

Traitement des progressions tumorales dans le cancer du poumon muté EGFR : à propos d'une cohorte de patients métastatiques suivis à l'Institut Bergonié

Charlotte Domblides

▶ **To cite this version:**

Charlotte Domblides. Traitement des progressions tumorales dans le cancer du poumon muté EGFR : à propos d'une cohorte de patients métastatiques suivis à l'Institut Bergonié. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01245774

HAL Id: dumas-01245774

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245774

Submitted on 17 Dec 2015

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 Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015 Thèse n° 3151

Thèse en vue de l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le Vendredi 30 Octobre 2015 par
Charlotte DOMBLIDES
Née le 03 Février 1986 à Bordeaux (33)

Traitement des progressions tumorales dans le cancer du poumon muté EGFR : à propos d'une cohorte de patients métastatiques suivis à l'Institut Bergonié

DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur François CHOMY

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD……..Président du jury
Monsieur le Professeur Jacques CADRANEL……...Rapporteur
Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN…….Juge
Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE……...Juge
Monsieur le Docteur Rémi VEILLON……..Juge

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oncologie Médicale au CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vos connaissances et votre expérience sont pour nous une grande source d'estime. Vous savez trouver le temps, malgré vos obligations, pour chacun de vos internes mais aussi pour vos patients.
Je vous remercie particulièrement pour votre soutien inconditionnel et pour tous les bons conseils que vous m'avez prodigués tout au long de mon internat.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A notre Maître et Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur François CHOMY
Praticien Hospitalier
Service d'Oncologie Médicale de l'Institut Bergonié

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail.

Merci pour l'ensemble des précieux conseils qui m'ont permis de le mener à bien ainsi que pour ta disponibilité malgré ton emploi du temps surchargé.
Merci également d'avoir accompagné mes premiers pas dans cette riche et passionnante spécialité.

Trouve ici le témoignage de mon profond respect et de ma plus grande estime.

A nos Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur Jacques CADRANEL
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Chef du service de Pneumologie de l'hôpital Tenon (AP-HP)

Vous me faites l'honneur d'être membre du jury ainsi que mon rapporteur de thèse, malgré la distance.

Je vous remercie pour votre enseignement au cours de ce semestre à Paris, votre accueil, votre écoute ainsi que vos précieux conseils, votre disponibilité même après mon retour sur Bordeaux. J'ai tant appris pendant ces 6 mois, vous avez une équipe médicale et paramédicale formidables.
Je vous remercie également d'avoir fait le déplacement pour juger mon travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance ainsi que de mon plus profond respect.

A nos Maîtres et Juges,

Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Service de Pneumologie du CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

J'ai beaucoup appris en travaillant auprès de vous et de l'équipe de pneumologie pendant 6 mois. Ce semestre fut riche en enseignements, tant sur le plan professionnel qu'humain.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance ainsi que de mon plus profond respect.

A nos Maîtres et Juges,

Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE
Praticien Hospitalier
Chef du service de Radiothérapie du CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'être membre du jury.

Je n'ai pas encore eu l'occasion de travailler avec vous. J'ai par contre pu bénéficier à plusieurs reprises de votre expertise en radiothérapie et je vous en remercie. J'espère pouvoir collaborer avec vous et votre équipe dans un futur proche.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance ainsi que de mon plus profond respect.

A nos Maîtres et Juges,

Monsieur le Docteur Rémi VEILLON
Praticien Hospitalier
Service de Pneumologie du CHU de Bordeaux

Tu me fais l'honneur d'être membre du jury.

Tu as su me donner envie de rester sur Bordeaux après l'ECN, et tu m'as également transmis ta passion pour l'oncologie thoracique. J'espère pouvoir continuer ma collaboration avec toi dans les années qui viennent, et participer au projet que tu as initié.

Trouve ici le témoignage de ma très sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A tous les médecins qui ont contribué avec passion à ma formation, et en particulier :

Merci à l'équipe du service de Pneumologie du CHU de Bordeaux. J'ai apprécié ce semestre passé en votre compagnie. Merci d'avoir rendu la pneumologie moins obscure. Vous formez une équipe soudée malgré des moments difficiles.

Merci à l'équipe du 3ème étage de l'Institut Bergonié. Vous m'avez accueillie au tout début de mon internat. Vous m'avez appris à devenir médecin et je garde un souvenir impérissable de ce semestre passé en votre compagnie.

Merci à l'équipe du service d'Oncologie du CHU de Bordeaux. Le temps que j'ai passé à travailler avec vous a été très riche en enseignements médicaux, mais aussi humains. Vous savez vous rendre disponibles pour les patients mais aussi et surtout pour les internes.

Merci à l'équipe du 4ème étage de l'Institut Bergonié. Ce semestre a été très intense, mais très riche également. J'ai été particulièrement marquée par l'attention et la bienveillance que vous portez aux patients. Votre équipe est dynamique, et c'est ce qui est apprécié par les médecins mais aussi par les patients. Votre implication quotidienne est un modèle pour moi.

Merci à l'équipe du service de Pneumologie de l'hôpital TENON. J'ai beaucoup appris en travaillant avec vous. Ces 6 mois ont été trop courts. Vous formez une équipe dynamique, avec qui il est vraiment agréable de travailler.

Merci à l'équipe du service de Radiothérapie de l'Institut Bergonié. Merci de votre accueil, de m'avoir fait découvrir la radiothérapie. J'ai appris énormément pendant ce semestre, sur le plan technique bien sûr, mais aussi sur le plan médical et humain.

Merci à l'équipe du service de Biopathologie de l'Institut Bergonié. Merci de m'avoir fait découvrir votre domaine, qui restait jusqu'alors très mystérieux. Vous avez éclairé de nombreuses interrogations.

Et surtout merci à toutes les équipes paramédicales de ces différents services, qui prennent un grand soin des patients et nous apprennent souvent notre métier. Vous nous permettez de grandir dans un climat sécurisant afin de devenir des médecins à l'écoute des malades mais aussi des équipes soignantes.

A Frédéric et Delphine. Vous m'avez accueillie dans le laboratoire et vous m'avez appris tellement pendant cette année passée avec vous. J'ai beaucoup apprécié votre dynamisme, votre bonne humeur, ainsi que nos discussions (scientifiques, médicales et non médicales). J'espère avoir l'opportunité de poursuivre ma collaboration avec vous.

A l'ensemble de mes cointernes d'oncologie et de radiothérapie, à ceux de pneumologie et d'anapath avec lesquels j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler au quotidien.

A tout ceux que j'aurais oublié, mais qui pourtant comptent à mes yeux, car c'est grâce à vous tous que je suis devenue le médecin qui se présente aujourd'hui devant vous.

A ma famille,

A mes parents, Philippe et Nathalie,

Papa, merci d'avoir cru en moi, de m'avoir accompagnée pendant ce long parcours. Merci de m'avoir inculqué les valeurs essentielles qui m'ont permises de réussir, d'avoir su compter sur moi, et surtout d'avoir été là dans les moments gais comme dans les épreuves que nous avons surmontées.

Maman, j'aurais voulu que tu sois présente aujourd'hui, mais je pense que de là où tu nous observes, tu es fière de nous. Merci pour tout ce que tu as pu m'apporter, merci pour ces moments de complicité que tu m'as offerts, merci de m'avoir appris toutes ces choses qui me sont utiles au quotidien. Continue à veiller sur nous, à nous guider dans notre vie, nous avons besoin de toi malgré tout.

Merci à vous deux. Je vous aime très fort et je suis fière d'être votre fille.

