

b. Effets indésirables

Par définition, la chimiothérapie affecte toutes les cellules de l'organisme en particulier les cellules à division rapide. Les cellules saines à division rapide (cellules de la moelle osseuse, de l'estomac, des intestins, des organes reproducteurs ou des follicules pileux) seront donc elles aussi sensibles à la chimiothérapie. Ainsi, la chimiothérapie est très souvent associée à des effets indésirables importants dont : une alopécie, une myélosuppression, une anorexie, une dysgueusie, des nausées et vomissements, de l'asthénie, des mucites.

La sévérité des effets indésirables liés aux traitements anticancéreux chimiques est évaluée sur une échelle de grade allant de 1 à 5 (tableau 5). Tableau 4 : Grade de sévérité des effets indésirables induits par la chimiothérapie

Sévérité des effets indésirables ou toxicités	
Grade 1	Léger à modéré
Grade 2	Modéré
Grade 3	Sévère
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ou effet indésirable invalidant

ii. Radiothérapie

La radiothérapie est indiquée en traitement concomitant avec la chimiothérapie pour les tumeurs inopérables.

Pour plus de détail sur l'arbre décisionnel des traitements des stades III, se reporter à l'annexe 5.

c) Traitements des cancers métastatiques (stade IV)

Au stade métastatique, les traitements disponibles ne sont que systémiques. L'objectif est de limiter au maximum la progression de la maladie et de maintenir une qualité de vie optimale pour le patient le plus longtemps possible.

i. Thérapies ciblées

a. Généralités

La découverte de nombreuses mutations au sein des cellules cancéreuses a permis le développement de traitements plus spécifiques, ciblant une anomalie moléculaire précise : ce sont les thérapies ciblées.

Aujourd'hui, il existe une trentaine de thérapies ciblées, réparties en plusieurs familles : les anticorps, dont la cible est généralement extracellulaire, et les inhibiteurs de kinases, une large famille de petites molécules bloquant les voies de signalisation intracellulaire. Les cibles de ces molécules sont impliquées dans les processus de cancérogenèse (figure 14).

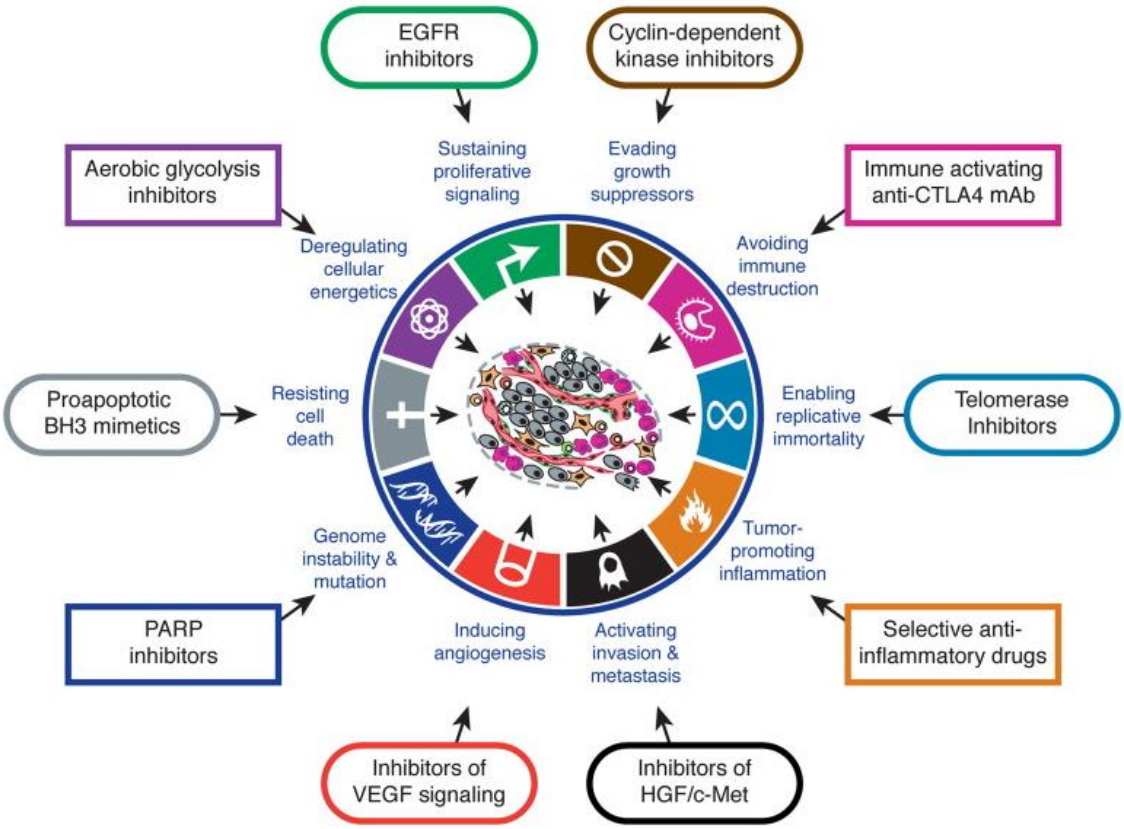


Figure 14 : Thérapies ciblant spécifiquement les caractéristiques *des cellules cancéreuses* [14]

Dans le CBNPC, on retrouve principalement des thérapies ciblant des oncogènes :

- Mutations d'*EGFR* : traitements ciblant les mutations d'*EGFR* (cf partie II)
- Translocation d'*ALK* : ceritinib, crizotinib, alectinib
- Translocations de ROS1 : Crizotinib

Ces traitements ne sont indiqués que pour les cancers de stade IV et en cas de présence des mutations spécifiques (annexe 6).

b. Effets indésirables

Contrairement à la chimiothérapie, les thérapies ciblées ont des effets indésirables réduits en raison de leur sélectivité d'action.

Les effets indésirables les plus fréquemment associés aux thérapies ciblées sont :

- L'asthénie,
- Des toxicités cutanées, cardiaques ou hématologiques,
- Des nausées ou des vomissements,
- Des diarrhées.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables peuvent sensiblement varier selon le traitement, la dose administrée et l'état général du patient.

Certains effets peuvent être limités ou évités grâce à des traitements prophylactiques appropriés comme des antiémétiques, des antidiarrhéiques, des agents hydratants ou des antiseptiques locaux ; mais également par des conseils pratiques comme la prise des médicaments au cours du repas ou limiter l'exposition au soleil.

Ces effets indésirables sont généralement temporaires et disparaissent à la fin du traitement.

ii. Immunothérapie

a. Généralités

L'immunothérapie est un traitement basé sur la stimulation du système immunitaire pour lutter contre le cancer. Il existe de nombreux types de traitement dont les immunothérapies à base d'anticorps monoclonaux (inhibiteurs du checkpoint immunitaire…) et les immunothérapies non spécifiques (interféron, interleukine…) [7].

L'une des pistes les plus prometteuses du traitement du cancer broncho-pulmonaire est celle des inhibiteurs du checkpoint immunitaire, et plus précisément les anticorps anti-PDL1/anti-PD1 et anti-CTLA4.

Parmi les anti-PDL1 déjà disponibles dans le CBNPC, il y a le nivolumab (Bristol Meyer Squibb) et le pembrolizumab (MSD). Une autre molécule, l'atezolizumab (Roche), est en cours de développement.

b. Effets indésirables

Les effets secondaires spécifiques à l'immunothérapie sont liés à l'activation du système immunitaire. Les principaux sont [38] :

- Des symptômes pseudo-grippaux (fièvre et frissons)
- L'asthénie
- Des atteintes cutanées (érythème, prurit, sécheresse)
- Des inflammations d'organes (poumons, thyroïde, intestin)
- Hypomagnésémie, hypocalcémie, hypophosphatémie ou hypokaliémie.

iii. Chimiothérapie

La chimiothérapie reste indiquée en première ligne dans le traitement des cancers de stade IV pour les formes de tumeurs qui ne présentent pas de mutation ciblable. Elle peut ainsi être utilisée seule ou en concomitance avec des thérapies ciblées anti-angiogéniques comme le bévacizumab [42].

Elle est également utilisée en 2ème ou 3ème ligne après progression.

Pour plus de détail sur l'arbre décisionnel des traitements du stade IV, se reporter à l'annexe 6.

6. Suivi des patients

L'un des critères les plus utilisés pour évaluer la progression de la maladie et la réponse au traitement est le critère RECIST 1.1 [44] qui permet une estimation du volume tumoral sur des critères morphologiques qui ont fait l'objet d'un consensus international. Ce critère définit un nombre de lésions dites « cibles » qui seront mesurées, les autres étant des lésions « non cibles » évaluées qualitativement (tableau 4). Eventuellement, il peut être envisageable d'utiliser la biopsie liquide pour détecter précocement la récidive et la réponse au traitement.

Tableau 5 : Evaluation de la progression tumorale selon le critère RECIST 1.1 d'après [44]

	CIBLES (T)	Non CIBLES (NT)
Réponse complète	Disparition	Disparition
Réponse partielle	Diminution supérieur à 30% de la somme des grands diamètres des lésions cibles	Non progression
Maladie Stable	Ni réponse, ni progression	Non progression
Progression	Augmentation de plus de 20% de la somme des grands diamètres des lésions cibles	Progression indiscutable de la taille des lésions ou nouvelle lésion

F. Conclusion

Les cancers bronchiques sont parmi les cancers les plus agressifs et leur mortalité reste élevée avec un taux de survie à 5 ans de seulement 17 % tous stades confondus. L'agressivité de la maladie et le diagnostic tardif, souvent effectué à un stade avancé de la maladie, sont les principales raisons de ces mauvais chiffres.

Les options thérapeutiques des stades IV ont longtemps largement reposé sur la chimiothérapie, traitement systémique non spécifique dont la toxicité pose des problèmes de tolérance et de suivi pour les patients.

La découverte des anomalies moléculaires à l'origine des cancers bronchiques et jouant un rôle de drivers oncogéniques (*EGFR, KRAS, HER2, BRAF, ALK,*…) a modifié considérablement la compréhension de la maladie. L'identification de ces altérations moléculaires a permis le développement de thérapies ciblées améliorant significativement la survie des patients et permettant une médecine plus personnalisée induisant moins d'effets indésirables.

II. Les EGFR-TKI

A. Les EGFR-TKI ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché en France

1. Introduction

L'approche thérapeutique des CBNPC a beaucoup évolué durant ces dernières années. La découverte de certaines mutations et drivers oncogéniques dans les CBNPC a permis le développement depuis une dizaine d'années de thérapies de plus en plus ciblées.

La fréquence des mutations rencontrées dans le récepteur de l'EGF (HER1) et leurs conséquences sur la prolifération et la survie des cellules tumorales en ont fait une cible de choix pour le développement de nouveaux traitements ciblés : les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI).

Les mutations somatiques d'*EGFR* sont retrouvées principalement dans les CBNPC d'histologie non épidermoïde et sont localisées au niveau des 4 premiers exons codant le domaine tyrosine kinase (exons 18 à 21). Les anomalies les plus fréquentes sont retrouvées sur les exons 19 et 21 qui représentent à elles seules 80 % de toutes les mutations (délétions de l'exon 19 dans 45% des cas, mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 induisant une substitution d'une arginine à la place d'une leucine au niveau du codon 858 dans 40% des cas) (figure 15) [49].

Toutes les mutations d'*EGFR* ne confèrent pas la même réponse aux traitements ciblés selon l'affinité des EGFR-TKI pour leur cible (figure 15).

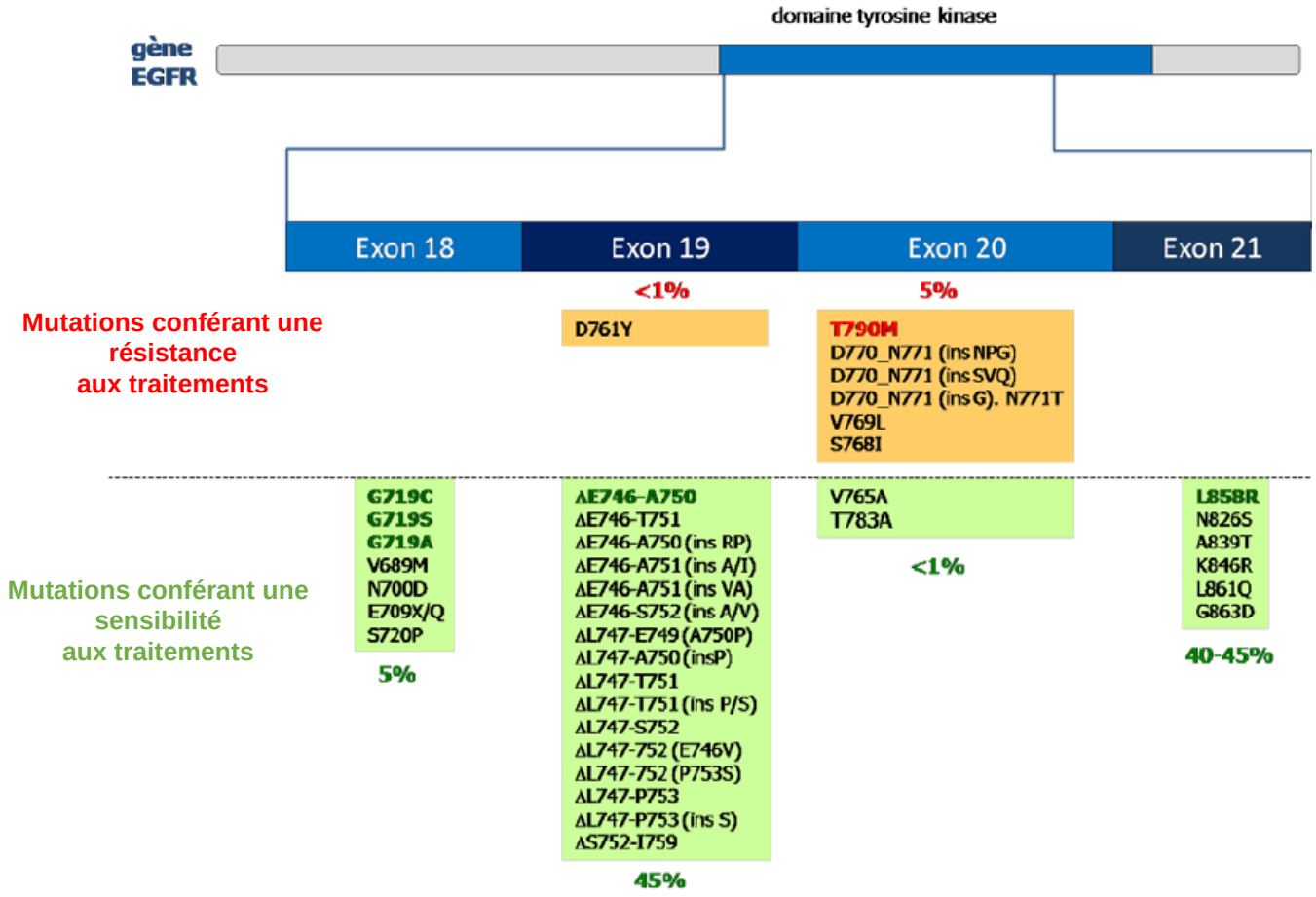


Figure 15 : Mutations du gène *EGFR* modulant la réponse aux EGFR-TKI [50]

2. Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR de 1ere génération et 2ème génération

a) Descriptif

Les EGFR-TKI sont des petites molécules de la famille des anilinoquinazolines qui agissent de façon compétitive sur le site de liaison de l'ATP au niveau du domaine intracellulaire tyrosine kinase de l'EGFR. Il existe à l'heure actuelle trois EGFR-TKI disponibles pour le traitement des CBNPC : l'erlotinib (2005) et le géfitinib (2009) qui sont des molécules dites de 1ère génération, et l'afatinib (2013) qui est un EGFR-TKI de 2ème génération.

b) Mécanisme d'action

i. EGFR-TKI de 1ère génération

Les EGFR-TKI de 1ère génération inhibent de façon réversible la liaison de l'ATP à l'EGFR pour bloquer la phosphorylation de l'EGFR et l'activation des 2 grandes voies de signalisation intracellulaire RAS/RAF/MAPK et PI3K/AKT en aval [51] (figure 16).

L'effet inhibiteur est très rapide (2 heures) et durable (au moins 24 heures).

