HAL
open science

Répartition et facteurs pronostiques de l'addiction oncogénique dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique : une étude rétrospective monocentrique au CHRU de Nancy

Gautier Treffel

To cite this version:

Gautier Treffel. Répartition et facteurs pronostiques de l'addiction oncogénique dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique : une étude rétrospective monocentrique au CHRU de Nancy. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-04042640

HAL Id: hal-04042640

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042640

Submitted on 23 Mar 2023

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2020

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Gautier TREFFEL

Le 09/10/2020

Répartition et facteurs pronostiques de l'addiction oncogénique dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique : une étude rétrospective monocentrique au CHRU de Nancy

Membres du jury :

Monsieur le professeur F. CHABOT	Président
Monsieur le professeur S. RENAUD	Juge
Monsieur le professeur G. GAUCHOTTE	Juge
Madame le Docteur A. TIOTIU	Directeur et juge

14 novembre 2019

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*
Professeur Christo CHRISTOV
3e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER
2e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2e sous-section : *(Physiologie)*
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur Mathias POUSSEL
3e sous-section *(Biologie cellulaire)*
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
4e sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2e sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*
Professeure Marie MACHOUART
3e sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
4e sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre FEUGIER
2e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN
3e sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4e sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)*
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2e sous-section : *(Médecine intensive-réanimation)*
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3e sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU
4e sous-section : *(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)*
Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1re sous-section : *(Neurologie)*
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT
2e sous-section : *(Neurochirurgie)*
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3e sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN
4e sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*
Professeur Bernard KABUTH
5e sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : *(Rhumatologie)*
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2e sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX
3e sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4e sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1re sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT
2e sous-section : *(Cardiologie)*
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL
3e sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD
4e sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
2e sous-section : *(Chirurgie viscérale et digestive)*
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN
3e sous-section : *(Néphrologie)*
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4e sous-section : *(Urologie)*
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1re sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)*
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
3e sous-section : *(Médecine générale)*
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1re sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2e sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3e sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4e sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2e sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3e sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST
Professeur associé Olivier BOUCHY

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1re sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON
2e sous-section : *(Histologie, embryologie, et cytogénétique*)
Docteure Isabelle KOSCINSKI

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1re sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1re sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1re sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)
2e sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON
3e sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI
2e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Docteure Lina BOLOTINE
3e sous-section : *(Immunologie)*
Docteure Alice AARNINK (stagiaire)
4e sous-section : *(Génétique)*
Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1e sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Docteur Philippe GUERCI
2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
2e sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Docteur Fabien RECH (stagiaire)
3e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)
Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)***
Docteure Nicla SETTEMBRE

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Anthony LOPEZ
2e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)
Docteur Cyril PERRENOT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
3e sous-section : ***(Médecine générale)***
Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)***
Docteure Eva FEIGERLOVA
5e sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON
==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE
==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

À NOTRE PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur François CHABOT, Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier

Département de Pneumologie CHRU de Nancy - Brabois Adulte – Bâtiment Philippe Canton

Université de Lorraine

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger notre travail.

Vous avez partagé avec tous les internes votre précieuse expérience clinique et votre esprit critique, mais aussi votre passion pour la médecine et la pneumologie. Merci d'avoir investi tant de temps et de volonté pour la formation de vos internes. En espérant que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

Remerciements

À NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Stéphane RENAUD, Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier

Département de Chirurgie thoracique - CHRU de Nancy - Brabois Adulte – Bâtiment Louis Mathieu

Université de Lorraine

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. En espérant que ce sujet puisse être source de collaborations futures.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

Remerciements

À NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE, Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier

Département d'anatomie et cytologie pathologiques - CHRU de Nancy - Brabois Adulte

Université de Lorraine

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. En espérant que ce sujet puisse être source de collaborations futures.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

Remerciements

À NOTRE JUGE ET DIRECTRICE DE THÈSE

Madame le Docteur Angelica TIOTIU, Praticien Hospitalier

Département de Pneumologie CHRU de Nancy - Brabois Adulte – Bâtiment Philippe Canton

Université de Lorraine

Merci d'avoir cru en moi pour ce sujet exigeant, et de m'avoir soutenu tout au long de la réalisation de ce projet.

J'ai apprécié découvrir la pneumologie et notamment l'oncologie thoracique à tes côtés. Je te remercie pour ta disponibilité, ton dynamisme, et surtout la confiance que tu m'as accordée tout au long de mon internat. J'espère encore réaliser de nombreux travaux à tes côtés.

Trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À TOUS LES MEDECINS ET TOUTES LES EQUIPES SOIGNANTES QUI ONT CONTRIBUÉ A MA FORMATION

À toute l'équipe du département de Pneumologie du CHRU de Nancy

Au Professeur Chaouat : Merci de m'avoir apporté vos connaissances au cours des différents stages dans le département de pneumologie et d'avoir encadré mon sujet de mémoire.

Au Dr Yves Billon : Merci de m'avoir encadré à mes débuts, j'ai apprécié votre humanité, votre pragmatisme et votre humour.

Au Dr Anne Guillaumot : Merci pour ce que vous m'avez enseigné, j'ai apprécié votre empathie.

Au Dr Ayman Kheir : Merci pour ce semestre à l'USIR où j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés.

Au Dr Emmanuel Gomez : pour vos connaissances, votre dévouement et vos aptitudes cliniques toujours prêtes à être partagées.

Merci aux Docteurs Pierre VAILLANT, Olivier MÉNARD, Julien SOLER, Arnaud KNOEPFLI, Morgane FAURE, Margot DREVAIT, Laure-Aléa ESSARI, Dimitri HUET, Ahmed BOUBAYA d'avoir contribué à ma formation toutes ces années

Merci aux équipes para-médicales. Mention particulière à Patricia, qui a accompagné avec sollicitudes les premiers pas d'interne, chaotiques, de Nicolas et moi au BPC3. Un grand merci à toute l'exceptionnelle équipe d'USIR pour leurs compétences et leur partage d'expérience. Une pensée également pour l'équipe de kinésithérapie respiratoire, inégalée en Lorraine.

À toute l'équipe de Pneumologie du Centre Hospitalier de Bar-le-Duc

Au Dr Assaad NAKAD : Un infini merci pour tout ce que tu m'as transmis. Ces 6 mois de compagnonnage passés à tes côtés ont été exceptionnels. Tu représentes la médecine que j'aime : intelligente, audacieuse, humaine, dévouée et fraternelle. En te rencontrant j'ai rencontré mon mentor. J'espère poursuivre cette collaboration encore longtemps.

Au Dr Abdallah Khelifi : J'ai adoré ces 6 mois à tes côtés, en mode « grand-frère pneumologue ». Tes connaissances, tes capacités de réflexion et de travail m'ont impressionné et m'ont poussé à encore progresser, sans jamais me reposer sur mes acquis.

Au Dr Philippe TAGU : Votre passion du métier, votre expérience et votre humanité m'ont conquis.

À toute l'équipe para-médicale : Merci pour votre accueil, votre sympathie et votre confiance à mon égard. La tradition de la douche de fin de stage est, bien-entendu, à poursuivre.

À toute l'équipe de Pneumologie de la Polyclinique de Gentilly

Aux Dr Philippe SCHEID, Jean-François BIC, Laurent MOREAU, Florence RENOLLEAU et Jean-Yves GERIN : Merci pour votre accueil, vous m'avez fait découvrir avec enthousiasme une pneumologie libérale de qualité, humaine et dynamique par laquelle j'ai été séduit. Mention spéciale pour Philippe et Jean-François qui m'ont fait découvrir l'écho-endoscopie bronchique et ont partagé avec moi leur belle expertise en oncologie thoracique.

À toute l'équipe para-médicale : L'entente a été parfaite, je garderai un très bon souvenir de votre dévouement et de votre efficacité, même lorsque les conditions ne sont pas toujours simples. Vous étiez au top !

À toute les équipes de l'Institut de Cancérologie de Lorraine (Oncologie et Radiothérapie), où j'ai pu appréhender une oncologie de qualité, moderne et optimisée. Mention spéciale à la courageuse équipe para-médicale d'hospitalisation de jour, toujours de bonne humeur et ce malgré le rythme infernal !

À toute l'équipe de Réanimation médico-chirurgicale du CHR de Thionville, pour leur courage et leur dévouement malgré les conditions parfois dantesques dans un hôpital en souffrance. Mention spéciale au Dr Georges ABBOUD : ton parcours et tes qualités de médecin m'ont impressionné, j'espère que tu retrouveras vite la flamme de la médecine.

Au Dr Bruno MOUGET pour m'avoir accueilli avec confiance dans son cabinet et permis de le remplacer pendant mon internat.

À ma famille

À mes parents : Je vous dois ma réussite, vous m'avez transmis les valeurs indispensables à tout ce parcours. Vous avez toujours exigé de moi le travail et le dépassement de soi : l'abandon n'a jamais été une option. J'espère transmettre cela à mon tour, avec autant de réussite et d'abnégation.

À ma fiancée Lisa : Tu m'as accompagné quasiment tout le long du parcours. Les journées entières de révision, mes doutes, mes absences, mes sautes d'humeur hallucinées en retour de garde, le COVI(D)-19, tu les as supportés. Je ne pourrais imaginer plus belle et plus douce partenaire pour le restant de mes jours. Je t'aime.

À mon frère Romain et ma soeur Agathe : Je suis fier de vos parcours. On est pas toujours proches géographiquement, loin de là, mais je suis sûr qu'on ne cessera jamais d'être une famille (et de s'engueuler à table).

À ma grand-mère (Mamie), et Papi que j'aurais aimé connaître: Merci d'avoir accompagné toutes ces années, au conservatoire comme dans toute l'Europe. J'espère que tu resteras encore longtemps à mes côté, tu peux compter sur moi pour prendre soin de toi maintenant.

À mes grand-parents (Papé et Mamé) : Les dernières lignes de cette thèse ont été rédigées à Saint-Raphael. Je n'oublierai jamais ces étés heureux passés à vos côtés.

À tous les Treffel, pour que cet esprit de famille perdure.

Mention spéciale à mon oncle Francis (il sait pourquoi), fidèle parmi les fidèles de l'AS Nancy-Lorraine.

À mes amis et collègues

À mon meilleur ami (Julien), mes très ancien amis du bled (Market, Marc, Pauline) et ceux plus récents, même si ça commence à dater, ou rattrapés en route (Nathan, Ugo, Laure, Rémi, Yanis, Jordy et Simon), formant un formidable équipe de keuchs : Même si ça n'a pas toujours été simple de concilier études de médecine et sorties, on aura passé des moments mémorables ensemble. Vous étiez une formidable soupape à un quotidien exigeant et parfois morose. J'espère qu'on fera tous en sorte de faire perdurer la bande !

À mes amis de la fac :

Gia Van : Qui aurait crû qu'une si grande amitié naitrait au hasard d'un nom de famille et d'une proximité à l'examen de P1 !

Vincent et Gauthier : Mes teammates de la BU, vous avez fait preuve de négligence vis à vis de mes crampes, mais ces balades digestives et nos longues discussions plus ou moins pertinentes resteront dans les mémoires.

Et à tous les autres : Quentin (le serial buteur de Rocket League), Corentin (et son syndrome éponyme), Nicolas, Marion et Lisa. J'espère qu'on arrivera encore à s'organiser des restos, weekends et autres vacances !

À tous mes collègues de galère :

Nicolas (ses excisions d'abcès en chambre, son bureau bordélique), Pierre (le GOAT du baby-foot à Brabois), Amaury (nos restos avec voiturier en DIU), Benjamin (et les brancardages non rémunérés d'USIR). À Carole, co-équipière de BLD. À l'équipe de choc d'HDJ Onco de l'ICL (Albane, Théo et Aude). À la team Réa-15 de Thionville (Srouji et ses histoires d'évacuation d'hématome en mode sauvage, Luc et ses imitations, Justine, Amélia et Said). À l'équipe des internes de radiothérapie (dite « cluster Covid-19 » du self de l'ICL).

Une pensée toute particulière pour mon co-interne Quentin Savary qui nous a quittés pendant la pandémie : Tu étais un gars et surtout un médecin formidable, humble et humain. Je n'oublierai pas ces journées passées à faire équipe avec toi.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

Introduction **13**

I - Epidémiologie et facteurs de risque du cancer broncho-pulmonaire en France et dans le monde **14**

1 - Epidémiologie **14**

A - Le cancer broncho-pulmonaire dans le monde 14
B - Le cancer broncho-pulmonaire en France 15
C - Le cancer broncho-pulmonaire à des échelles loco-régionales 16

2 - Facteurs de risque **17**

A - Tabagisme, e-cigarette et cannabis 17
B - Risque professionnel et environnemental 18
C - Le cancer broncho-pulmonaire des patients non fumeurs 19

II - Les addictions oncogéniques **20**

1 - EGFR, KRAS, HER2, cMET et BRAF **21**

A - EGFR 21
a) Mécanisme moléculaire
b) Aspects clinique

B - KRAS 24
a) Mécanisme moléculaire
b) Aspects clinique

C - HER2 26
a) Mécanisme moléculaire
b) Aspects clinique

D - cMET 27
a) Mécanisme moléculaire
b) Aspects clinique

E - BRAF 29
a) Mécanisme moléculaire
b) Aspects clinique

F - Méthodes d'investigation 30

2 - ALK et ROS1 **31**

A - ALK 31
a) Mécanisme moléculaire
b) Aspects clinique

B - ROS1 32
a) Mécanisme moléculaire
b) Aspects clinique

C - Méthodes d'investigation 34

III - Impacts pronostiques et prédictifs des addictions oncogéniques en situation métastatique **35**

1 - EGFR **35**

2 - ALK, ROS1 **37**
A - ALK 37
B - ROS1 38

3 - BRAF, c-MET et HER2 **39**
A - BRAF 39
B - c-MET 39
C - HER2 40

4 - KRAS **40**

Article original **42**
Introduction **44**
Matériels et méthodes **46**
Résultats **49**
Discussion **58**
Annexes **65**

Références **71**
Conclusion et perspectives **78**
Références Thèse **80**

Introduction

Le cancer broncho-pulmonaire occupe depuis longtemps la première place parmi les causes les plus fréquentes de mortalité liée au cancer en France [1], en Europe [2] et dans le reste du monde [3]. Les facteurs de risques, en premier lieu le tabac, sont bien connus depuis plusieurs dizaines d'années, ce qui n'influe pas sur une incidence en constante augmentation, en particulier chez la femme [4]. Le pronostic est sombre, avec une survie nette de 16 % à 5 ans chez les hommes et de 20 % chez les femmes, tous stades confondus [5]. Cette pathologie endémique, globalement scindée en deux grandes formes histologiques très distinctes (cancer non à petites cellules et cancer à petites cellules), voit pourtant sa prise en charge radicalement modifiée ces dernières années par la découverte des addictions oncogéniques accessibles aux traitements par thérapies ciblées, et le recours possible à l'immunothérapie, seule ou en association avec la chimiothérapie, à différentes étapes de la prise en charge.

Au cours de cet exposé, nous rappellerons en premier lieu l'épidémiologie du cancer broncho-pulmonaire, à des échelles dégressives et de manière dynamique, en lien avec les grands facteurs de risque déjà étudiés. Dans un deuxième temps, nous évoquerons les mécanismes moléculaires, les méthodes d'investigations et les caractéristiques cliniques propres aux principales addictions oncogéniques identifiées pour les cancers bronchiques non à petites cellules. Enfin, nous tenterons de synthétiser les données de la littérature concernant les conséquences pronostiques et prédictives de réponse aux thérapeutiques des altérations moléculaires en situation métastatique.

Ces différentes données permettront l'immersion dans notre travail, qui a comme objectifs principaux l'étude de la répartition et de l'impact pronostique des addictions oncogéniques dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique au CHRU de Nancy.

I - Epidémiologie et facteurs de risque du cancer broncho-pulmonaire en France et dans le monde

1 - Epidémiologie

A - Le cancer broncho-pulmonaire dans le monde

Comme évoqué en introduction, le dernier rapport de l'International Agency for Research and Cancer (2018), publiant régulièrement des relevés de l'état du cancer dans le monde, établit le cancer du poumon comme la première cause de décès par cancer dans le monde avec 2,1 millions de nouveaux cas et 1,8 millions de décès, soit 18,4 % des causes de décès par cancer [1]. Le cancer

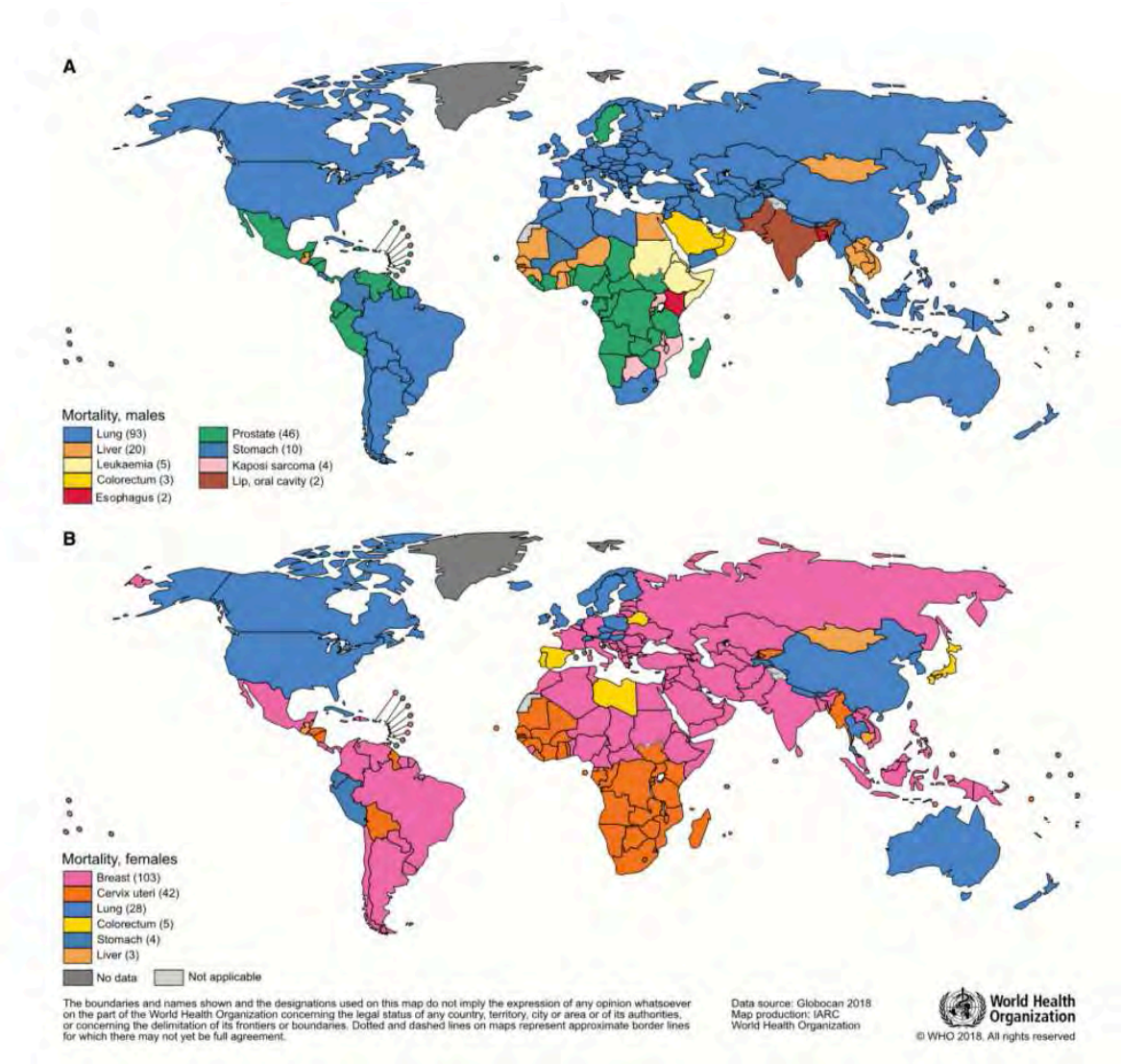

FIGURE 1 : CARTE REPRÉSENTANT LES CAUSES LES PLUS FRÉQUENTES DE MORTALITÉ PAR CANCER PAR PAYS. "GLOBAL CANCER STATISTICS 2018: GLOBOCAN ESTIMATES OF INCIDENCE AND MORTALITY WORLDWIDE FOR 36 CANCERS IN 185 COUNTRIES." *CA: A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS* 68, NO. 6 (NOVEMBER 2018): 394–424

du poumon rassemble 11,6 % des cas de cancer diagnostiqués. Chez les hommes, le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de décès tous pays confondus. La situation est similaire chez les femmes, mais principalement dans les pays développés d'Europe du Nord, d'Europe Centrale, au Canada, aux Etats-unis, en Australie et en Chine (*fig 1.*). Il est à noter que l'incidence du cancer du poumon se voit augmenter régulièrement dans les pays moins développés, en particulier en Asie. Bien évidemment, cette répartition suit la propagation du tabagisme [7].