A Sabine, merci d'avoir été là pour nous. Merci pour ta bonne humeur au quotidien, ton humour, et surtout pour avoir été un soutien inconditionnel pour nous tous depuis plusieurs années. Merci d'avoir su écouter, comprendre, expliquer, conseiller avec toute la sagesse dont tu sais faire preuve. Merci également pour tous ces moments de rigolade entre filles et de partage de savoir-faire culinaire ! Continue à rester telle que tu es. Tu fais partie de notre famille.

A mes frères, Mathieu et Antoine, merci pour tous ces moments passés ensemble, pour toutes nos franches rigolades, malgré quelques bagarres. Je suis très fière de vous, de ce que vous avez réussi à construire et à devenir. Je vous souhaite bonheur et réussite. Continuez à grandir et surtout, restez comme vous êtes !

A mes grands-parents, Gisèle et Robert, Odette et Jean-Yves. Merci pour tous ces souvenirs que vous m'avez laissés, pour tout l'amour que vous m'avez donné, pour tout ce que vous avez su nous transmettre.

A Quentin et Morgane, même si on ne se voit pas souvent, merci pour les bons moments passés ensembles, j'espère qu'il y aura plein d'autres moments en famille dans le futur.

A Laura, merci d'être un soutien pour Mathieu au quotidien. Je vous souhaite tout le bonheur possible car vous le méritez.

A mon parrain, Jean-Claude, sa femme Nicole, à Valérie et sa famille. Merci pour votre présence malgré la distance. Je garderai toujours d'excellents souvenirs des moments que nous avons passés, entre moutons et palombière.

A ma marraine, Françoise, merci d'avoir été là pour moi, depuis toute petite, merci pour ces moments de complicité, de partage, pour ton écoute, ta présence, ton aide et ton attention, un peu maternelle parfois, tout le temps rassurante. Je suis heureuse d'avoir pu être là avec toi, et j'espère que de là où tu es, tu es fière de moi. Avec tout mon amour.

A mon cousin, William. Je te souhaite plein de bonheur et de réussite, tu le mérites. Tu sais rester fort dans les épreuves de la vie. Sache que tu pourras toujours compter sur nous.

A Francine et Jean-Paul, Karine et sa famille. Merci pour ces bons moments passés ensembles.

A Alexandre. Merci pour ton soutien inconditionnel au quotidien, merci pour ton attention et ta bienveillance. Tu as participé à ce travail, et c'est donc aussi grâce à toi que j'ai pu le mener à terme. J'espère que nous pourrons continuer à construire un bout de chemin ensemble.

A Evelyne et Yves. Merci pour votre accueil plus que chaleureux dans votre famille, de votre aide et de vos bons conseils. J'apprécie chacun des moments passés en votre compagnie, et j'affectionne particulièrement votre dynamisme.

A Tsuki, merci d'être une si attachante petite boule de poils et de ronrons !

A l'ensemble de mes amis d'ici et d'ailleurs. Merci pour votre présence et votre soutien depuis de nombreuses années, pour ces bons moments passés, à l'hôpital mais aussi et surtout en dehors !

SERMENT

"Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 1

INTRODUCTION GENERALE 3

I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU POUMON 4

1. Données d'incidence et de mortalité du cancer du poumon en France 4
2. Disparités de l'évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du poumon 5
3. Le pronostic du cancer du poumon 6
4. Les facteurs de risque du cancer du poumon 7
   a) Le tabagisme, principal facteur de risque 7
   b) Effet de la consommation régulière de cannabis 10
   c) Autres facteurs de risque de cancer du poumon 11

II. RAPPELS ANATOMO-PATHOLOGIQUES 12

1. Classification histologique des cancers du poumon 12
2. Stadification TNM du cancer du poumon 14

III. ROLE DE L'EGFR DANS LE CANCER DU POUMON 15

1. La voie de l'EGFR 15
   a) Le récepteur de l'EGF 15
   b) Activation du récepteur et voie de signalisation 16
   c) Rôle physio-pathologique des récepteurs de la famille de l'EGF 18
2. Les altérations de la voie EGFR dans la carcinogénèse bronchique 19
   a) Les mutations du gène EGFR 19
   b) Les surexpressions et amplifications 22
3. Méthodes de détection des anomalies moléculaires 22
4. Le concept d'addiction oncogénique 23

IV. LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON NON EPIDERMOÏDE LOCALEMENT AVANCE OU METASTATIQUE 25

1. Le traitement de première ligne des carcinomes non épidermoïdes 25
   a) Patient présentant une mutation du gène de l'EGFR 25
   b) Problématiques chez les patients mutés EGFR 31
2. Le traitement de seconde ligne des carcinomes non épidermoïdes 34
3. Recommandations de l'INCa pour la prise en charge des CBNPC avancés ou métastatiques non épidermoïdes 35
   a) En première ligne 35
   b) En deuxième ligne 36
4. Place des immunothérapies 36
5. Traitements des stades localement avancés et métastatiques chez les patients âgés 40

V. RESISTANCES AUX THERAPIES CIBLANT L'EGFR 42

1. Définition d'une résistance aux ITK 42
2. Les résistances primaires 43
3. Les résistances secondaires 43
   a) Restauration du signal EGFR : mutation T790M du récepteur 44
   b) Activation d'une kinase d'aval 44
   c) Activation d'une voie parallèle : la voie c-Met 46
   d) Rôle de l'immunité anti-tumorale dans la progression 47
   e) Modifications épigénétiques 47
   f) Progressions très rapides : transformation phénotypique 48

TRAVAIL DE THESE

I. OBJECTIFS DE THESE 49

II. PATIENTS ET METHODES 50

1. Sélection des patients 50
2. Caractéristiques des traitements 50
3. Evaluation de la réponse tumorale 51

4. Analyses statistiques 52

III. RESULTATS 54

1. Caractéristiques cliniques des patients 54
2. Caractéristiques moléculaires des patients 55
3. Les traitements par ITK reçus par les patients de la cohorte 57
4. Corrélation entre l'amélioration clinique et la réponse tumorale 58
5. Tolérance des ITK dans la cohorte 59
6. Caractéristiques des rechutes initiales sous ITK 61
7. Caractéristiques de l'ensemble des rechutes recensées dans la cohorte 62
8. Modalités de traitement des rechutes sous ITK 65
   a) Arrêt de l'ITK pour une chimiothérapie 66
   b) Traitement local des métastases évolutives extra-cérébrales 67
   c) Cas particuliers du traitement des métastases cérébrales isolées 68
   d) Poursuite de l'ITK malgré la progression selon les critères RECIST 68
   e) Réintroduction de l'ITK après une pause ou une chimiothérapie : le rechallenge 69
   f) L'association de l'ITK à une chimiothérapie 69
   g) Changement pour un ITK de la même famille 70
   h) Stratégies thérapeutiques mises en œuvre en fonction du mode de rechute clinique 70

IV. DISCUSSION 72

CONCLUSION 82

BIBLIOGRAPHIE 83

ANNEXE 1 : Classification TNM 2009 du cancer du poumon 95

ANNEXE 2 : Classification TNM 2015 du cancer du poumon 97

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

18-FDG-TEP : 18-Fluoro-Désoxyglucose-Tomographie par Émission de Positons

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

AKT : Protéine Kinase B

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATP : Adénosine TriPhosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules

CKx : CytoKératine numéro x

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPC : Carcinome à Petites Cellules

CTC : Cellules Tumorales Circulantes

CTLA-4 : T cell co-receptor Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4

DMT : Dose Maximale Tolérée

DNMT1 : DNA Methyl-Transferase 1

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EMA : European Medicines Agency

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ERK : Extracellular signal Regulated Kinase