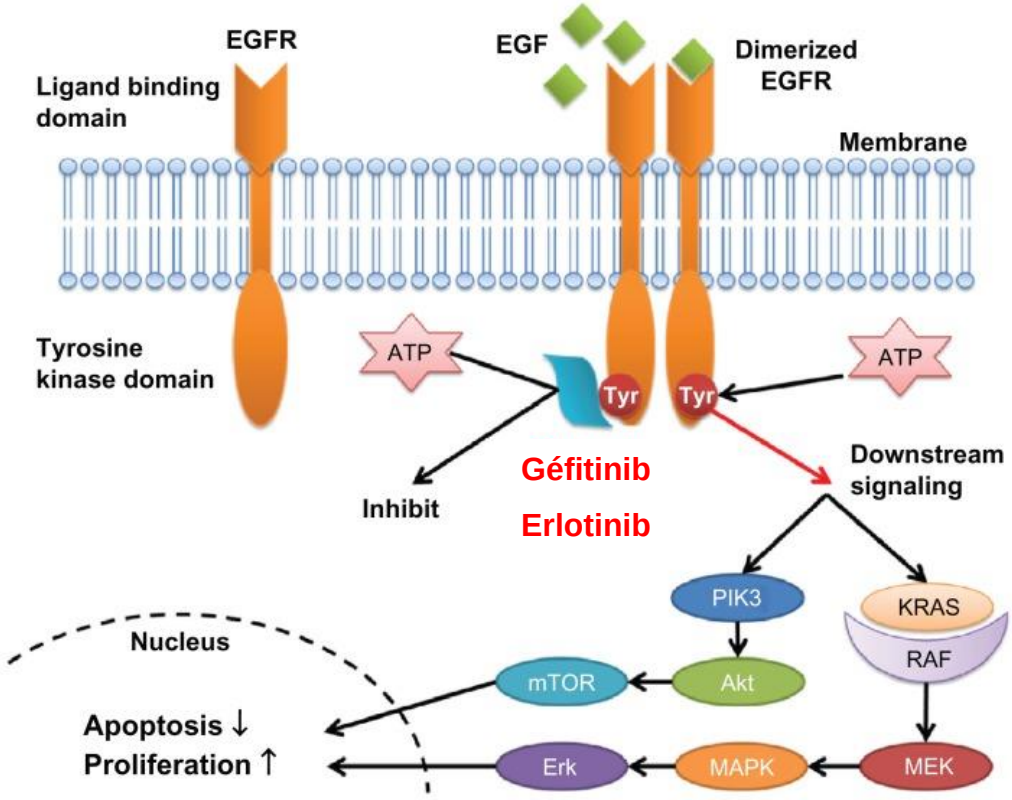


Figure 16 : Mécanisme d'action des EGFR-TKI de 1ère génération [52]

ii. EGFR-TKI de 2ème génération

L'afatinib agit également de façon sélective au niveau du domaine intracellulaire du récepteur à tyrosine kinase de l'EGFR mais il se distingue des EGFR-TKI de 1ère génération sur différents points (figure 17) :

- Il cible tous les récepteurs de la famille HER : HER1 (EGFR), HER2, HER3 et HER4 conduisant à une inhibition complète des homodimères et hétérodimères HER [53],
- La liaison au domaine tyrosine kinase de l'EGFR est une liaison covalente et donc irréversible [53].

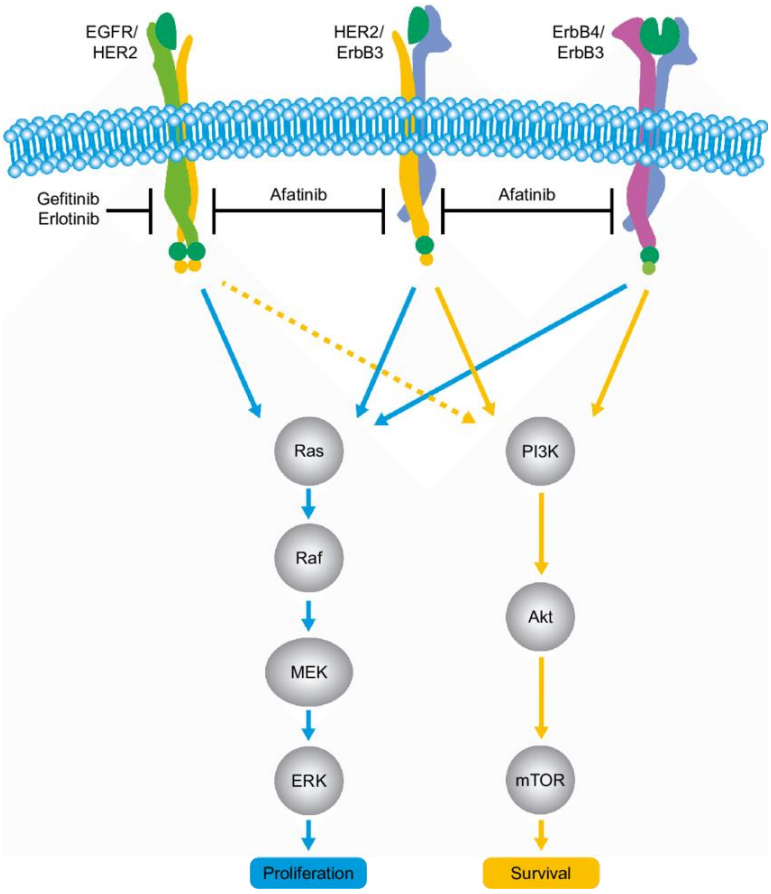


Figure 17 : Mécanisme d'action de l'afatinib d'après [53]

L’inhibition de tous les homodimères et hétérodimères des récepteurs HER ainsi que l’irréversibilité d’action de l’afatinib lui confère une action complète sur les voies de signalisation RAS/RAF/MAPK et PI3K/AKT, inhibant la croissance tumorale.

3. Historique de la prise en charge des CBNPC non épidermoïdes en 1ère ligne chez les patients *EGFR* mutés

Tableau 6 : Principaux essais de phase III ayant évalués, comparativement à la chimiothérapie, les EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération en première ligne chez les patients *EGFR* mutés

Etude clinique	Publication	Ethnie	N	Comparaison	SSP (HR[IC95%])	SG (HR[IC95%])
IPASS [54]	2009	A	261	Géfitinib vs Carbo/Pacli	9,5 mois vs 6,3 mois HR 0,48 [0,36 - 0,64]	21,6 mois vs 21,9 mois HR 1,0 [0,76 - 1,33]
FIRST-SIGNAL [55]	2012	A	42	Géfitinib vs Cisp/Gem	8,4 mois vs 6,7 mois HR 0,61 [0,31 - 1,22]	30,6 mois vs 26,5 mois NS
NEJ002 [56]	2010	A	228	Géfitinib vs Carbo/Pacli	10,8 mois vs 5,4 mois HR 0,32 [0,24 - 0,44]	27,7 mois vs 26,6 mois HR 0,887 [0,63 - 1,24]
WJTOG3405 [57]	2010	A	172	Géfitinib vs Cisp/Doce	9,2 mois vs 6,3 mois HR 0.49 [0,34 - 0,71]	36,0 mois vs 39,0 mois HR 1,18 [0,77 - 1,83]
OPTIMAL [58]	2011	A	154	Erlotinib vs Carbo/Gem	13,1 mois vs 4,6 mois HR 0,16 [0,11 - 0,26]	22,7 mois vs 28,9 mois HR 1,06 [0,69 - 1,58]
EURTAC [59]	2012	C	173	Erlotinib vs Gem/Docli	9,7 mois vs 5,2 mois HR 0,37 [0,25 - 0,54]	19,3 mois vs 19,5 mois HR 1,04 [0,65 - 1,68]
TORCH [60]	2012	C	39	Erlotinib vs Cisp/Gem	9,7 mois vs 6,9 mois HR 1,71 [0,82 - 3,60]	32,5 mois vs 18,1 mois HR 1,58 [0,70 - 3,57]
LUX-LUNG 3 [61]	2013	C + A	345	Afatinib vs Cisp/Pem	11,1 mois vs 6,9 mois HR 0,58 [0,43 - 0,78]	28,2 mois vs 28,2 mois HR 0,88 [0,66 - 1,17]
LUX-LUNG 6 [62]	2014	A	364	Afatinib vs Cisp/Gem	11,0 mois vs 5,6 mois HR 0,28 [0,20 - 0,39]	23,6 mois vs 23,5 mois HR 0,95 [0,68 - 1,33]

Légende :
A : asiatiques, C : caucasiens
Carbo : carboplatine, Cisp : cisplatine, Doce : docetaxel, Gem : gemcitabine, Pacli : paclitaxel, Pem : pemetrexed
SG : Survie Globale, SSP : Survie Sans Progression
NS : Non Significatif

a) Géfitinib

L'efficacité du géfitinib en 1ère ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde a été évaluée dans 4 études cliniques (IPASS [54], FIRST-SIGNAL [55], NEJ002 [56] et WJTOG 3405 [57]) comparativement au traitement de référence de l'époque (une combinaison de chimiothérapies).

Dans les premiers essais cliniques, les patients étaient asiatiques, des études de phase II ayant semblé montrer de meilleur taux de réponse objective au traitement dans cette population [63, 64].

Dans l'étude de phase III IPASS (IRESSA Pan-Asia Study), le géfitinib n'a montré qu'un gain absolu de 0,1 mois (5,8 vs 5,7 mois) en termes de médiane de survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie dans la population globale de l'étude (patients *EGFR* mutés ou non) (HR 0,74; IC95 [0,65 - 0,85]; P<0,001) (figure18). Grâce à une analyse en sous-groupes il a été observé que le gain de SSP était meilleur chez les patients présentant une mutation activatrice d'*EGFR*, avec un gain absolu de 3,2 mois (9,5 mois vs 6,3 mois) sur la SSP comparativement à la chimiothérapie (HR 0,48; IC95 [0,36 - 0,64]; P<0,001). Le taux de réponse objective (RO) des patients traités par géfitinib (71,2%) était également meilleur que chez les patients traités par chimiothérapie (43%) (odds ratio, 2,75; IC95 [1,65 - 4,60]; P<0,001) [51].

L'analyse en sous-groupe des patients ne présentant pas de mutation activatrice d'*EGFR* a montré une efficacité inférieure du géfitinib comparativement à la chimiothérapie avec une médiane de SSP respectivement de 1,5 mois et 5,5 mois (HR 2,85; IC95 [2,05 - 3,98]; P<0,001). Le taux de réponse objective du géfitinib était également beaucoup plus faible (1,1%) comparativement à la chimiothérapie (23,5%) (odds ratio, 0.04; IC95 [0,01 – 0,27]; P=0,0013) (figure 18) [51].

Concernant la survie globale, aucune différence significative n'a été observée comparativement à la chimiothérapie, quel que soit le sous-groupe considéré.

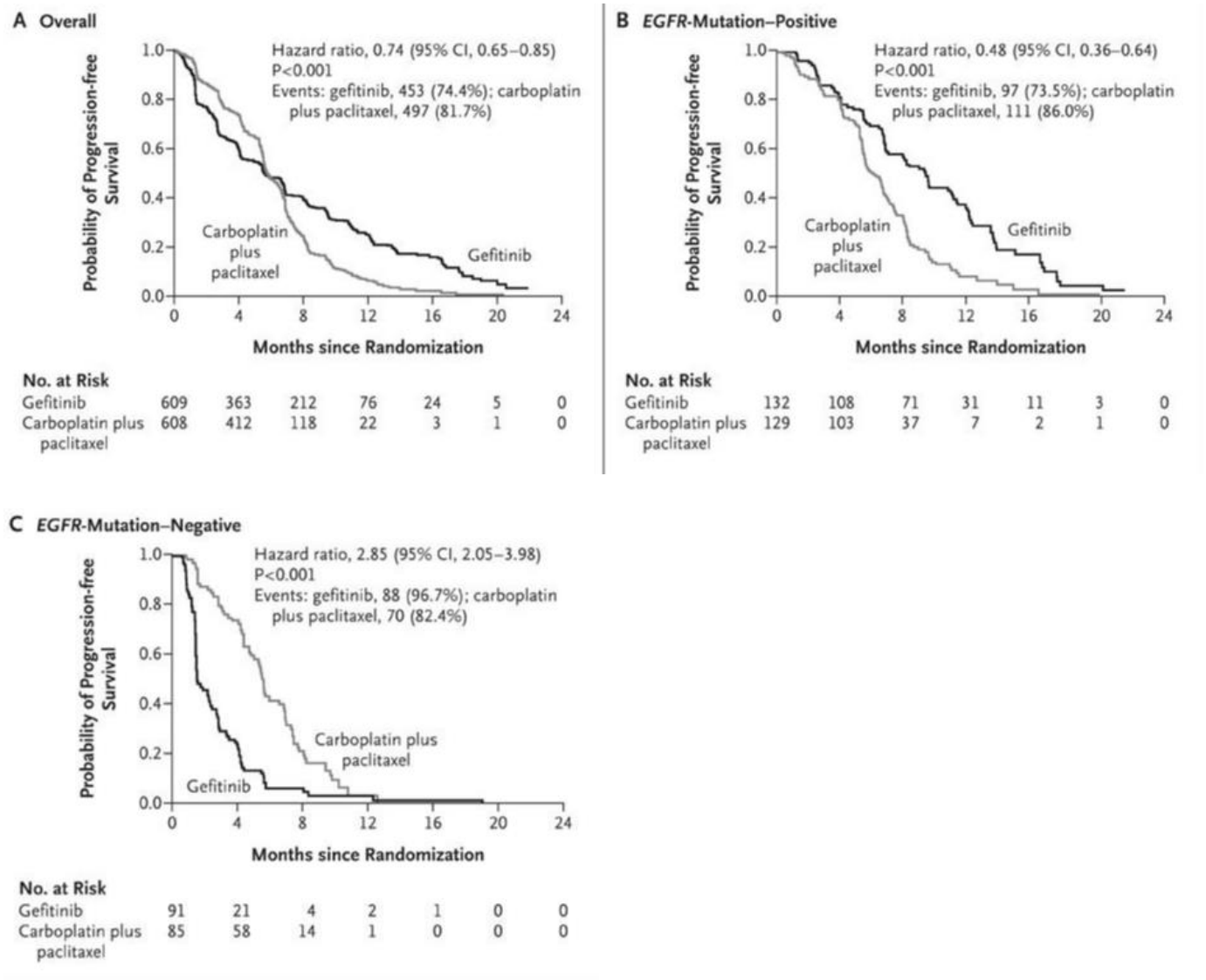


Figure 18 : Courbes de survie sans progression (courbes de Kaplan–Meier) dans toute la population (B), dans la sous-population de patients *EGFR* mutés uniquement (B) et dans la sous-population de patients *EGFR* non mutés (C) (étude IPASS)

Des résultats comparables à IPASS ont été retrouvés dans FIRST-SIGNAL avec de meilleurs résultats sur la SSP et le taux de réponse objective dans les sous-groupes de patients présentant une mutation activatrice de l'*EGFR*. Pour la survie globale, aucune différence n'a également pu être observée.

Dans l'étude WJTOG3405, les taux de réponse observés chez les patients porteurs de mutations *EGFR* traités par géfitinib étaient supérieurs à ceux traités par chimiothérapie avec des taux respectifs de 71,2% et 47,3% (p<0,001). En revanche, dans la population *EGFR* non mutée, le taux de réponse était de seulement 1,1%.

Les résultats de ces études ont donc montré une supériorité du géfitinib par rapport à la chimiothérapie en 1ère ligne de traitement chez les patients *EGFR* mutés tandis que les patients *EGFR* non mutés n'ont pas de bénéfice avec ce traitement. Elles ont ainsi mis en évidence la nécessité d'une sélection moléculaire des patients à traiter par géfinitib.

b) Erlotinib

L'erlotinib a été le premier EGFR-TKI étudié dans une étude clinique comprenant exclusivement des patients caucasiens : il s'agit de l'étude EURTAC (EURopeanTArceva vs Chemotherapy) [59].

Dans l'étude EURTAC, l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'erlotinib en première ligne de traitement du CBNPC chez des patients exclusivement porteurs d'une mutation *EGFR* (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R sur l'exon 21) en comparaison à la chimiothérapie [55].

Les résultats ont montré un gain sur la survie sans progression en faveur de l'erlotinib chez les patients porteur d'une mutation activatrice d*EGFR* avec une médiane de survie de 10,4 mois contre 5,1 mois pour les patients traités par chimiothérapie (HR 0,34; IC95 [0,23 - 0,49]; p<0,0001) (figure 19). Le taux de réponse objective était également en faveur de l'erlotinib (58,1% versus 14,9% pour la chimiothérapie, p<0,0001).

La survie globale des patients traités par erlotinib ou chimiothérapie n'était pas significativement différente avec une médiane de survie de 22,9 mois pour l'erlotinib versus 20.8 mois pour la chimiothérapie (HR 0,93; IC95 [0,64 - 1,36]; p=0,7149).

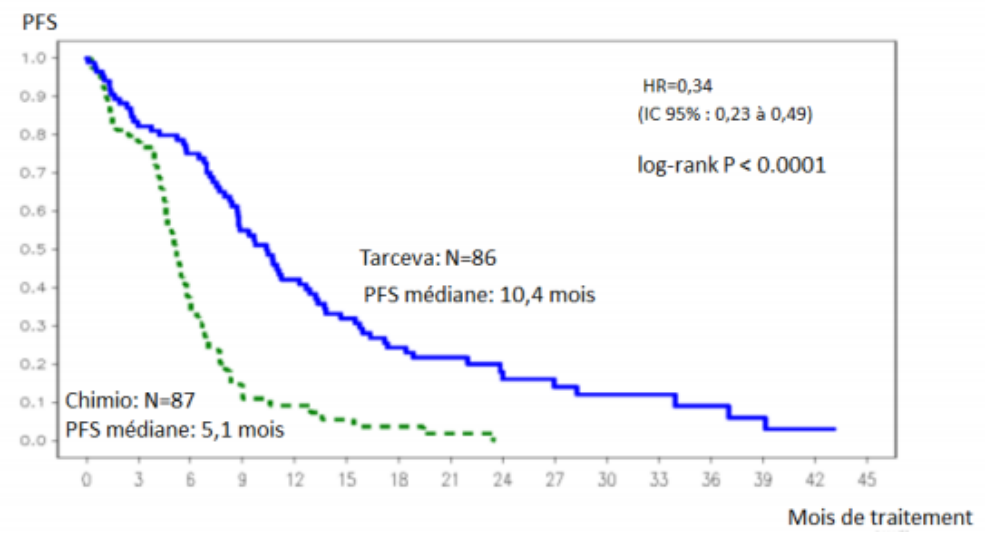


Figure 19 : Courbe de survie sans progression (courbe de Kaplan-Meier) des patients traités par erlotinib ou chimiothérapie (EURTAC)

Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude TORCH avec une efficacité accrue de l'erlotinib dans la sous-population de patients *EGFR* mutés avec un gain de SSP (9,7 mois vs 6,9 mois) (HR 1,71; IC95 [0,82 - 3,60]) et un taux de réponse objective (42,1% versus 25%) (p<0,0001) meilleurs qu'avec la chimiothérapie.