B - Le cancer broncho-pulmonaire en France

Concernant les chiffres du cancer broncho-pulmonaire en France pour l'année 2018, on rapportait 31 231 nouveaux cas chez l'homme et 15 132 chez la femme. Sur une période récente (1990-2018), on retrouvait une incidence en diminution (-0,1 %) chez l'homme, et en augmentation (+5,3 %) chez la femme. Des estimations ont également été réalisées en fonction de l'histologie, retrouvant une majoration de l'incidence du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type adénocarcinome chez les deux sexes (+3,9 % chez l'homme, +7,7 % chez la femme) pouvant être en lien avec une modification de la structure et de la composition des cigarettes [8]. Sur le plan de la mortalité, le réseau Francim a réalisé une étude portant sur des données de survie entre 2005 et 2012, objectivant une survie nette à 5 ans de 16 % chez les hommes et 20 % chez les femmes, avec une amélioration de cette survie évaluée à 17 % sur une période comprise entre 2005 et 2010 [5]. Ces données sont le reflet des avancées thérapeutiques récentes en oncologie thoracique (immunothérapie, thérapies ciblées). Malgré tout, ces progrès demeurent modestes et la mortalité reste importante : on a pu dénombrer 22 761 décès par cancer broncho-pulmonaire chez l'homme et 10 356 chez la femme pour l'année 2018 [4]. Le pronostic du cancer broncho-pulmonaire reste, à l'heure actuelle, sombre.

C- Le cancer broncho-pulmonaire à des échelles loco-régionales

Des disparités en termes d'incidence et de mortalité à l'échelle régionale, et même départementale, existent. Le réseau FRANCIM, qui a relevé en 2019 une estimation régionale et départementale des incidences et des mortalités pour l'ensemble des cancers, a pu montrer des variations importantes au sein même d'une région. On retrouvait ainsi un ratio standardisé de l'incidence (SIR) de 1,13 tout sexe confondu, et une sur-mortalité pour le cancer du poumon dans la région Grand-Est, phénomène plus marqué et plus homogène chez l'homme. Tous les départements de cette nouvelle grande région sont concernés, à l'exception des départements Alsaciens [9]. Pour quatre départements de la région Grand-Est (Meurthe et Moselle, Moselle, Meuse et Ardennes) l'écart d'incidence par rapport au reste de la France métropolitaine figure parmi les plus élevés. Le département de la Meurthe-et-Moselle occupe la première place avec l'écart d'incidence le plus marqué (SIR = 1,38) (*fig. 2*). Toujours à l'échelle infra-régionale, la Meurthe-et-Moselle présente une sur-mortalité de 30 % par rapport à la moyenne nationale, particulièrement marquée chez la femme (20 %).

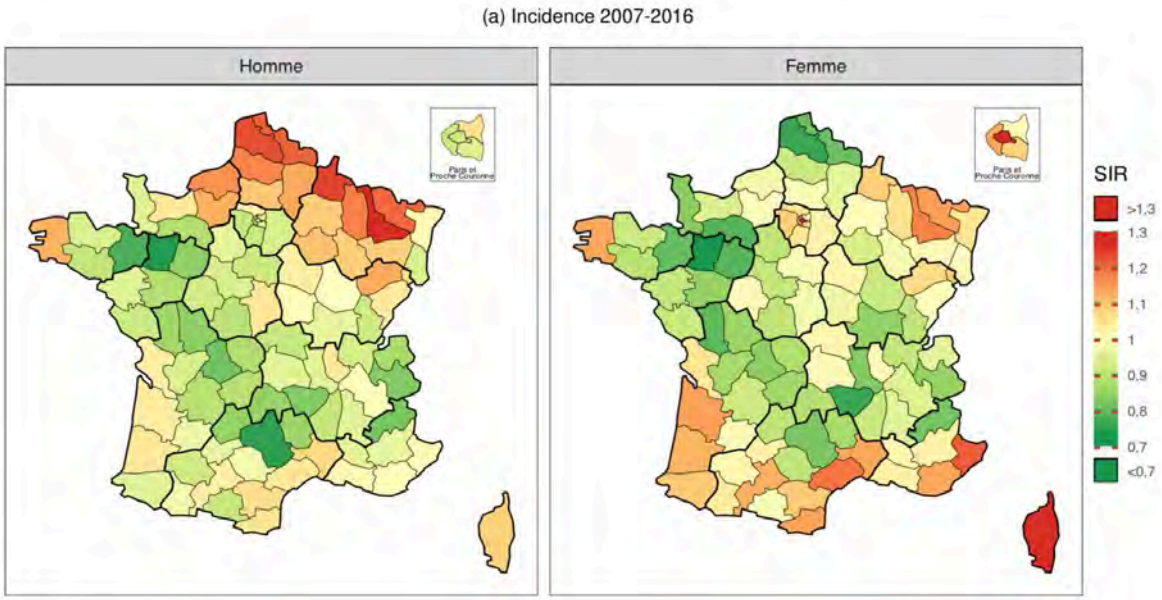

FIGURE 2 : RAPPORT STANDARDISÉ D'INCIDENCE (SIR) LISSÉS PAR SEXE ET DÉPARTEMENTS DE FRANCE MÉTROPOLITAINE. ESTIMATIONS RÉGIONALES ET DÉPARTEMENTALES D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ PAR CANCERS EN FRANCE, 2007-2016. GRAND EST. SAINT-MAURICE : SANTÉ PUBLIQUE FRANCE, 2019. 173 P.

2 - Facteurs de risque

A - Tabagisme, cannabis et e-cigarette

La grande majorité des cancers broncho-pulmonaires sont expliqués par le tabagisme (85 %) et l'évolution de la mortalité suit de manière linéaire la consommation de tabac, avec un délai d'environ 20 ans entre sa consommation et la mortalité par cancer du poumon. L'excès de risque par rapport aux non-fumeurs, allant jusqu'à 50 fois, est bien démontré depuis les années 1950 [10]. Le facteur de risque déterminant est plus particulièrement la durée du tabagisme : le risque diminue au bout de quelques années chez les fumeurs sevrés (pas de tabac depuis plus d'1 an), d'autant plus rapidement que le sevrage est précoce [11]. Il est par contre démontré que le sur-risque persiste tout au long de la vie si le sevrage survient trop tardivement, particulièrement au delà de 20 ans de tabagisme. Il a également été démontré une relation dose/effet, peu importe le type de tabac fumé [12]. Enfin, le lien entre tabagisme passif et cancer broncho-pulmonaire est lui aussi bien étayé, avec une augmentation du risque estimée à 25 % [13].

Concernant le cannabis, ce dernier apparait naturellement comme un facteur de risque potentiel puisque sa toxicité est équivalente à environ 4 cigarettes industrielles [14]. Pourtant, il n'existe actuellement aucune preuve scientifique à cette association : la consommation de cannabis est classiquement moins durable dans le temps (surtout après 35 ans) et il existe de nombreuses limites méthodologiques à la mise en évidence d'un lien spécifique au cannabis, à savoir des formes de consommation peu standardisées et une co-addiction quasi systématique au tabac. Pourtant, une cohorte suédoise, réalisée sur 40 années, a décrit un sur-risque (hazard ratio à 2,12) principalement chez les gros fumeurs de cannabis (plus de 50 joints dans une vie) en ajustant sur la consommation tabagique [15].

La e-cigarette a récemment entraîné un bouleversement des usages. Sa moindre toxicité comparativement à la cigarette classique fait consensus, sans que son innocuité ai pu être établie.

L'Eurobarometer 2017 (qui recense les 28 pays membres de l'Union Européenne) rapportait 2 % d'utilisateurs quotidiens [16]. Plusieurs études ont rapporté la présence significative, c'est à dire à des taux de consommation cumulés supérieurs aux seuils de cancérogénicité, de carbonyles. Ces substances regroupent entre autres le formaldéhyde (reconnue substance cancérigène certaine par le CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer) et l'acroléine (reconnue substance toxique pour l'homme, mais inclassable quant à sa toxicité par le même organisme), substances générées par la production de vapeur des dispositifs de e-cigarettes [17]. Dans une démarche de réduction des risques, notamment de cancer broncho-pulmonaire, il a donc été conseillé de limiter autant que possible l'exposition à la cigarette électronique, et ce même si la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de ne pas décourager un vapoteur débutant motivé par le sevrage tabagique.

B - Risque professionnel et environnemental

Les cancers bronchiques sont les cancers professionnels les plus fréquents. En effet, de nombreuses expositions professionnelles ou facteurs de risque sont répertoriés et classés dans le groupe 1 (substances cancérigènes) par le centre d'investigation et de recherche sur le cancer (CIRC). Un travail récent du CIRC aurait même démontré que 14,6 % des cancers broncho-pulmonaires seraient possiblement reliés à une exposition professionnelle, ce qui représente 5916 nouveaux cas annuels [18]. La relation dose-effet et les co-expositions à certains cancérogènes ont été bien établis. L'exposition à l'amiante demeure la modalité d'exposition professionnelle la plus fréquente. Le panel de situations professionnelles ou de composés à risque est large, allant du gaz d'échappement de moteur diesel (risque relatif de cancer broncho-pulmonaire à 1,19 après au moins 10 ans d'exposition, comparativement à une exposition faible [19]) aux activités de peinture ou encore aux fumées de soudure. L'ensemble de ces données valide une attitude de surveillance post-

exposition pour les professions à risque et une recherche systématique des expositions professionnelles face au cancer broncho-pulmonaire [18].

Concernant les expositions environnementales, la pollution domestique, tel que l'exposition au charbon et aux vapeurs d'huile, constitue également un facteur de risque de cancer broncho-pulmonaire, notamment chez les femmes non fumeuses des pays en voie de développement. L'effet carcinogène est très souvent multifactoriel, résultant, par exemple pour le charbon, de la combustion de ce dernier dans des cuisines souvent mal ventilées. Une méta-analyse chinoise a confirmé cette situation en retrouvant un odds ratio de 1,83 pour les femmes exposées au charbon domestique [20]. Dans nos régions, c'est l'exposition au radon, gaz radioactif naturel présent dans l'habitat, et à ses produits de dégradation, qui a été reconnue comme responsable d'un sur-risque de cancer bronchique, avec une analyse regroupant plusieurs études de type cas-témoin qui objectivait un risque relatif à 1,16 pour une augmentation de 100 Bq/mm3 de radon dans l'air intérieur [21].

C - Les cancers broncho-pulmonaires des non-fumeurs

Alors que la consommation tabagique diminue régulièrement depuis les années 1980, principalement chez les hommes, entraînant une diminution de la mortalité par cancer bronchique chez ces derniers, certaines données suggèrent une augmentation des cas chez les non-fumeurs. L'étude de Pelosof et al. [22] a montré une augmentation significative de leur incidence entre 1990 et 2013, avec pour exemple un taux de non fumeurs passant de 8 % à 14,9 % parmi les cas de carcinomes non à petites cellules. Une étude portant sur un registre de données australiennes a également retrouvé une proportion de non-fumeurs en augmentation (de 5,5 % à 7,2 %), mais cette différence n'apparaissait pas significative [23]. Certaines caractéristiques cliniques de ces cancers sont bien connues, à savoir une histologie très souvent à type d'adénocarcinome, une fréquence accrue de métastases pleurales, un taux de mutations EGFR ou ALK plus important et une

prédominance chez les femmes. Des études retrouvaient également une minime augmentation du temps entres les premiers symptômes et le diagnostic [24, 25]. Toujours dans le même sens, sur le plan épidémiologique et moléculaire, l'étude BioCAST/IFCT-1002 avait permis de retrouver, dans la population des cancers bronchiques du non fumeur, une exposition professionnelle dans 13 % des cas (plus fréquente chez les hommes) et un tabagisme passif prépondérant (66 % des sujets exposés) [26]. Enfin, une revue de la littérature effectuée par Smolle et Picher [27] concluait sur le caractère essentiel d'une recherche génétique somatique chez ces patients non fumeurs atteints de cancer broncho-pulmonaire, toujours dans l'optique d'une meilleure caractérisation de cette population comparativement aux fumeurs. En effet, le cancer du poumon des non-fumeurs est probablement une entité particulière, différente sur le plan de la biologie moléculaire, avec des caractéristiques micro-environnementales qui lui sont propres.

II - Les addictions oncogéniques

Les cellules tumorales se caractérisent par une capacité de prolifération et de survie cellulaire incontrôlée et excessive, reposant sur l'activation de différentes voies de signalisation. Un dérèglement de ces systèmes peut s'expliquer par une altération génique dans le codage des protéines présentes au sein de ces voies de signalisation. Contrairement au modèle de la carcinogenèse multi-étapes, le mécanisme d'addiction oncogénique définit une seule et même altération moléculaire, touchant préférentiellement un gène clé, permettant la transformation d'un phénotype normal vers un phénotype modifié. La conséquence de ce phénomène est l'activation de protéines permettant une forte stimulation de la survie et de la prolifération cellulaire, doublée d'une homéostasie cellulaire déviée au profit de la voie transformée et au détriment des autres voies.

Différents types d'altérations moléculaires sont impliqués dans l'addiction oncogénique, le plus fréquemment des mutations et des réarrangements. Les mutations (telles que EGFR, KRAS, HER2, BRAF ou encore c-MET dans le cancer bronchique) s'expliquent très souvent par un changement de nucléotide au sein d'une séquence codante (exon), entraînant une substitution d'acide aminé par rapport à la forme habituelle (forme dite sauvage). Des délétions peuvent aussi perturber ces voies de signalisation, entraînant la perte de certains acides aminés. Ces mutations peuvent également survenir sur des séquences non codantes (introns) et perturber l'étape de la transcription. Les réarrangements ou les translocations, principalement représentés par ALK, ROS-1 ou RET dans le cancer du poumon, se caractérisent par le déplacement de morceaux de chromosomes au sein du même chromosome (réarrangement) ou de deux chromosomes différents (translocation). La rencontre de ces deux morceaux entraîne la création d'un gène de fusion, lui même responsable de la synthèse d'une protéine chimérique, permettant l'activation constitutive d'une kinase au signal de prolifération anarchique. D'autres types d'altérations moléculaires, telles que les amplifications géniques, peuvent être responsables d'une addiction oncogénique dans le cancer bronchique, mais elles apparaissent moins prépondérantes.

Dans le cadre du bilan du cancer broncho-pulmonaire, une recherche d'altération moléculaire sur matériel tumoral doit systématiquement être demandée en cas de cancer non à petites cellules, non épidermoïde de stade avancé, et en cas de cancer épidermoïde avancé chez des non-fumeurs. Les addictions oncogéniques dont la recherche systématique est actuellement recommandée en première intention dans les situations précédemment décrites sont les mutations EGFR et KRAS ainsi que les réarrangements ALK et ROS-1 [28].

1 - Les mutations d'EGFR, KRAS, HER2, c-MET et BRAF

A - <u>EGFR</u> :

a) Mécanismes moléculaires

EGFR, également appelé HER1, est un récepteur tyrosine kinase de la famille HER comprenant au total 4 membres (HER ou ERBB 1 à 4) [29]. Ces récepteurs ont tous une structure similaire, comprenant un domaine extra-cellulaire pouvant fixer certains ligands (sauf HER2) et un domaine transmembranaire associé à un domaine intra-cellulaire possédant une activité tyrosine kinase. Lorsqu'un ligand s'y fixe, EGFR s'homodimérise ou s'hétérodimérise avec un récepteur tyrosine kinase différent, permettant la phosphorylation de ses résidus tyrosines. Des voies de signalisation existent en aval, comprenant principalement la voie PI3kinase-AKT-mTOR, favorisant la survie cellulaire, et la voie des MAP-Kinases (où RAS, RAK, MEK et ERK se succèdent) stimulant la prolifération cellulaire. EGFR, tout comme les autres récepteurs de la famille ERBB, est présent sur les cellules épithéliales pulmonaires saines et presque systématiquement exprimé par les cancers bronchiques non à petites cellules, sans que sa détection en immunohistochimie possède de valeur pronostique déterminée (*fig 3.*).

Les mutations d'EGFR, découvertes par deux équipes distinctes en 2004 [30, 31], prennent place exclusivement dans son domaine tyrosine kinase, codé respectivement par les exons 18 à 21 [32]. Les deux altérations les plus fréquentes (90% des mutations d'EGFR) sont les délétions de l'exon 19 et la substitution L858R de l'exon 21. D'autres mutations sont décrites, à savoir les mutations de l'exon 18 (substitutions G719X), de l'exon 20 (substitution T790M) qui présente de fréquentes co-mutations, de l'exon 21 (substitution L861Q) et les insertions de l'exon 20 (*fig. 4*).

Ces différentes mutations permettent l'activation de la kinase d'EGFR, indépendamment de la liaison de son ligand, entraînant une cascade activatrice d'aval qui implique les voies PI3Kinase-AKT et MAPKinases, responsables d'un signal excessif et incontrôlé de prolifération et de survie cellulaire à l'origine de la croissance tumorale. Il est important de noter que ces mutations de l'EGFR sont le plus souvent exclusives, c'est à dire indépendantes d'altérations d'autres drivers

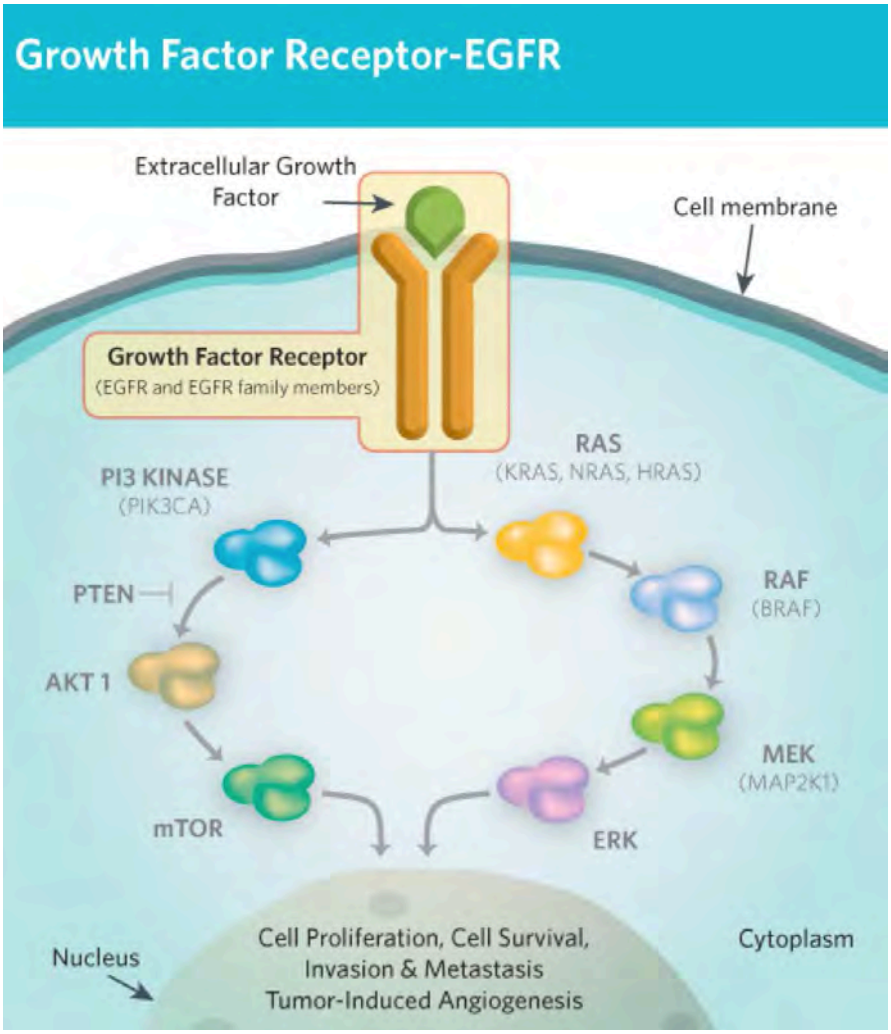

FIGURE 3 : RÉCEPTEUR D'EGF (*EPIDERMAL GROWTH FACTOR*) ET VOIES DE SIGNALISATION D'AVAL

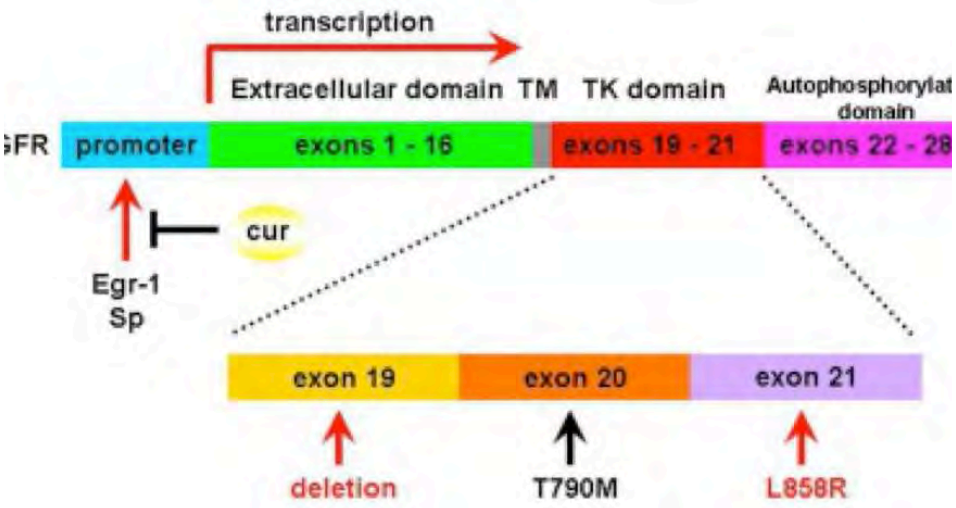

FIGURE 4 : PRINCIPALES MUTATIONS D'EGFR ET LEURS MÉCANISMES

oncogéniques [33, 34]. Enfin, les conséquences physiopathologiques de ces mutations apparaissent comme disparates : tandis que les délétions dans l'exon 19, les substitutions L858R, G719X et L861Q sont associées à une sensibilité aux traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase (de 1ère génération) ciblant l'EGFR, la substitution T790M et les insertions de l'exon 20 ont comme conséquence une résistance à ces mêmes thérapies [35].

b) Aspects cliniques

Les mutations EGFR sont détectées chez 10 à 12 % des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules en France [36]. Cette proportion varie géographiquement et apparaît beaucoup plus élevée dans les pays asiatiques (allant jusqu'à 64.2 % au Vietnam, 53,8 % en Thaïlande) [37] ou encore en Amérique du Sud, notamment chez les populations amérindiennes (67 % des patients au Pérou). [38]. Ces dernières sont rapportées presque exclusivement dans les tumeurs de type adénocarcinome ou bronchiolo-alvéolaire, le plus fréquemment chez les non-fumeurs et les femmes [36].