FDA : Food and Drug Administration

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

GEF : Guanine nucleotide Exchange Factor

Grb2 : Growth factor receptor-Bound protein 2

HAA : Hyperplasie Adénomateuse Atypique

Her : Human Epidermal growth factor Receptor

HES : Hématéine Eosine Safran

HGF : Hepatocyte Growth Factor

HGFR : Hepatocyte Growth Factor Receptor

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IHC : ImmunoHistoChimie

INCa : Institut National du Cancer
irRECIST : immune-related RECIST
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
JAK : Janus Kinase
KRAS : Kirsten RAt Sarcoma
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LT : Lymphocyte(s) T
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK : Map-Extracellular signal regulated Kinase
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
NCI : National Cancer Institute
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Polymerase Chain Reaction
PD-1 : Programmed Cell Death 1
PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1
PI3K : PhosphoInositide-3-Kinase
PLCγ : Phospho-Lipase C γ
PS : Performance Status
PTEN : Phosphatase and TENsin homolog
RAF : RAt Fibrosarcoma virus
RAS : RAt Sarcoma
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results program
SG : Survie Globale
SH2 : Src Homology region 2
SOS1 : Son Of Sevenless homolog 1
SSP : Survie Sans Progression
TEM : Transition Epithélio-Mésenchymateuse
STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription
TCR : T-Cell Receptor
TTF1 : Thyroid Transcription Factor 1
UICC : Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCTION GENERALE

Le cancer du poumon est un enjeu majeur de santé publique, puisqu'il représente la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. Son diagnostic est trop souvent réalisé à un stade avancé, et son pronostic reste sombre malgré des avancées thérapeutiques importantes ces 10 dernières années. Environ 45% des cancers du poumon sont des adénocarcinomes, parmi lesquels 10% sont porteurs d'une mutation du gène du récepteur de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dans la population caucasienne. Cette mutation rend le récepteur constitutivement actif, et confère aux tumeurs une sensibilité particulière aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Ces molécules ont permis de changer de manière drastique le pronostic des patients, avec des réponses tumorales de 10 à 12 mois, et des survies de quelques années. De plus, la qualité de vie sous traitement est meilleure qu'avec les chimiothérapies conventionnelles. Cependant, ces traitements sont marqués par une progression tumorale inévitable après un intervalle plus ou moins long, en raison de l'émergence de résistances. La meilleure compréhension de la biologie moléculaire du cancer a permis d'identifier certaines de ces résistances : apparition d'une nouvelle mutation de l'EGFR, activation d'une voie de signalisation parallèle, activation d'une kinase d'aval, transformation phénotypique, etc. Leur prise en charge est actuellement l'un des défis du traitement des tumeurs mutées EGFR. De nombreuses stratégies thérapeutiques ont été évaluées, mais aucune ne fait encore l'objet d'un consensus.

L'objectif de ce travail de thèse a été d'évaluer les caractéristiques de la cohorte de patients métastatiques mutés EGFR suivis à l'Institut Bergonié (Bordeaux, France) et de discuter des stratégies thérapeutiques mises en œuvre lors de leur rechute. Nous présenterons donc dans un premier temps les caractéristiques des tumeurs mutées EGFR et les thérapeutiques actuellement disponibles pour cibler cette anomalie moléculaire. Dans une seconde partie, nous exposerons les résultats des analyses effectuées sur la cohorte de patients traités à l'Institut Bergonié. Enfin, nous discuterons chacune des stratégies thérapeutiques possibles lors des rechutes, en les mettant en perspective avec les données de la littérature.

I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU POUMON

1. Données d'incidence et de mortalité du cancer du poumon en France

Le cancer du poumon se situe au 4ème rang des cancers en termes d'incidence tout sexe confondu (40 000 nouveaux cas/an), avec 11% de l'ensemble des nouveaux cancers [1]. Il s'agit d'une maladie essentiellement masculine puisqu'elle touche 2,8 fois plus d'hommes que de femmes [2]. Elle se situe ainsi au second rang des nouveaux cancers chez l'homme et au 3ème chez la femme (Figure 1). L'âge médian au diagnostic est d'environ 65 ans chez les hommes, et 64 ans chez les femmes. Cinquante-cinq pourcents des cancers du poumon se déclarent après 65 ans, avec un pic d'incidence entre 70 et 74 ans [3].

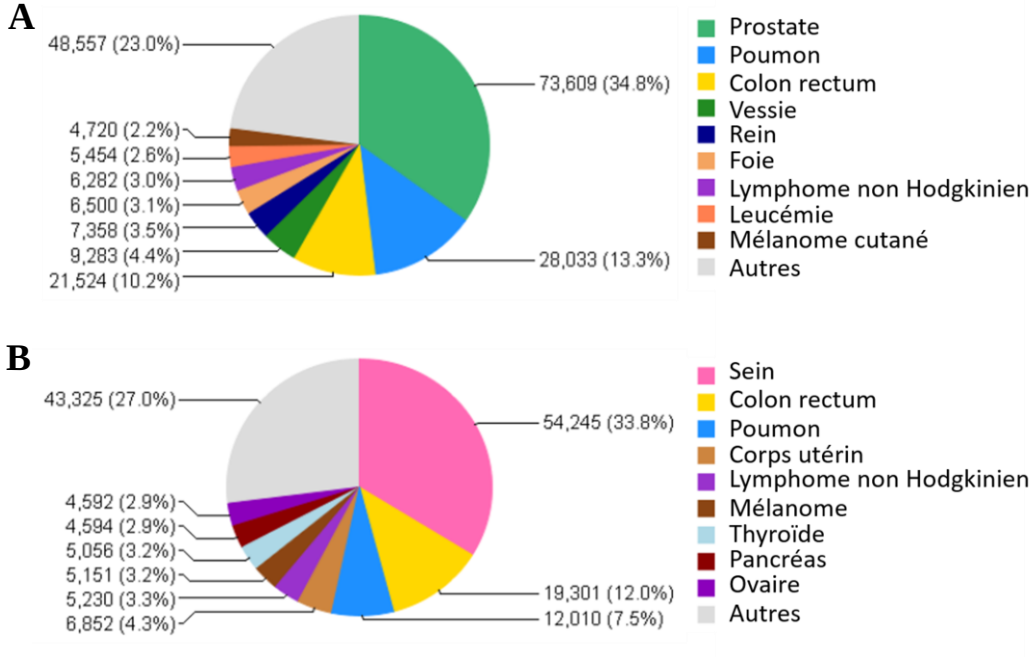


Figure 1 : Incidences des différents cancers en France en 2012 chez l'homme (**A**) et chez la femme (**B**) [4].

Le cancer du poumon représente par ailleurs la première cause de mortalité par cancer, avec près de 31 000 décès en 2012 [3,4]. Sa mortalité est équivalente à la somme de celles des cancers de la prostate, du colon et du pancréas. En 2004, le nombre d'années de vie perdues en lien avec les décès prématurés dus au cancer était de 2,3 millions en France [5] et 11 millions dans le monde [3,4]. C'est la première cause de décès par cancer chez les hommes (Figure 2). Chez les femmes, le cancer du poumon représentait la seconde cause de décès (après le cancer

du sein) jusqu'en 2014, date à laquelle le cancer du poumon est passé devant le cancer du sein en Europe [6].