D'autres essais ont également été menés dans des populations à majorité asiatique, avec des résultats en faveur de l'erlotinib (OPTIMAL [58], ENSURE [65]). Dans l'étude ENSURE, une analyse a été menée afin d'évaluer une différence de réponse selon le type de mutations d'*EGFR* (exons 19 ou 21). Il a été montré que la SSP était supérieure sous erlotinib pour les patients porteurs d'une mutation de l'exon 19 avec une médiane de 11,1 mois (HR 0,20 ; IC95 [0,11- 0,37]; P<0,001) comparativement à ceux porteurs d'une mutation de l'exon 21 avec 8,3 mois (HR 0,57 ; IC95 |0,31 - 1,05]; P<0,001).

Les études menées sur l'erlotinib, tout comme le géfitinib, ont montré que les TKI sont efficaces sur les populations de patients *EGFR* mutés et qu'il existe également des sensibilités variables en fonction des types de mutations d'*EGFR*. Ces observations ont été faites chez les populations asiatiques et européennes, et ne semblent donc pas montrer une supériorité des TKI dûe à l'ethnicité mais plutôt au profil moléculaire des tumeurs (plus forte fréquence des mutations EGFR dans la population asiatique).

c) Afatinib

L'afatinib a initialement été développé dans le but d'améliorer l'efficacité des EGFR-TKI pour le traitement des CBNPC. Il avait montré d'excellents résultats précliniques *in vitro* avec des diminutions de plus de 50% des tumeurs [66], mais ceux-ci n'ont pas été totalement confirmés dans les études cliniques.

En effet, dans les études de phase III LUX-Lung 3 [61] et LUX-Lung 6 [62], l'afatinib a montré des résultats comparables aux EGFR-TKI de 1ère génération avec une amélioration significative de la médiane de SSP par rapport la chimiothérapie pour les patients *EGFR* mutés. On a observé respectivement dans LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6 un gain absolu de la SSP de 4,3 mois (11,2 mois vs 6,9 mois) (HR 0,58 ; IC95 [0,43 – 0,78]; P<0,001) et 5,4 mois (11,0 mois vs 5,6 mois) (HR 0,28 ; IC95 [0,20 – 0,39]; P<0,001) (figure 20).

Les taux de réponse objective ont été significativement meilleurs avec l'afatinib qu'avec la chimiothérapie dans les 2 études (56,7% versus 22,6% dans l'étude LUX-Lung 3 (odds ratio, 4,80 ; IC95 [2,89 – 8,08]; P<0,001) et 68% versus 23% dans l'étude LUX-Lung 6 (odds ratio, 7,57; IC95 [4,52 – 12,68]; P<0,001).

Aucune différence n'a été observée pour la survie globale dans ces 2 études.

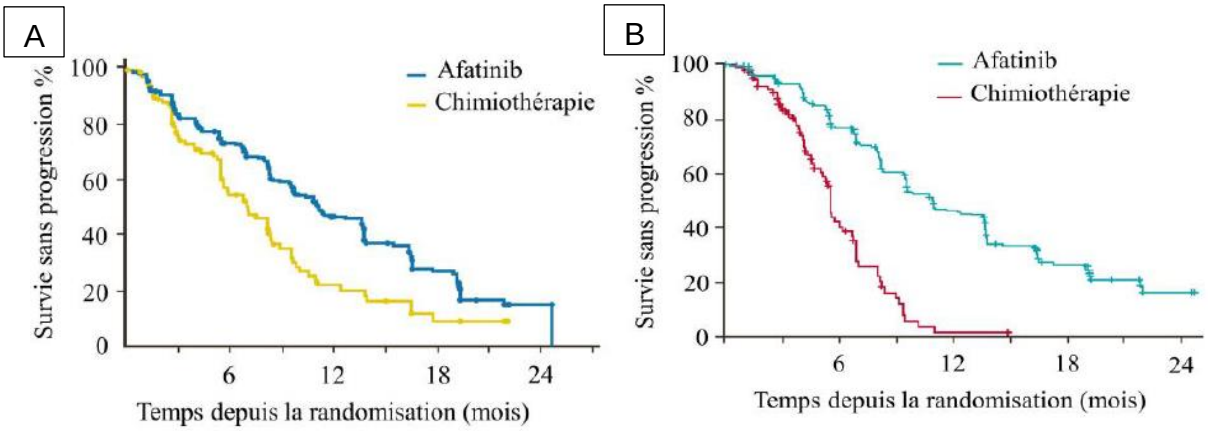


Figure 20 : Survie sans progression des patients traités par afatinib ou chimiothérapie dans les études LUX-Lung 3 (A) et LUX-Lung 6 (B)

L'analyse poolée des 2 essais LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6 a permis de retrouver une efficacité plus importante de l'afatinib chez les patients présentant une délétion sur l'exon 19 comparativement à des patients présentant une mutation L858R d'*EGFR* (figure 21).

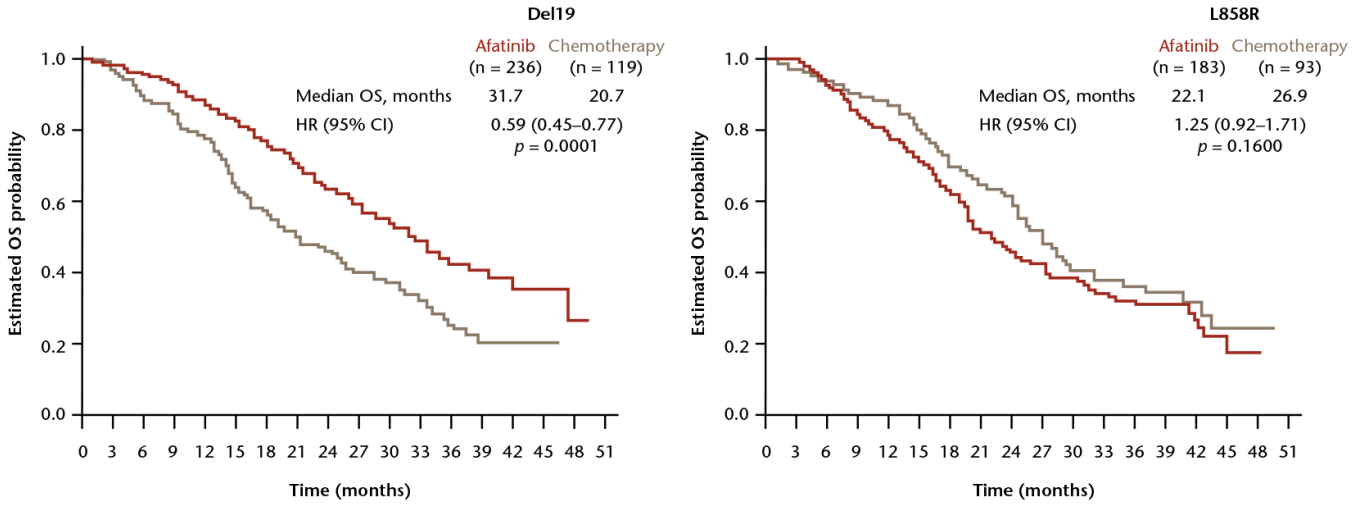


Figure 21 : Survie globale chez les patients traités par afatinib ou chimiothérapie en fonction du type de mutations d'*EGFR*– données poolées des études LUX-Lung 3 et LUX-Lung 6) [67]

4. Historique de la prise en charge des CBNPC en 2ème ligne de traitement

Dans l'étude BR.21 [68], l'erlotinib a montré un gain de survie globale comparativement à un placebo dans le traitement de 2ème ligne des CBNPC avancés non mutés après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. La médiane de survie globale était significativement en faveur de l'erlotinib avec une médiane de 6,7 mois versus 4,7 mois pour le placebo (HR 0,70; IC95 [0,58 - 0.85] ; P<0,001) et on a observé un gain de 0,4 mois sur la SSP (2,2 mois vs 1,8 mois) (HR 0,61; IC95 [0,51 – 0,74]; P<0,001), statistiquement significatif mais cliniquement non pertinent.

L'efficacité du géfitinib en 2ème ligne de traitement du CBNPC *EGFR* non muté a quant à elle été évaluée dans le cadre de l'étude INTEREST [69] de phase III. Cette étude n'a démontré aucune différence significative dans la population globale entre le géfitinib et la chimiothérapie pour la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective.

5. Autorisation de Mise sur le Marché des EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération

Le géfitinib est commercialisé par le laboratoire AstraZeneca sous le nom de spécialité Iressa® et a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2009 avec pour indication [70] :

- Le traitement en monothérapie chez l'adulte du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices d'*EGFR*.

Il est disponible sous forme de comprimé oral avec une posologie de 1 comprimé de 250 mg par jour en dosage unique.

L'erlotinib est commercialisé par Roche sous le nom de spécialité Tarceva® dont la première AMM dans les CBNPC date de 2005 suite aux résultats de l'étude BR.21. A l'heure actuelle, l'erlotinib possède plusieurs indications dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques [71]:

- En première ligne chez les patients présentant une mutation activatrice d'*EGFR*.
- En traitement de switch maintenance chez les patients avec mutation activatrice d'*EGFR* et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.
- Après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices d'*EGFR* lorsque les autres options de traitement ne sont pas possibles.

Il est administré par voie orale, et se présente sous la forme d'un comprimé sec de trois dosages différents possibles permettant une adaptation posologique : 25mg, 100mg et 150mg.

L'afatinib est commercialisé par Boehringer-Ingelheim sous le nom de spécialité Giotrif® dont l'AMM dans le CBNPC date de 2013. A l'heure actuelle, l'afatinib possède l'indication suivante dans les CBNPC [72]:

- En monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec une (des) mutation(s) activatrice(s) d'*EGFR*.

Il est administré par voie orale, et se présente sous la forme d'un comprimé sec de quatre dosages différents : 20mg, 30mg, 40mg et 50mg.

6. Effets indésirables des EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération

Les EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération peuvent entrainer différents effets indésirables liés à leur mode d'action. Il existe un effet de classe et les effets indésirables rencontrés sont dans l'ensemble les mêmes avec des probabilités d'apparition qui peuvent varier en fonction de la molécule et du profil du patient (tolérance au médicament, score ECOG, comorbidités…).

Les effets indésirables des EGFR-TKI les plus rencontrés sont :

- Les atteintes cutanées (20% à 90% des cas, notamment pour l'afatinib) : éruptions cutanées avec folliculites, sécheresses cutanées, fissures et prurit de durée et d'intensité très variables, syndrome mains-pieds,
- Les troubles digestifs (20% à 95% des cas, notamment pour l'afatinib) : essentiellement diarrhée (survenant dans les 15 jours pouvant aller jusqu'aux grades 3 à 4 dans 5 à 25% des cas de diarrhée), les nausées et les vomissements,
- L'alopécie, l'hirsutisme, la modification des sourcils, les paronychies ainsi que d'autres toxicités unguéales,
- Les troubles ophtalmiques,
- Les mucites,
- La dysgueusie,
- La fatigue (8% des cas),
- Des complications pulmonaires rares et graves (pneumopathie interstitielle).

La prise en charge des effets indésirables des EGFR-TKI reposent sur des traitements symptomatiques : des émollients, des corticoïdes locaux ou des crèmes à base de cuivre pour les affections cutanées ; des antiémétiques ou des anti-diarrhéiques pour les troubles digestifs. En cas d'effets indésirables graves devant mener à une hospitalisation, la poursuite du traitement doit être discutée. L'apparition d'effets indésirables étant la plupart du temps dose-dépendant, une adaptation posologique peut aussi être envisagée quand cela est possible (erlotinib et afatinib).

7. Mécanismes de résistance aux EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération

La plupart des patients présentant un CBNPC avec mutation activatrice d'*EGFR* et initialement répondeurs à un traitement par EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération vont développer une résistance au traitement EGFR-TKI dans un délai de 12 à 18 mois en moyenne (figure 23) :

- Dans 50 % à 60 % des cas, la résistance apparait suite à la pression de sélection du traitement avec la progression d'un clone probablement présent avant le traitement et initialement minoritaire. La principale mutation de résistance aux EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération est la mutation T790M au niveau de l'exon 20 d'*EGFR* induisant la substitution d'une thréonine en méthionine au niveau du codon 790 et survenant sur le résidu « gatekeeper » de la poche de fixation de l'ATP. La mutation T790M réduit l'affinité des EGFR-TKI pour le site catalytique de l'EGFR et restaure l'affinité de l'EGFR pour l'ATP (figure 22) réactivant l'EGFR et les voies cellulaires en aval.

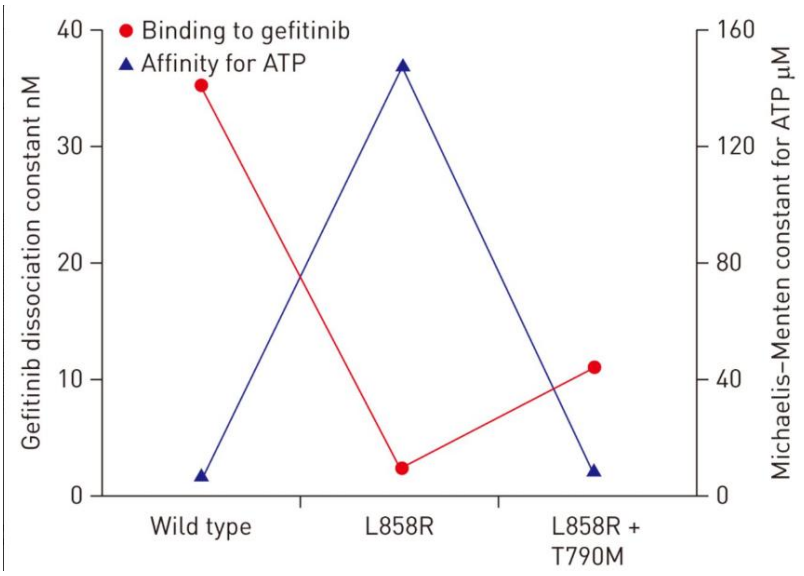


Figure 22 : Affinité du géfitinib et de l'ATP pour le récepteur à l'EGF en fonction du profil mutationnel d'*EGFR* d'après [73]

En cas de progression, la mutation T790M est généralement recherchée par biopsie tissulaire. Cependant, le prélèvement tissulaire étant parfois difficile à réaliser ou à réitérer, l'analyse de l'ADN tumoral circulant dans le plasma (ctDNA), plus simple et non invasive, peut être une alternative possible.

- Dans environ 20 % des cas, la résistance secondaire est liée à l'amplification d'un autre récepteur tyrosine kinase comme HER 2 ou le récepteur à l'hepatocyte growth factor (HGFR) ou C-Met, tous capables d'activer la voie PI3K/AKT et déréguler la signalisation cellulaire [74, 75],

- Possibilité également d'une transformation du CBNPC en carcinome à petites cellules,

- Dans environ 10 % de cas de résistance secondaire, les mécanismes demeurent encore inconnus ou mal identifiés.

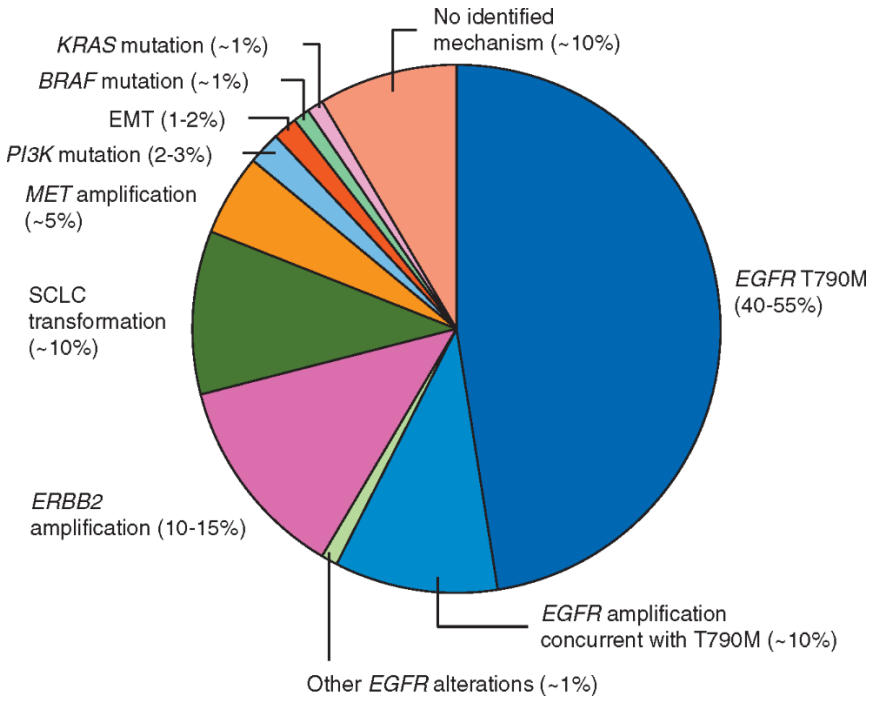


Figure 23 : Mécanismes de résistance acquise suite au traitement par EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération [76].