B - KRAS :

a) Mécanismes moléculaires

RAS fait partie des premières anomalies moléculaires décrite en oncologie thoracique. En effet, depuis les années 1970, la capacité des rétrovirus de Harvey et Kirsten à provoquer des sarcomes chez le rat fut reliée à des gènes appelés RAS (Rat sarcome virus). L'oncogène viral RAS relié au sarcome de Kirsten fut nommé Ki-Ras (KRAS chez l'homme), et des allèles mutants de ces séquences furent petit à petit découverts dans de nombreux cancers tels que le cancer de la vessie,

du côlon et du poumon. L'activation de KRAS régule finement la croissance cellulaire par la voie des MAP-kinases via une capacité de rétro-contrôle, induite par sa fonction GTPase et ses changements de conformation. Les altérations de KRAS portent sur les exons codant pour cette activité GTPase, expliquant la perte de ce rétro-contrôle. Les voies de signalisation situées en aval, telles que RAF/MAP-Kinases et PI3K/AKT, sont alors activées, entraînant survie cellulaire et prolifération incontrôlée [39]. Les mutations de KRAS sont plus fréquemment localisées sur le codon 12, et plus rarement sur les codons 13 et 61 [40]. Ce signal de prolifération est particulièrement complexe, entraînant de multiples voies de signalisation (*fig. 5*).

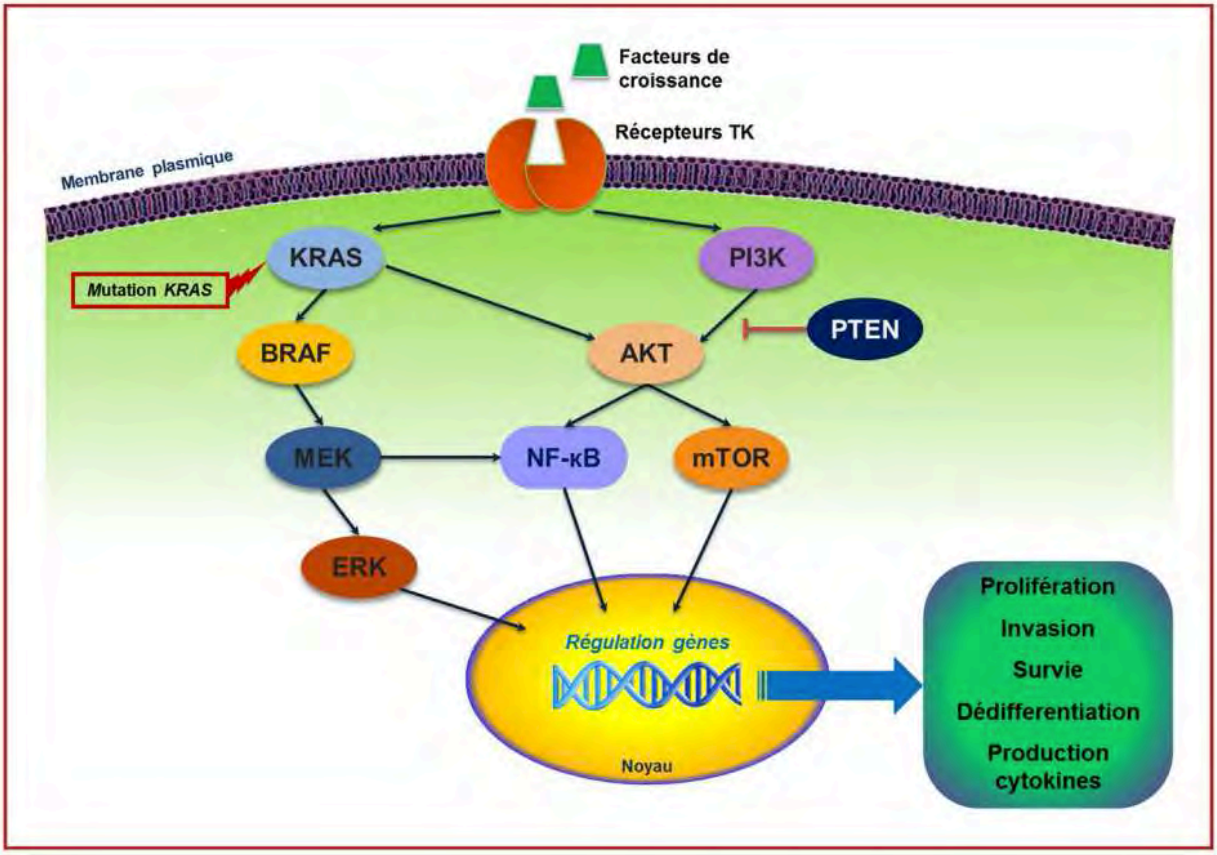

FIGURE 5 : ACTIVATION DE KRAS ET DES VOIES DE SIGNALISATIONS EN AVAL. GUIBERT, N., M. ILIE, H. LÉNA, A. DIDIER, P. HOFMAN, ET J. MAZIERES. « KRAS ET ADÉNOCARCINOME BRONCHIQUE. ENTRE DÉCEPTIONS ET ESPOIRS ». *REVUE DES MALADIES RESPIRATOIRES* 33, N° 2 (FÉVRIER 2016): 156-64.

b) Aspects cliniques

Les mutations de KRAS sont retrouvées dans 18 à 32 % des adénocarcinomes chez les patients caucasiens [41, 42]. La présence de ces mutations est très liée au tabagisme, mais elle est également retrouvée dans 15 % des cas d'adénocarcinomes broncho-pulmonaires du non-fumeur [40, 43]. Sur le plan ethnique, l'incidence paraît supérieure dans les populations afro-américaines par rapport aux populations caucasiennes, et inférieure dans les populations asiatiques [44, 45].

C - HER 2 :

a) Mécanismes moléculaires

HER2 est un proto-oncogène codant pour la protéine HER2, récepteur transmembranaire de type tyrosine kinase appartenant à la famille des HER, comprenant entre autres EGFR (HER1/Erb1) cité précédemment. Tout comme les autres membres de cette famille, il possède un domaine intra-membranaire de liaison au ligand, un domaine trans-membranaire de localisation et un domaine cytoplasmique à activité tyrosine kinase. Le mode de fonctionnement est donc identique à celui d'EGFR, mais aucun ligand n'a été mis en évidence pour l'homodimère de ce récepteur, et son fonctionnement est supposé lié à des hétérodimérisations avec d'autres membres de la famille HER [46]. Les voies de signalisation associées sont Ras/RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT mais aussi SRC, PLCgamma et PKC, qui une fois activées entraînent prolifération, survie, invasion cellulaire et angiogénèse (*fig 6.*). Les mutations somatiques connues, qui sont identiques à celles retrouvées dans le gène codant pour EGFR [47], impliquent essentiellement les insertions dans l'exon 20 du gène [49, 50].

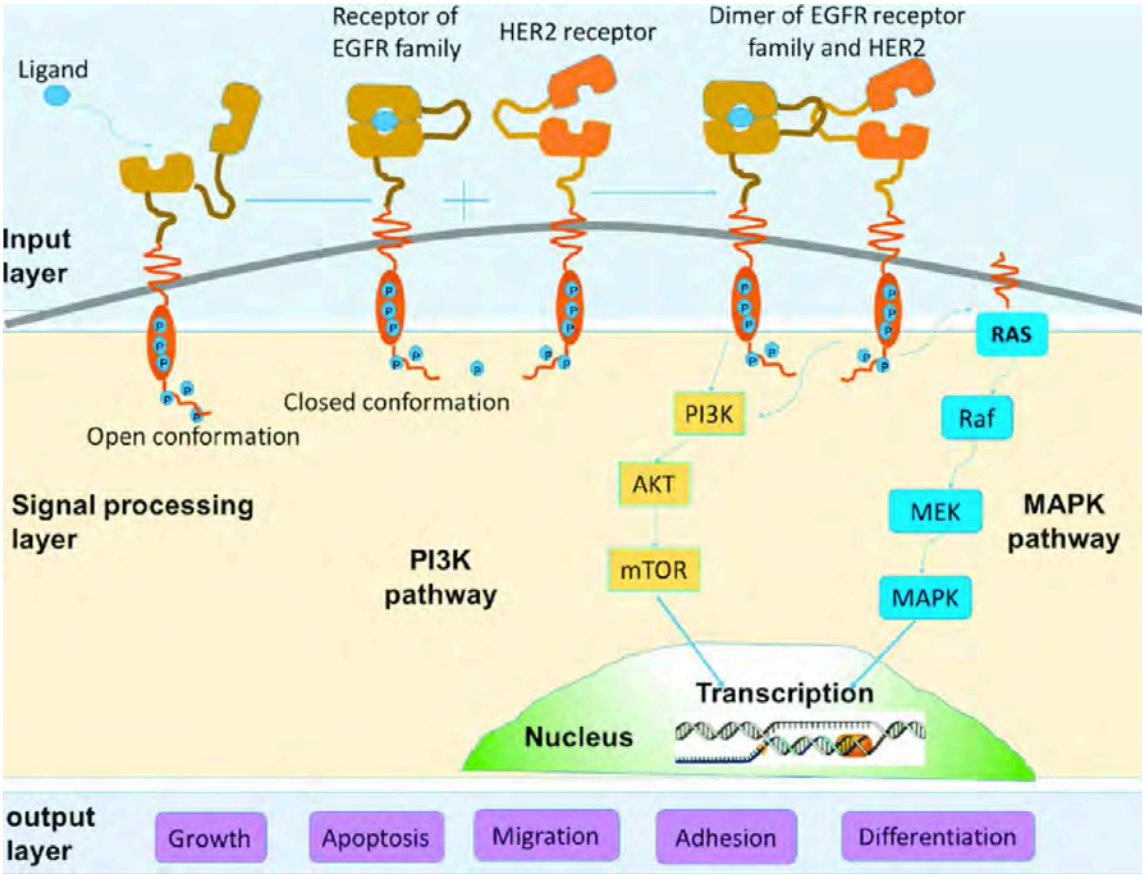

FIGURE 6 : HER2 ET VOIES DE SIGNALISATION D'AVAL

b) Aspects cliniques

Les mutations activatrices d'HER2 sont observées dans 1,6 % des cancers bronchiques non à petites cellules, mais jamais dans les cancers à petites cellules. Par ailleurs, elles surviennent préférentiellement chez les patients présentant un adénocarcinome, non fumeurs et de sexe féminin [50, 51].

D - c-MET :

a) Mécanismes moléculaires

MET est un récepteur de type tyrosine kinase, essentiellement exprimé par les cellules épithéliales. Il possède un domaine extra-cellulaire et une région intracellulaire contenant un domaine juxta-membranaire, un domaine tyrosine kinase et une queue C-terminale [52, 53]. L'interaction de MET avec son ligand provoque sa dimérisation sur deux tyrosines du domaine catalytique, et d'autres tyrosines du domaine juxta-membranaire et de la queue C-terminale sont à leur tour phosphorylées [54]. Ainsi, plusieurs voies de signalisation effectrices sont activées, impliquant GAB1, GRB2, SHC, PI3K, SRC, STAT3 et PLCgamma (*fig 7.*). La voie MET/HGF participe au développement embryonnaire et joue par exemple un rôle dans les processus de cicatrisation cutanée ou encore de régénération hépatique [55, 56, 57]. Plusieurs mutations introniques situées en amont ou en aval de l'exon 14 de MET ont été décrites, induisant un saut de ce même exon lors de l'épissage, avec comme conséquence un perte du domaine juxtamembranaire, qui est un site de régulation négative de MET, et donc une augmentation de stabilité et d'activité de ce dernier : les cellules porteuses d'une mutation de l'exon 14 de MET sont alors porteuses d'un avantage en terme de survie et de prolifération [58].

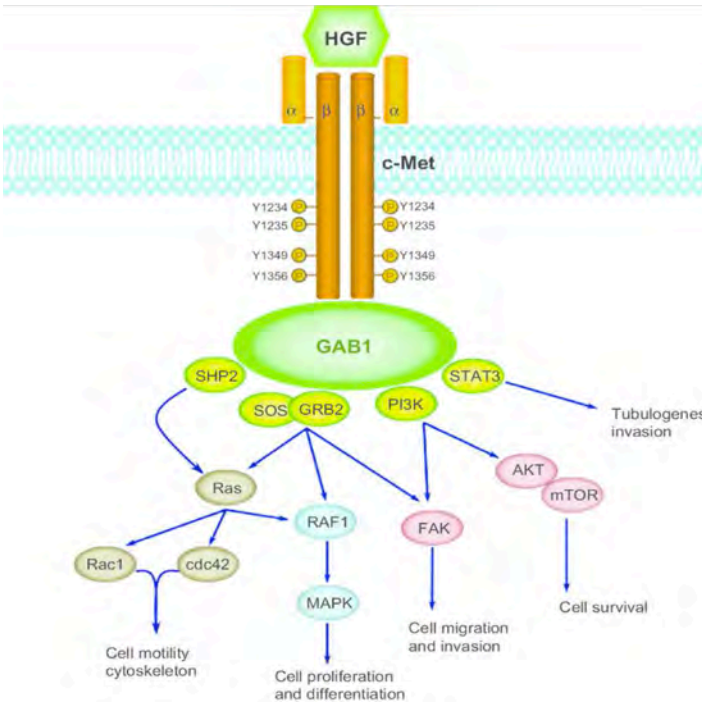

FIGURE 7: C-MET ET VOIES DE SIGNALISATION D'AVAL

b) Aspects cliniques

Les mutations induisant un saut de l'exon 14 de MET seraient présentes chez 2,6 à 3,2 % des patients atteints d'adénocarcinome broncho-pulmonaire, et à des taux plus faibles dans les autres tumeurs pulmonaires [58]. D'après Schrock et al., il s'agirait le plus souvent de patients âgés, de sexe féminin, avec une proportion importante de non-fumeurs [59].

E - BRAF

a) Mécanismes moléculaires :

Les mutations activatrices du gène BRAF, situées sur le chromosome 7, sont décrites depuis le début des années 2000 dans le cancer bronchique [60]. Contrairement à d'autres biomarqueurs, BRAF n'est pas un récepteur tyrosine-kinase mais une kinase de type sérine-thréonine kinase. BRAF est situé en aval de RAS sur la voie des MAP-Kinases (RAS-RAF-MEF-ERK), qui régule la

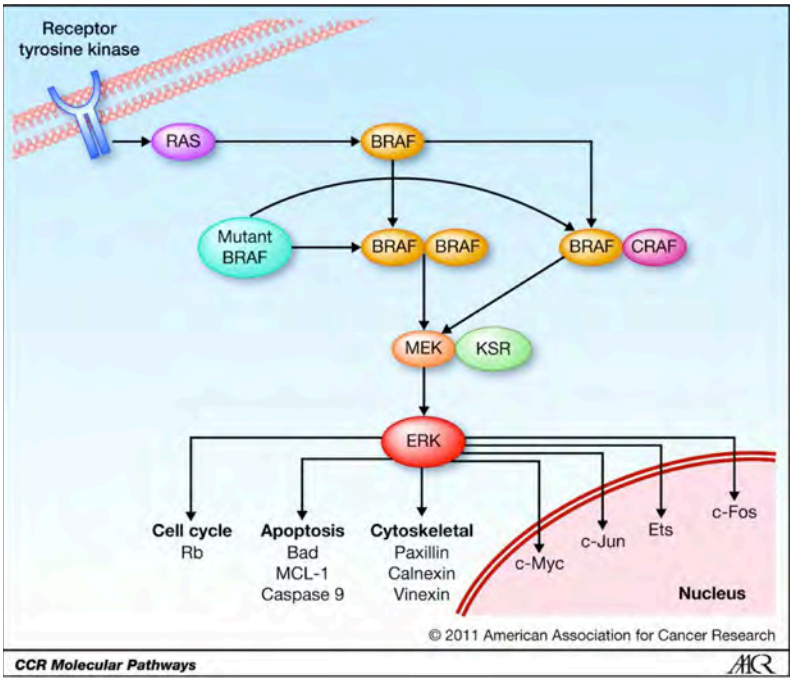

FIGURE 8 : BRAF ET VOIES DE SIGNALISATION D'AVAL

prolifération cellulaire et joue un rôle majeur dans la prolifération tumorale [61] (*fig. 8*). La mutation V600E, responsable d'une augmentation de l'activité kinase de BRAF, représente la moitié des cas d'altération de BRAF dans le cancer bronchique et est également largement décrite dans le mélanome. Il existe également des mutations non-V600E, pour lesquelles l'activité kinase semble moindre, au niveau des exons 11 et 15 [62, 63].

b) Aspects cliniques

Les mutations BRAF sont observées dans 2 % des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (plus particulièrement dans l'adénocarcinome) [36], aussi bien chez les fumeurs que les non fumeurs, et seraient plus présentes chez les hommes [64]. Au total, les caractéristiques cliniques des patients mutés BRAF semblent les mêmes que chez les non mutés, sans différences notables entre les mutés V600E et non-V600E [65]. Les mutations BRAF sont généralement mutuellement exclusives des mutations EGFR et des réarrangements ALK et ROS-1.

F - Méthodes d'investigations :

La recherche des altérations moléculaires sur prélèvement tissulaire ou cytologique est basée sur des techniques de biologie moléculaire intégrant la Polymerase Chain Reaction (PCR). Cette dernière permet la photocopie de l'ADN en des milliers d'exemplaires. Ces méthodes d'investigation sont multiples, pouvant selon les recommandations s'effectuer à différents stades de la pathologie (au diagnostic et à la progression).

La technique de référence, historique et « sans a priori », demeure le séquençage Sanger qui détecte précisément une séquence mutée lorsque cette dernière représente 25 % de l'ADN total. Elle est malheureusement longue à réaliser, peu sensible et non reproductible à tous les échantillons,

notamment si leur cellularité tumorale est trop faible [66]. Des techniques alternatives, plus rapides et plus sensibles ont été développées, telles que la PCR en temps réel, le pyroséquencage ou le SnapShot [67]. Plus récemment, la PCR digitale, qui peut analyser un ou plusieurs marqueurs connus, a permis de pousser la sensibilité théorique à 0,1 voire 0,001 %. Enfin, le Next Génération Sequencing (NGS) ciblé, permet la détermination du statut mutationnel d'un panel de gènes déterminés à l'avance en une unique analyse. Sa sensibilité de détection des variants peut aller de 5 % à 1 %, mais il fait apparaître de nouvelles problématiques comme l'identification de variants rares d'oncogènes drivers connus ou d'oncogènes drivers potentiels dont la valeur prédictive et clinique n'est pas connue [66].

2 - Les réarrangements EML4-ALK et ROS-1

A - Les réarrangements EML4-ALK :

a) Mécanismes moléculaires

Le réarrangement EML4-ALK est le résultat de la fusion de la partie amino-terminale de la protéine EML4 (Echinoderm Microtubule associated protein-Like 4), qui est impliquée dans la constitution des micro-tubules, et de la partie carboxy-terminale correspondant au domaine intra-cellulaire d'ALK, un récepteur de type tyrosine kinase appartenant à la superfamille des récepteurs à l'insuline. Cette fusion est due à une inversion au sein du chromosome 2, avec comme conséquence la création d'une protéine chimérique portant le domaine kinase d'ALK activé de manière constitutive, entraînant un signal incontrôlé de prolifération cellulaire, par le biais de la voie RAS/RAF/MEK/ERK1/2, et de survie cellulaire via la voie JAK/STAT [68] (*fig 9.*).