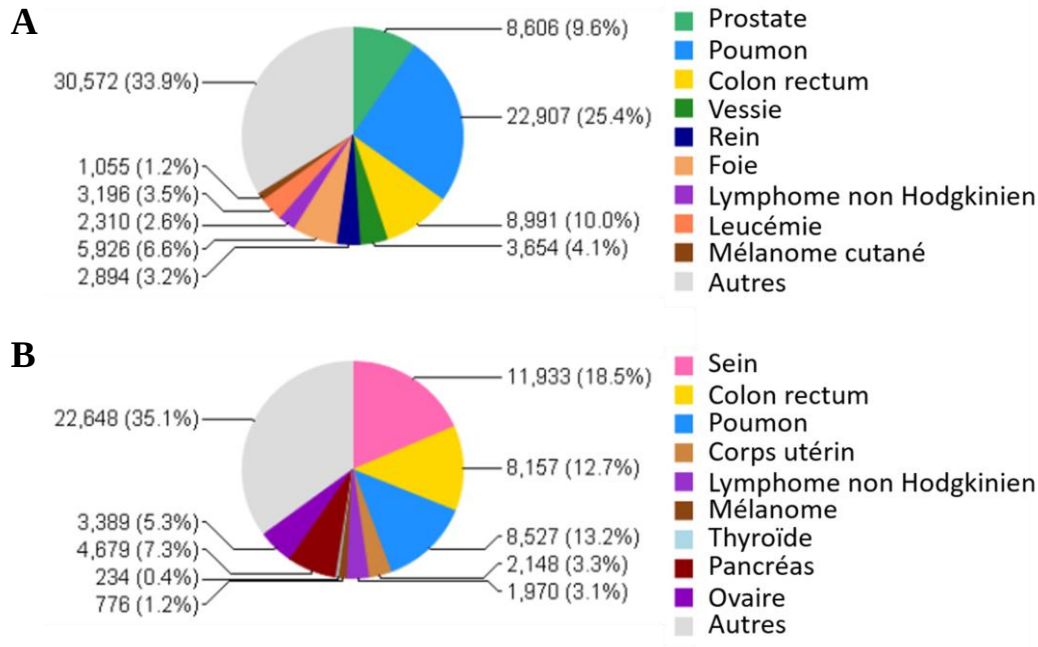


Figure 2 : Mortalités par cancer en France en 2012 chez l'homme (**A**) et chez la femme (**B**) [4].

2. <u>Disparités de l'évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du poumon</u>

L'incidence et la mortalité du cancer du poumon ont longtemps été similaires. Mais actuellement, il existe une différence de 9 000 cas en faveur de l'incidence, qui peut s'expliquer par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de ces patients sur les dernières années.

Entre 1980 et 2012, il existe une quasie-stabilité de l'incidence du cancer du poumon en France et dans le monde (+ 0,1% par an) chez l'homme, voire même, depuis 2005, une tendance à la diminution (- 0,3% par an) (Figure 3A). Chez la femme en revanche, celle-ci augmente fortement depuis 1980 (+ 5,3% par an) (Figure 3B). De plus, l'incidence est similaire jusqu'à 50 ans entre les 2 sexes, puis elle devient plus élevée chez les hommes. Cette disparité entre hommes et femmes après 50 ans est liée à une diminution de la consommation tabagique chez l'homme, alors qu'elle a augmenté chez la femme, reflet de l'introduction plus tardive du tabagisme chez celles-ci. Le même phénomène s'observe sur la mortalité, qui a

globalement diminué chez l'homme entre 1980 et 2012, avec une diminution plus nette depuis 2005 (-1,7%), alors que chez la femme, celle-ci augmente de 3,7% par an, avec une accentuation depuis 2005 (+ 4,6% par an) [7].

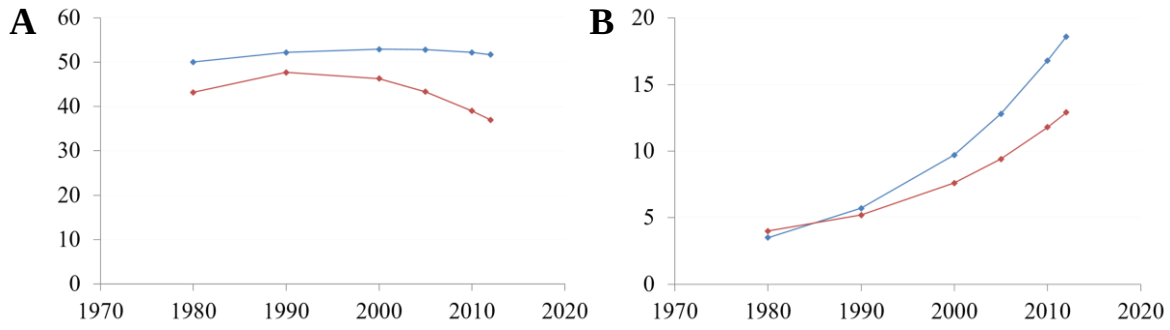


Figure 3 : Evolutions de l'incidence (en bleu) et de la mortalité (en rouge) par cancer du poumon entre 1980 à 2012 chez les hommes (**A**) et chez les femmes (**B**) [7].

En France, il existe également une disparité entre les régions, avec un gradient nord-est/sud-ouest, reflétant probablement des situations socio-économiques différentes entre ces régions [1]. En effet, pour les hommes, le taux d'incidence le plus important est observé dans le Nord-Pas-De-Calais (+ 40% par rapport à la moyenne française) et le plus faible dans le Limousin et le Midi-Pyrénées (- 19% par rapport à la moyenne française). Le même phénomène ne s'observe pas chez les femmes. Par ailleurs, il existe là encore une inégalité homme/femme, avec, quelles que soient les régions, une diminution de l'incidence et de la mortalité chez les hommes et une poursuite de son augmentation chez les femmes.

3. Le pronostic du cancer du poumon

Le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) conserve un pronostic sombre malgré les avancées en matière de biologie moléculaire. En effet, la survie à 5 ans après un CBNPC est de 16,6%, et tombe à 9% à 10 ans [8]. La survie à 5 ans est légèrement supérieure chez les femmes (18%, contre 13% chez les hommes), et est meilleure chez les patients jeunes (20% chez les 15-45 ans contre 8% chez les plus de 75 ans). Elle est également meilleure pour les stades précoces, qui ne représentent que 15% de l'ensemble des cas de cancer du poumon. Ainsi, la survie à 5 ans est estimée à 52,6% pour les stades localisés et 3,5% seulement pour les stades métastatiques (programme SEER) [9].

4. Les facteurs de risque du cancer du poumon

a) Le tabagisme, principal facteur de risque

La prévalence du tabagisme en France était estimée à 33,6% en 2010 dans la population des 15-75 ans [10]. A l'échelle mondiale, le tabagisme tue près de 6 millions de personnes chaque année, soient 10% de l'ensemble des décès, et reste la première cause de décès évitables [10]. En France, le nombre de décès attribuables au tabac serait de 73 000 par an, toutes causes confondues, ce qui représente 14% de la mortalité globale, plus chez les hommes que chez les femmes [11]. Parmi les décès attribuables au tabac, près des deux tiers sont liés au cancer (Figure 4).

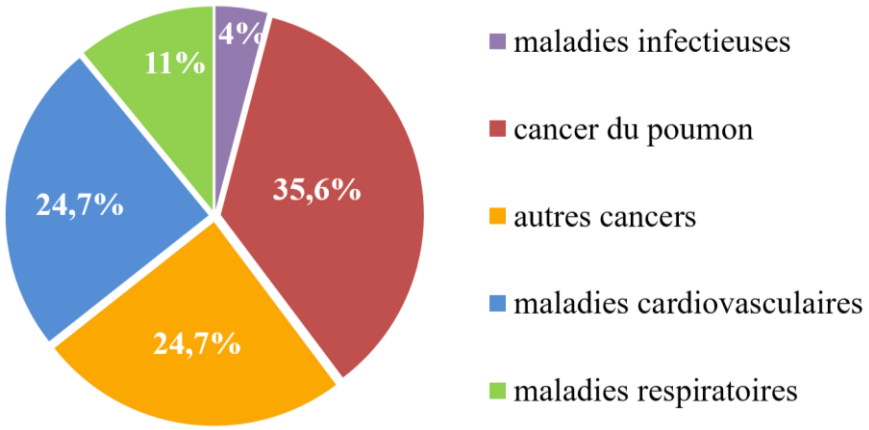


Figure 4 : Causes de décès attribuables au tabac en France en 2004 [1].