8. Quel EGFR-TKI choisir en 1ère ligne de traitement du CBNPC *EGFR* muté ?

Que ce soit le géfitinib, l'afatinib ou l'erlotinib, les études ont montré qu'en cas de mutations activatrices d'*EGFR*, il existe une supériorité des EGFR-TKI sur la chimiothérapie.

En termes d'efficacité, il n'y a pas de réel argument clinique quant à la supériorité d'une molécule EGFR-TKI par rapport aux autres. L'étude de phase III CTONG 0901 n'a pas pu démontrer la supériorité de l'erlotinib sur le géfitinib avec une SSP de 7,5 mois et 6,5 mois (HR 1,125; IC95 [0,940 - 1,347]; P=0,257) et une SG de 24,5 mois et 22,8 mois (HR 1,038; IC95 [0,833 - 1,294]; P=0,768) respectivement [77]. Des résultats similaires ont été observés dans une seconde étude WJOG 5108L, qui a démontré la non infériorité du géfitinib par rapport à l'erlotinib, bien qu'il semble que le géfitinib ait moins d'effets secondaires [78].

L'étude de phase IIB LUX-Lung 7 [79] a quant à elle comparé l'afatinib au géfitinib et a montré un gain en SSP médian de 0,1 mois en faveur de l'afatinib (11,0 mois vs 10,9 mois) statistiquement significatif mais cliniquement non pertinent (HR 0,73 ; IC95 [0,57 - 0,95], P=0,0165). Par ailleurs, il a été observé pour l'afatinib une adaptation des doses dans 42% des cas contre seulement 2% chez le géfitinib, ainsi qu'un nombre plus important d'effets indésirables de grade 3. Ceci traduit un profil de tolérance en défaveur de l'afatinib comparativement au géfitinib.

Cependant l'efficacité de tous les EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération est limitée par des mécanismes de résistances entrainant *in fine* la progression de la tumeur. Ces résistances acquises sont similaires pour tous les EGFR-TKI avec principalement l'apparition de la mutation T790M.

En conclusion, le choix de l'EGFR-TKI pour le traitement de 1ère ligne des CBNPC est à l'heure actuelle motivé principalement par le profil du patient (réponse et tolérance au traitement) et les habitudes de prescription des praticiens.

B. EGFR-TKI de 3ème génération : l'osimertinib

L'apparition de mutations de résistance aux EGFR-TKI de 1ère et 2ème générations a ouvert la voie au développement de nouvelles thérapies ciblées conçues pour les contourner et à un changement de paradigme dans la prise en charge des CBNPC.
Cette idée a mené à ce jour au développement et à la mise sur le marché d'une nouvelle molécule, l'osimertinib, efficace spécifiquement contre la mutation de résistance *EGFR* T790M.

1. Généralités

L'osimertinib est une petite molécule de la classe des mono-anilino-pyrimidines, inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine kinase du récepteur EGFR et conçu spécifiquement pour les formes mutées de l'EGFR T790M, résistantes aux EGFR-TKI de 1ère et 2ème générations. C'est le seul EGFR-TKI de 3ème génération disponible à l'heure actuelle, développé et commercialisé sous le nom de spécialité Tagrisso® par le laboratoire AstraZeneca.

2. Mécanisme d'action

L'osimertinib agit en se liant au domaine intracellulaire tyrosine kinase de l'EGFR en ciblant spécifiquement le résidu cystéine 797 du site de liaison de l'ATP où il se fixe de façon compétitive et irréversible *via* une liaison covalente. Il inhibe ainsi la phosphorylation de l'EGFR et la cascade d'activation cellulaire en aval (voies RAS/RAF/MAPK et PI3K/AKT) (figure 24). L'osimertinib est hautement sélectif des formes mutées de l'EGFR et épargne les formes EGFR non mutées avec une affinité près de 200 fois supérieure permettant en théorie de limiter fortement les effets indésirables comparativement aux autres EGFR-TKI [80].

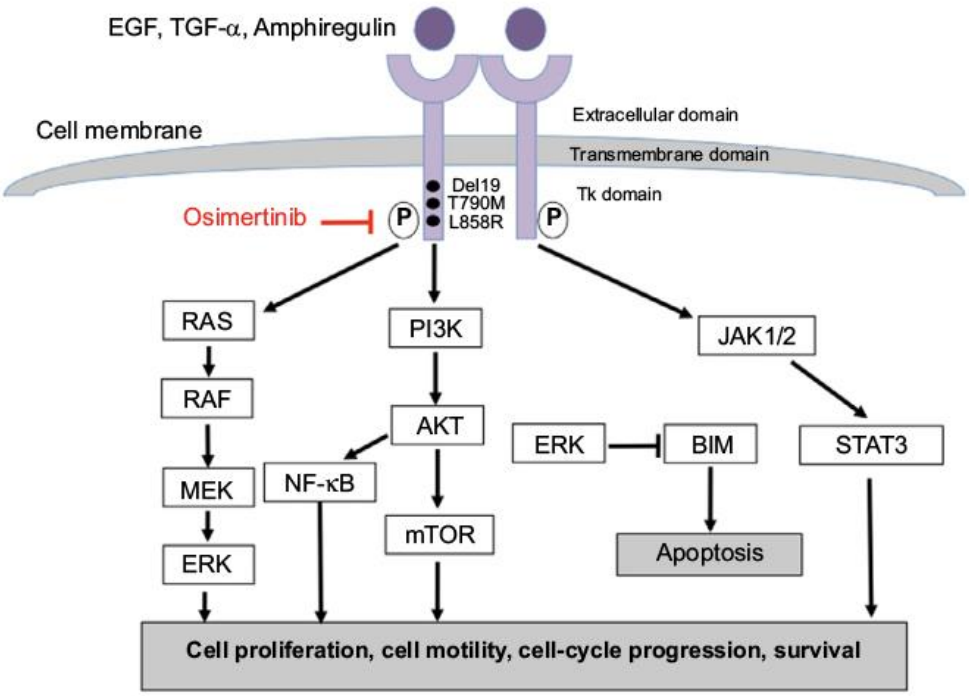


Figure 24 : Mécanisme d'action de l'osimertinib [80]

3. Approche thérapeutique actuelle :

a) Traitement de 2ème ligne des CBNPC *avec acquisition d'une mutation T790M d'EGFR*

L'osimertinib ayant été développé dans le but de répondre à l'apparition d'une mutation de résistance T790M, son efficacité a été initialement étudiée en 2ème ligne de traitement en comparaison de la chimiothérapie chez des patients atteints de CBNPC ayant progressé sous EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération suite à l'apparition de la mutation T790M de résistance (étude AURA).

Dans l'étude de phase III AURA 3, l'osimertinib a montré une amélioration significative de la médiane de survie sans progression (10,1 mois) par rapport à la chimiothérapie (4,4 mois) avec un gain de 5,7 mois (HR 0,30 ; IC95 [0,23 - 0,41]; P<0,001) [81] (figure 25).

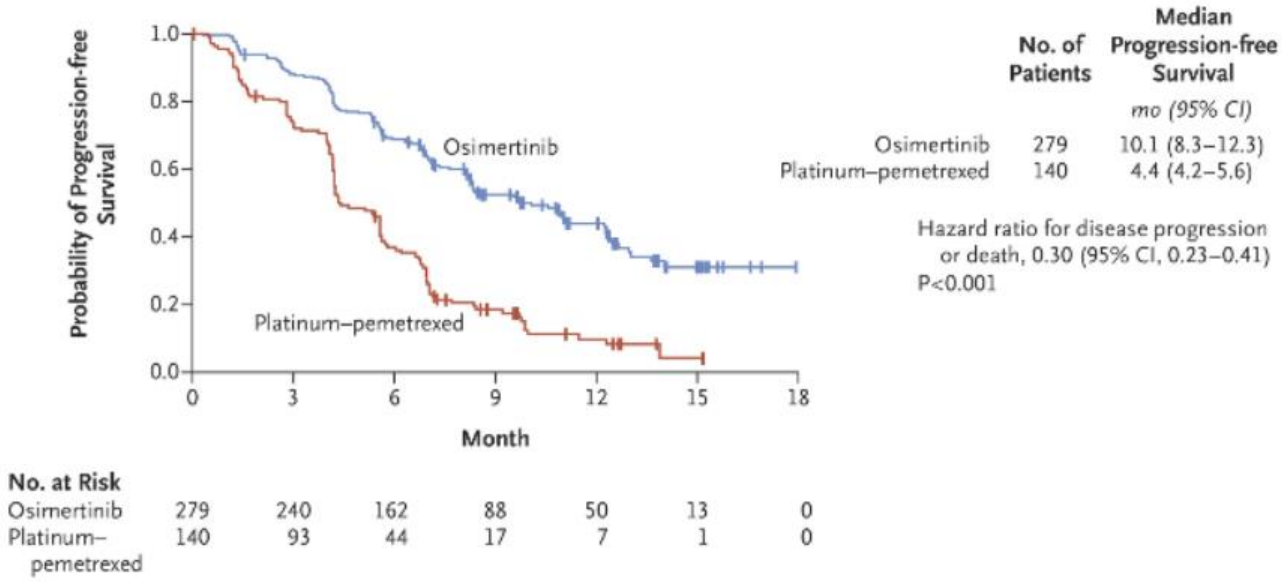


Figure 25 : Courbe de survie sans progression (courbe de Kaplan-Meier) des patients traités par osimertinib ou chimiothérapie (AURA 3)

Dans AURA 3, des patients atteints de tumeurs du système nerveux central (SNC) avaient étaient inclus. L'osimertinib a montré un gain significatif de SSP dans ce sous-groupe avec une médiane à 8,5 mois versus 4,2 mois pour la chimiothérapie (HR 0,32 ; IC95 [0,21 - 0,49; P<0,001).

Concernant la réponse objective, elle a été significativement supérieure pour l'osimertinib (71%) comparativement à la chimiothérapie (31%) (odds ratio, 5,39 ; IC95 [3,47 - 8,48]; P<0,001) (Tableau 7).

Tableau 7 : Pourcentage de réponse objective dans AURA 3 [81]

Type de Réponse	Meilleure réponse objective	Osimertinib 80 mg (N=279)	Chimiothérapie (N=140)
Réponse	Total	197 (70,6)	44 (31,4)
	Réponse complète	4 (1,4)	2 (1,4)
	Réponse partielle	193 (69,2)	42 (30,0)
Non réponse	Total	82 (29,4)	96 (68, .6)
	Maladie stable > 6 semaines	63 (22,6)	60 (42,9)
	Progression	18 (6,5)	26 (18,6)
	RECIST	15 (5,4)	22 (15,7)
	Décès	3 (1,1)	4 (2,9)
	Non évaluable	1 (0,4)	10 (7,1)

Les données finales de survie globale ne sont pas encore disponibles.

Le profil de tolérance de l'osimertinib a été démontré comme meilleur comparativement à celui de la chimiothérapie avec un nombre plus faible d'effets indésirables de grades ≥3 (22,6% et 47,1%) et d'effets indésirables graves (17,9% et 25,7%).

b) Place de l'osimertinib

Sur la base de l'étude AURA 3, la commission de la transparence de la haute autorité de santé (HAS) a émis le 13 septembre 2017 un avis favorable à l'utilisation de l'osimertinib en 2ème ligne pour le traitement des CBNPC avancés ou métastatiques avec mutation *EGFR* T790M après échec d'un traitement antérieur par EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération [82].

Elle précise que chez les patients d'emblée porteurs de la mutation EGFR T790M non prétraités par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR, faute de données cliniques, la place de l'osimertinib ne peut être précisée.

La commission précise également que dans toutes les situations, l'instauration d'un traitement par l'osimertinib ne peut se faire qu'après mise en évidence de la mutation *EGFR* T790M par recherche de cette mutation sur ADN tumoral circulant et/ou biopsie tumorale (figures 26).

En 2ème ligne de traitement d'un CBNPC *EGFR* muté initialement traité par EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération sans mutation T790M, la chimiothérapie à base de sels de platine est le traitement recommandé jusqu'alors.

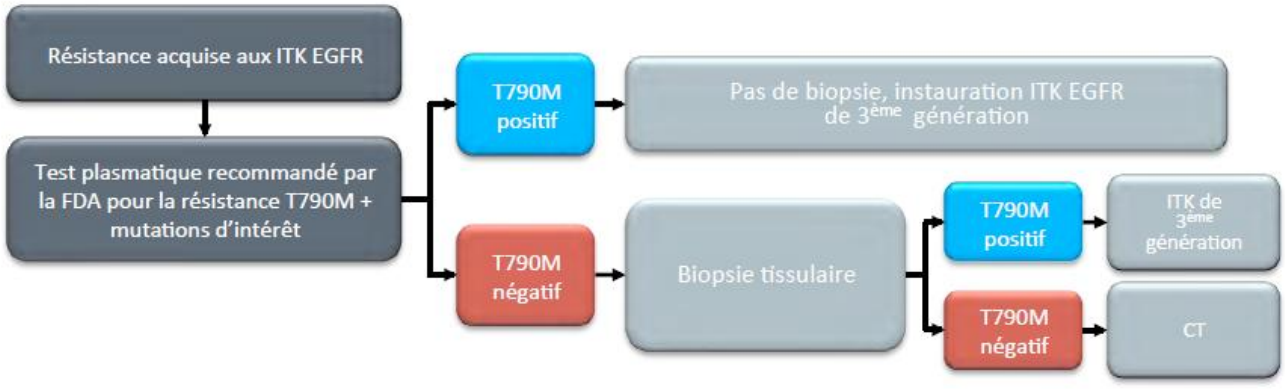


Figure 26 : Stratégie d'indication de l'analyse moléculaire sur ADN tumoral circulant en cas de progression sous EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération.

4. Traitement de première ligne du CBNPC *EGFR* muté : FLAURA

L'étude FLAURA est une étude de phase III en double aveugle qui avait pour but d'étudier l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib en 1ère ligne de traitement du CBNPC *EGFR* muté (délétion de l'exon 19 ou L858R) comparativement à un EGFR-TKI de 1ère génération (géfitinib ou erlotinib) sans prendre en compte la mutation de résistance T790M comme critère initiale d'inclusion [83].

Comme dans AURA 3, des patients atteints de métastase au niveau du SNC ont été inclus dans l'étude.

L'osimertinib a montré dans cette étude une amélioration importante et significative de la survie sans progression par rapport aux TKI de 1ère génération avec une médiane de 18,9 mois versus 10,2 mois pour les EGFR-TKI classiques, soit une amélioration de la médiane de SSP de 8,7 mois (HR = 0,46 ; IC95 [0,37 - 0,57]; P <0,0001). (Figure 27).

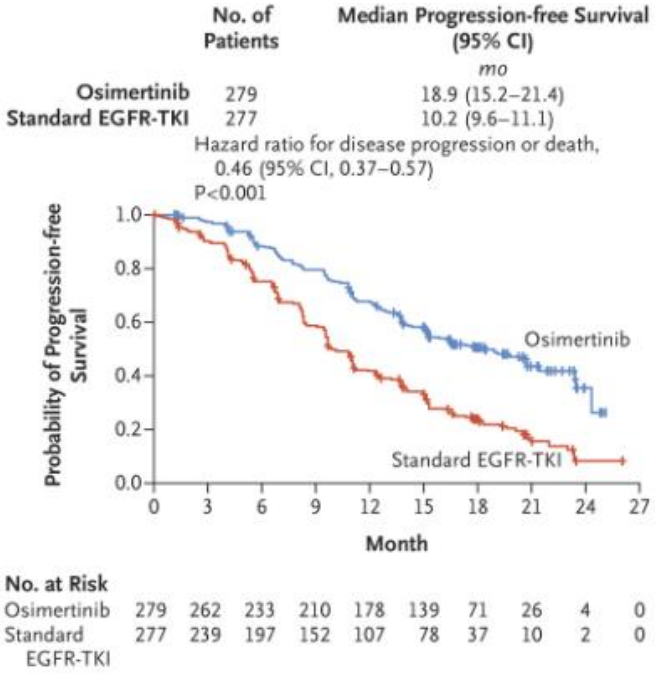


Figure 27 : Courbe de survie sans progression (courbe de Kaplan-Meier) des patients traités par osimertinib ou par erlotinib ou géfitinib (FLAURA)

Une analyse en sous-groupe sur les patients présentant des métastases au niveau du SNC à l'inclusion montre que l'osimertinib apporte un bénéfice sur la SSP comparativement aux EGFR-TKI standards (15,2 mois vs 9,6 mois) (HR = 0,47; IC95 [0,30 - 0,74]; P<0,0001) (figure 28).