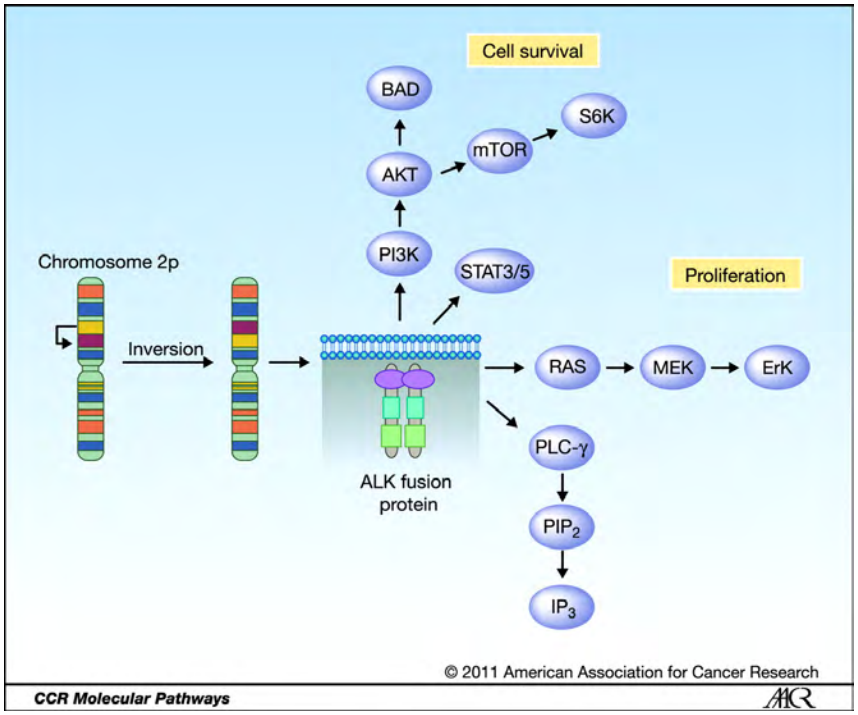

FIGURE 9 : PROTÉINE DE FUSION ALK ET VOIES DE SIGNALISATION D'AVAL

b) Aspects cliniques

Le réarrangement EML4-ALK est identifié chez 3 à 5 % des cas de cancers bronchiques non à petites cellules dans les populations caucasiennes [69]. Le type histologique prédominant est l'adénocarcinome, avec notamment un aspect typique de cellules en « bague à chaton ». Les sujets atteints sont en général jeunes, non ou petit fumeurs [70, 71].

B - Les réarrangements ROS-1 :

a) Mécanismes moléculaires

L'oncogène c-ros 1 (ROS-1), qui encode un récepteur de type tyrosine kinase appartenant à la famille des récepteurs à l'insuline, est une cible thérapeutique récemment découverte dans le

contexte du cancer bronchique. En effet, les réarrangements chromosomiques impliquant ROS-1 (chromosome 6q22) ont initialement été décrits dans le glioblastome [72, 73]. Dans le cancer bronchique non à petites cellules, la fusion de ROS-1 a également été décrite comme un driver oncogénique, avec comme principaux partenaires SLC34A2–, CD74–, TPM3–, SDC4–, EZR–, LRIG3, KDELR2 et CCDC6 [74]. Dans toutes ces modalités de fusion, le domaine kinase de ROS-1 est réprimé, induisant une oncogénicité par le biais de la sur-expression de la phosphatase SHP-2, des voies PI3K-AKT-mTOR, JAK-STAT et MAPK-ERK [75] (*fig. 10.*).

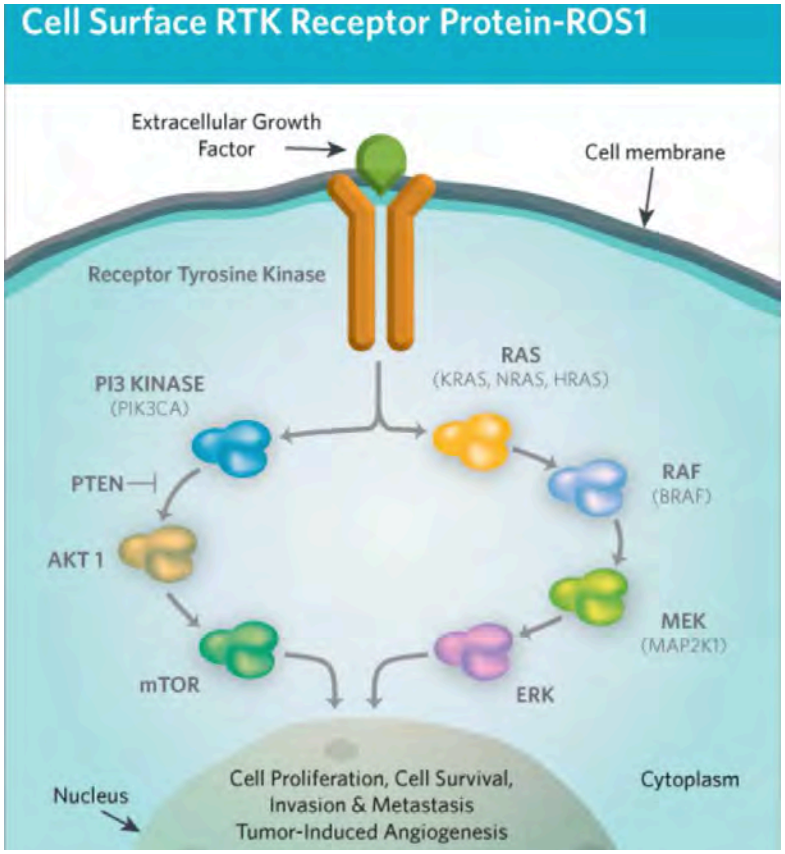

FIGURE 10 : ROS1 ET VOIES DE SIGNALISATION D'AVAL

b) Aspects cliniques

Les réarrangements de ROS-1 sont décrits dans environ 2 % des cancers bronchiques [76]. Tout comme les translocations ALK, ces derniers sont préférentiellement décrits chez des patients jeunes, non ou petit-fumeurs et dans les adénocarcinomes.

C - Méthodes d'investigation :

Dans le cas de ALK et ROS-1, l'immunohistochimie permet la détection de la protéine de fusion alors que la FISH (Fluorescent In Situ Hybridation) repère le réarrangement génique (identification du point de cassure ou des deux partenaires d'une translocation selon le type de sonde utilisée). Pour les translocations ALK, l'expression cytoplasmique ou membranaire en immunohistochimie de cette protéine suffit si le pourcentage de cellules marquées est supérieur à 10 % et l'intensité du marquage supérieur à 2 %. Dans le cas contraire, de la même manière que pour ROS-1, la confirmation par la méthode FISH s'impose [77]. Lorsque que les partenaires de fusion et le point précis de cassure sont connus à priori, les translocations peuvent être recherchées par Reverse Transcriptase-PCR (RT-PCR). Les techniques de quantification de l'ARN basées sur l'hybridation directe grâce à de nombreuses sondes de fusion sont une alternative (technologie NanoString ®) [78]. Enfin, la découverte de nouvelles translocations dans le cancer bronchique non à petites cellules (comme RET, NTRK, NRG1) incite à l'initiation d'approches plus exhaustives et plus précises via le NGS, permettant une analyse à moléculaire à haut débit des gènes de fusions et de leurs partenaires, qu'ils soient connus ou non [79, 80].

III - Impacts prédictifs et pronostiques des addictions oncogéniques en situation métastatique

Parmi les différents biomarqueurs récemment identifiés dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, plusieurs addictions oncogéniques précédemment décrites semblent avoir fait leurs preuves dans la prédiction de réponses à certains traitements, particulièrement concernant les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Cependant, certaines altérations moléculaires comme la mutation KRAS demeurent orphelines de thérapies ciblées, sans qu'un caractère prédictif de réponse à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie ait pu être clairement identifié. L'impact pronostique des ces addictions oncogéniques, renseignant sur l'évolution du cancer indépendamment des thérapeutiques, paraît moins certain et moins étayé.

1 - EGFR

Les ITK ont été les premières thérapies ciblées développées dans le cadre du cancer bronchique. Ces derniers ont initialement été testés dans des essais sans pré-sélection via les biomarqueurs, en 2ème et 3ème ligne de traitement, avec des bénéfices statistiquement significatif comparativement à la chimiothérapie comme dans l'essai BR21 [81]. Certaines réponses exceptionnelles et prolongées lors de ces essais ont amené à des analyses supplémentaires, permettant la découverte des mutations d'EGFR. L'étude IPASS a confirmé le caractère prédictif de réponse aux ITK de la mutation EGFR [82]. La supériorité des ITK de 1ère et 2ème génération (afatinib, erlotinib, gefitinib) comparativement à la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer bronchiques mutés EGFR a été par la suite établie, avec des taux de réponses bien supérieurs et des survies sans progression médianes (PFS) majorées [83, 84]. Dans l'essai de Rosell et al., la PFS médiane était de 9,7 mois dans le groupe erlotinib (95 % CI, 8,4 - 12,3) contre 5,2 mois dans le groupe chimiothérapie (95 %, CI, 4,5 - 5,8) [85]. Une progression tumorale survenant toutefois presque inéluctablement, des

mécanismes de résistance ont été donc été identifiés, avec en premier lieu la mutation T790M d'EGFR, puis l'activation d'autres récepteurs de type tyrosine kinase (comme l'amplification de MET ou HER2 et l'activation d'IGFR1) et enfin la transformation histologique d'un adénocarcinome en cancer à petites cellules [85]. Ces phases de transitions histo-moléculaires démontrent bien le caractère dynamique de certains biomarqueurs. C'est à l'encontre du mécanisme de résistance par mutation de T790M qu'un ITK de 3ème génération, l'osimertinib, a été développé [85]. Ce dernier ITK a également permis une efficacité en première ligne de traitement, démontrée par le biais de l'essai FLAURA, avec une amélioration significative de la survie sans progression en comparaison à un ITK de 1ère génération (18,9 mois versus 10,2 mois, p<0,001) [86]. Toutes ces avancées thérapeutiques ont contribué à améliorer le pronostic des adénocarcinomes broncho-pulmonaires avancés mutés EGFR. La place des inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité reste à débattre : les résultats de la cohorte internationale ImmunoTarget suggère un faible bénéfice de l'immunothérapie chez les patients mutés EGFR : la survie sans progression et la survie globale étaient en effet de 2,1 et 10 mois respectivement, surtout en faveur des malades qui présentaient une expression tumorale importante de PDL-1 [87]. L'étude IMpower150 (essai de phase 3) pourrait apporter des perspectives supplémentaires puisqu'elle a démontré un gain de survie sans progression pour le bras de patients recevant de l'atezolizumab associé à la combinaison bevacizumab, carboplatine et paclitaxel (BCP) comparativement à la combinaison BCP seule dans les CBNPC non épidermoides mutés EGFR, après ITK (survie sans progression médiane de 9,7 mois versus 6,1 mois, HR = 0,22, IC 95 % ; 0,42 - 0,80) [88].

Enfin, sur le plan pronostique, l'étude de Barlesi et al., qui a consisté en un profilage moléculaire de grande ampleur réalisé sur 17 664 patients atteints de CBNPC avancés, semblait confirmer un impact pronostique globalement favorable d'EGFR en analyse multivariée [36]. Des réserves sont à émettre, car la majorité de ces patients étaient traités par ITK, ce qui rendait difficile

la distinction entre valeur pronostique intrinsèque et valeur prédictive de réponse aux ITK de ce driver oncogénique.

2 - ALK et ROS-1

A - ALK

Le crizotinib est le premier ITK inhibiteur d'ALK mis à l'essai dans le cancer bronchique non à petites cellules muté ALK, avec d'emblée des études permettant son autorisation de mise sur le marché en 2ème ligne métastatique, telles que PROFILE 1005 et PROFILE 1007 [89, 90]. L'étude PROFILE 1014 a permis de démontrer la supériorité du crizotinib en première ligne par rapport à une chimiothérapie première comprenant des sels de platine (amélioration de la survie sans progression de 10,9 mois versus 7,0 mois, $p < 0,001$, et taux de réponse objective de 74 % versus 45 % respectivement, $p < 0,001$), et d'obtenir son AMM en 2016 [91]. Comme pour d'autres thérapies ciblées, de multiples mécanismes de résistance ont été décrits, avec principalement d'autres mutations du gène ALK (dans 29 % des cas), des amplifications d'ALK ou encore l'activation d'autres voies de signalisation déjà décrites [92, 93]. La découverte de ces résistances a entraîné le développement de nouveaux ITK ALK de deuxième génération, validés en 2ème ligne puis en 1ère ligne comme le ceritinib puis l'alectinib, qui ont prouvé leur efficacité et arrivent à surmonter certains mécanismes de résistance [94]. La mise en évidence de ces résistances multimodales rend nécessaire la rebiopsie en contexte de progression, permettant l'introduction de l'ITK ALK le plus adapté pour les surmonter en 2ème ou en 3ème ligne thérapeutique [77]. D'autres ITK ALK prometteurs, tels que le brigatinib, le lorlatinib ou encore l'ensartinib, complètent déjà ou vont probablement compléter le panel des thérapies ciblées déjà disponibles pour les 2èmes et 3èmes lignes [93].

L'immunothérapie semble ne pas être recommandable dans le traitement de deuxième ligne des CBNPC localement avancés ou métastatiques mutés ALK. La cohorte ImmunoTarget, qui avait regroupé puis analysé les addictions oncogéniques AKL, ROS-1 et RET dans une même sous-groupe, retrouvait un taux de réponse médiocre de 4,9 % [87].

Le réarrangement ALK semblait également associé à un pronostic favorable selon Barlesi et al. [36]. Il est intéressant de noter que la majorité des patients avait bénéficié d'une chimiothérapie en première ligne (seulement 8% des patients mutés ALK avait bénéficié du crizotinib en première ligne), ce qui rend compte de données pronostiques possiblement indépendantes de la prise d'ITK.

B - ROS-1

Les réarrangements de ROS-1 représentent un sous-type moléculaire particulièrement sensible aux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de ROS-1, et notamment le crizotinib [95]. L'étude PROFILE 1001, récemment ré-actualisée, a confirmé la supériorité de ce traitement en relevant une durée médiane de suivi supérieure à 5 ans, un taux de réponse à 72 % ou encore une survie sans progression médiane à 19,3 mois [96]. Le crizotinib est donc le traitement de premier choix chez les patients atteints de CBNPC mutés ROS-1. Etant donnée les similitudes structurales existant entre les domaines kinases d'ALK et ROS-1, plusieurs ITK ALK paraissent efficaces en cas de réarrangement ROS-1, mais les stratégies thérapeutiques en cas de progression d'un cancer broncho-pulmonaire muté ROS-1 restent à définir, d'autant plus que des modalités de résistances au crizotinib ont été identifiées [97]. Les inhibiteurs de check-point immunitaires semblent ne pas être une option thérapeutique chez les patients atteints de CBNPC avancés mutés ROS-1. En effet, seul 1 des 7 patients mutés ROS-1 de la cohorte ImmunoTarget a présenté une réponse partielle à l'immunothérapie, les 6 autres ayant progressé dès la première évaluation [87]. L'impact pronostique du réarrangement ROS-1, indépendamment des thérapies ciblées, reste à identifier.

2 - BRAF, c-MET et HER2

A - BRAF

Le vemurafenib a été le premier inhibiteur de BRAF testé dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules mutés BRAF V600E, notamment via l'étude française AcSé, avec d'emblée des survies globales et sans progression médianes prometteuses, de respectivement 5,2 mois (CI 95 % 3,8-6,8) et 10 mois (CI 95% 6,8-15,7) [97]. Le dabrafenib a ensuite été étudié dans une étude multi-cohortes de phase II, en monothérapie ou en combinaison au trametinib (inhibiteur de MEK1 et 2) chez des patients pré-traités ou en première ligne. Le taux de réponse retrouvé était de 64 % pour la bi-thérapie en première ligne, avec une survie sans progression médiane de 10,9 mois [98]. Cette étude a consacré cette combinaison comme le traitement de référence chez les patients atteints de cancer bronchique BRAFV600 mutés. Les patients mutés BRAF non-V600 semblent plutôt présenter des résistances aux inhibiteurs de BRAF, avec nécessité d'un blocage de MEK pour pouvoir obtenir des réponses [99]. L'espoir de l'immunothérapie dans ce contexte a récemment été tempéré par la cohorte rétrospective multicentrique internationale Immunotarget, qui a retrouvé un faible taux de réponse à l'immunothérapie (24 %) et une survie sans progression médiane très décevante de 3,1 mois [87].

La mutation BRAF V600E semble associée à une faible réponse à la chimiothérapie et à un pronostic défavorable [62, 63].

B - c-MET

Que cela soit dans un contexte de mutation somatique de l'exon 14 ou d'une simple amplification de MET (mécanisme de résistance aux TKI), plusieurs études ont révélé une activité tumorale parmi les TKI anti-MET suivants : le crizotinib, le capmatinib et le cabozantinib [100]. Les résultats de la cohorte ImmunoTarget se sont avérés décevants pour les patients MET+, même

si la mutation de l'exon 14 semblait être l'altération la plus sensible à l'immunothérapie [87]. L'impact pronostique de la mutation c-MET reste à définir, et il n'existe à ce jour pas de thérapeutique complètement validée dans le traitement des patients porteurs d'un CBNPC avec anomalie de MET. Le crizotinib possède toutefois une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) en date de décembre 2019.

C - HER 2

L'activité des ITK ciblant HER2 (mais non spécifiques de ce dernier), avec par exemple l'afatinib, demeure globalement faible [101]. Des associations à base de chimiothérapie associée à une thérapie ciblée type trastuzumab ont été testées dans le carcinome bronchique non à petites cellules métastatique avec insertion de l'exon 20 d'HER2, retrouvant des taux de réponse de respectivement de 44 % et 10 % en première et deuxième ligne. Le bénéfice de l'adjonction d'une chimiothérapie n'avait par contre pas pu être démontré [102]. La conjugaison de deux thérapies monoclonales, trastuzumab et emtansine, a elle permis une certaine activité anti-tumorale dans un essai de phase 2 en situation métastatique, avec un taux de réponse de 44 % en cas de mutation HER2 [103]. Enfin concernant l'immunothérapie, la cohorte ImmunoTarget a également retrouvé des résultats décevants chez ces patients atteints de CBNPC métastatique muté HER2, retrouvant un taux de réponse de 7 % et une survie sans progression médiane de 2,5 mois [87].

La mutation HER2 semblait associée à un pronostic favorable d'après Barlesi et al. [36].

3 - KRAS

Les mutations KRAS sont corrélées à un pronostic médiocre et à de mauvais résultats sous chimiothérapie notamment à base de sels de platine, mais ces données sont issues d'études anciennes et rétrospectives [39, 104]. La mutation du codon 13 semble plus spécifiquement délétère

car elle diminuerait le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante [105, 106]. La complexité des voies de signalisation situées en aval de KRAS explique les difficultés à mettre au point des thérapies ciblées impliquant cette altération moléculaire, mais des espoirs existent via un ciblage indirect, impliquant les doubles inhibitions des voies PI3K/AKT/mTOR et BRAF/MEK/ERK [107]. L'immunothérapie demeure à ce jour la seule thérapeutique possiblement efficace chez les patients atteints de CBNPC mutés KRAS. Cet effet, avec parfois des réponses très soutenues, a été suspecté dès les essais princeps pour certaines molécules, puis confirmé par la suite dans une étude qui démontrait que KRAS était associé à un haut taux de réponse partielle ou complète [108, 109]. Ces constatations sont liées à une forte association épidémiologique entra tabac et altération moléculaire de type KRAS, générant un environnement très immunogène et une charge mutationnelle élevée, conditions favorables à l'immunothérapie [110]. Le micro-environnement de ces tumeurs mutées KRAS est également plus fourni en lymphocytes, et donc possiblement plus immunogène [111]. La cohorte rétrospective ImmunoTarget retrouvait des survies sans progression à 6 et 12 mois, de respectivement 38 et 26 %. Les patients KRAS présentaient un bénéfice des check-point inhibitors en terme de survie sans progression médiane comparativement à ceux qui ne présentaient pas la mutations. Il n'existait pas de différence entre les sous-types de mutations de KRAS sur la survie sans progression et la survie globale, et l'expression de PD-L1 semblait associée à de meilleurs résultats [87].

Article original

Répartition et facteurs pronostiques de l'addiction oncogénique dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique : une étude rétrospective monocentrique au CHRU de Nancy

Gautier TREFFEL 1., Cédric BAUMANN 2., Amandine LUC 2., François CHABOT 1., Angelica TIOTIU 1.