Le nombre de décès par cancer et par an attribuables au tabac en France est estimé à 44 000, soient 30% des décès par cancer, sans compter les effets du tabagisme passif. Plus du tiers de ces décès sont liés au cancer du poumon : 81% des nouveaux cas et 93% des décès par cancer du poumon sont imputables au tabac [11]. Une étude américaine a retrouvé une augmentation du risque relatif de développer un cancer du poumon chez les fumeurs de 23 fois chez les hommes et de 13 fois chez les femmes [12]. La mortalité par cancer attribuable au tabac va probablement continuer d'augmenter chez les femmes dans les 20 prochaines années, même si la consommation de tabac diminue depuis 10 ans, en raison de la latence entre l'exposition et le développement de la maladie, alors qu'elle va stagner voire diminuer chez les hommes. De plus, les effets du tabagisme passif sont bien connus. Les personnes exposées ont ainsi un risque accru de décéder de 20 à 30%. Néanmoins, ses effets sont difficilement

quantifiables. Des estimations évaluent à 600 000 le nombre de décès liés au tabagisme passif dans le monde (Figure 5) [12,13].

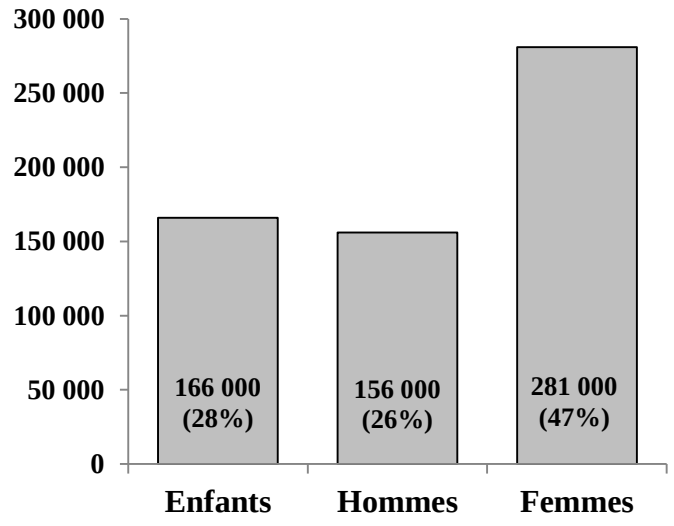


Figure 5 : Décès attribuables au tabagisme passif en 2004 dans le monde (toutes causes confondues) [13].

L'entrée récente des femmes dans le tabagisme est responsable de différences en termes de risque de survenue et de mortalité par cancer du poumon. Ainsi, le risque de décès a diminué de moitié en 10 ans chez les hommes, alors qu'il a été multiplié par 4 chez les femmes. Ces différences sont accentuées par le fait que la baisse de la consommation tabagique a commencé, chez les hommes, 11 ans plus tôt que chez les femmes [2].

Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la survenue du cancer du poumon sont de mieux en mieux connus. Le tabac, après 2 phases de détoxification, libère des molécules qui seront directement ou indirectement carcinogènes [14]. Leur effet mutagène est dose-dépendant [15]. Ces molécules, seules ou en association, sont responsables de la survenue de nombreuses anomalies géniques, qui vont se retrouver dans les lésions cancéreuses mais aussi précancéreuses ainsi que dans le tissu normal de patients fumeurs. Elles touchent Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) et p53 chez les fumeurs. L'altération de p53 est proportionnelle à la durée d'exposition au tabac, puisqu'elle est retrouvée chez 14,3% des patients fumeurs depuis moins de 20 ans, et jusqu'à 50% des fumeurs depuis plus de 20 ans [16]. Les produits de la détoxification du tabac peuvent également provoquer des altérations

épigénétiques comme des hyperméthylations de gènes suppresseurs de tumeurs. Elles sont proportionnelles à la quantité de tabac fumé. Elles peuvent persister plusieurs années après l'arrêt du tabac. L'hyperméthylation est liée à l'augmentation de l'activité de la DNA Methyl-Transferase 1 (DNMT1) en lien avec le tabac, due à la diminution de la dégradation de l'enzyme. Cette anomalie semble être réversible, mais le délai n'est pas connu. L'hyperméthylation peut toucher p16 par exemple. Il s'agit probablement d'une anomalie très précoce dans le développement tumoral. Son inactivation est responsable d'une augmentation de la cycline D, entrainant une hyperphosphorylation de pRb, favorisant la prolifération cellulaire. Un troisième type d'altérations génomiques est imputable au tabac : les modifications du code histone. En effet, le tabac peut modifier les enzymes responsables de la méthylation/déméthylation des histones, de l'ajout d'une lysine etc, favorisant l'accessibilité de l'acide désoxyribo-nucléique (ADN) pour la lecture du code génétique.

Le sevrage tabagique est toujours utile, quel que soit l'âge. Le gain d'espérance de vie semble proportionnel à l'ancienneté de l'arrêt. Ainsi, 3 ans seraient gagnées pour les fumeurs arrêtant leur consommation à 60 ans, 6 ans s'ils arrêtent à 50 ans, 9 ans s'ils arrêtent à 40 ans et leur espérence de vie serait proche de celle des non-fumeurs s'ils arrêtent avant 35 ans [17]. Le risque cumulé de cancer diminue avec l'âge précoce d'arrêt du tabac (Figure 6). Ce bénéfice est également proportionnel à la durée de l'abstinence. Ce phénomène s'observe aussi chez les patients déjà traités pour cancer du poumon. Ainsi, une méta-analyse publiée en 2010 a montré que les patients traités pour un stade précoce et continuant à fumer ont une augmentation significative du risque de décès toutes causes confondues (HR 1,86 ; IC95% : 1,33-2,59), du risque de rechute néoplasique (HR 1,26 ; IC95% : 1,06-1,50) et de second cancer lié au tabac (HR 4,31 ; IC95% : 1,09-16,98) [18]. De plus, la survie à 5 ans de patients de plus de 65 ans traités pour un stade précoce est de 29 à 33% chez les patients poursuivant leur consommation contre 63 à 70% pour ceux qui arrêtent de fumer.

La consommation d'e-cigarette est en pleine explosion depuis plusieurs années. Les données à court terme indiquent qu'elle reste moins toxique que le tabac. En effet, l'absence de combustion évite le relargage des goudrons carcinogènes ou du monoxyde de carbone toxique pour le système cardio-vasculaire. Mais il n'existe pas encore de données à long terme. En effet, la toxicité éventuelle de l'exposition chronique aux substances associées

(notamment les arômes) après chauffage par la résistance n'est pas connue sur le moyen ou le long terme.