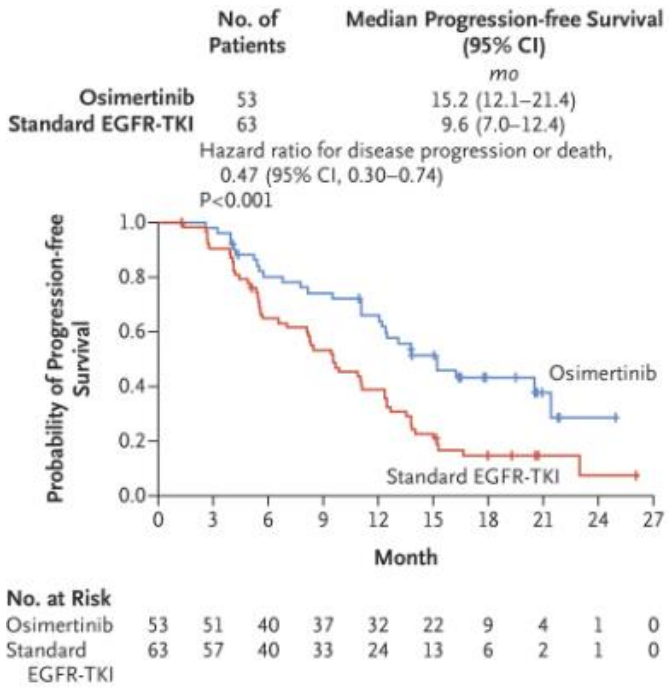


Figure 28 : Courbe de survie sans progression (courbe de Kaplan-Meier) des patients présentant des métastases au niveau du SNC à l'inclusion dans l'étude et traités par osimertinib ou par erlotinib ou géfitinib (FLAURA)

L'osimertinib a également montré un meilleur taux de réponse objective avec un taux de 80% versus 76% pour les EGFR-TKI standards (odds ratio, 1,27; IC95 [0,85 - 1,90]; P=0,24).

Les données sur la survie globale dans le cadre de l'étude FLAURA ne sont pas encore disponibles (25%) mais on observe qu'une plus grande proportion de patients traités par osimertinib était en vie à 12 mois et 18 mois (89 % et 83 %) comparativement aux patients traités par TKI standard (83 % et 71 %). Ces résultats peuvent laisser présager un gain significatif en faveur de l'osimertinib (0,63; IC95 [0,45 - 0,88]; P=0,007) (Figure 29).

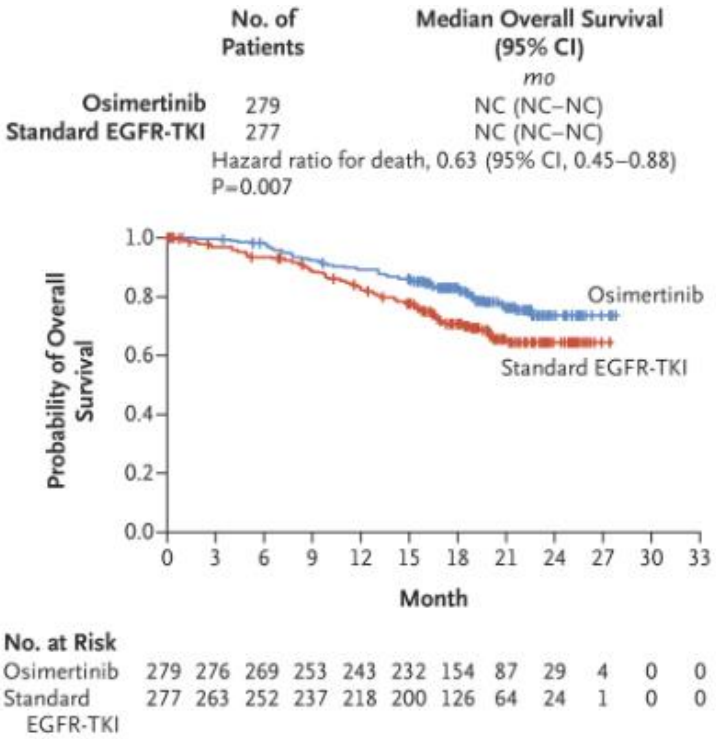


Figure 29 : Courbe de survie globale (courbe de Kaplan-Meier) des patients traités par osimertinib ou par erlotinib ou géfitinib (données préliminaires) (FLAURA)

Dans l'étude FLAURA, les effets indésirables survenus et les profils de tolérance sont comparables entre les deux groupes osimertinib et EGFR-TKI standards. L'osimertinib a cependant présenté un taux plus faible d'effets indésirables de grades 3 et 4 comparativement aux autres EGFR-TKI (34% versus 45%).

5. Autorisation de mise sur le marché

D'abord disponible en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), l'osimertinib a reçu, sur la base de l'étude AURA 3, une AMM en 2017 avec pour indication [85] :

- Le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation T790M d'EGFR,
- Depuis Avril 2018, l'osimertinib a obtenu une nouvelle indication européenne sur la base des résultats de l'étude FLAURA pour [85],
- Le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR. En France, l'osimertinib ne peut pas encore donner lieu à un remboursement dans cette indication.

L’osimertinib est disponible sous forme de comprimé pelliculé à deux différents dosages de 40 mg ou 80 mg.

6. Effets indésirables de l’osimertinib

Globalement, les principaux effets indésirables rencontrés chez les patients traités par osimertinib sont [67] :

- La diarrhée (dans 49 % des cas),
- Des rashs cutanés (dans 47 % des cas),
- Les stomatites (dans 20 % des cas),
- La sécheresse de la peau (dans 33 % des cas),
- Des périonyxis (dans 31 % des cas),
- Des prurits (dans 17 % des cas),
- Moins fréquemment, des pneumopathies interstitielles diffuses (dans 3,9 % des cas).

Les traitements de prévention et de prise en charge sont les mêmes que pour les autres EGFR-TKI, à savoir des traitements symptomatiques comme les anti-diarrhéiques, des traitements dermatologiques locaux comme des émollients ou des corticoïdes, des antiseptiques locaux ou des antiémétiques en cas de nausées.

7. Mécanismes de résistance à l’osimertinib

A la suite des différentes études, des nouveaux mécanismes de résistance spécifiques à l’osimertinib ont été observés, diminuant l’efficacité du traitement et à l’origine de la progression de la maladie. Le délai d’apparition de ces mutations semble être d’environ 9 à 13 mois.

Dans les études AURA et FLAURA, les premières données montrent une importante hétérogénéité des mécanismes moléculaires de résistance à l’osimertinib. Les mutations acquises sous osimertinib observées ont été principalement [81, 83, 84] :

- Des mutations du gène *EGFR* :
  - La mutation la plus fréquemment retrouvée est la mutation C797S au niveau de l’exon 20 du gène EGFR, qui code le domaine tyrosine kinase du récepteur. La cystéine (C) en position 797 est substituée par une sérine (S).

Cette mutation survient dans environ 40% des cas de résistance acquise à l'osimertinib,

- La mutation EGFR L718Q qui empêche la liaison covalente de l'osimertinib sur le site C797,
- D'autres mutations de l'EGFR plus rares peuvent également survenir comme L792H et G796R diminuant l'affinité de l'osimertinib pour le récepteur.

- Des mutations des gènes KRAS, MEK1 et BRAF,
- La perte de la mutation T790M,
- Une transformation de l'histologie tumorale en cancer à petites cellules,
- Des amplifications des gènes EGFR, MET et HER 2,
- Des modifications des voies de la signalisation cellulaires (STAT/Akt, PIK3CA, RB1).

C. Les stratégies thérapeutiques à venir dans les CBNPC *EGFR* mutés

1. Place de l'osimertinib : nouvelles approches à venir

Les résultats obtenus dans l'étude clinique FLAURA ont montré une véritable rupture entre l'osimertinib et les générations précédentes d'EGFR-TKI. Depuis l'extension d'AMM de l'osimertinib en 1ère ligne, la question de la meilleure séquence de traitement est posée afin d'améliorer le plus possible la survie sans progression des patients atteint de CBNPC *EGFR* muté.

a) Arguments en faveur de l'osimertinib en 2ème ligne

En comparant les différents schémas thérapeutiques possibles sur la base de l'état actuel des connaissances, les données montrent que l'utilisation de l'osimertinib en 2ème ligne (après progression sous un traitement de 1ère ligne par EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération) pourrait potentiellement apporter un plus long intervalle de SSP (26 mois) comparativement au schéma utilisant l'osimertinib d'emblée en 1ère ligne (23 mois) (figure 30). Un patient réalisant la séquence complète EGFR-TKI 1ère/2ème génération puis osimertinib puis chimiothérapie pourrait donc s'assurer de la meilleure SSP possible.

Cette séquence permet également de garder en option un traitement efficace en 2ème ligne en cas de progression.

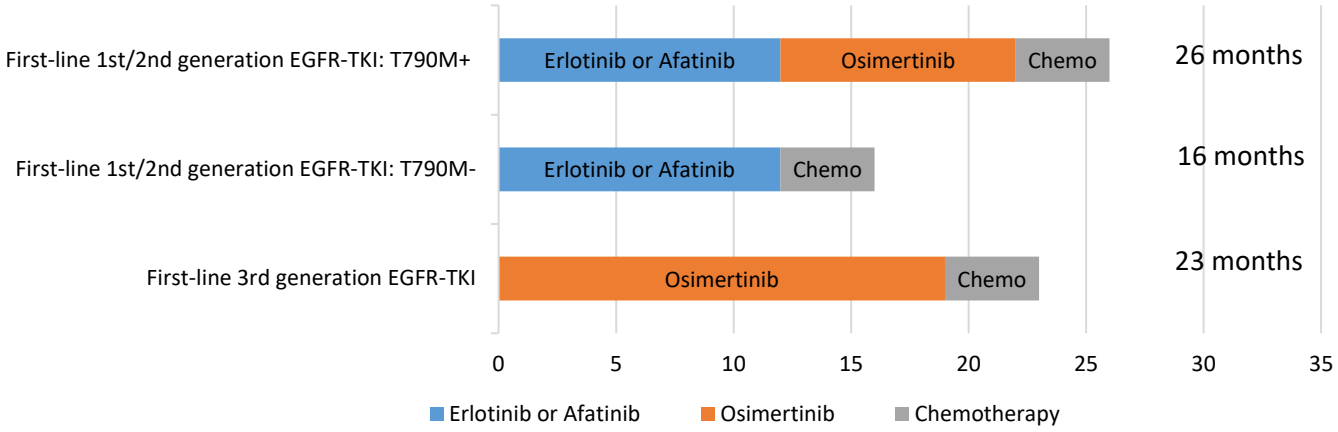


Figure 30 : Les différentes séquences de traitement possibles des CBNPC *EGFR* mutés et les SSP associées [87]

b) Arguments en faveur de l'osimertinib en 1ère ligne

La prescription de l'osimertinib seulement en 2ème ligne après progression de la maladie sous EGFR-TKI de 1ère/2ème génération semble intéressant pour permettre une durée de SSP maximale aux patients. Cependant d'autres facteurs inhérents au patient (altération de l'état général au cours du traitement, progression de la maladie, décès,…), à la prise en charge (plus ou moins bon taux de réponse, changements de traitements en cours de 1ère ligne,…) et au diagnostic moléculaire (diagnostic tardif ou non valide, absence de biopsie disponible pour l'analyse,…) rentrent en compte et perturbent ce schéma thérapeutique « idéal », permettant seulement à une faible proportion des patients d'avoir accès *in fine* à l'osimertinib en 2ème ligne. Les données actuelles montrent ainsi que seuls près de 30% des patients pourraient bénéficier de la séquence complète 1ère/2ème génération puis osimertinib [88, 89, 90, 91, 92, 93].

Placer l'osimertinib dès la 1ère ligne de traitement pourrait donc offrir un bénéfice thérapeutique pour plus de patients (figure 31).

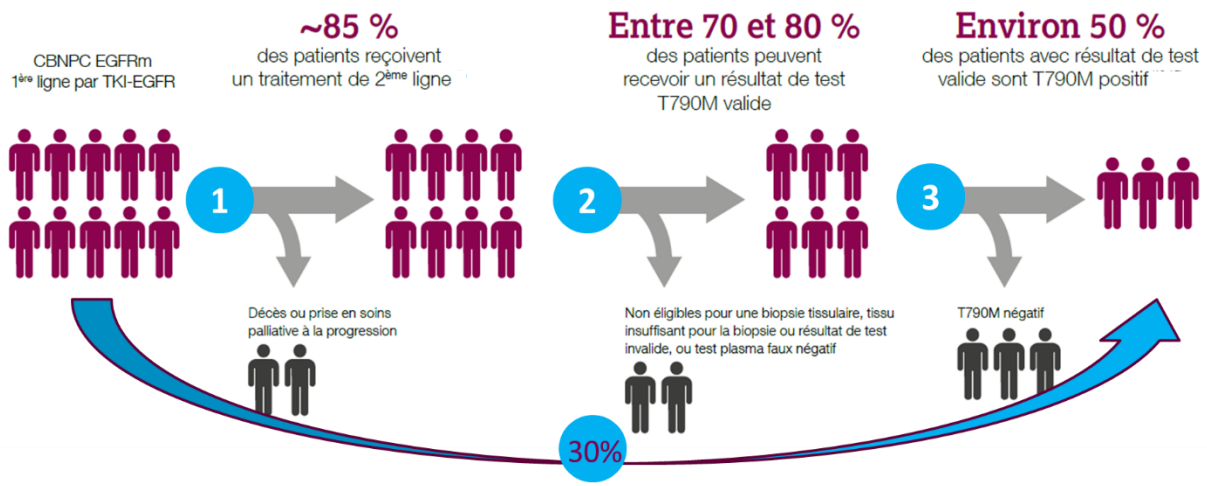


Figure 31 : Séquence thérapeutique actuelle théorique des patients atteints de CBNPC présentant une mutation activatrice de l'*EGFR* et développant une mutation de résistance T790M [88, 89, 90, 91, 92, 93]

2. Place de l'immunothérapie dans le schéma thérapeutique des CBNPC

L'avènement de l'immunothérapie ces dernières années a révolutionné la prise en charge de nombreux cancers solides, y compris les CBNPC. Parmi les traitements les plus prometteurs, on recense les inhibiteurs du checkpoint immunitaire (anti-PDL1, anti-PD1, anti-CTLA4).

Les immunothérapies ayant l'AMM en France pour le traitement des CBNPC sont les anti-PDL1/PD1 pembrolizumab (MSD) et nivolumab (BMS) tandis que l'atezolizumab est en cours de développement (Roche). D'autres thérapies sont en cours d'étude comme le durvalumab (AstraZeneca), un anti-PDL1/PD1 pour le traitement des stades avancés non métastatiques, ou l'ipilimumab (BMS) un anti-CTLA4 pouvant être utilisé en association avec d'autres immunothérapies.

L'immunothérapie a montré des résultats très intéressants en termes d'efficacité thérapeutique chez une fraction de patients exprimant suffisamment le facteur PDL1 (exprimé dans au moins 50% des cellules tumorales). Chez les autres patients, la réponse est très faible voire nulle et dans certains cas, la progression de la maladie s'accélère. On estime que 23 à 28% des patients atteints de CBNPC pourraient être éligibles à l'immunothérapie. En plus des résultats d'efficacité intéressants, l'immunothérapie offre l'avantage d'avoir une réponse plus durable dans le temps [94].

Des études récentes ont également montré qu'il pourrait exister une corrélation entre l'expression de PD-L1 et la présence de mutation de l'*EGFR*. Il semblerait que l'expression d'un *EGFR* muté conduise à la surexpression par la tumeur de PD-L1 à sa surface, favorisant ainsi l'inhibition de la réponse anti-tumorale [95, 96]. L'utilisation d'une combinaison thérapeutique associant EGFR-TKI et immunothérapie pourrait donc avoir un sens [97].

Cependant ce lien entre EGFR et PD-L1 est controversé, d'autres études n'ayant pu montrer de corrélation entre ces deux facteurs ni une efficacité modulée de l'immunothérapie selon le statut de l'*EGFR* [98, 99]. De plus, il pourrait exister un impact plus négatif de l'immunothérapie après un traitement de 1ère ligne par un EGFR-TKI chez les personnes présentant des mutations de l'*EGFR* [100].

La question se pose donc quant à la place de l'immunothérapie dans la nouvelle stratégie thérapeutique des CBNPC et des interrogations de fond persistent, telle que la nécessité de disposer de marqueurs prédictifs fiables de réponse. De nouvelles études cliniques seront nécessaires pour valider sa place : doit-elle être utilisée en 1ère ligne ? En association avec un EGFR-TKI ? En 2ème ligne ?

3. Contourner les mécanismes de résistance à l'osimertinib ?

Une autre option pour toujours augmenter la SSP des patients serait d'identifier de nouvelles molécules capables de contourner les mécanismes de résistance à l'osimertinib. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de traitement autorisé pour pallier les mutations de résistances acquises sous osimertinib, et notamment la mutation C797S la plus répandue. Il existe cependant un candidat déjà identifié, le EA1045. Son activité a été évaluée *in vitro* et *in vivo* en combinaison avec le cetuximab. Cette nouvelle association semble être une une alternative prometteuse en cas d'acquisition d'une mutation de résistance C797S, bien qu'aucune donnée clinique ne soit encore disponible [101].