Contributions à l'étude : G.T. a,b,c, P.B. b, A.L. b, F.C. d, A.T. a,b,c,d

1. *Département de pneumologie, CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France*
2. *Unité de Méthodologie, Data Management et Statistiques (UMDS) - Délégation à la Recherche clinique et à l'Innovation (DRCI), CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

Auteur correspondant : Gautier TREFFEL, Département de pneumologie, bâtiment Philippe Canton, CHU de Nancy, rue de Morvan, 54511 Vandoeuvre Lès Nancy, mail : gautier.treffel@laposte.net, téléphone : 0671243696

Résumé
(303 mots)

Introduction : La récente découverte des addictions oncogéniques a radicalement modifié la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire avancé via le développement des thérapies ciblées par inhibiteurs de tyrosine kinase. Notre étude avait pour objectifs l'estimation de la répartition des principales addictions oncogéniques et l'étude de leur impact pronostique chez les patients suivis au CHRU de Nancy pour un adénocarcinome broncho-pulmonaire d'emblée métastatique.

Méthodes : Une analyse rétrospective incluant 114 patients qui présentaient un adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique diagnostiqué au CHRU de Nancy entre 2012 est 2014 a été réalisée afin d'étudier la survie à 5 ans.

Résultats : La répartition des addictions oncogéniques dans notre population, comparable à celle obtenue sur le plan national, était la suivante : KRAS (27,2 %), puis EGFR (13,2 %), et enfin BRAF (4,4 %) et ALK (1,8 %). Le pronostic de l'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique restait sombre avec une survie à 5 ans < 1 %. Le seul facteur pronostique positif identifié dans notre population était le score OMS *Performance Statut* < 2. Il existait des différences significatives en faveur des patients mutés EGFR comparativement aux non-mutés en terme de survie globale (HR = 0,5 ; IC 95% [0,3-0,98] ; p = 0,043) et de survie sans progression après une première ligne thérapeutique (HR = 0,3 ; IC 95% [0,1-0,6] ; p = 0,002). Il n'existait pas de différence en terme de survie globale et sans progression pour les autres mutations répertoriées (KRAS, BRAF et ALK).

Conclusion : La répartition des addictions oncogéniques dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire au CHRU de Nancy, comprenant une majorité de patients mutés KRAS, semble superposable aux données de la littérature pour les populations d'Europe Occidentale. La mutation EGFR semble conférer un avantage pronostique en grande partie expliqué par l'efficacité des thérapies ciblant cette altération moléculaire.

MOTS CLÉS : addiction, oncogénique, adénocarcinome, métastatique, pronostic

I - Introduction :

Le cancer broncho-pulmonaire est l'un des cancers les plus fréquents dans les pays industrialisés, on estime son incidence en France entre 40 et 70 cas pour 100 000 habitants, mais c'est également la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Les facteurs de risque sont nombreux et bien connus. Cette situation critique jouit pourtant d'avancées considérables, et ce notamment dans le domaine de l'oncogenèse depuis une vingtaine d'année. Ces derniers progrès ont permis la description du concept d'addiction oncogénique, correspondant à la dépendance de la cellule tumorale vis à vis de l'activité spécifique d'un oncogène activé ou surexprimé. La découverte de ces altérations moléculaires a mené à des bouleversements thérapeutiques dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) via les différents traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Ces addictions oncogéniques sont actuellement systématiquement recherchées quelque soit le statut tabagique pour les adénocarcinomes avancés. Cette recherche comprend EGFR (*epidermal growth factor receptor*), KRAS (*Kirsten rat sarcoma virus*), les translocations ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) et ROS1 (ROS *proto-oncogene 1*, *receptor tyrosine kinase*) dès le diagnostic initial. BRAF (*B-raf*), cMET (*Tyrosine-protein kinase met, exon 14*), la fusion de RET et de NTRK (*Neurotrophic tyrosine receptorkinase*) peuvent être recherchés en option lors du diagnostic initial ou en deuxième ligne. Enfin, HER2 (*Human epidermal grownth factor receptor-2*), les autres altérations de MET et les fusions NRG1 (*Neuroregulin 1*) seront investigués en seconde ligne. Parmi les mutations les plus fréquentes en population caucasienne, on relève KRAS (18-32 % des CBNPC), EGFR (10-15 %) puis les réarrangements d'ALK (3 à 5 %) [1]. Ces données contrastent fortement avec l'épidémiologie obtenue dans d'autres régions du monde [2,3]. Hormis KRAS et BRAF, l'ensemble de ces mutations s'avèrent plus fréquemment retrouvées chez les non fumeurs [4].

L'impact pronostique des addictions oncogéniques reste controversé dans le cancer bronchique non à petites cellules. L'étude réalisée à grande échelle par l'IFCT (Institut Français de Cancérologie Thoracique) en 2016 semblait retrouver un impact pronostique favorable après analyse multivariée chez les sujets mutés EGFR, ALK et HER2 [4]. Plus précisément, pour l'adénocarcinome avancé, l'addiction oncogénique semble associée à une survie prolongée lorsqu'un traitement par thérapie ciblée est introduit [5]. Les mutations KRAS sont classiquement associées à un pronostic défavorable en situation avancée car il n'existe pas de thérapie ciblée efficace à l'heure actuelle [6, 7].

L'avènement de cette médecine personnalisée a rendu nécessaire le screening moléculaires des populations atteintes de cancer broncho-pulmonaire afin de mieux appréhender l'épidémiologie et l'impact pronostique de ces addictions oncogéniques. Ces données restent peu décrites à des échelles régionales, alors que des disparités épidémiologiques sont bien décrites en France. La région Grand-Est est caractérisée par une prévalence du tabagisme quotidien supérieure à la moyenne nationale (31,3 % versus 28,7 %), une exploitation minière et sidérurgique prépondérante pendant plusieurs décennies, le développement important de l'industrie de granulats et une exposition environnementale domestique au radon à des concentrations supérieures aux moyennes nationales [8, 9]. Ces faits expliquent probablement la sur-incidence et la sur-mortalité de 13 % du cancer bronchique dans la région Grand-Est par rapport à la moyenne française. Dans quatre des dix départements du Grand-Est, les écarts de sur-incidence font partie des plus élevés de France (allant de 20 à 38 % pour la Meurthe-et-Moselle) [10], suggérant des différences socio-démographiques régionales majeures pouvant influencer le micro-environnement tumoral et l'apparition des altérations oncogéniques.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer la répartition de six des addictions oncogéniques les plus fréquentes (KRAS, EGFR, ALK, HER2, BRAF et ROS-1) et leur impact

pronostique chez des patients suivis au CHRU de Nancy pour un adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique diagnostiqué entre 2012 et 2014.

II - Matériels et Méthodes :

Population

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique incluant des patients pour lesquels le diagnostic d'adénocarcinome broncho-pulmonaire d'emblée métastatique a été porté au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy sur une période de trois ans (janvier 2012 à décembre 2014). L'ensemble de ces patients avaient bénéficié d'une recherche d'altérations moléculaires somatiques de routine au laboratoire d'anatomopathologie du CHRU de Nancy, qui comportait alors KRAS, EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, HER2 et PI3KCA (*Phosphatidylinositol 3-kinase*). Le recueil des données a été effectué à partir d'une liste référençant 747 prélèvements histologiques, de toute origine (pièces opératoires, biopsies de sites primitifs ou métastatiques, cytoponctions ganglionnaires via écho-endoscopie bronchique), provenant de cancers broncho-pulmonaires pour lesquels une recherche d'altération moléculaire a été effectuée durant cette période. Seuls les patients qui présentaient d'emblée un stade IV en accord avec la classification IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) ont été inclus. Les patients dont l'âge était inférieur à 18 ans, qui présentaient une autre histologie, une maladie non métastatique, un cancer synchrone, une double histologie ou un premier diagnostic histologique antérieur à 2012 ont été exclus. Les sujets dont le suivi a été réalisé en dehors du CHRU de Nancy après le diagnostic ont été exclus. Les patients opérés dans un contexte oligo-métastatique n'ont pas été pris en compte. La recherche des anomalies moléculaires concernant KRAS, EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, PI3KCA et HER2 était réalisée au département d'anatomopathologie du CHRU de

Nancy. L'analyse des mutations EGFR, KRAS, BRAF, PI3KCA et HER2 utilisait la méthode de séquençage Sanger ou une méthode allèle-spécifique plus sensible. La recherche des translocations de ALK et ROS-1 utilisait la méthode FISH (*fluorescence hybridation in situ*). Cette étude a été approuvée par la direction de la recherche de l'innovation du CHRU de Nancy et déclarée à la Commission Nationale de Informatique des Libertés (CNIL).

Données recueillies

Les variables suivantes ont été recueillies : l'âge, le sexe, le score *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* (PS) au diagnostic, le statut tabagique (fumeur actif, ancien fumeur, non-fumeur défini par moins de 100 cigarettes dans une vie), la consommation tabagique évaluée en paquets-années (PA), le stade TNM (2018) au diagnostic, le statut mutationnel et les différentes localisations métastatiques (thoraciques, cérébrales, hépatiques, surrénaliennes, osseuses et autres). La réalisation d'une consultation en Pathologie professionnelle et la notion d'une exposition professionnelle, en particulier à l'amiante, ont également été pris en compte. La date de diagnostic était définie comme étant le jour où le résultat anatomopathologique définitif était émis. Sur le plan pronostique, le nombre et la nature des premières, deuxièmes et troisièmes lignes de traitement (chimiothérapie, thérapie ciblée et immunothérapie) étaient analysés. La réponse à ces traitements était classée, selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), en partielle (diminution d'au moins 30 % des lésions cibles), complète (disparition de toutes les lésions cibles) ou stabilisation (ni réponse, ni progression). La progression était définie par l'augmentation de la somme des diamètres des lésions cibles d'au moins 20 % et supérieure à 0,5 cm par rapport au baseline. La survie était déterminée comme l'intervalle (en mois) entre le diagnostic et le décès ou le dernier statut vital connu. Le critère de jugement était la survie globale, mais la survie sans progression

a également été recueillie pour chaque ligne de traitement. Ces données ont été collectées jusqu'à une date limite établie le 31 décembre 2019 afin d'obtenir des données de survie à 5 ans.

Statistiques

L'analyse statistique a d'abord consisté en une description des variables pour l'ensemble des sujets. Les variables catégorielles ont été décrites par des effectifs (pourcentages), les variables quantitatives par la moyenne (+/- écart-type) ou la médiane. Les analyses de survie globale et sans progression ont été réalisées selon 2 modèles de Cox : le premier évaluait le statut mutationnel de manière brute (sans ajustement), le second évaluait le statut mutationnel de manière ajustée sur l'âge au diagnostic, le sexe du patient, le statut tabagique et le score OMS en 2 classes (1-2 vs 3-4 compte tenu des effectifs). 3 patients ont vu leur diagnostic de certitude confirmé après leur décès, ils ont par conséquent été exclus de l'analyse de survie. Au vu des faibles effectifs des sujets mutés ALK ou BRAF, ces derniers on été groupés dans le cadre des analyses de survie. La comparaison des caractéristiques des sujets EGFR, KRAS et non mutés a nécessité l'utilisation du test du Chi-2 ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives. L'intervalle de confiance était fixé à 95 % (IC 95 %), la valeur du p était donc déterminée à 0,05. Les analyses ont été effectuées grâce au logiciel SAS® version 9,4, avec le soutien de la Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique (PARC) du CHRU de Nancy. L'étude a été enregistrée au guichet unique de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) du CHRU de Nancy avec la référence 2019PI224, puis sur la plateforme ClinicalTrials.gov (NCT04493827).

III - Résultats

747 résultats anatomopathologiques ont été analysés, permettant d'inclure au total 114 patients atteints d'adénocarcinome broncho-pulmonaire d'emblée métastatique ayant effectué l'ensemble de leur suivi au CHRU de Nancy sur la période 2012-2014 (*fig. 1*). Une recherche d'addiction oncogénique a été effectuée alors qu'il ne s'agissait pas d'un adénocarcinome dans 9,9 % des cas (*fig. 2*).

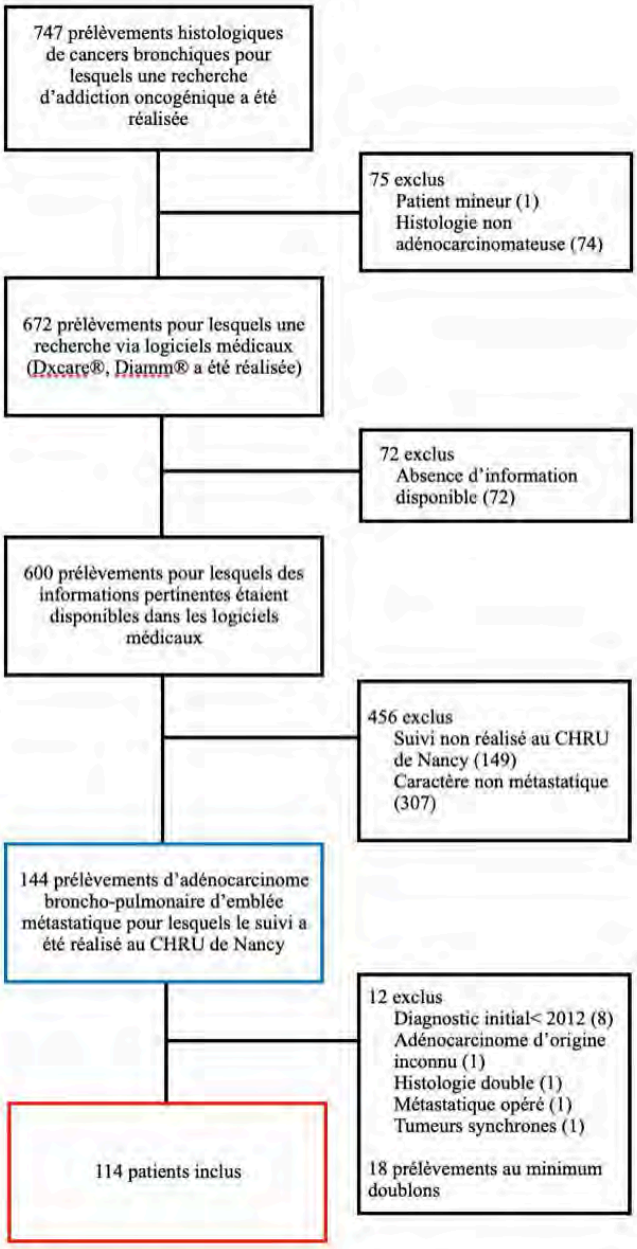

FIGURE 1 : FLOWCHART

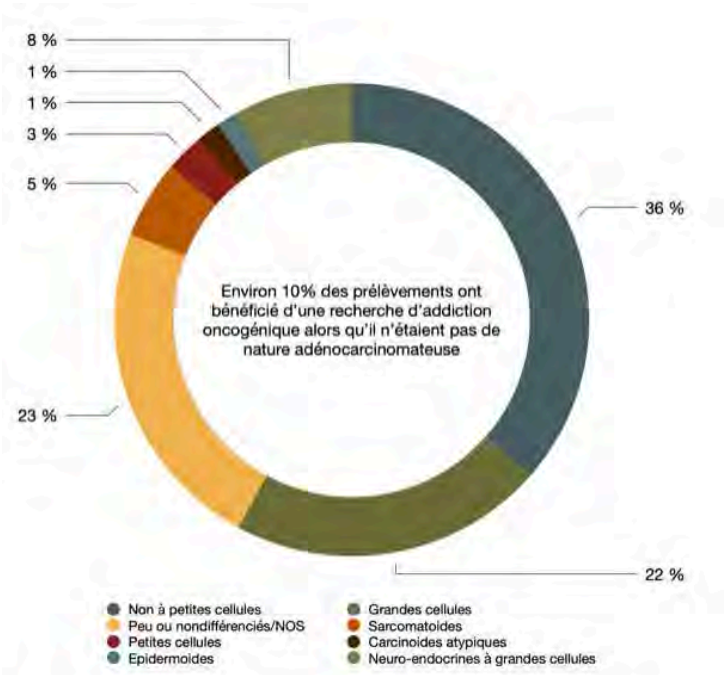

FIGURE 2 : RÉPARTITION DES HISTOLOGIES AUTRES QUE ADÉNOCARCINOME POUR LESQUELLES UNE RECHERCHE D'ADDICTION ONCOGÉNIQUE A ÉTÉ RÉALISÉE

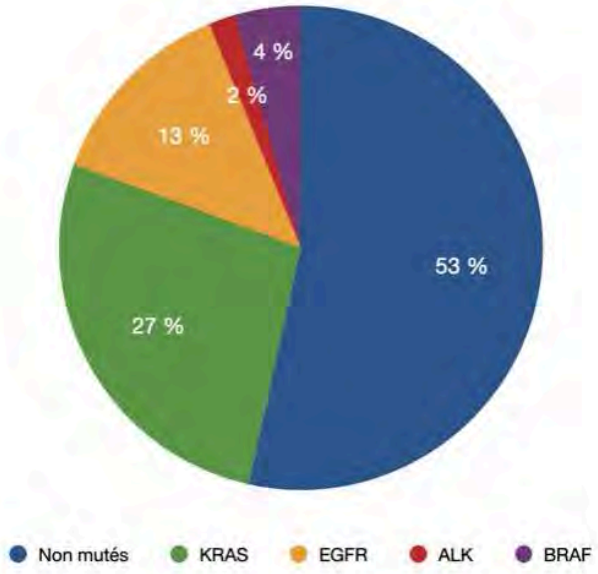

FIGURE 3 : RÉPARTITION DES ADDICTIONS ONCOGÉNIQUES

Le tableau 1 recense les caractéristiques des patients inclus. L'âge moyen au diagnostic était de 60,9 ans. La majorité des sujets atteints étaient des hommes (71,9 %). Concernant le statut tabagique, 41,1 % étaient fumeurs actifs, 42,1 % d'anciens fumeurs et 16,7 % des non-fumeurs. La consommation tabagique moyenne était évaluée à environ 30 paquets-années. Une part importante des sujets étaient PS 1 (43 %) ou PS 2 (33,3 %). Les sujets avaient bénéficié d'une consultation en Pathologie professionnelle dans 25,4 % des cas. Lorsque cette consultation était réalisée, une exposition professionnelle était retrouvée dans 52,1 % des cas. Plus spécifiquement, l'exposition à l'amiante occupait la première place (43,5 % des patients). L'addiction oncogénique la plus fréquemment retrouvée était KRAS (27,2 %), puis EGFR (13,2 %), et enfin BRAF et ALK chez respectivement 4,4 % et 1,8 % des patients (*fig. 3*). On ne retrouvait pas d'altération moléculaire dans 53,5 % des cas. Il n'a pas été possible d'inclure des sujets atteints d'adénocarcinome broncho-pulmonaire d'emblée métastatique muté ROS-1 ou HER2 durant la période d'inclusion.

Les trois sites métastatiques les plus fréquents étaient l'os (47,4 %), l'ensemble poumon/plèvre/péricarde (43,9 %) et l'encéphale (41,2 %). Certains patients n'ont pas reçu de traitement (26,3 %), 26,5 % ont reçu une seule ligne thérapeutique, 23 % deux lignes et 24 % trois lignes ou plus. Pour les patients traités, la chimiothérapie était le choix thérapeutique préféré en première ligne de traitement (83 %) suivie par les thérapies ciblées (17 %). Le taux de réponse à la première ligne de traitement était de 57 % quand les réponses aux 2èmes et 3èmes lignes de traitement étaient plus décevantes (33 % et 15 %).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus

	Nombre	%/moyenne ± écart type
Âge au diagnostic	114	60,9 ± 11,0
Sexe du patient		
Homme	82	71,9 %
Femme	32	28,1 %
Score OMS-Performance Status		
0	16	14 %
1	49	43 %
2	38	33,3 %
3	10	8,8 %
4	1	0,9 %
Statut tabagique		
Non-fumeur	19	16,7 %
Ancien fumeur	48	42,1 %
Fumeur actif	47	41,1 %
Consommation tabac en PA (paquet-année)	98	30,3 ± 23,5
Consultation en maladie professionnelle	29	25,4 %
Exposition professionnelle authentifiée (N = 23)	12	52,1 %
Exposition à l'amiante authentifiée (N = 23)	10	43,5 %
Stadification M du TNM		
M1a	12	10,5 %
M1b	13	11,4 %
M1c	89	78,1 %
Nombre de ligne de traitement (qualitatif)	113	1,7 ± 1,6
0	30	26,5 %
1	30	26,5 %
2	26	23 %
3 et plus	27	24 %
Statut vital (à 5 ans)	1	0,9 %

Survie globale

Le délai de suivi est représenté dans le tableau 2 avec les moyennes, les écart-types et les médianes. Trois patients ont été diagnostiqués après leur décès, donc exclus des analyses de survie.