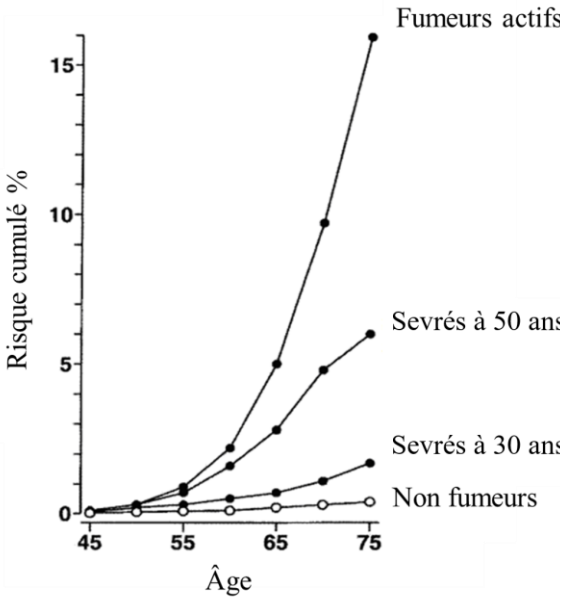


Figure 6 : Risque cumulatif de décès par cancer du poumon chez les hommes au Royaume-Uni en fonction de l'âge d'arrêt du tabac.

b) Effet de la consommation régulière de cannabis

La consommation régulière de cannabis serait également en cause [19,20] . En effet, elle s'associe à une inhalation de goudron et de monoxyde de carbone 6 à 7 fois supérieure qu'avec le tabac. Plusieurs études ont démontré une augmentation du risque de cancer du poumon chez les fumeurs réguliers de cannabis, avec un risque jusqu'à 5,7 fois plus grand pour les fumeurs de plus de 10 joints-année [21]. En revanche, toujours dans la même étude, la faible consommation n'était pas associée à une augmentation du risque. D'autres études aboutissent aux mêmes conclusions, mais en raison de nombreuses difficultés méthodologiques, l'évaluation précise du risque de cancer du poumon en lien avec la consommation de cannabis ne peut pas être réalisée.

c) Autres facteurs de risque de cancer du poumon

Le tabac n'est pas le seul carcinogène impliqué dans le cancer du poumon. En effet, le radon, gaz radioactif issu de la désintégration de l'uranium 238, représente un autre facteur de risque de carcinogénèse. Il provient des roches et des sols riches en granit, et se retrouve dans l'air inhalé. Le risque existe lorsqu'il est présent dans un espace clos (habitations notamment), où il va s'accumuler à des doses plus élevées. Une étude menée par le National Cancer Institute (NCI) et portant sur plusieurs populations de mineurs américains a démontré l'effet carcinogène d'une exposition chronique au radon avec un délai de latence moyen de 19 à 25 ans [22]. Son effet est synergique avec celui du tabac, avec un risque qui serait jusqu'à 25 fois supérieur pour les personnes fumeuses. On estime qu'il est impliqué dans 2 à 12% décès par cancer du poumon en France [23].

La pollution atmosphérique est également mise en cause, notamment les particules fines. Il existe une association statistiquement significative entre exposition à long terme et cancer du poumon [21]. Selon l'International Institute for Applied Systems Analysis, 600 à 1 100 décès par cancer du poumon (2 à 4% de la mortalité par cancer du poumon) seraient attribuables à cette exposition chronique en France en 2002.

L'exposition à l'amiante semblerait être aussi un facteur de risque de cancer du poumon. Elle est synergique avec l'exposition au tabac [24]. On estime que 8,2 à 13% des cancers du poumon chez l'homme en France sont en partie attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante, et moins de 1% chez les femmes (exposition souvent indirecte par les vêtements du conjoint).

Enfin, le cancer du poumon pourrait être une maladie hormono-sensible, d'autant plus que la patiente est non fumeuse [25]. Des travaux récents auraient retrouvé un effet pro-carcinogène des oestrogènes. Ainsi, la contraception, le nombre de grossesses et des cycles longs auraient un effet protecteur.

II. RAPPELS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

1. Classification histologique des cancers du poumon

La majorité des cancers primitifs du poumon sont des carcinomes. Il en existe 2 groupes principaux : les carcinomes à petites cellules (CPC) (20% des cancers du poumon) (Figure 7A), et les carcinomes non à petites cellules (comprenant les carcinomes à grandes cellules, les adénocarcinomes (45%) et les carcinomes épidermoïdes (30%) (Figures 7B, 7C et 7D). Chaque type histologique présente ses caractéristiques cliniques et histologiques propres (Tableau 1).

Les pathologistes utilisent maintenant la réactualisation parue en 2015 de la classification internationale de 2004 [26]. Cette nouvelle classification a été réalisée grâce à l'analyse des tumeurs opérées mais également celle des biopsies. Elle intègre de manière plus large l'utilisation de l'immunohistochimie (IHC) et de la biologie moléculaire des tumeurs. Dans cette classification, les carcinomes à grandes cellules sont maintenant restreints aux tumeurs ne présentant pas de différenciation morphologique ou immunohistochimique claire. Les carcinomes à grandes cellules ne représentent donc plus que 5% voire moins des tumeurs. Les carcinomes épidermoïdes sont également concernés par la reclassification, avec une distinction entre kératinisant ou non, et basaloïdes. Concernant les adénocarcinomes, la classification distingue les lésions pré-invasives, les adénocarcinomes à invasion minime, les adénocarcinomes invasifs et les variants [27]. Les lésions pré-invasives correspondent à l'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA) et à l'adénocarcinome *in situ*, nécessitant une simple surveillance clinico-radiologique. Les adénocarcinomes à invasion minime sont des carcinomes de type lépidique présentant un foyer invasif de moins de 5 mm ou de moins de 10% de la tumeur. La survie de ces patients est de 100% à 5 ans après une chirurgie d'exérèse [28]. Cependant, la classification est simplifiée dans le cas de biopsies et des cytologies, ne distinguant que les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les CBNPC évoquant l'un ou l'autre.

Les carcinomes neuroendocrines sont, dans cette nouvelle classification, regroupés en un type histologique commun. Ils sont d'incidence plus faible. Leurs principaux marqueurs sont la chromogranine A, la synaptophysine et l'antigène CD56 ou NCAM.

Ils se répartissent en 2 groupes :

- ***les tumeurs bien et moyennement différenciées*** : il s'agit de tumeurs carcinoïdes typiques (80-90%) de bas grade de malignité, ou atypiques (10 à 20%) de grade intermédiaire de malignité. Elles s'associent souvent dans des NEM de type 1, et représentent moins de 1% des cancers du poumon
- ***les tumeurs peu différenciées***, de haut grade de malignité : ce sont les carcinomes neuroendocrines à petites (20%) et à grandes cellules (3%). Ce sont des tumeurs associées au tabagisme, avec une malignité élevée.