Un autre traitement ciblant la translocation ALK, le brigatinib associé au cetuximab, semble présenter la même efficacité sur la mutation C797S mais de plus amples études sont nécessaires pour confirmer ces données préliminaires [102].

D. Conclusion

Depuis une dizaine d'années, le développement de thérapies ciblant spécifiquement l'EGFR a abouti à différentes générations d'EGFR-TKI. La 1ère génération (erlotinib, afatinib) semblait initialement montrer une efficacité supérieure pour certaines populations de patients identifiés comme étant les personnes asiatiques, les femmes ou ceux atteints d'adénocarcinome. Les données cliniques ont par la suite démontré que l'efficacité de ces traitements était directement liée au statut mutationnel d'*EGFR* des patients. Chez ceux présentant une mutation activatrice, les EGFR-TKI améliorent significativement la SSP et la qualité de vie comparativement à la chimiothérapie. L'apparition des premières mutations de résistance telle que la mutation T790M a cependant posé des limites et abouti à l'émergence de nouvelles molécules. L'afatinib, EGFR-TKI de 2ème génération, dont les données *in vitro* montraient une efficacité sur la mutation T790M, n'a pour sa part pas réussi à montrer sa supériorité en clinique comparativement à la 1ère génération d'EGFR-TKI. Il existe ainsi un consensus actuel sur l'efficacité supérieure du géfitinib, de l'afatinib et de l'erlotinib face à la chimiothérapie mais sans réel argument clinique quant à la supériorité d'une molécule par rapport aux autres.

L'osimertinib, EGFR-TKI de 3ème génération, a été développé dans le but de dépasser la mutation T790M et a montré une meilleure efficacité comparativement aux autres EGFR-TKI en 2ème ligne (AURA 3) puis en 1ère ligne (FLAURA). Tout d'abord disponible en 2ème ligne, l'osimertinib a reçu en avril 2018 l'AMM en 1ère ligne posant ainsi la question de sa place dans la séquence thérapeutique : faut-il le maintenir en 2ème ligne pour augmenter la SSP des patients ? Faut-il l'utiliser en 1ère ligne pour offrir d'emblée un bénéfice thérapeutique au plus de patients possible mais sans option validée de traitement après progression ? Par ailleurs l'apparition des premiers mécanismes de résistance à l'osimertinib comme la mutation *EGFR* C797S pousse au développement de nouvelles associations et de nouvelles molécules comme le EA1045.

La question se pose ainsi sur l'émergence de l'immunothérapie dans la prise en charge des CBNPC. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire anti-PDL1/PD1 ont en effet montré des résultats d'efficacité intéressants chez une fraction de patients exprimant

suffisamment (au moins 50% des cellules tumorales) le facteur PDL1 mais leur place reste encore à définir.

III. Conclusion

Le cancer du poumon demeure le premier cancer en termes de mortalité en France tous sexes confondus. Largement lié au tabac, sa prise en charge est complexe en raison de la grande variété des profils histologiques et moléculaires existants. La mise en évidence de drivers oncogéniques a permis de mieux comprendre les processus mis en jeu dans l'oncogenèse et ainsi le développement de nouvelles thérapies ciblant spécifiquement ces anomalies. Depuis une dizaine d'années, la prise en charge des CBNPC avancés passe par une médecine personnalisée décidée en réunions de concertation pluridisciplinaires et adaptées selon le profil mutationnel de la tumeur établi lors du diagnostic moléculaire. Les mutations de l'*EGFR* sont principalement observées chez les patients non-fumeurs, les femmes, les patients d'origine asiatique et chez les patients présentant un adénocarcinome. Le traitement en première ligne des CBNPC avancés *EGFR* mutés repose sur des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR de 1ère et 2ème génération (géfitinib, l'erlotinib et l'afatinib) qui ont démontré leur supériorité en termes de survie sans progression par rapport à la chimiothérapie. L'émergence de mécanismes de résistance avec notamment l'apparition de la mutation *EGFR* T790M dans les mois suivant l'initiation du traitement par EGFR-TKI 1ère ou 2ème génération a nécessité le développement de thérapeutiques innovantes capables de contourner ces mécanismes.

L'osimertinib, EGFR-TKI de 3ème génération a été développé dans ce but et a prouvé son efficacité en 2ème ligne de traitement des patients qui progressent sous EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération et qui ont acquis une mutation de résistance *EGFR* T790M. Par la suite, l'étude FLAURA a repositionné l'osimertinib dans la stratégie de prise en charge des CBNPC *EGFR* mutés en montrant un gain important de SSP chez les patients traités par osimertinib dès la 1ère ligne de traitement comparativement au EGFR-TKI de 1ère ou 2ème génération. Sur la base de ces résultats, l'indication de l'osimertinib a été étendue en 1ère ligne mais de nombreuses questions demeurent quant à sa place dans le schéma thérapeutique actuel.

L'osimertinib doit-il être utilisé systématiquement dès la 1ère ligne de traitement à la place des EGFR-TKI de 1ère et 2ème génération ? Doit-il être utilisé préférentiellement en seconde ligne de traitement afin d'allonger la SSP des patients ? Où se situe la place de l'immunothérapie dans ces conditions ? La découverte de mutations de résistance à l'osimertinib telle que la mutation *EGFR* C797S mènent au

développement de nouveaux traitements et de nouvelles associations thérapeutiques pour contourner ces mécanismes mais à ce jour aucun n'a d'indication en clinique.

De nouveaux essais sont nécessaires afin de valider les séquences thérapeutiques, répondre aux nombreuses questions en suspens et maximiser les chances de survie pour les patients.

Bibliographie

1. Institut National du Cancer (INCa), Les cancers en France, Édition 2017 (2018)
2. Institut National du Cancer (INCa), Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 (2017)
3. Binder-Foucard F., Partenariat Francim/HCL/Santé Publique/INCa, 2013 ; traitement INCa (2016)
4. Haute Autorité de Santé, Guide du parcours de soin des cancers broncho-pulmonaires (2013)
5. Stephen S. H. A Report of the Surgeon General, How Tobacco Smoke Causes Disease: What it Means to You, page 5. Research Opportunities Related to Establishing Standards for Tobacco Products Under the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act, Nicotine Tobacco Research (2010)
6. Peto R. *et al.* Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ.* 2000 Aug 5;321(7257):323-9.
7. Fondation Arc, Les cancers du poumon, Edition 2018 (2018)
8. Ipubli Inserm, Classification histologique et pathologie moléculaire des cancers du poumon
9. Université Médicale Virtuelle Francophone, Tumeurs du poumon, primitives et secondaires (2014), consulté en ligne le 25/02/2018
10. Kerr KM. *et al.* Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology.* 2009 Jan;54(1):12-27.doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03176.x.
11. Eberhardt WEE. *et al.,* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(11):1515-22
12. Pierotti MA, *et al.*, eds. Cancer Medecine. 6th ed. Halmiton, Ontario : BC Deck Inc ; 2003 ; 73-85
13. Kaur S. *et al.* Cancer stem cells: an insight and future perspective. Cancer Res Ther. 2014 Oct-Dec;10(4):846-52. doi: 10.4103/0973-1482.139264.
14. Hanahan D., Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
15. Riihimäki M. *et al.* Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer.* 2014 Oct;86(1):78-84. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.07.020. Epub 2014 Aug 2.
16. PowerPoint Lectures for Biology, Seventh Edition Neil Campbell and Jane Reece., Pearson Education, Inc. publishing as Benjamin Cummings, 2005
17. Gschwind A. *et al.* The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004 May;4(5):361-70.
18. Hubert P. *et al.* Growth factors of the EGF family and their receptors. *Bull Cancer.* 2007;94(7 Suppl):F137-45. 7
19. Singh AB, *et al.* Autocrine, paracrine and juxtacrine signaling by EGFR ligands. *Cell Signal*. 2005 Oct;17(10):1183-93

20. Baselga J, *et al.* Epithelial growth factor receptor interacting agents. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002. 16:1041-1063
21. Krall JA. *et al.* High-and low-affinity epidermal growth factor receptor-ligand interactions activate distinct signaling pathways. *PLoS One.* 2011;6(1):e15945.
22. Liccardi G, *et al*. EGFR nuclear translocation modulates DNA repair following cisplatin and ionizing radiation treatment. *Cancer Res*. 2011 Feb 1;71(3):1103-14.
23. Lo HW. *et al*. Nuclear EGFR signalling network in cancers: linking EGFR pathway to cell cycle progression, nitric oxide pathway and patient survival. *Br J Cancer.* 2007;96 Suppl:R16-20.
24. Pines G. *et al*. Oncogenic mutant forms of EGFR: lessons in signal transduction and targets for cancer therapy. *FEBS Lett.* 2010 Jun 18;584(12):2699-706.
25. Penault-Llorca F. *et al*. EGFR expression in colorectal cancer and role in tumorigenesis. *Bull Cancer*. 2005 Aug;92(Spec no):S5-11.
26. Qing-Ge Zhu *et al*. Driver genes in non-small cell lung cancer: Characteristics, detection methods, and targeted therapies, *Oncotarget.* 2017 Aug 22; 8(34): 57680–57692.
27. Voldborg BR. *et al*. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol.* 1997 Dec;8(12):1197-206.
28. Institut National du Cancer (INCa), Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées (2010)
29. Buttitta F. *et al.* Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *Int J Cancer.* 2006 Dec 1;119(11):2586-91.
30. Anne-Marie R. *et al.* MET, a novel therapeutic target in lung cancer, *Correspondances en Onco-Théranostic* - Vol. II - n° 2 - avril-mai-juin 2013
31. Bean J. *et al.* MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Dec 26;104(52):20932-7. Epub 2007 Dec 18.
32. Wennerberg K. *et al.* The Ras superfamily at a glance. *J Cell Sci*. 2005 Mar 1;118(Pt 5):843-6.
33. My Cancer Genome, https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/kras/33/, consulté le 16/09/2018
34. Raman M. *et al.* Differential regulation and properties of MAPKs. *Oncogene.* 2007 May 14;26(22):3100-12.
35. Sartore-Bianchi A. *et al.* Integrated molecular dissection of the epidermal growth factor receptor (EFGR) oncogenic pathway to predict response to EGFR-targeted monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer. *Target Oncol.* 2010 Mar;5(1):19-28.
36. Lievre A. *et al.* Clinical significance of BRAF mutations in colorectal cancer. *Bull Cancer.* 2010 Dec;97(12):1441-52.

37. Cardarella S. *et al.* Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 19, 4532–4540 (2013).
38. Russo A. *et al.* The long and winding road to useful predictive factors for anti-EGFR therapy in metastatic colorectal carcinoma: the KRAS/BRAF pathway. *Oncology.* 2009;77 Suppl 1:57-68.
39. Inamura K. *et al.* EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol.* 2009 Apr;22(4):508-15. doi: 10.1038/modpathol.2009.2. Epub 2009 Feb 20.
40. Pfeifer GP. *et al.* Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene.* 2002 Oct 21;21(48):7435-51.
41. Bryan A. *et al.* Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer μ*
42. Hirsh. *et al*. New developments in the treatment of advanced squamous cell lung cancer: Focus on afatinib. *OncoTargets and Therapy.* Volume 10. 2513-2526. 10.2147/OTT.S104177.(2017)
43. Mok TS. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):947-57.
44. Han JY. et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1122-1228.
45. Maemondo, M. et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N. Engl. J. Med*. 362, 2380–2388 (2010).
46. Mitsudomi, T. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 11, 121–128 (2010).
47. Zhou C. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-742.
48. Rosell R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X. Epub 2012 Jan 26.
49. Gridelli C. et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):3002-3011.
50. Sequist LV. *et al.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806. Epub 2013 Jul 1.

51. Wu YL1. *et al.* Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1. Epub 2014 Jan 15.
52. Fukuoka M. et al. : Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2237-46.
53. Kris MG, et al. : Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 2149-58.
54. Wu YL. *et al.* First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26(9):1883-9. doi: 10.1093/annonc/mdv270. Epub 2015 Jun 23.
55. Li D. *et al.* BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. Oncogene 27, 4702–4711 (2008).
56. Yang *et al.* Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). ASCO Meet. Abstr. 32, 8004 (2014).
57. Shepherd FA1 *et al*. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):123-32. PMID: 16014882. doi: 10.1056/NEJMoa050753.
58. Kim ES. *et al*. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet. 2008 Nov 22;372(9652):1809-18. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61758-4.
59. Résumé des caractéristiques du produit de Iressa 250mg
60. Résumé des caractéristiques du produit Tarceva 25mg, 100mg et 150mg
61. Résumé des caractéristiques du produit Giotrif 20mg, 30mg, 40mg et 50mg
62. Cortot AB., Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev.* 2014 Sep;23(133):356-66. doi: 10.1183/09059180.00004614.
63. Engelman JA. *et al.* MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007 ; 316 : 1039-43.
64. Engelman JA. *et al.* Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2695-706.
65. Westover D. *et al.* Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(suppl_1):i10-i19. doi: 10.1093/annonc/mdx703.

66. Yang JJ. *et al.* A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017;116(5):568-574
67. Urata Y. *et al.* Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3248-3257.
68. Park K. *et al.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589.
69. Santarpia M. *et al.* Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. *Lung Cancer (Auckl).* 2017 ;18;8:109-125. doi: 10.2147/LCTT.S119644. eCollection 2017.
70. Tony S. *et al.* Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-640 doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
71. Avis de la commission de la transparence de Tagrisso, Haute Autorité de Santé, 13 septembre 2017
72. Soria JC. *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2018; 378:113-125, DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
73. Ramalingam SS. *et al.* Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 20;36(9):841-849. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7576. Epub 2017 Aug 25.
74. Résumé des caractéristiques du produit Tagrisso 40 mg et 80 mg
75. Park K*. et al.* First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol.* 2016 Mar;2(3):305-12. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4921.
76. Inman S. EGFR-Mutant NSCLC Treatment Paradigm on Verge of Disruption. OncLive. http://www.onclive.com/publications/oncology-live/2017/vol-18-no-16/egfrmutant-nsclc-treatment-paradigm-on-verge-of-disruption. August 18, 2017. Accessed August 28, 2017.
77. Tseng YH. *et al*. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment and Salvage - Chemotherapy in EGFR-Mutated Elderly Pulmonary Adenocarcinoma Patients. *Oncologist*. 2015;20(7):758-66.
78. Yoon HJ. *et al*. Repeat biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancers resistant to previous chemotherapy: adequacy and complications. *Radiology*. 2012;265(3):939-48
79. Chouaid C. *et al*. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: A prospective multicenter study in a real-world setting(GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014;86:170-173.
80. Hart CM. *et al*. Missed clinical benefit due to false negatives in testing for EGFR T790M mutations in non-small cell lung cancer. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2016;9:131-3.

81. Sundaresan TK. *et al*. Detection of T790M, the Acquired Resistance EGFR Mutation, by Tumor Biopsy versus Noninvasive Blood-Based Analyses. *Clin Cancer Res*. 2016;22(5):1103-10.
82. Li W. *et al*. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer*. 2014;84(3):295-300.
83. Reck M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. Epub 2016 Oct 8.
84. D'Incecco A. *et al.* PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer.* 2015 Jan 6;112(1):95-102. doi: 10.1038/bjc.2014.555. Epub 2014 Oct 28.
85. Esra A Akbay. *et al.* Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov.* 2013 Dec; 3(12). doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0310. Published online 2013 Sep 27.
86. Melosky, MD and V. Hirsh, MD. The changing landscape of thoracic malignancies. *Curr Oncol*. 2018 Jun; 25(Suppl 1): S5–S6. Published online 2018 Jun 13. doi: 10.3747/co.25.4099.
87. Minghui Zhang. *et al.* PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7: 10255. Published online 2017 Aug 31. doi: 10.1038/s41598-017-10925-7
88. Gettinger S1. *et al.* Nivolumab Plus Erlotinib in Patients With EGFR-Mutant Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018 Sep;13(9):1363-1372. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.015. Epub 2018 May 23.
89. Georgios Tsakonas and Simon Ekman. Oncogene-addicted non-small cell lung cancer and immunotherapy. *J Thorac Dis.* 2018 May; 10 (Suppl 13): S1547–S1555. doi: 10.21037/jtd.2018.01.82
90. G.M. O'Kane. *et al.* Resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, T790M, and clinical trials. *Curr Oncol*. 2018 Jun; 25(Suppl 1): S28–S37. Published online 2018 Jun 13. doi: 10.3747/co.25.3796
91. Uchibori K. *et al.* Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 2017 Mar 13;8:14768. doi: 10.1038/ncomms14768.
92. Référentiel regional de la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules, OncologiK, version 2017
93. Travis WD. *et al.* Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1240-2.
94. Travis WD. *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.