La survie globale médiane était de 7,8 mois dans la population étudiée, 7,7 mois pour les non mutés, 6 mois pour les mutés KRAS, 20 mois pour les mutés EGFR et 5,5 mois pour les mutés ALK et BRAF regroupés. Il n'existait pas de différence statistiquement significative en terme de survie globale pour les patients mutés versus non mutés (p = 0,101) (*tableau 3*). Cependant, en détaillant par addiction oncogénique, il existait une différence statistiquement significative chez les patients mutés EGFR qui présentaient une survie globale plus longue que les non-mutés, avec un hazard ratio (HR) à 0,5 (IC 95% [0,3-0,98] ; p = 0,043). Il n'existait pas de différence significative en terme de survie globale chez les mutés KRAS (HR = 0,8 ; IC 95% [0,5 - 1,3] ; p = 0,454) et ALK/BRAF regroupés (HR = 0,8 ; IC 95% [0,3 - 1,9] ; p = 0,660) (*tableau 4, fig. 4*).

Tableau 2 : Délai de suivi global en mois dans la population entière et les sous-groupes mutationnels

	Nombre	%/moy	Écart type	Médiane	Q1	Q3	Min	Max
Global	111	12,8	14,3	7,8	2,8	19,0	0,2	79,3
Par mutation								
Non muté	60	10,7	12,0	7,7	2,6	13,7	0,2	62,6
KRAS	30	13,4	17,9	6	2,5	16,3	0,4	79,3
EGFR	15	20	14,0	20,0	8,3	28,0	1,6	58,5
ALK + BRAF	6 (4+2)	12,2	13,5	5,5	2,5	23,8	1,9	34,2

moy = moyenne. Q1 = premier quartile. Q3 = troisième quartile. Min/Max = valeur minimale/maximale

Tableau 3 : comparatif des données de survie globale (modèle brut et ajusté) mutés vs non mutés

Statut mutationnel	Nombre	Décès (n - %)	Hazard Ratio (*modèle brut*)	IC 95% (inf-sup) (*modèle brut*)	p (*modèle brut*)	Hazard Ratio (*modèle ajusté*)	IC 95% (inf-sup) (*modèle ajusté*)	p (*modèle ajusté*)
Non muté	60	60 - 100 %	1			1		
Muté	51	50- 98 %	0,73	0,5 - 1,06	0,101	0,91	0,59 - 1,41	0,68

n = nombre. IC = intervalle de confiance. inf = limite inférieure, sup = limite supérieure

Tableau 4 : Comparatif des données de survie globale selon le statut mutationnel

Statut mutationnel	Nombre	Décès (n - %)	Hazard Ratio	IC 95% (inf-sup)	p
Non muté	60	60 - 100 %	1		
KRAS	30	29 - 96,7 %	0,8	0,5 - 1,3	0,454
EGFR	15	15 - 100 %	0,5	0,3 - 0,98	**0,043**
ALK + BRAF	6 (2+4)	6 - 100 %	0,8	0,3 - 1,9	0,660

n = nombre. IC = intervalle de confiance. inf = limite inférieure, sup = limite supérieure

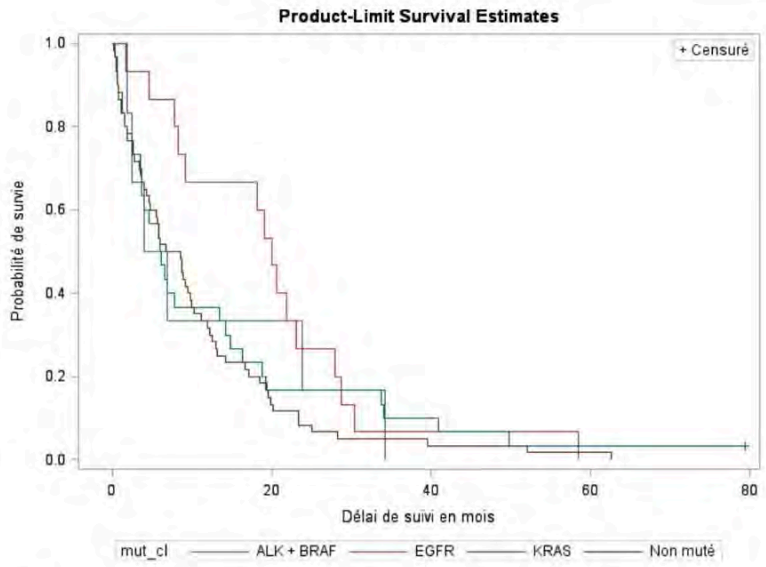

FIGURE 4 : COURBE DE KAPLAN MEIER, SURVIE GLOBALE EN DÉTAILLANT PAR MUTATION

Survie sans progression

La survie sans progression médiane globale après une première ligne de traitement était de 4,1 mois dans la population étudiée, 3 mois pour les non mutés, 3,5 mois pour les mutés KRAS, 10,4 mois pour les mutés EGFR et 3,3 mois pour les mutés ALK et BRAF regroupés (*tableau 5*). Il existait une différence statistiquement significative en terme de survie sans progression chez les mutés EGFR avec un hazard ratio (HR) plus faible que chez les non mutés (HR = 0,4 ; IC 95% [0,2-0,7] ; p = 0,001). Il n'existait pas de différence significative chez les sujets mutés KRAS (HR = 0,9 ; IC 95% [0,5 - 1,4] ; p = 0,54) et ALK/BRAF regroupés (HR = 1,3 ; IC 95% [0,5 - 2,9] ; p = 0,583) (*tableau 6*).

Tableau 5 : Délai de survie sans progression en mois (après 1ère ligne) dans la population entière et les sous-groupes mutationnels

	Nombre	%/moy	Écart type	Médiane	Q1	Q3	Min	Max
Global	111	6,8	7,9	4,1	2,2	9,2	0,2	58,5
Par mutation								
Non muté	60	5,4	4,7	3,0	1,9	8,9	0,2	17,9
KRAS	30	6,2	7,0	3,5	1,8	8,1	0,4	33,4
EGFR	15	15,1	14,6	10,4	7,1	19,9	1,6	58,5
ALK + BRAF	6 (4+2)	4,5	2,9	3,3	2,5	6,5	1,9	9,2

moy = moyenne. Q1 = premier quartile. Q3 = troisième quartile. Min/Max = valeur minimale/maximale

Tableau 6 : Comparatif des données de survie sans progression

Statut mutationnel	Nombre	Décès/Progression (n - %)	Hazard Ratio	IC 95% (inf-sup)	p
Non muté	60	60 - 100 %	1		
KRAS	30	30 - 100 %	0,9	0,5 - 1,4	0,54
EGFR	15	15 - 100 %	**0,4**	**0,2 - 0,7**	**0,001**
ALK + BRAF	6 (2+4)	6 - 100 %	1,3	0,5 - 2,9	0,583

n = nombre. IC = intervalle de confiance. inf = limite inférieure, sup = limite supérieure

Analyse comparative des données

KRAS et EGFR

Il existait une différence significative concernant le statut tabagique, avec respectivement 60 % de non-fumeurs chez les mutés EGFR et 3,3 % de non-fumeurs chez les mutés KRAS ($p < 0,0001$). La consommation tabagique était également significativement plus basse chez les mutés EGFR (11,8 PA en moyenne) comparativement aux mutés KRAS (37,2 PA en moyenne) ($p = 0,0028$). Enfin, la population féminine était proportionnellement, et de manière significative, plus importante chez les mutés EGFR comparativement aux mutés KRAS (60 % versus 23,3 %, $p = 0,0154$). La survie globale moyenne était significativement plus longue chez les mutés EGFR comparativement aux mutés KRAS (20 mois en moyenne versus 13,4 mois ; $p = 0,0192$). La survie sans progression moyenne après une première ligne de traitement était également significativement plus longue chez les mutés EGFR comparativement aux mutés KRAS (15,1 mois en moyenne versus 6,2 mois ; $p = 0,0040$) (*annexe : tableau 1A*). Il n'existait

pas de différence significative concernant les réponses aux premières, deuxièmes et troisièmes lignes de traitements et la répartition des sites métastatiques.

KRAS et non mutés

Il n'existait pas de différence statistiquement significative en comparant les caractéristiques des sujets KRAS aux non mutés. On ne notait pas de différence dans la répartition des sites métastatiques, la réponse aux premières, deuxièmes et troisièmes lignes de traitements. Enfin, la comparaison des délais de survie (globale et sans progression) n'a pas permis de mettre en évidence de différentiel significatif (*annexe : tableau 2A*).

EGFR et non mutés

Il existait une différence significative concernant le statut tabagique, avec respectivement 60 % de non-fumeurs chez les mutés EGFR et 10 % chez les non mutés ($p < 0,0002$). La consommation tabagique était également significativement plus basse chez les mutés EGFR (11,8 PA en moyenne) comparativement aux non mutés (34,2 PA en moyenne) ($p = 0,0016$). Enfin, la population féminine était significativement plus importante chez les mutés EGFR comparativement aux non mutés (60 % versus 23,3 %, $p < 0,0059$). La survie globale moyenne était significativement plus longue chez les mutés EGFR comparativement aux non mutés (20 mois en moyenne versus 10,7 mois ; $p = 0,0056$). Le délai de survie sans progression moyen après une première ligne de traitement était également significativement plus long chez les mutés EGFR comparativement aux non mutés (15,1 mois en moyenne versus 5,4 mois ; $p = 0,0014$) (*annexe : tableau 3A*). Il n'existait pas de différence significative concernant les réponses aux premières, deuxièmes et troisièmes lignes de traitement. Enfin, les sujets mutés

EGFR semblaient présenter une proportion significativement plus élevée de métastases pleuro-pulmonaires et/ou péricardiques comparativement aux non mutés (66,7 % versus 36,7 %, p = 0,0356) (annexe : *tableau 4A*).

Facteurs pronostiques de survie globale

Les analyses bi- et multivariée ont trouvé le score OMS *Performance Statut* > 2 comme seul facteur prédictif négatif pour la survie globale (HR = 2,45, p = 0,009). Même si les différences n'étaient pas toujours significatives en analyse bivariée, les mutations ALK et EGFR semblaient de meilleur pronostic que la mutation BRAF, et la présence de métastases hépatiques et surrénaliennes comme le statut « fumeur actif » semblaient associés à un sur-risque de mortalité (*annexe : tableau 5A*).

IV - Discussion

La présente étude confirme que la répartition des altérations moléculaires dans la population atteinte d'adénocarcinome broncho-pulmonaire d'emblée métastatique du CHRU de Nancy est identique à celle d'autres populations caucasiennes d'Europe de l'Ouest, avec la mutation KRAS comme addiction oncogénique la plus fréquente (27 %), suivie d'EGFR (13 %) puis d'autres mutations plus rares (ALK, BRAF) [6]. Les disparités épidémiologiques en terme d'addictions oncogéniques sont bien décrites à l'échelle mondiale : les mutations EGFR sont classiquement plus fréquentes en Asie (prévalence d'environ 50 %) qu'en Europe ou en Amérique du Nord [11, 12] quand les mutations KRAS sont le plus souvent présentes en majorité en Europe (pour exemple 36,9 % d'adénocarcinomes bronchiques mutés KRAS dans une série hollandaise [13] et 22,1 % dans une populations « méditerranéenne » de Sardaigne

[14]). Nos données concernant la répartition des addictions oncogéniques semblent superposables à celles rapportées à l'échelle nationale par Barlesi et al. [4] qui retrouvait pour les adénocarcinomes : 32 % de mutés KRAS, 12 % EGFR, 5 % ALK, 2 % BRAF, 2 % PI3KCA et 1 % HER2. Il est intéressant de noter que dans notre population, la prévalence pour les réarrangements ALK était plus faible (2 %) alors que pour celle des mutations BRAF était plus élevée (4 %). Les spécificités de la population du CHRU de Nancy, et plus généralement de Lorraine, auraient pu nous faire anticiper des différences encore plus marquées, à savoir une prévalence plus élevée d'addiction de type KRAS, et un taux plus faible de patients mutés EGFR. En effet la prévalence du tabagisme quotidien est évaluée à 31,3 % dans le Grand-Est, seule région ou il existe une différence statistiquement significative comparativement aux autres régions Françaises [8]. Cette particularité peut s'expliquer par le caractère frontalier de la région, permettant une accessibilité au tabac dans des pays où les mesures de santé publique sont moins prégnantes, et par certains aspects socio-démographiques (taux de chômage, sexe, âge, revenu, etc …). Le récent passé industriel de la région (mines de fer, charbon et haut-fourneaux) est également un élément qui aurait pu impacter les caractéristiques moléculaires des CBNPC au CHRU de Nancy. Conformément aux recommandations actuelles, la recherche d'une exposition professionnelle doit être systématique en cas de cancer broncho-pulmonaire, mais seulement 25,4 % des patients inclus dans notre étude avaient bénéficié d'une enquête professionnelle. Lorsque cette enquête professionnelle était réalisée au cours d'une consultation auprès du service de Pathologie professionnelle, l'amiante apparaissait comme le principal carcinogène professionnel en cause (43,5 % des patients exposés) conformément aux données déjà décrites dans la littérature [15]. La répartition des addictions oncogéniques chez les patients atteints de CBNPC en Lorraine mériterait d'être investiguée à une plus grande échelle puis comparée à celle d'autres régions de France métropolitaine compte tenu des expositions professionnelles et de la consommation tabagique plus importante dans cette région.

Les patients inclus dans notre étude avaient des caractéristiques clinico-démographiques retrouvées dans d'autres cohortes européennes (âge au diagnostic > 60 ans, prédominance masculine et statuts fumeur/ancien-fumeur majoritaires). De plus, quasiment 90 % des patients présentaient des métastases extra-thoraciques (avec presque 50 % de métastases osseuses), alors que ces dernières sont généralement associées à une réponse thérapeutique moindre et un pronostic péjoratif [16, 17, 18]. Il est intéressant de noter que le groupe de patients mutés EGFR présentait une proportion significativement plus élevée de métastases thoraciques que dans le groupe non mutés (66,7 % vs 36,7 % ; p = 0,035). Cette constatation est en concordance avec les données de la littérature et nos impressions cliniques. Dans une étude de Dormieux et al., dont l'objectif était d'investiguer l'association entre les drivers oncogéniques et certains patterns métastatiques en imagerie dans une cohorte d'adénocarcinomes broncho-pulmonaires métastatiques, les métastases pleurales et les lymphangites carcinomateuses étaient significativement plus fréquentes chez les patients mutés EGFR comparativement aux patients sans driver oncogénique (métastases pleurales : 32 % versus 20 %; p = 0,021, lymphangite carcinomateuse : 6 % versus 1 %; p = 0,016) [19]. D'autres études semblent avoir confirmé ce tropisme, sans qu'aucune hypothèse physiopathologique ait été avancée, si ce n'est que les CBNPC avec addictions oncogéniques sont plus fréquemment diagnostiqués à des stades avancés ou métastatiques. Le travail de Kuijpers et al. a lui démontré que l'altération EGFR était moins fréquemment associée aux métastases cérébrales et surrénaliennes, quand les mutations KRAS et ALK étaient plus souvent associées aux métastases hépatiques et pulmonaires comparativement aux patients sans addiction oncogénique [20, 21]. Notre étude n'a pas confirmé ces résultats.

Si les caractéristiques clinico-démographiques, de survie globale et sans progression étaient similaires pour le groupe KRAS et le groupe non-mutés, des différences significatives ont été retrouvées pour le groupe EGFR comparativement aux groupes de patients mutés KRAS et non-

mutés, liées aux particularités bien connues de la population mutée EGFR (prédominance chez la femme, statut non-fumeur) [18, 22, 23] mais aussi à l'existence de thérapies ciblées efficaces par TKI EGFR permettant une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression. La médiane de survie sans progression après première ligne thérapeutique dans notre étude est plus courte que celle retrouvée dans l'étude de Barlesi (10,4 mois versus 15,4 mois) [4], mais en concordance avec d'autres résultats publiés (respectivement 9,5 mois pour le gefitinib, 12,2 mois pour l'osimertinib) [18, 24]. De manière similaire, la survie globale dans notre population mutée EGFR était de 20 mois, ce qui est superposable aux données retrouvées dans la littérature dans ce contexte, avec une survie globale de 18,6 mois dans l'étude suédoise de Bergqvist et al. [23] et de 24,3 mois dans l'étude chinoise de Chen et al. [18]. Les résultats sont beaucoup plus décevants en ce qui concerne la survie sans progression pour les patients non-mutés ou porteurs d'une mutation KRAS (médiane de respectivement 3 mois pour les non mutés et 3,5 mois pour les mutés KRAS, comparables à celles retrouvées dans l'étude de Barlesi) et la survie globale (médiane de respectivement 7,7 mois pour les non-mutés et 6 mois pour les mutés KRAS, chiffres inférieurs à ceux retrouvés par Barlesi et al. : 11,8 mois pour les non-mutés et 11,7 mois pour les mutés KRAS) [4]. Ces résultats reflètent bien les différences existantes au niveau régional et inter-régional en regard de données pouvant être considérées comme nationales.

Concernant la survie globale, notre étude a confirmé qu'en dépit des avancées thérapeutiques récentes, le pronostic de l'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique reste sombre avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 1 %. Le seul facteur pronostic de survie retrouvé par l'analyse bi- et multivariée était le score *Performance Status*, avec une meilleure chance de survie pour les patients en bon état général (PS < 3). Ce fait a déjà été démontré par d'autres études réalisées sur des populations d'ethnies différentes [25, 26]. Il n'existait pas de différence significative pour la survie globale et la survie sans progression des patients mutés (toute

altération moléculaire confondue) comparativement aux non mutés contrairement aux résultats obtenus par Barlesi et al. [4]. Dans l'étude citée, la présence d'une altération moléculaire était associée à une survie globale et sans progression, après première ligne thérapeutique, supérieure au groupe qui ne présentait pas d'altération moléculaire (HR 0,78 : IC 95 % ; 0,70-0,8; p<0,0001 et HR 0,82 : IC 95 %; 0,75-0,90; p<0,0001 respectivement). Cette discordance avec nos travaux s'explique probablement par le faible effectif dans notre étude et un manque de puissance statistique.

Dans notre travail, en détaillant par mutation, l'altération d'EGFR semblait conférer un avantage pronostique en terme de survie globale et de survie sans progression (HR = 0,5 ; IC 95% [0,3-0,98] ; p = 0,043 et HR = 0,3 ; IC 95% [0,3-0,7] ; p = 0,002 respectivement), concordant avec les résultats de Barlesi et al. qui retrouvaient également un effet favorable sur le pronostic de la mutation EGFR, principalement expliqué par le développement des différents ITK et la démonstration de leur efficacité au cours des dernières années. Dans notre étude, 86,7 % des patients mutés EGFR avaient bénéficié d'un traitement par ITK en première ligne, il est donc fort probable que cet différence pronostique soit en réalité une confirmation de la valeur prédictive d'efficacité des ITK d'EGFR. Les résultats obtenus par une récente étude multi-centrique réalisée en vie réelle, où la mutation EGFR était un facteur pronostique indépendant favorable pour la survie à 5 ans tous stades confondus et presque la moitié des patients étaient traités par ITK ciblant EGFR, confirment cette impression [27]. D'autres addictions oncogéniques comme ALK et HER2 semblaient également associés à un avantage pronostique selon Barlesi et al. [4], mais ces résultats n'ont pas pu être confirmés par notre étude du fait de l'absence de patients porteurs de la mutation d'HER2 et du nombre très restreint de patients inclus présentant des réarrangements d'ALK.

Selon nos résultats, l'addiction oncogénique KRAS n'a pas d'impact pronostique comme précédemment retrouvé dans une autre étude qui incluait 988 patients atteints

d'adénocarcinome broncho-pulmonaire dont 318 sujets mutés KRAS [28]. L'impact pronostique de cette addiction oncogénique reste en effet controversé, certaines études l'associant avec un pronostic défavorable et d'autres avec un pronostic favorable. Analyser cet aspect en détaillant les différentes mutations de KRAS aurait pu apporter des pistes d'explorations supplémentaires, d'autant que certaines mutations (G12C, G12V) semblent avoir des implications pronostiques différentes [29, 30, 31].