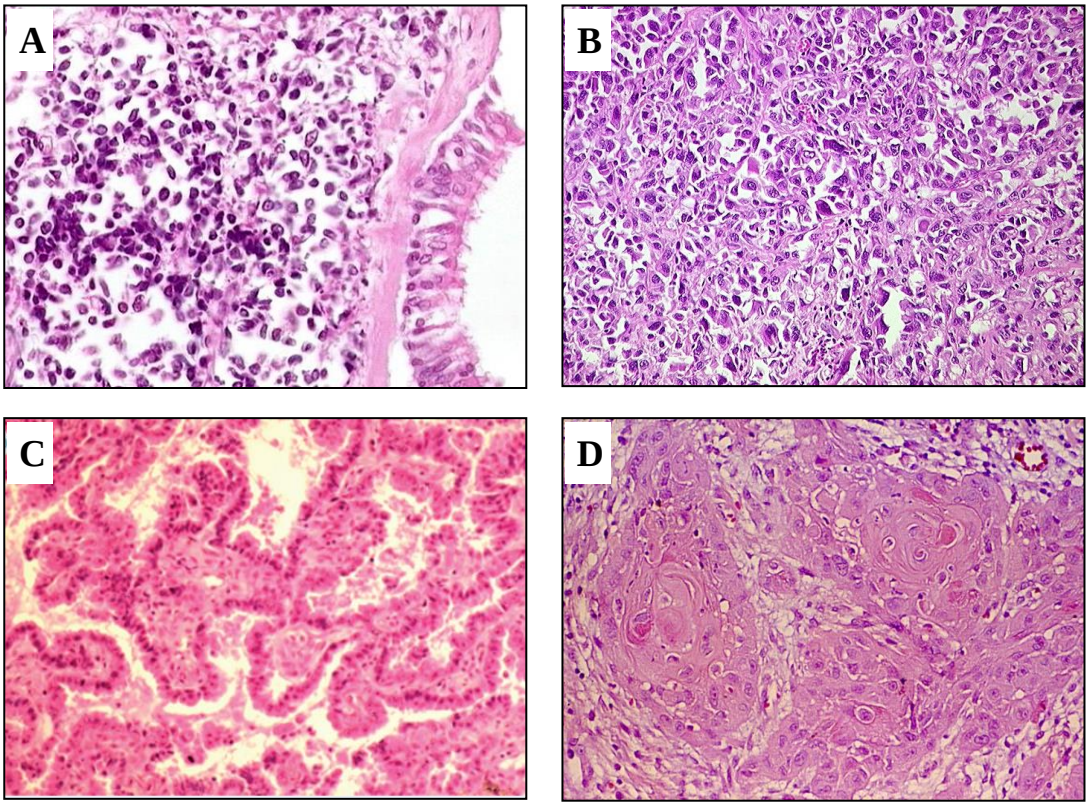


Figure 7 : coloration HES d'un carcinome à petites cellules (A), d'un carcinome à grandes cellules (B), d'un adénocarcinome papillaire (C) et d'un carcinome épidermoïde (D).

Type histologique	Présentation clinique	Présentation radiologique	Aspect microscopique	IHC
Adénocarcinome	2/3 métastatiques d'emblée Femmes	Lésion périphérique	Acini, papilles, tubes, mucosécrétion	+ : 75% TTF1, CK7, ACE - : CK5/6, CK20
Carcinome épidermoïde	1/4 métastatiques d'emblée Hommes	Lésion proximale	Globes cornés et/ou jonctions intercellulaires	+ : CK5/6, p40 - : TTF1
Carcinome à grandes cellules	Diagnostic d'exclusion		Pas de différenciation glandulaire ou malpighienne en histologie ou en IHC	
Carcinome à petites cellules	2/3 métastatiques d'emblée Evolution rapide avec croissance exponentielle	Lésion proximale	Cellules de petite taille, collées, noyaux denses sans nucléoles, parfois écrasées, peu de cytoplasme	+ : chromogranine, synaptophysine, EMA, CD56, Ki67 - : CD45

Tableau 1 : Principaux types histologiques du cancer du poumon.

2. Stadification TNM du cancer du poumon

La classification TNM utilisée jusqu'à maintenant par les cliniciens correspondait à la septième édition datant de 2009 (Annexe 1) [29]. Le système de classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) repose sur l'analyse des extensions tumorales évaluées cliniquement, radiologiquement et histologiquement. Elle s'applique aux carcinomes et aux tumeurs carcinoïdes et a un impact pronostic et thérapeutique important. La huitième édition est en cours de validation et est détaillée en Annexe 2.

III. ROLE DE L'EGFR DANS LE CANCER DU POUMON

1. La voie de l'EGFR

a) Le récepteur de l'EGF

Le récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGF) appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase Human Epithelial growth factor Receptor (ErbB/Her), qui comprend 4 récepteurs : EGFR (ErbB1 ou Her1), ErbB2 (Her2/Neu), ErbB3 (Her3), ErbB4 (Her4) [30]. Le gène de l'EGFR est situé sur le bras court du chromosome 7, en position 7p12-13. Il contient 28 exons, s'étend sur 200 kb et code pour une glycoprotéine de 170 kDa. L'EGFR est synthétisé sous forme d'un précurseur de 1 210 aminoacides [31]. Les modifications post-traductionnelles entrainent le clivage d'une séquence en N-terminal du polypeptide, conduisant à l'insertion, dans la membrane cellulaire, d'un peptide final de 1 186 acides aminés. L'EGFR est une protéine portant 3 domaines (Figure 8) [32] :

- un domaine extracellulaire N-terminal de liaison à son ligand extracellulaire,
- un domaine intracellulaire C-terminal contenant la poche à ATP. Ce domaine présente également des résidus tyrosine jouant un rôle dans la transmission du signal après activation du récepteur, ainsi que des résidus sérine/thréonine, importants pour la down-régulation du récepteur et son endocytose,
- un domaine trans-membranaire, servant d'ancrage à la membrane plasmique.

L'EGFR possède plusieurs ligands, dont l'EGF. Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF sont au nombre de 11 et chacun contient un domaine EGF [30]. L'EGF est constitué de 53 acides aminés avec trois ponts disulfures intra-moléculaires. Il est synthétisé sous forme d'un polypeptide précurseur, transmembranaire, comportant 9 motifs EGF. Ses ectodomaines sont clivés par une métalloprotéinase, qui libère l'EGF soluble sous forme de monomères.

L'EGFR est fortement exprimé en surface des cellules épithéliales bronchiques, et modérément en surface des cellules épithéliales alvéolaires [33]. Her2, Her3 et Her4 sont également exprimés à la surface des cellules épithéliales saines.

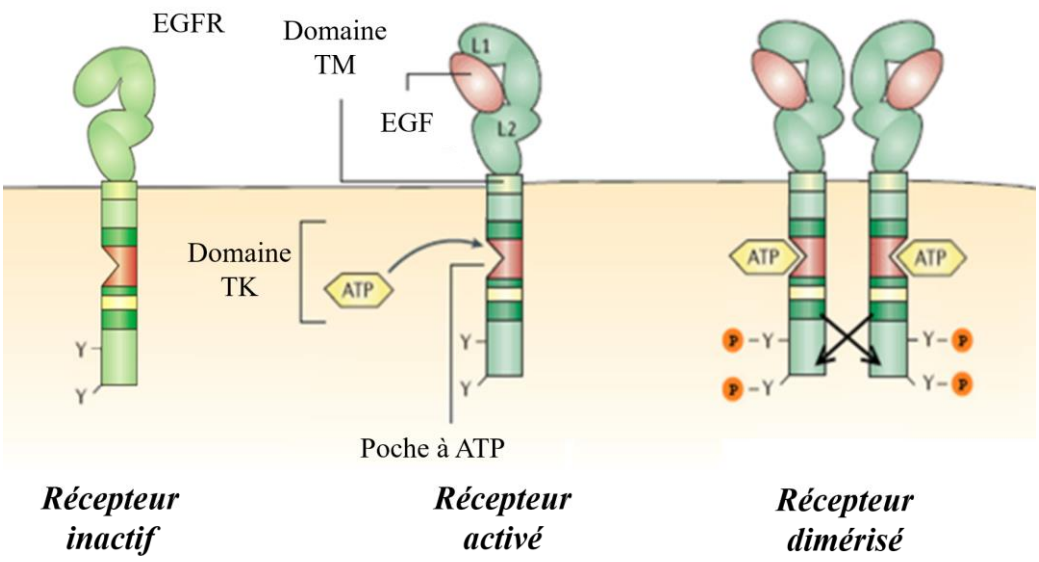


Figure 8 : Structure du récepteur de l'EGF inactif, activé par son ligand, et lors de la dimérisation permettant l'autophosphorylation croisée [32].
TM : trans-membranaire ; TK : tyrosine kinase.

b) Activation du récepteur et voie de signalisation

En l'absence de ligand, le récepteur de l'EGF est sous forme monomérique, inactif (Figure 8) [31]. La liaison avec son ligand entraine le dépliement du récepteur (Figure 8). Ce changement conformationnel démasque le site de liaison avec une autre molécule de récepteur, permettant une homo- ou une hétéro-dimérisation (Figure 8). La dimérisation peut se faire avec le récepteur Her2, qui n'a pas de ligand, et est constamment dans une conformation dépliée. La dimérisation met en contact les domaines tyrosine kinase des 2 récepteurs, ce qui conduit à une autophosphorylation croisée (dépendante de l'ATP) sur les résidus tyrosine C-terminaux, qui active le récepteur (Figure 8). Après activation, la tyrosine phosphorylée est reconnue par des protéines adaptatrices, permettant la transmission de l'influx d'activation à 2 voies principales, via une cascade de phosphorylations : la voie RAS/RAF/MAP kinases, la voie PI3K/AKT/mTOR, mais également d'autres voies moins prédominantes comme PLCγ et JAK/STAT (Figure 9) [34]. Ces voies, interconnectées, sont connues pour favoriser la prolifération cellulaire, la survie, l'angiogénèse et le processus métastatique.