Annexes

Annexe 1 : Classification anatomo-pathologique (2015) d'après [104,105]

Types et sous-types histologiques

TUMEURS EPITHELIALES

Adénocarcinome
- Adénocarcinome lépidique
- Adénocarcinome acinaire
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome micropapillaire
- Adénocarcinome solide
- Adénocarcinome Invasif Mucineux
  - Adénocarcinome invasif mixte mucineux
  - Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux
- Adénocarcinome colloïde
- Adénocarcinome foetal
- Adénocarcinome entérique
- Adénocarcinome avec invasion minime
  - Non-mucineux
  - Mucineux
- Lésions pré-invasives
  - Hyperplasie adénomateuse atypique
  - Adénocarcinome *in situ*
    - Non mucineux
    - Mucineux

Carcinome malpighien (ou épidermoïde)
- Carcinome malpighien kératinisant
- Carcinome malpighien non kératinisant
- Carcinome malpighien basaloïde
- Lésion pré-invasive
  - Carcinome malpighien *in situ*

Tumeurs neuroendocrines
- Carcinome à petites cellules
  - Carcinome à petites cellules composite
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
  - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite
- Tumeurs carcinoïdes
  - Tumeur carcinoïde typique
  - Tumeur carcinoïde atypique
    - Lésion pré-invasive
      - Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique

Carcinome à grandes cellules

Carcinomes adénosquameux

Carcinomes sarcomatoïdes
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome à cellules fusiformes
- Carcinome à cellules géantes
- Carcinosarcome
- Blastome pulmonaire

Autres carcinomes et carcinomes inclassés
- Carcinome "lymphoepithelioma-like"
- Carcinome avec réarrangement NUT

Tumeurs de type glandes salivaires
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome épithélial-myoépithélial
- Adénome pléomorphe

Papillomes

Papillome malpighien
- Exophytique
- Inversé

Papillome glandulaire
Papillome mixte malpighien et glandulaire

Adénomes

Pneumocytome sclérosant
Adénome alvéolaire
Adénome papillaire
Cystadénome mucineux
Adénome des glandes muqueuses

Tumeurs mésenchymateuses

Hamartome pulmonaire
Chondrome
PEComes
- Lymphangioléiomyomatose
- PECome bénin
  - Clear cell tumor
- PECome malin
- Tumeur myofibroblastique congénitale péribronchique

Lymphangiomatose diffuse pulmonaire
Tumeur myofibroblastique inflammatoire
Hémangioendothéliome épithélioïde
Blastome pleuropulmonaire
Synovialo-sarcome
Sarcome intimal de l'artère pulmonaire 9137/3
Sarcome myxoïde pulmonaire avec translocation EWSR1-CREB1
Tumeurs myoépithéliales
- Myoépithéliome
- Carcinome myoépithélial

Tumeurs lymphohistiocytiques

Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du MALT
Lymphome diffus à grandes cellules
Granulomatose lymphomatoïde
Lymphome intravasculaire diffus à grandes cellules
Histiocytose pulmonaire Langerhansienne
Maladie d'Erdheim-Chester

Tumeurs d'origine ectopique

Tumeurs germinales
- Tératome, mature
- Tératome, immature

Thymome intrapulmonaire
Mélanome
Méningiome, NOS

Annexe 2 : 8ème classification TNM du cancer du poumon (IASLC 2015, UICC 2017)

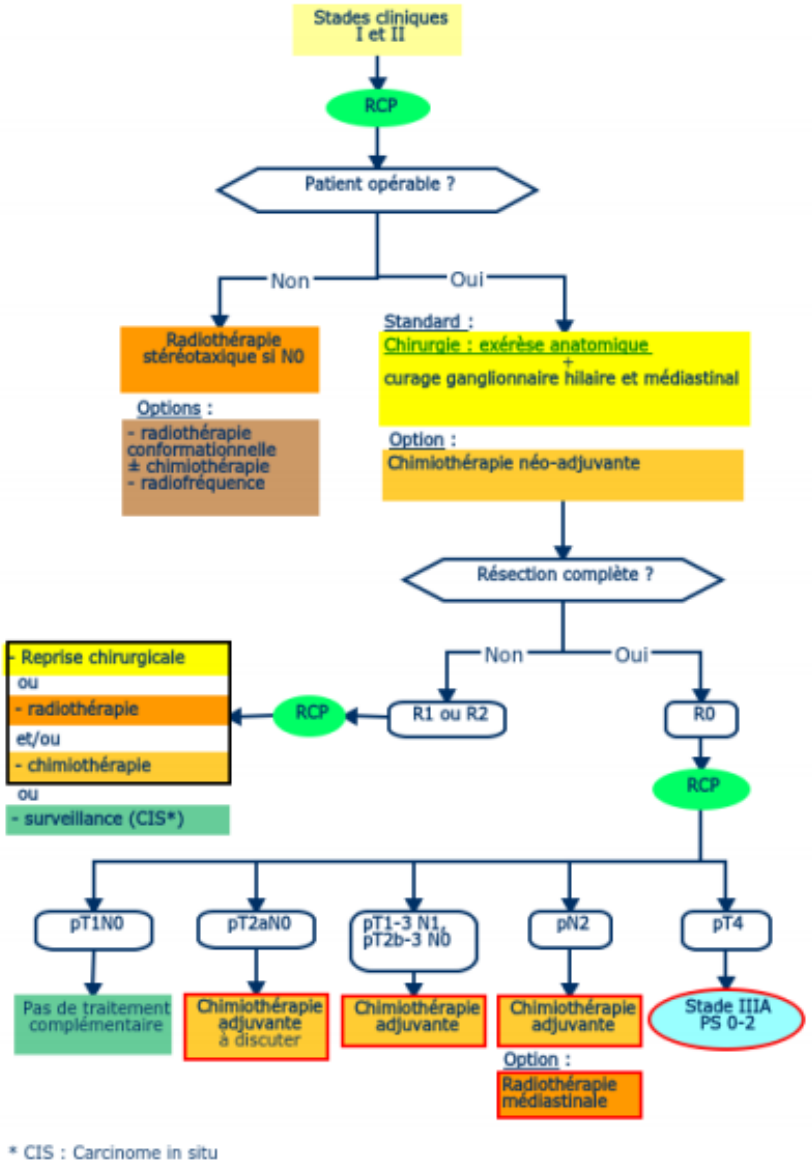
T - Tumeur	**Tx**	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome *in situ*.
	T1	Tumeur de **3 cm ou moins** dans ses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

Annexe 3: Stadification des CBNPC selon la classification TNM [47]

Carcinome occulte	Tx N0 M0	**Stade IIIA**	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T4 N0 M0
Stade IA-1	T1a N0 M0		T3, T4 N1 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0	**Stade IIIB**	T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0		T1,2 N3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	**Stade IIIC**	T3,4 N 3 M0
Stade IIA	T2b N0 M0	**Stade IV-A**	Tout M1a
Stade IIB	T3 N0 M0		Tout M1b
	T1,2 N1 M0	**Stade IV-B**	Tout M1c

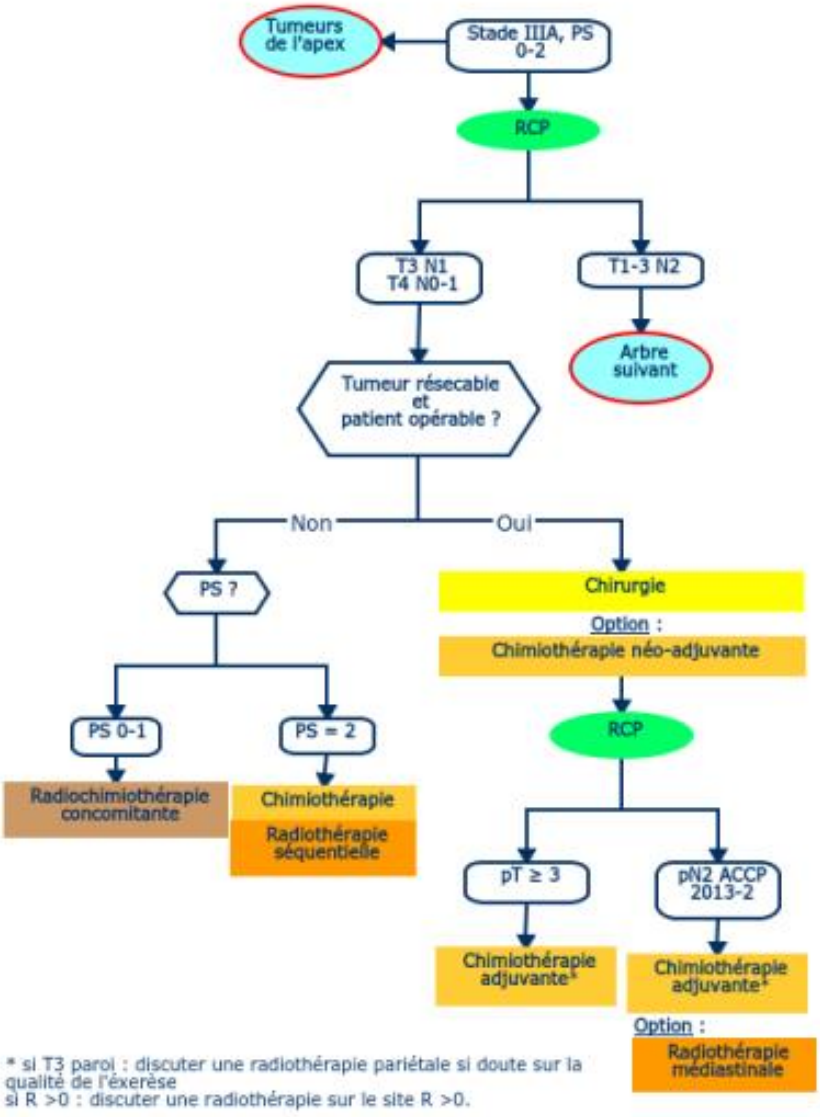
	N0	N1	N2	N3	M1a-b *Tout N*	M1c *Tout N*
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

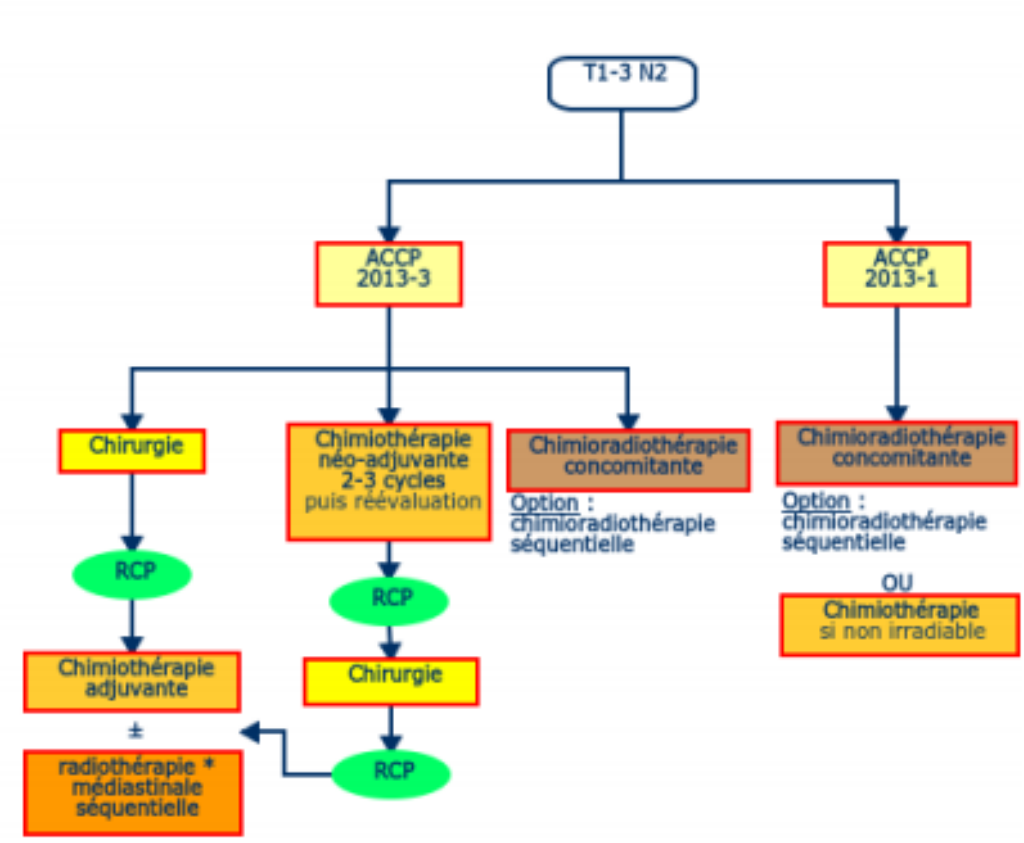
Annexe 4 : Recommandations de prise en charge des CBNPC de stade I et II d'après le référentiel OncoLogiK [103]



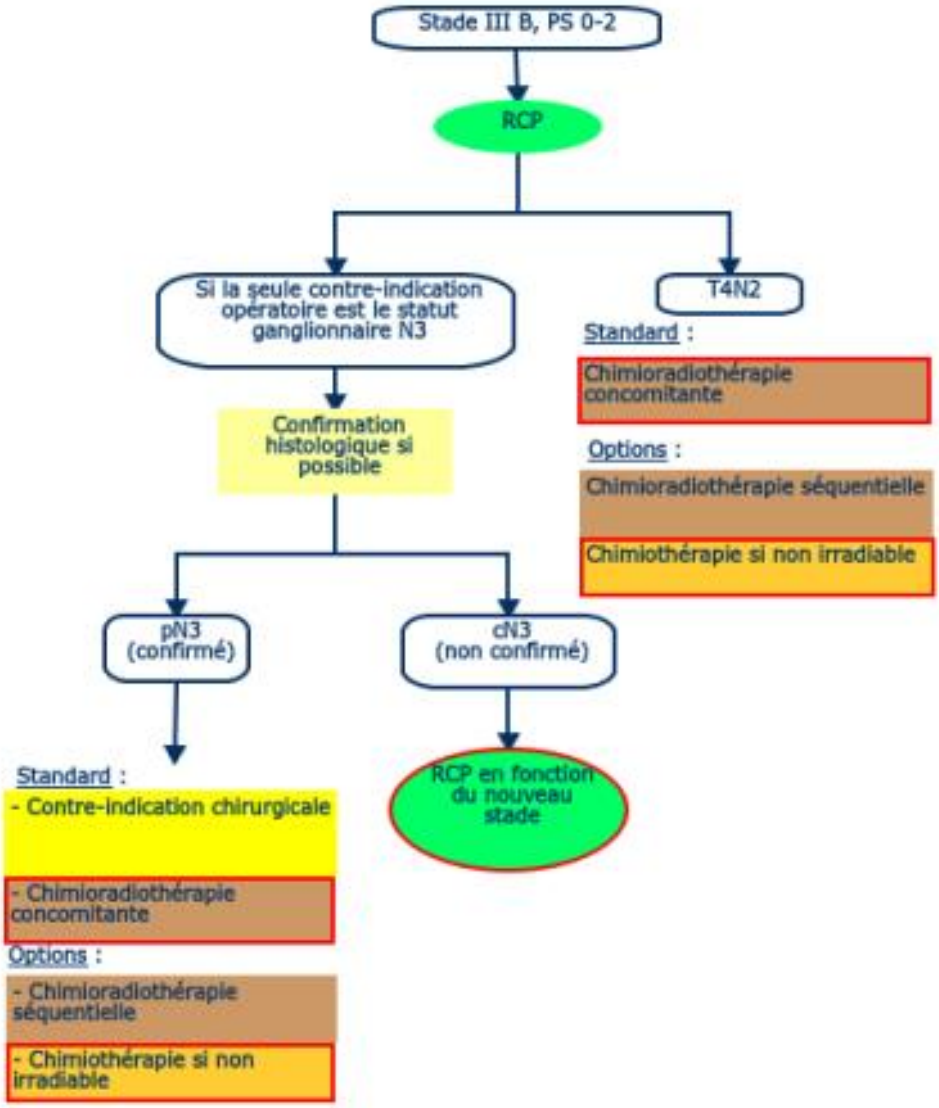
* CIS : Carcinome in situ

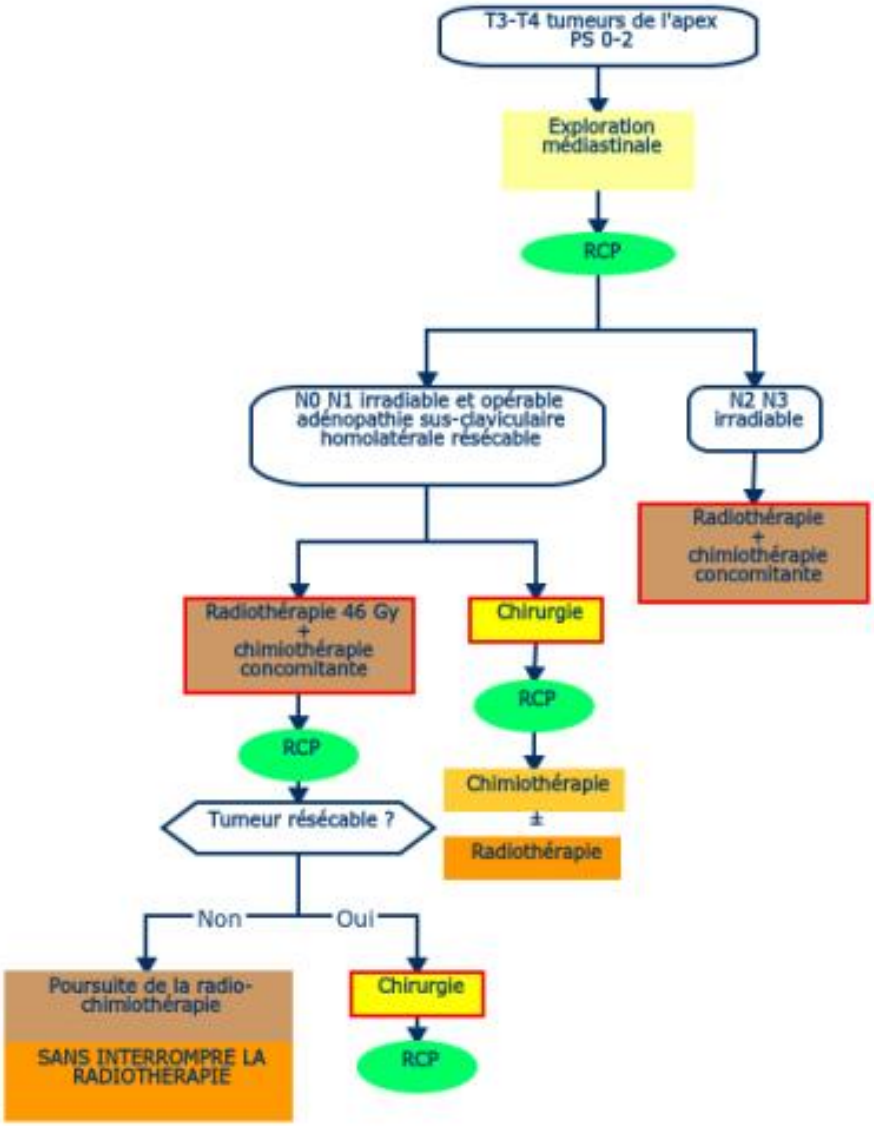
Annexe 5 : Recommandations de prise en charge des CBNPC de stade III d'après le référentiel OncoLogiK [103]