Conformément aux recommandations actuelles de prise en charge du cancer broncho-pulmonaire, la recherche d'altération oncogénique concerne les CBNPC non épidermoides, localement avancés ou métastatiques. Elle est également possible pour les carcinome épidermoides des non-fumeurs. Dans notre étude, 74 prélèvements (soit environ 10 % des prélèvements au screening), incluant des carcinomes indifférenciés ou NOS, épidermoïdes, sarcomatoïdes, à grandes cellules, neuro-endocrines à grandes/petites cellules et des carcinoïdes, ont été exclus. L'exploration des altérations moléculaires semble logique pour les carcinomes « non à petites cellules », indifférenciés (NOS) ou à grandes cellules puisque ces entités regroupent des histologies dont la nature n'est pas malpighienne (P40 négatif) ou neuroendocrine. Toutefois, les addictions oncogéniques sont moins fréquentes dans ces groupes, de répartition différente et d'impact pronostique ou prédictif inconnu. Pour exemple, seulement 13 % des mutations d'EGFR étaient retrouvées chez des sujets présentant une histologie de type NOS ou autre dans le travail de Barlesi et al. [4]. Par ailleurs, dans une cohorte suédoise de 41 sujets atteints de carcinome à grande cellules, screenés largement pour plusieurs altérations moléculaires, aucun réarrangement d'ALK n'était retrouvé [32]. De manière similaire, la fréquence des altérations moléculaires actuellement recherchées en routine dans les CBNPC est moindre dans les carcinomes sarcomatoïdes [33, 34]. Enfin, pour les carcinomes neuroendocrines à petites/à grandes cellules, carcinoïdes ou épidermoïdes du fumeur, la recherche d'addiction oncogénique par le biais du même panel d'altérations moléculaires

semble inappropriée en dehors la recherche, l'environnement moléculaire étant sensiblement différent [35]. La valeur prédictive et pronostique des drivers oncogéniques en dehors du champs des CBPNC reste donc à préciser. Étendre le champs de notre recherche à l'ensemble des CBNPC, comme élargir le panel d'altération moléculaires avec l'inclusion de la fusion de RET, NTRK ou NRG1, apparaissent comme des voies possibles d'optimisation de notre étude.

L'originalité de ce travail est qu'il s'agit d'une étude « *real world* » sur la répartition des addictions oncogéniques et leur impact pronostique chez des patients ayant un adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique, réalisée dans une région industrielle avec un risque carcinogène important à la fois par l'exposition professionnelle mais aussi par le tabagisme plus important comparativement aux autres régions de France. Nos résultats confirment le pronostic sombre de l'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique avec une survie à 5 ans inférieure à 1 %. Même si la répartition des addictions oncogéniques était comparable à celle réalisée à l'échelle nationale par Barlesi et al. (sauf pour la mutation BRAF, à 4 % dans notre étude vs 2 %), la survie sans progression et la survie globale était plus courtes dans notre population (pour les non-mutés comme pour les mutés KRAS et EGFR) pouvant expliquer en partie la surmortalité par cancer broncho-pulmonaire dans notre région. Le seul facteur pronostique positif de survie globale était le score OMS *Performance Status* < 3. Même si la présence de la mutation EGFR n'était pas un facteur pronostique positif selon l'analyse statistique bi- et multivariée, la survie sans progression et la survie globale de ce groupe était significativement plus longue que pour le groupe non-muté ou muté KRAS. Les limites les plus importantes de ce travail sont le caractère rétrospectif, le faible effectif (114 patients), l'absence de certaines addictions oncogéniques plus rares (ROS1, HER2) dans la population étudiée ainsi que la faible prévalence des consultations professionnelles qui n'étaient réalisées que dans 25 % des cas, rendant difficile l'analyse de l'impact de l'exposition professionnelle sur le pronostic.

Tableau 1A. Analyse comparative des données KRAS versus EGFR

	Total (N = 45)		KRAS (N = 30)		EGFR (N = 15)		
	N	%/moy ± ET	N	%/moy ± ET	N	%/moy ± ET	p
Age au diagnostic	45	62,9 ± 11,0	30	61,3 ± 10,4	15	66,1 ± 11,8	0,1802
Sexe du patient							0,0154
Homme	29	64,4	23	76,7	6	40,0	
Femme	16	35,6	7	23,3	9	60	
Score OMS							0,0951
0	4	8,9	4	13,3	0	0,0	
1	22	48,9	11	36,7	11	73,3	
2	17	37,8	13	43,3	4	26,7	
3	2	4,4	2	6,7	0	0,0	
Statut tabagique							**< 0,0001**
Non fumeur	10	22,2	1	3,3	9	60,0	
Ancien fumeur	20	44,4	16	53,3	4	26,7	
Fumeur actif	15	33,3	13	43,3	2	13,3	
Consommation tabagique (PA)	37	27,6 ± 25	23	37,2 ± 23,2	14	11,8 ± 20	**0,0028**
Nombre de ligne de traitement (quantitatif)	44	1,7 ± 1,3	30	1,7 ± 1,7	14	1,7 ± 1,1	0,5790
1ère ligne de traitement							**< 0,0001**
Absence de traitement	9	20,0	8	26,7	1	6,7	
Chimiothérapie	23	51,1	22	73,3	1	6,7	
Thérapie ciblée	13	28,9	0	0,0	13	86,7	
Délai de suivi global en mois	45	15,6 ± 16,8	30	13,4 ± 17,9	15	20,0 ± 14,0	**0,0192**
Délai de suivi sans progression en mois	45	9,1 ± 10,9	30	6,2 ± 7,0	15	15,1 ± 14,6	**0,0040**

N = nombre. moy = moyenne. ET = écart type. PA = paquets-années

Tableau 2A. Analyse comparative des données KRAS versus non mutés

	Total (N = 90)		KRAS (N = 30)		NON MUTÉS (N = 60)		
	N	%/moy ± ET	N	%/moy ± ET	N	%/moy ± ET	p
Age au diagnostic	90	60,4 ± 10,4	30	61,3 ± 10,4	60	60 ± 10,5	0,6448
Sexe du patient							1,0000
Homme	69	76,7	23	76,7	46	76,7	
Femme	21	23,3	7	23,3	14	23,3	
Score OMS							0,8242
0	14	15,6	4	13,3	10	16,7	
1	34	37,8	11	36,7	23	38,3	
2	32	35,6	13	43,3	19	31,7	
> 2	10	11,1	2	6,7	6	13,4	
Statut tabagique							0,4868
Non fumeur	7	7,8	1	3,3	6	10,0	
Ancien fumeur	41	45,6	16	53,3	35	41,7	
Fumeur actif	42	46,7	13	43,3	29	48,3	
Consommation tabagique (PA)	78	35,1 ± 22,5	23	37,2 ± 23,2	55	34,2 ± 22,4	0,6751
Nombre de ligne de traitement (quantitatif)	90	1,8 ± 1,8	30	1,7 ± 1,7	60	1,8 ± 1,8	0,7930
1ère ligne de traitement							0,9112
Absence de traitement	25	27,8	8	26,7	17	28,3	
Chimiothérapie	63	70	22	73,3	41	68,3	
Thérapie ciblée	2	22,2	0	0,0	2	3,3	
Délai de suivi global en mois	90	11,6 ± 14,2	30	13,4 ± 17,9	60	10,7 ± 12,0	0,9762
Délai de suivi sans progression en mois	90	5,6 ± 5,5	30	6,2 ± 7,0	60	5,4 ± 4,7	0,9592

N = nombre. moy = moyenne. ET = écart type. PA = paquets-années

Tableau 3A. Analyse comparative des données EGFR versus non mutés

	Total (N = 75)		NON MUTÉS (N = 60)		EGFR (N = 15)		
	N	%/moy ± ET	N	%/moy ± ET	N	%/moy ± ET	p
Age au diagnostic	75	61,2 ± 11,0	60	60 ± 10,5	15	66,1 ± 11,8	0,0714
Sexe du patient							**0,0059**
Homme	52	69,3	46	76,7	6	40,0	
Femme	23	30,7	14	23,3	9	60	
Score OMS							0,1061
0	10	13,3	10	16,7	0	0,0	
1	34	45,3	23	38,3	11	73,3	
2	23	30,7	19	31,7	4	26,7	
> 2	8	10,6	8	13,4	0	0,0	
Statut tabagique							**< 0,0001**
Non-fumeur	15	20,0	6	10,0	9	60,0	
Ancien fumeur	29	38,7	25	41,7	4	26,7	
Fumeur actif	31	41,3	29	48,3	2	13,3	
Consommation tabagique (PA)	69	29,7 ± 23,6	55	34,2 ± 22,4	14	11,8 ± 20	**0,0028**
Nombre de ligne de traitement (quantitatif)	74	1,8 ± 1,7	60	1,8 ± 1,8	14	1,7 ± 1,1	0,7566
1ère ligne de traitement							**< 0,0001**
Absence de traitement	18	24,3	17	28,3	1	6,7	
Chimiothérapie	42	56,0	41	68,3	1	6,7	
Thérapie ciblée	15	20,0	2	3,3	13	86,7	
Délai de suivi global en mois	75	12,6 ± 12,9	60	10,7 ± 12,0	15	20 ± 14,0	**0,0056**
Délai de suivi sans progression en mois	75	7,3 ± 8,5	60	5,4 ± 4,7	15	15,1 ± 14,6	**0,0014**

N = nombre. moy = moyenne. ET = écart type. PA = paquets-années

Tableau 4A : Analyse comparative du tropisme métastatique EGFR versus non mutés

	Total (N = 75)		NON MUTÉS (N = 60)		EGFR (N = 15)		
	N	%	N	%	N	%	p
Métastases pleuro-pulmonaires et/ou péricardiques							**0,0356**
Absence	43	57,3	38	63,3	5	33,3	
Présence	32	42,7	22	36,7	10	66,7	
Métastases osseuses							0,2472
Absence	40	53,3	34	56,7	6	40	
Présence	35	46,7	26	43,3	9	60	
Métastases hépatique							1,0000
Absence	61	81,3	49	81,7	12	80,0	
Présence	14	18,7	11	18,3	3	20,0	
Métastases surrénaliennes							0,5139
Absence	55	73,3	45	75	10	66,7	
Présence	20	26,7	15	25	5	33,3	
Métastases cérébrales							0,2966
Absence	41	54,7	31	51,7	10	66,7	
Présence	34	45,3	29	48,3	5	33,3	
Métastases autres							0,2886
Absence	59	78,7	49	81,7	10	66,7	
Présence	16	21,3	11	18,3	5	33,3	

Tableau 5A : Facteurs pronostiques de survie globale en population générale

	Nombre	Décès (n - %)	Hazard Ratio ***Régression bi-variée***	IC 95% (inf-sup)	p	Hazard Ratio ***Régression multi-variée***	IC 95% (inf-sup)	p
Statut mutationnel					0,2674			
Non muté	60	60 - 100 %	1					
KRAS	30	29 - 96,7 %	0,84	0,54 - 1,32	0,5772			
EGFR	15	15 - 100 %	0,55	0,31 - 0,98	**0,0428**			
ALK	2	2 - 100 %	0,5	0,12 - 2,07	0,3392			
BRAF	4	4 - 100 %	1,22	0,44 - 3,38	0,7018			
Âge au diagnostic	111	110 - 99,1 %	0,99	0,98 - 1,01	0,5374			
Sexe du patient					0,6370			
Homme	79	78 - 98,7 %	1					
Femme	32	32 - 100 %	0,90	0,60 - 1,37				
Statut tabagique					0,4080			
Non Fumeur	18	18 - 100 %	1					
Ancien fumeur	47	47 - 100 %	1,28	0,74 - 2,21				
Fumeur actif	46	45 - 97,8 %	1,46	0,84 - 2,54				
OMS					**0,0092**			**0,0092**
1-2	85	84 - 98,8 %	1			1		
3-4	10	10 - 100 %	2,45	1,25 - 4,81		2,45	1,25 - 4,81	
Consultation en Pathologie professionnelle					0,1123			

Non	82	82 - 100 %	1					
Oui	29	28 - 96,6 %	0,71	0,46 - 1,09				
Métastases pleuro-pulmonaires et/ou péricardiques					0,3115			
Absence	63	62 - 98,4	1					
Présence	48	48 - 100	1,22	0,83 - 1,79				
Métastases osseuses					0,6638			
Absence	59	59 - 100	1					
Présence	52	51 - 98,1	0,92	0,62 - 1,35				
Métastases hépatiques					0,0661			
Absence	92	91 - 98,9 %	1					
Présence	19	19 - 100 %	1,60	0,97 - 2,65				
Métastases surrénaliennes					0,0731			
Absence	78	77 - 98,7 %	1					
Présence	33	33 - 100 %	1,46	0,97 - 2,21				
Métastases cérébrales					0,2728			
Absence	66	65 - 98,5 %	1					
Présence	45	45 - 100 %	1,24	0,84 - 1,83				
Métastases autres					0,4178			
Absence	87	86 - 98,9 %	1					
Présence	24	24 - 100 %	1,21	0,7 - 1,91				

n = nombre. IC =intervalle de confiance. inf = limite inférieure, sup = limite supérieure

Références

[1] Calvayrac O, Pradines A, Pons E, Mazières J, Guibert N. Molecular biomarkers for lung adenocarcinoma. Eur Respir J. avr 2017;49(4):1601734.

[2] Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai C-M, Khoa MT, et al. A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). Journal of Thoracic Oncology. févr 2014;9(2):154-62.

[3] Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. Journal of Thoracic Oncology. nov 2011;6(11):1955-9.

[4] Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). The Lancet. avr 2016;387(10026):1415-26.

[5] Aisner DL, Sholl LM, Berry LD, Rossi MR, Chen H, Fujimoto J, et al. The Impact of Smoking and TP53 Mutations in Lung Adenocarcinoma Patients with Targetable Mutations—The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC2). Clin Cancer Res. 1 mars 2018;24(5):1038-47.

[6] Guibert N, Ilie M, Long E, Hofman V, Bouhlel L, Brest P, et al. KRAS Mutations in Lung Adenocarcinoma: Molecular and Epidemiological Characteristics, Methods for Detection, and Therapeutic Strategy Perspectives. CMM. 10 juill 2015;15(5):418-32.

[7] Khambata-Ford S, Harbison CT, Hart LL, Awad M, Xu L-A, Horak CE, et al. Analysis of Potential Predictive Markers of Cetuximab Benefit in BMS099, a Phase III Study of Cetuximab and First-Line Taxane/Carboplatin in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. JCO. 20 févr 2010;28(6):918-27.

[8] Andler R, Guignard R, Spilka S, Le Nézet O, Pasquereau A, Richard J-B, et al. Consommation de tabac et usage de cigarette électronique en France. Revue des Maladies Respiratoires. juin 2018;35(6):673-85.

[9] Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, et al. Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon. Revue des Maladies Respiratoires 2005;22:587–94. https://doi.org/10.1016/S0761-8425(05)85611-6.

[10] Velten M, Marrer E, Debreuve-Theresette A, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux É. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Grand Est. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 173 p.

[11] Bae NC, Chae MH, Lee MH, Kim KM, Lee EB, Kim CH, et al. EGFR, ERBB2, and KRAS mutations in Korean non-small cell lung cancer patients. Cancer Genetics and Cytogenetics. mars 2007;173(2):107-13.

[12] Gao B, Sun Y, Zhang J, Ren Y, Fang R, Han X, et al. Spectrum of LKB1, EGFR, and KRAS Mutations in Chinese Lung Adenocarcinomas. Journal of Thoracic Oncology. août 2010;5(8):1130-5.

[13] Smits AJJ, Kummer JA, Hinrichs JWJ, Herder GJM, Scheidel-Jacobse KC, Jiwa NM, et al. EGFR and KRAS mutations in lung carcinomas in the Dutch population: increased EGFR mutation frequency in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. Cell Oncol. juin 2012;35(3):189-96.

[14] Sardinian Lung Cancer (SLC) Study Group, Colombino M, Paliogiannis P, Cossu A, Santeufemia DA, Sini MC, et al. EGFR, KRAS, BRAF, ALK, and cMET genetic alterations in 1440 Sardinian patients with lung adenocarcinoma. BMC Pulm Med. déc 2019;19(1):209.

[15] Delva F, Brochard P, Pairon J-C. Les facteurs de risque professionnels des cancers bronchopulmonaires. Quelle surveillance médicale après exposition à des cancérogènes pulmonaires professionnels ? Revue des Maladies Respiratoires Actualités. sept 2017;9(2):94-9.

[16] Sridhar S, Paz-Ares L, Liu H, Shen K, Morehouse C, Rizvi N, et al. Prognostic Significance of Liver Metastasis in Durvalumab-Treated Lung Cancer Patients. Clin Lung Cancer. nov 2019;20(6):e601-8.

[17] Landi L, D'Incà F, Gelibter A, Chiari R, Grossi F, Delmonte A, et al. Bone metastases and immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. j immunotherapy cancer. déc 2019;7(1):316.

[18] Chen Y, Wang S, Zhang B, Zhao Y, Zhang L, Hu M, et al. Clinical Factors Affecting the Response to Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with An Acquired Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation: A Long-Term Survival Analysis. Targ Oncol. juin 2020;15(3):337-45.

[19] Dormieux A, Mezquita L, Cournede PH, Remon J, Tazdait M, Lacroix L, et al. Association of metastatic pattern and molecular status in stage IV non-small cell lung cancer adenocarcinoma. Eur Radiol [Internet]. 23 avr 2020 [cité 1 mai 2020]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00330-020-06784-y

[20] Kuijpers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL, Dingemans A-MC, van Lindert ASR, van den Heuvel MM, et al. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. Lung Cancer. juill 2018;121:76-81.

[21] Wu S-G, Gow C-H, Yu C-J, Chang Y-L, Yang C-H, Hsu Y-C, et al. Frequent epidermal growth factor receptor gene mutations in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. European Respiratory Journal. 14 mai 2008;32(4):924-30.

[22] Hu M, Zhang B, Xu J, Wang S, Zhao Y, Zhang L, et al. Clinical Outcomes of Different Generations of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced Lung Adenosquamous Carcinoma. Mol Diagn Ther. déc 2019;23(6):773-9

[23] Bergqvist M, Christensen HN, Wiklund F, Bergström S. Real world utilization of EGFR TKIs and prognostic factors for survival in NSCLC during 2010–2016 in Sweden: A nationwide observational study. Int J Cancer. mai 2020;146(9):2510-7.

[24] Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med. 3 sept 2009;361(10):947-57.

[25] Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, Bower M, Tiberi M, Morgese F, et al. Pre-treatment systemic immune-inflammation represents a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer. Ann Transl Med. oct 2019;7(20):572-572.

[26] Joobeur S, Ben Saad A, Migaou A, Fahem N, Mhamed SC, Rouatbi N. Survie et facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules chez le sujet jeune au centre tunisien. Pan Afr Med J [Internet]. 2020 [cité 19 août 2020];35

[27] Molinier O, Goupil F, Debieuvre D, Auliac J-B, Jeandeau S, Lacroix S, et al. Five-year survival and prognostic factors according to histology in 6101 non-small-cell lung cancer patients. Respiratory Medicine and Research. mars 2020;77:46-54.

[28] Villaruz LC, Socinski MA, Cunningham DE, Chiosea SI, Burns TF, Siegfried JM, et al. The prognostic and predictive value of *KRAS* oncogene substitutions in lung adenocarcinoma: *KRAS* Mutations in Lung Adenocarcinoma. Cancer. 15 juin 2013;119(12):2268-74.

[29] Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. Br J Cancer. janv 2005;92(1):131-9.

[30] Ihle NT, Byers LA, Kim ES, Saintigny P, Lee JJ, Blumenschein GR, et al. Effect of KRAS Oncogene Substitutions on Protein Behavior: Implications for Signaling and Clinical Outcome. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 8 févr 2012;104(3):228-39.

[31] Cserepes M, Ostoros G, Lohinai Z, Raso E, Barbai T, Timar J, et al. Subtype-specific KRAS mutations in advanced lung adenocarcinoma: A retrospective study of patients treated with platinum-based chemotherapy. European Journal of Cancer. juill 2014;50(10):1819-28.

[32] Karlsson A, Brunnström H, Lindquist KE, Jirström K, Jönsson M, Rosengren F, et al. Mutational and gene fusion analyses of primary large cell and large cell neuroendocrine lung

cancer. Oncotarget [Internet]. 8 sept 2015 [cité 8 mai 2020];6(26). Disponible sur: http://www.oncotarget.com/fulltext/4314

[33] Terra SB, Jang JS, Bi L, Kipp BR, Jen J, Yi ES, et al. Molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma: analysis of 33 cases. Mod Pathol. août 2016;29(8):824-31.

[34] Forest F, Yvorel V, Karpathiou G, Stachowicz M-L, Vergnon J-M, Fournel P, et al. Histomolecular profiling of pleomorphic, spindle cell, and giant cell carcinoma of the lung for targeted therapies. Human Pathology. mars 2016;49:99-106.

[35] Lou G, Yu X, Song Z. Molecular Profiling and Survival of Completely Resected Primary Pulmonary Neuroendocrine Carcinoma. Clinical Lung Cancer. mai 2017;18(3):e197-201.

Conclusion et perspectives

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence dans la répartition des addictions oncogéniques chez les patients atteints d'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique au CHRU de Nancy. Les caractéristiques socio-économiques de la région Grand-Est, avec un tabagisme quotidien plus important que la moyenne nationale et une possible prédominance des expositions professionnelles (région historiquement industrielle), ne semblent pas avoir d'impact sur la répartition des addictions oncogénique sous réserve du faible effectif de notre population et de l'enquête professionnelle qui n'était réalisée que pour un quart des patients inclus. Il serait intéressant de vérifier ces résultats avec une étude plus large, multi-centrique, intéressant la globalité de notre région. Par ailleurs, l'amélioration de nos pratiques concernant les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire doit pousser à la réalisation de consultations systématiques dans le service des Pathologies professionnelles.