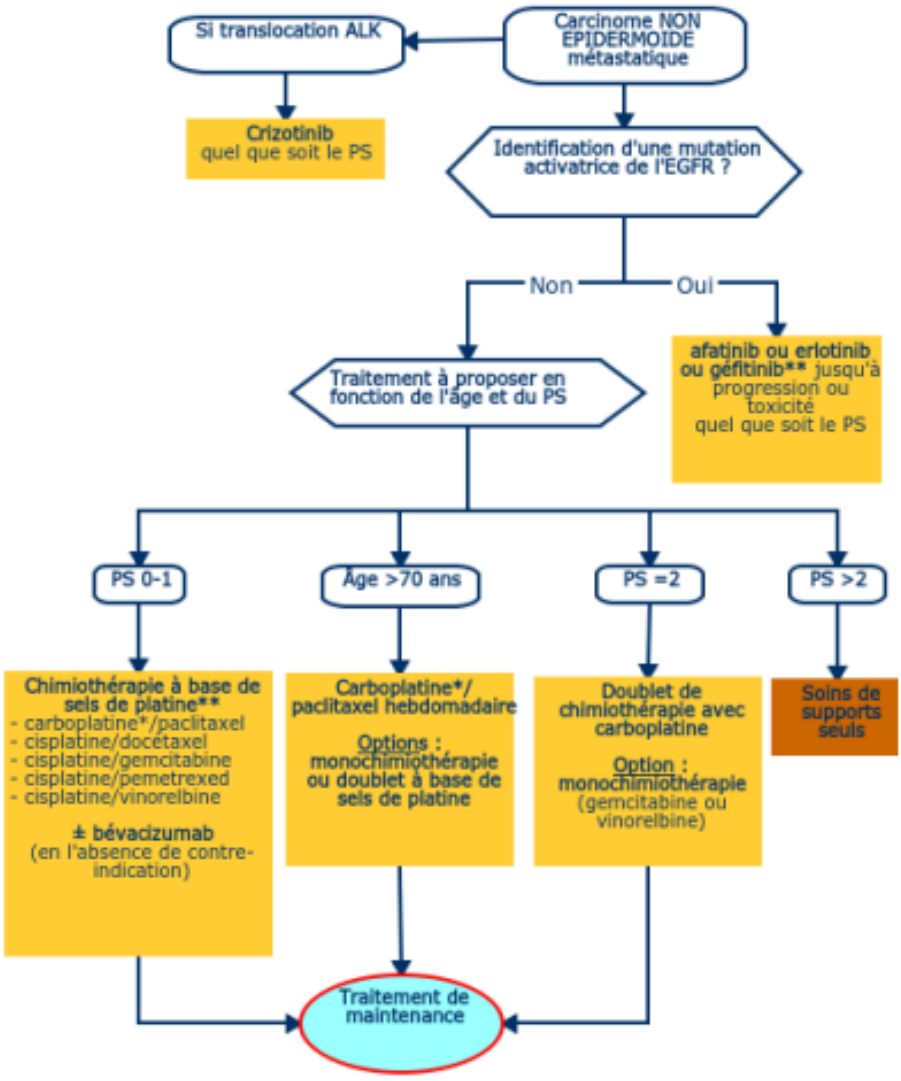


* si R >0 : discuter une radiothérapie sur le site R >0

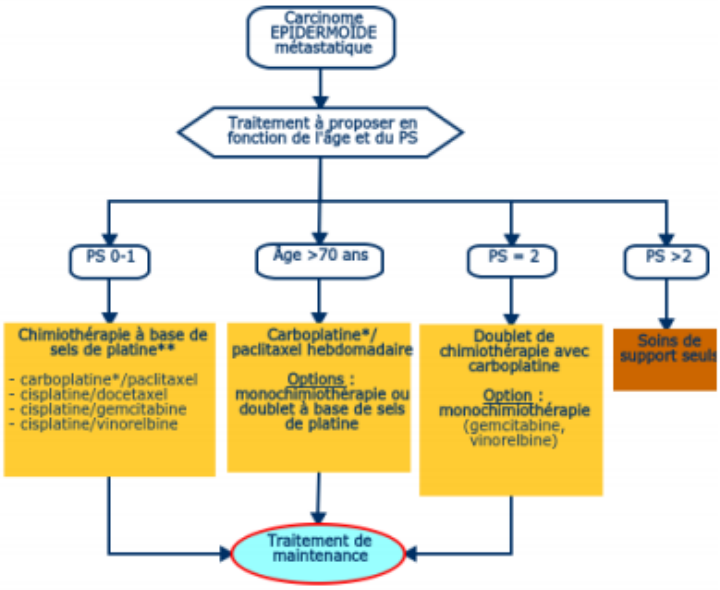

Stade III B, PS 0-2
RCP
Si la seule contre-indication opératoire est le statut ganglionnaire N3
T4N2
Standard :
Chimioradiothérapie concomitante
Options :
Chimioradiothérapie séquentielle
Chimiothérapie si non irradiable
Confirmation histologique si possible
pN3 (confirmé)
cN3 (non confirmé)
RCP en fonction du nouveau stade
Standard :
- Contre-indication chirurgicale
- Chimioradiothérapie concomitante
Options :
- Chimioradiothérapie séquentielle
- Chimiothérapie si non irradiable


T3-T4 tumeurs de l'apex
PS 0-2
Exploration médiastinale
RCP
N0 N1 irradiable et opérable adénopathie sus-claviculaire homolatérale résécable
N2 N3 irradiable
Radiothérapie + chimiothérapie concomitante
Radiothérapie 46 Gy + chimiothérapie concomitante
Chirurgie
RCP
RCP
Chimiothérapie ± Radiothérapie
Tumeur résécable ?
Non
Oui
Poursuite de la radio-chimiothérapie
SANS INTERROMPRE LA RADIOTHERAPIE
Chirurgie
RCP

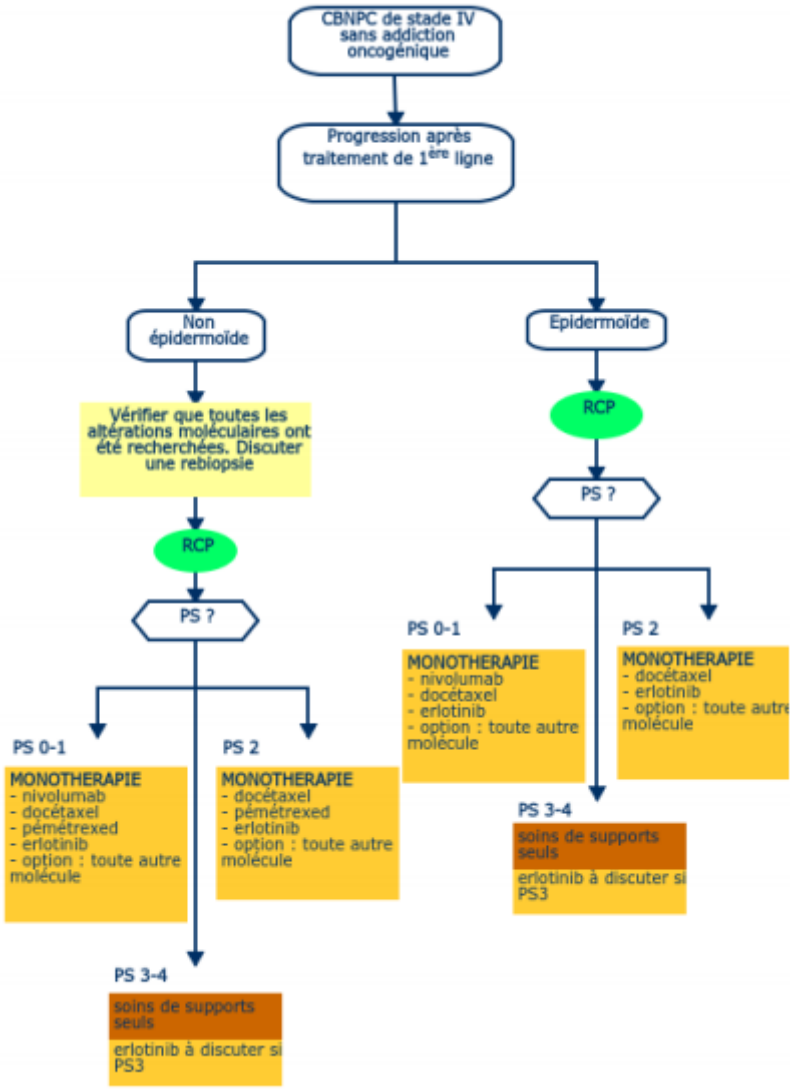
Annexe 6 : Recommandations de prise en charge des CBNPC de stade IV d'après le référentiel OncoLogiK [103]

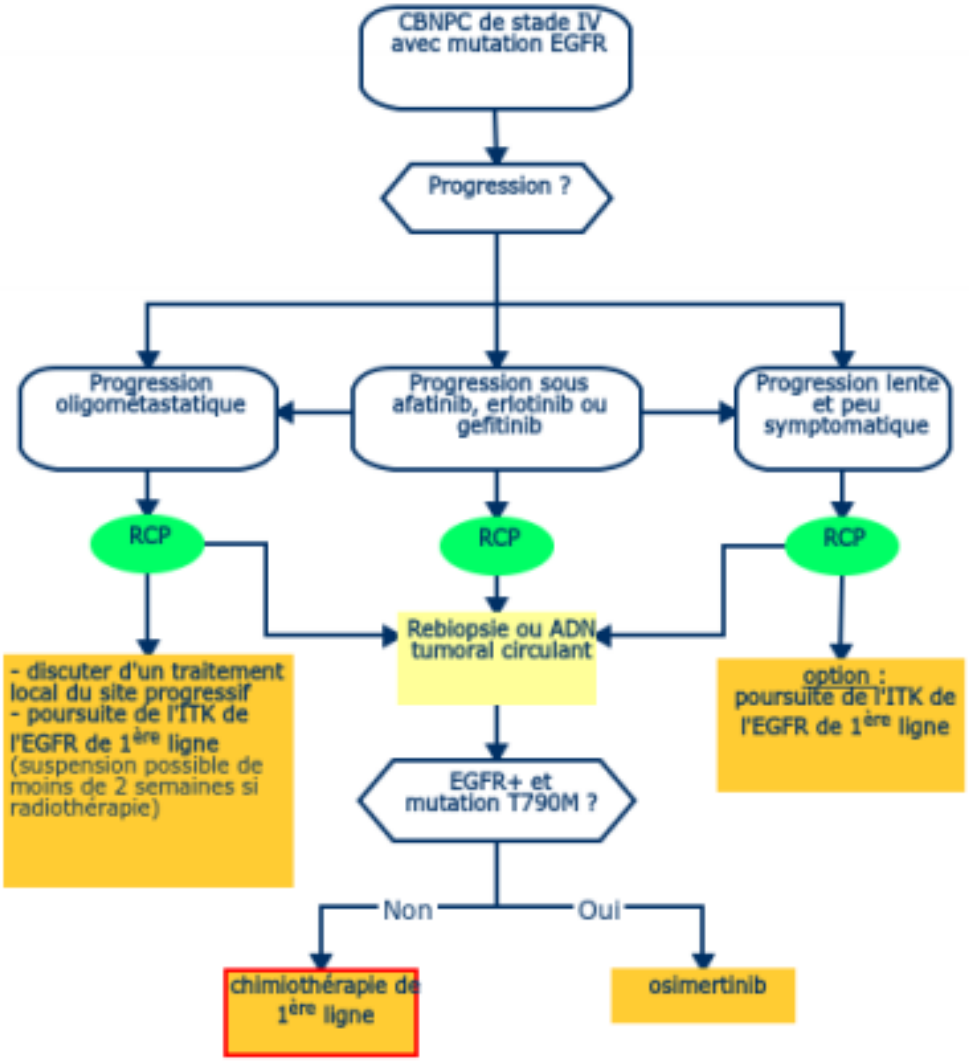


* La dose de carboplatine doit être plafonnée à 400 mg/m ^{2}
** Classement par ordre alphabétique



* La dose de carboplatine doit être plafonnée à 400 mg/m ^{2}
**classement par ordre alphabétique




CBNPC de stade IV avec mutation EGFR
Progression ?
Progression oligométastatique
Progression sous afatinib, erlotinib ou gefitinib
Progression lente et peu symptomatique
RCP
RCP
RCP
Rebiopsie ou ADN tumoral circulant
- discuter d'un traitement local du site progressif
- poursuite de l'ITK de l'EGFR de 1ère ligne
(suspension possible de moins de 2 semaines si radiothérapie)
option : poursuite de l'ITK de l'EGFR de 1ère ligne
EGFR+ et mutation T790M ?
Non
Oui
chimiothérapie de 1ère ligne
osimertinib

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : vendredi 7 décembre 2018

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Maxime Douchet

Sujet :

Place de l'osimertinib dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules : approche thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir.

Jury :

Président : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités en Biologie Cellulaire Oncologique – Praticien Hospitalier

Directeur : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités en Biologie Cellulaire Oncologique – Praticien Hospitalier

Codirectrice : Mme Pauline GILSON, Assistante Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques en Biologie Cellulaire Oncologique

Juges : Mme Christelle CLEMENT DUCHENNE, Oncologue médical

M. Hugues PREVOST, Pharmacien assurance qualité

Vu,

Nancy, le 08/11/2018

Le Président du Jury
M. Jean-Louis MERLIN

Directeur de Thèse
M. Jean-Louis MERLIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 13.11.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE PHARMACIE

Pr. Raphaël DUVAL

Vu,

Nancy, le 26 NOV. 2018

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine
Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10546

N° d'identification : 10546

TITRE

Place de l'osimertinib dans la prise en charge des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules : approche thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir

Thèse soutenue soutenue publiquement le 7 décembre 2018

Par Maxime Douchet

RESUME :

Le cancer du poumon est un problème majeur de santé publique représentant la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. Son diagnostic reste souvent réalisé à un stade avancé, et son pronostic reste sombre avec un taux de survie à 5 ans de seulement 17%. Environ 45% des cancers du poumon sont des adénocarcinomes, parmi lesquels 15% sont porteurs d'une mutation du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*) dans la population caucasienne. Cette mutation active le récepteur de façon constitutive, et confère aux tumeurs une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI). Ces molécules ont permis d'améliorer le pronostic des patients, avec des gains de survie sans progression améliorés de 3 à 4 mois comparativement aux chimiothérapies conventionnelles. Les thérapies ciblées anti-*EGFR* permettent également de maintenir la qualité de vie des patients en diminuant significativement les effets indésirables par rapport à la chimiothérapie classique. Cependant, ces traitements sont marqués par une progression tumorale quasiment inévitable en raison de l'émergence de résistances dans les 12 à 18 mois suivant le traitement. L'étude moléculaire de cancers de patients en progression clinique a permis d'identifier certains de ces mécanismes de résistances incluant le développement de la mutation *EGFR* T790M. L'osimertinib a été développé dans le but de contrecarrer cette mutation et a prouvé son efficacité sur les tumeurs mutées *EGFR* T790M par rapport aux EGFR-TKI de première et deuxième génération. L'arrivée de nouvelles thérapeutiques, comme l'immunothérapie, et l'extension d'AMM de l'osimertinib en première ligne du CBNPC *EGFR* muté nécessitent de définir les schémas thérapeutiques les plus efficaces et les plus adéquats pour la prise en charge des patients et nécessitent de nouveaux essais cliniques.

MOTS CLES : Oncologie, cancer du poumon, CBNPC, thérapie ciblée, EGFR-TKI, osimertinib

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Directeur : **M. Jean-Louis MERLIN**, Professeur des Universités en Biologie Cellulaire Oncologique – Praticien Hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine Codirectrice : **Mme Pauline GILSON**, Assistante Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques en Biologie Cellulaire Oncologique, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine		**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** X **Thème** ☐