La survie globale et sans progression étaient plus courtes dans notre travail comparativement aux chiffres obtenus au niveau national, pouvant expliquer partiellement la surmortalité par cancer broncho-pulmonaire enregistrée dans cette région en 2016. Il n'existait pas de différence significative en terme de survie globale et sans progression entre les patients ayant une addiction oncogénique par rapport à ceux qui n'en présentaient pas. Néanmoins, la survie globale et sans progression était significativement plus élevées chez les patients mutés EGFR, en majorité traités par ITK en 1ère ligne. Les sujets mutés EGFR semblaient se démarquer par un tropisme privilégié des métastases pour la région thoracique (plèvre, poumon, et péricarde), confirmant la nécessité d'une recherche de mutation EGFR sur tout prélèvement pleural en cas de suspicion de CBNPC, lorsque le tableau clinique paraît compatible. Une connaissance approfondie des caractéristiques cliniques, et notamment des tropismes métastatiques, devrait permettre d'optimiser le screening des altérations moléculaires dans les CBNPC avancés.

L’arrivée de l’immunothérapie comme nouvelle arme thérapeutique dans le CBNPC métastatique, ainsi que le développement de nouvelles thérapies ciblées permettront, à l’avenir, d’améliorer encore le pronostic de cette maladie néoplasique de stade avancé.

Références Thèse

[1] Ribassin-Majed L, Le Teuff G, Hill C. La fréquence des cancers en 2016 et leur évolution. Bulletin du Cancer. janv 2017;104(1):20-9.

[2] Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. Annals of Oncology. mai 2017;28(5):1117-23.

[3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians. mars 2015;65(2):87-108.

[4] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

[5] Dantony Z, Bossard N, Roche L, Remontet L, Grosclaude P, Woronoff S, Jéhannin-Ligier K, et al. Survie nette conditionnelle chez les personnes atteintes de cancer en France Métropolitaine. Etude réalisée à partir des données du réseau français des registres des cancers (FRANCIM). 2019

[6] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. nov 2018;68(6):394-424.

[7] Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? Annals of Oncology. avr 2015;26(4):779-86.

[8] Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? Cancer Causes Control. janv 2011;22(1):13-22.

[9] Velten M, Marrer E, Debreuve-Theresette A, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux É. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Grand Est. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 173 p.

[10] Doll R, Hill AB. Lung Cancer and Other Causes of Death in Relation to Smoking. BMJ. 10 nov 1956;2(5001):1071-81.

[11] Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 26 juin 2004;328(7455):1519.

[12] International Agency for Research on Cancer, ed. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 83, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking: This

Publication Represents the Views and Expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Which Met in Lyon, 11 - 18 June 2002. Lyon: IARC, 2004.

[13] Trédaniel J, Savinelli F, Vignot S, Bousquet G, Maignan CL. Conséquences du tabagisme passif chez l'adulte. 2019;7.

[14] Urban T, Hureaux J. Cannabis et poumon. Ce que l'on sait et tout ce que l'on ne sait pas. Revue de Pneumologie Clinique. déc 2017;73(6):283-9.

[15] Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. Cancer Causes Control. oct 2013;24(10):1811-20.

[16] Special Eurobarometer 458 : Attitudes of Europeans towards tobacco and electronics cigarettes

[17] Dupont P, Aubin H-J. Exposition des vapoteurs au formaldéhyde et à l'acroléine : revue systématique. Revue des Maladies Respiratoires. sept 2019;36(7):752-800.

[18] Delva F, Brochard P, Pairon J-C. Les facteurs de risque professionnels des cancers bronchopulmonaires Quelle surveillance médicale après exposition à des cancérogènes pulmonaires professionnels ? Revue des Maladies Respiratoires Actualités. sept 2017;9(2):94-9.

[19] Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. Am J Public Health. juill 1999;89(7):1009-17.

[20] Zhao Y, Wang S, Aunan K, Martin Seip H, Hao J. Air pollution and lung cancer risks in China—a meta-analysis. Science of The Total Environment. août 2006;366(2-3):500-13.

[21] Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, et al. Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon. Revue des Maladies Respiratoires 2005;22:587–94. https://doi.org/10.1016/S0761-8425(05)85611-6.

[22] Pelosof L, Ahn C, Gao A, Horn L, Madrigales A, Cox J, et al. Proportion of Never-Smoker Non–Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions. JNCI J Natl Cancer Inst 2017;109:djw295. https://doi.org/10.1093/jnci/djw295.

[23] Page BJ, Bowman RV, Yang IA, Fong KM. RE: Proportion of Never-Smoker Non–Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2018;110:432–432. https://doi.org/10.1093/jnci/djx216.

[24] Subramanian J, Govindan R. Lung Cancer in Never Smokers: A Review. JCO 2007;25:561–70. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8015.

[25] Dias M, Linhas R, Campainha S, Conde S, Barroso A. Lung cancer in never-smokers – what are the differences? Acta Oncologica 2017;56:931–5. https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1287944.

[26] Couraud S, Souquet P-J, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. Eur Respir J 2015;45:1403–14. https://doi.org/10.1183/09031936.00097214.

[27] Smolle E, Pichler M. Non-Smoking-Associated Lung Cancer: A distinct Entity in Terms of Tumor Biology, Patient Characteristics and Impact of Hereditary Cancer Predisposition. Cancers. 10 févr 2019;11(2):204.

[28] Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2020;73.

[29] Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. Nat Rev Cancer. août 2012;12(8):553-63.

[30] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med. 20 mai 2004;350(21):2129-39.

[31] Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. 2004;304:5.

[32] Jänne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non–Small-Cell Lung Cancer: Implications for Treatment and Tumor Biology. JCO. 10 mai 2005;23(14):3227-34.

[33] Gainor JF, Varghese AM, Ou S-HI, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, et al. ALK Rearrangements Are Mutually Exclusive with Mutations in EGFR or KRAS: An Analysis of 1,683 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Cancer Research. 1 août 2013;19(15):4273-81.

[34] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. juill 2014;511(7511):543-50.

[35] Baldacci S, Mascaux C, Cortot A. Oncogenèse pulmonaire: comprendre les addictions oncogéniques et les résistances. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. oct 2019;11(3):184-92.

[36] Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). The Lancet. avr 2016;387(10026):1415-26.

[37] Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai C-M, Khoa MT, et al. A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). Journal of Thoracic Oncology. févr 2014;9(2):154-62.

[38] Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. Journal of Thoracic Oncology. nov 2011;6(11):1955-9.

[39] Guibert N, Ilie M, Léna H, Didier A, Hofman P, Mazieres J. KRAS et adénocarcinome bronchique. Entre déceptions et espoirs. Revue des Maladies Respiratoires. févr 2016;33(2):156-64.

[40] Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale DA, et al. Frequency and Distinctive Spectrum of KRAS Mutations in Never Smokers with Lung Adenocarcinoma. Clinical Cancer Research. 15 sept 2008;14(18):5731-4.

[41] Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. Br J Cancer. janv 2005;92(1):131-9.

[42] Villaruz LC, Socinski MA, Cunningham DE, Chiosea SI, Burns TF, Siegfried JM, et al. The prognostic and predictive value of *KRAS* oncogene substitutions in lung adenocarcinoma: *KRAS* Mutations in Lung Adenocarcinoma. Cancer. 15 juin 2013;119(12):2268-74.

[43] Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T. Prognostic Implication of EGFR, KRAS, and TP53 Gene Mutations in a Large Cohort of Japanese Patients with Surgically Treated Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology. janv 2009;4(1):22-9.

[44] Bauml J, Mick R, Zhang Y, Watt CD, Vachani A, Aggarwal C, et al. Frequency of EGFR and KRAS mutations in patients with non small cell lung cancer by racial background: Do disparities exist? Lung Cancer. sept 2013;81(3):347-53.

[45] Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). Annals of Oncology. sept 2013;24(9):2371-6.

[46] Wallasch C, Weiss FU, Niederfellner G, Jallal B, Issing W, Ullrich A. Heregulin-dependent regulation of HER2/neu oncogenic signaling by heterodimerization with HER3. The EMBO Journal. sept 1995;14(17):4267-75.

[47] Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. Annals of Oncology. 2001;12:S3-8.

[48] Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, Xiang B, Wu FY, Yang S, et al. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Cancer Cell. juill 2006;10(1):25-38.

[49] Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature. 1 sept 2004;431(7008):525-6.

[50] Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, et al. Somatic Mutations of the HER2 Kinase Domain in Lung Adenocarcinomas. Cancer Res. 2005;6.

[51] Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kosaka T, Endoh H, Sekido Y, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. Lung Cancer. oct 2011;74(1):139-44.

[52] Schiering N, Knapp S, Marconi M, Flocco MM, Cui J, Perego R, et al. Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the hepatocyte growth factor receptor c-Met and its complex with the microbial alkaloid K-252a. Proceedings of the National Academy of Sciences. 28 oct 2003;100(22):12654-9.

[53] Furlan A, Kherrouche Z, Montagne R, Copin M-C, Tulasne D. Thirty Years of Research on Met Receptor to Move a Biomarker from Bench to Bedside. Cancer Research. 1 déc 2014;74(23):6737-44.

[54] Ponzetto C, Bardelli A, Zhen Z, Maina F, dalla Zonca P, Giordano S, et al. A multifunctional docking site mediates signaling and transformation by the hepatocyte growth factor/scatter factor receptor family. Cell. avr 1994;77(2):261-71.

[55] Schmidt C, Bladt F, Goedecke S, Brinkmann V, Zschiesche W, Sharpe M, et al. Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. Nature. 1 févr 1995;373(6516):699-702.

[56] Borowiak M, Garratt AN, Wustefeld T, Strehle M, Trautwein C, Birchmeier C. Met provides essential signals for liver regeneration. Proceedings of the National Academy of Sciences. 20 juill 2004;101(29):10608-13.

[57] Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, Stradal T, Munz B, Werner S, et al. c-Met is essential for wound healing in the skin. Journal of Cell Biology. 9 avr 2007;177(1):151-62.

[58] Baldacci S, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Dansin E, Furlan A, et al. Les mutations des sites d'épissage de l'exon 14 de MET. Une nouvelle opportunité thérapeutique dans le cancer du poumon. Revue des Maladies Respiratoires. oct 2018;35(8):796-812.

[59] Schrock AB, Frampton GM, Suh J, Chalmers ZR, Rosenzweig M, Erlich RL, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. Journal of Thoracic Oncology. sept 2016;11(9):1493-502

[60] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. juin 2002;417(6892):949-54.

[61] De Percin S, Planchard D. CBNPC et autres cibles thérapeutiques (BRAF, HER2, MET, RET, NTRK...). Revue des Maladies Respiratoires Actualités. oct 2018;10(3):446-53.

[62] Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, Pathologic, and Biologic Features Associated with BRAF Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Cancer Research. 15 août 2013;19(16):4532-40.

[63] Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring *BRAF* Mutations. JCO. 10 sept 2011;29(26):3574-9.

[64] Benguigui A, Tillon-Strozyk J, Piton N, Lamy A, Bota S, Salaun M, et al. Étude descriptive de patients atteints d'adénocarcinome bronchique muté BRAFV600E. Revue des Maladies Respiratoires. janv 2017;34:A199.

[65] Auliac JB, Bayle S, Vergnenegre A, Le Caer H, Falchero L, Gervais R, et al. Patients with non-small-cell lung cancer harbouring a BRAF mutation: a multicentre study exploring clinical characteristics, management, and outcomes in a real-life setting: EXPLORE GFPC 02-14. Current Oncology [Internet]. 2 nov 2018 [cité 17 mars 2019];25(5). Disponible sur: http://current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/3945

[66] Beau-Faller M, Reita D, Lindner V, Legrain M, Schneider A, Guerin E, et al. Les addictions oncogéniques : du diagnostic au suivi. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. oct 2018;10(3):358-68.

[67] Beau-Faller M, Blons H, Domerg C, Gajda D, Richard N, Escande F, et al. A Multicenter Blinded Study Evaluating EGFR and KRAS Mutation Testing Methods in the Clinical Non–Small Cell Lung Cancer Setting—IFCT/ERMETIC2 Project Part 1. The Journal of Molecular Diagnostics. janv 2014;16(1):45-55.

[68] Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature. août 2007;448(7153):561-6.

[69] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Who Harbor *EML4-ALK*. JCO. 10 sept 2009;27(26):4247-53.

[70] Roskoski R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers. Pharmacological Research. mars 2017;117:343-56.

[71] Hofman P. ALK Status Assessment with Liquid Biopsies of Lung Cancer Patients. Cancers. 12 août 2017;9(12):106.

[72] Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROSI gene in human glioblastoma cells. Medical Sciences. :5.

[73] Charest A, Wilker EW, McLaughlin ME, Lane K, Gowda R, Coven S, et al. ROS Fusion Tyrosine Kinase Activates a SH2 Domain–Containing Phosphatase-2/Phosphatidylinositol 3-Kinase/Mammalian Target of Rapamycin Signaling Axis to Form Glioblastoma in Mice. Cancer Res. 1 août 2006;66(15):7473-81.

[74] Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med. mars 2012;18(3):378-81.

[75] Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and Targeting *ROS1* Gene Fusions in Non–Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 1 sept 2012;18(17):4570-9.

[76] Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou S-H, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. *ROS1* Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. JCO. 10 mars 2012;30(8):863-70.

[77] Tiotiu A, Billon Y, Vaillant P, Menard O, Hofman P, Mascaux C. Stratégies thérapeutiques dans le cancer bronchique non à petites cellules ALK positif de stade IV. Revue des Maladies Respiratoires. déc 2019;36(10):1107-16.

[78] Sunami K, Furuta K, Tsuta K, Sasada S, Izumo T, Nakaoku T, et al. Multiplex Diagnosis of Oncogenic Fusion and MET Exon Skipping by Molecular Counting Using Formalin-Fixed

Paraffin Embedded Lung Adenocarcinoma Tissues. Journal of Thoracic Oncology. févr 2016;11(2):203-12.

[79] Zhu Y, Zhou Y, Wang W, Xu C, Zhuang W, Du K, et al. *CEP72-ROS1* : A novel *ROS1* oncogenic fusion variant in lung adenocarcinoma identified by next-generation sequencing: *CEP72-ROS1* in ADC identified by NGS. Thorac Cancer. mai 2018;9(5):652-5.

[80] Duncavage EJ, Abel HJ, Szankasi P, Kelley TW, Pfeifer JD. Targeted next generation sequencing of clinically significant gene mutations and translocations in leukemia. Mod Pathol. juin 2012;25(6):795-804.

[81] Shepherd FA, Hirsh V, Smylie M, Findlay B, Santabárbara P. Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine. 2005;10.

[82] Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med. 3 sept 2009;361(10):947-57.

[83] Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang 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. The Lancet Oncology. août 2011;12(8):735-42.

[84] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. mars 2012;13(3):239-46.

[85] Tan C-S, Gilligan D, Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer. The Lancet Oncology. sept 2015;16(9):e447-59.

[86] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 11 janv 2018;378(2):113-25.

[87] Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Annals of Oncology. août 2019;30(8):1321-8.

[88] Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine. mai 2019;7(5):387-401.

[89] Kim D, Ahn M, Yang P, Liu X, De Pas T, Crinò L, et al. Updated Results of a Global Phase II Study with Crizotinib in Advanced Alk-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Annals of Oncology. sept 2012;23:ix402.

[90] Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK* -Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 20 juin 2013;368(25):2385-94.

[91] Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 4 déc 2014;371(23):2167-77.

[92] Wu J, Savooji J, Liu D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. J Hematol Oncol. déc 2016;9(1):19.

[93] Awad DMM. ALK Inhibitors in Non–Small Cell Lung Cancer: Crizotinib and Beyond. 2014;22.

[94] Duruisseaux M, Descourt R, Moro-Sibilot D. Les patients ALK et ROS1: quelle séquence ? Revue des Maladies Respiratoires Actualités. oct 2019;11(3):380-91.

[95] Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in *ROS1* -Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 20 nov 2014;371(21):1963-71.

[96] Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, Kim D-W, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Annals of Oncology. juill 2019;30(7):1121-6.

[97] Mazieres J, Cropet C, Montané L, Barlesi F, Souquet PJ, Quantin X, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAF(V600) and BRAF(nonV600) mutations. Ann Oncol. févr 2020;31(2):289-94.

[98] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. oct 2017;18(10):1307-16.

[99] Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, Bluthgen M-V, Besse B, Smit EF, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer Results from the European EURAF Cohort. Journal of Thoracic Oncology. oct 2015;10(10):1451-7.

[100] De Percin S, Planchard D. CBNPC et autres cibles thérapeutiques (BRAF, HER2, MET, RET, NTRK...). Revue des Maladies Respiratoires Actualités. oct 2018;10(3):446-53.

[101] De Grève J, Moran T, Graas M-P, Galdermans D, Vuylsteke P, Canon J-L, et al. Phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in demographically and genotypically defined lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 1 avr 2015;88(1):63-9.

[102] Gatzemeier U, Groth G, Butts C, Van Zandwijk N, Shepherd F, Ardizzoni A, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine–cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology. janv 2004;15(1):19-27.

[103] Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With *HER2* -Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. JCO. 20 août 2018;36(24):2532-7.

[104] Nygaard AD, Garm Spindler K-L, Pallisgaard N, Andersen RF, Jakobsen A. The prognostic value of KRAS mutated plasma DNA in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. mars 2013;79(3):312-7.

[105] Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, Jänne PA, Pignon J-P, Graziano S, et al. Pooled Analysis of the Prognostic and Predictive Effects of *KRAS* Mutation Status and *KRAS* Mutation Subtype in Early-Stage Resected Non–Small-Cell Lung Cancer in Four Trials of Adjuvant Chemotherapy. JCO. 10 juin 2013;31(17):2173-81.

[106] Shepherd FA, Bourredjem A, Brambilla E, Domerg C, Douillard J-Y, Filipits M, et al. Prognostic and predictive effects of KRAS mutation subtype in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC): A LACE-bio study. JCO. 20 mai 2012;30(15_suppl):7007-7007.

[107] Tomasini P, Walia P, Labbe C, Jao K, Leighl NB. Targeting the KRAS Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer. The Oncologist. déc 2016;21(12):1450-60.

[108] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 22 oct 2015;373(17):1627-39.

[109] Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. The Lancet. avr 2016;387(10027):1540-50.

[110] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non–small cell lung cancer. Science. 3 avr 2015;348(6230):124-8.

[111] Mhanna L, Mazières J. Addictions oncogéniques et immunothérapie : quelle séquence? Revue des Maladies Respiratoires Actualités. oct 2019;11(4):S476-83.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Introduction : La récente découverte des addictions oncogéniques a radicalement modifié la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire avancé via le développement des thérapies ciblées par inhibiteurs de tyrosine kinase. Notre étude avait pour objectifs l'estimation de la répartition des principales addictions oncogéniques et l'étude de leur impact pronostique chez les patients suivis au CHRU de Nancy pour un adénocarcinome broncho-pulmonaire d'emblée métastatique.

Méthodes : Une analyse rétrospective incluant 114 patients qui présentaient un adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique diagnostiqué au CHRU de Nancy entre 2012 est 2014 a été réalisée afin d'étudier la survie à 5 ans.

Résultats : La répartition des addictions oncogéniques dans notre population, comparable à celle obtenue sur le plan national, était la suivante : KRAS (27,2 %), puis EGFR (13,2 %), et enfin BRAF (4,4 %) et ALK (1,8 %). Le pronostic de l'adénocarcinome broncho-pulmonaire métastatique restait sombre avec une survie à 5 ans < 1 %. Le seul facteur pronostique positif identifié dans notre population était le score OMS *Performance Statut* < 2. Il existait des différences significatives en faveur des patients mutés EGFR comparativement aux non-mutés en terme de survie globale (HR = 0,5 ; IC 95% [0,3-0,98] ; p = 0,043) et de survie sans progression après une première ligne thérapeutique (HR = 0,3 ; IC 95% [0,1-0,6] ; p = 0,002). Il n'existait pas de différence en terme de survie globale et sans progression pour les autres mutations répertoriées (KRAS, BRAF et ALK).

Conclusion : La répartition des addictions oncogéniques dans l'adénocarcinome broncho-pulmonaire au CHRU de Nancy, comprenant une majorité de patients mutés KRAS, semble superposable aux données de la littérature pour les populations d'Europe Occidentale. La mutation EGFR semble conférer un avantage pronostique en grande partie expliqué par l'efficacité des thérapies ciblant cette altération moléculaire.

TITRE EN ANGLAIS : Distribution and pronostic impact of oncogenic drivers in advanced lung adenocarcinoma : a retrospective monocentric study in Nancy University Hospital Center

THÈSE : MÉDECINE, Spécialité PNEUMOLOGIE, ANNÉE 2020

MOTS CLÉS : addiction, oncogénique, adénocarcinome, métastatique, pronostic

INTITULÉ ET ADRESSE :

Université de Lorraine
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye, VANDOEUVRE LES NANCY 54505 Cedex