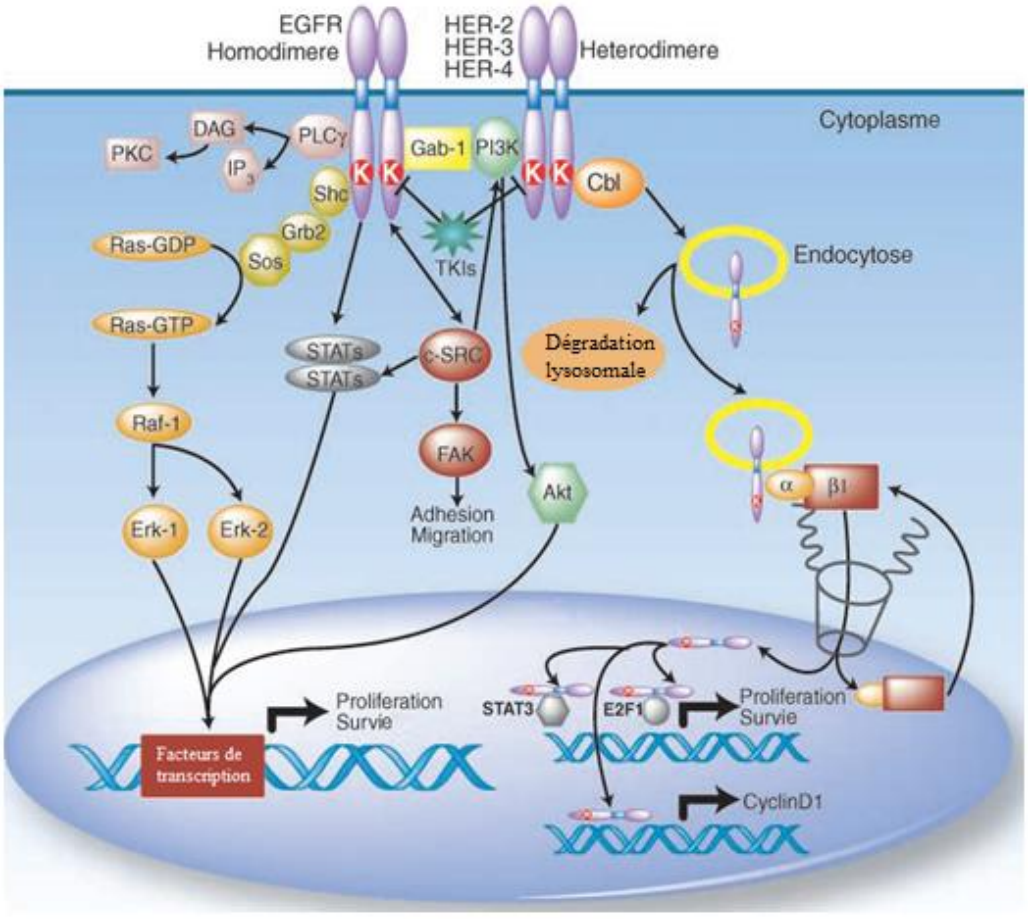


Figure 9 : Signalisation de la voie EGFR [34].

La voie des Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)

Une fois le récepteur activé, la protéine adaptatrice Grb2 entre en jeu. Grb2 comporte 2 domaines SH2 et 1 domaine SH3. Elle reconnait la tyrosine phosphorylée d'EGFR grâce à son domaine SH2, ce qui permet le recrutement à la membrane plasmique de la protéine SOS1, un facteur d'échange GDP-GTP, grâce à son domaine SH3 [31,33]. SOS1 appartient à la famille des protéines GEF, qui sont capables d'échanger le GDP pour du GTP.

Le complexe Grb2/SOS se relocalise à la membrane plasmique, favorisant l'interaction entre RAS et SOS. Cette interaction permet l'échange par Sos du GDP en GTP lié à RAS, provoquant son activation. C'est l'activité GTP-asique de RAS, stimulée par la protéine GAP, qui hydrolysera le GTP en GDP et inactivera Ras. La liaison au GTP entraine un changement de conformation de Ras conduisant au recrutement à la membrane la

sérine/thréonine kinase RAF-1. RAS-GTP va alors changer de conformation et être phsophorylée, donc activée, par différentes kinases comme la protéine kinase A, ERC ou JAK. RAF phosphoryle MEK, qui est une thréonine/tyrosine kinase, qui active les protéines ERK-1 et ERK-2, permettant leur translocation dans le noyau et l'activation par phosphorylation de facteurs de transcription (Jun, Myc…). L'activation de la voie des MAPK entraine également un rétrocontrôle négatif permettant la dissociation du complexe Grb2/SOS [31].

La voie de la PhosphoInositide-3-Kinase (PI3K)

L'activation de PI3K par EGFR activé se fait grâce à la sous-unité p85 de PI3K, adaptatrice, qui lie la phosphotyrosine du récepteur EGFR grâce à son domaine SH2, permettant l'activation de sa sous-unité p110, catalytique. PI3K forme le PIP3 en phosphorylant l'inositol en position 3. Ce phosphate est reconnu par des sérine/thréonine kinases à domaine PH, PDK1 et AKT. PDK1 phosphoryle et active AKT, qui va phosphoryler un certain nombre de protéines, qui seront activées ou inhibées. En particulier, TSC2 va être phosphorylée et inhibée, ce qui permet de maintenir RHEB, une de ses cibles, phosphorylée donc activée. RHEB va pouvoir activer la protéine mTOR engagée dans les complexes mTORC 1 et 2. L'effet final de cette cascade de phosphorylation est une diminution de l'apoptose, une accélération du cycle celluaire, et une stimulation de la traduction protéique et de l'angiogénèse.

c) Rôle physio-pathologique des récepteurs de la famille de l'EGF

La surexpression du récepteur ou ses mutations surviennent dans de nombreuses tumeurs épithéliales (poumon, sein, gliomes, ovaires…) [35]. L'EGFR joue un rôle physiologique important dans le développement embryonnaire mais également dans le fonctionnement physiologique des cellules. Ainsi, il est impliqué dans les voies de signalisation de la prolifération cellulaire [36], de la différenciation cellulaire et de l'apoptose [37], mais également dans la motilité cellulaire par interaction avec les intégrines [31] et l'angiogenèse (via la production par les cellules tumorales de facteurs pro-angiogéniques) [38].

Des expérimentations *in vitro* ont été conduites pour induire la surexpression ou l'activation constitutive du récepteur, comme par exemple en utilisant le variant EGFRvIII. Ce variant a perdu les exons 2 à 7 (partie extracellulaire), et est retrouvé dans 40 à 50% des gliomes et 70% des médulloblastomes. Ces expérimentations montrent qu'il existe une activation constitutive des voies de signalisation d'aval, ce qui augmente la prolifération cellulaire et la tumorogénicité de lignées de gliomes chez la souris [39]. En revanche, la modification isolée de l'EGFR n'est pas suffisante pour transformer des cellules gliales normales, confirmant que l'altération de l'EGFR est une anomalie précoce dans la carcinogénèse, mais pas suffisante pour transformer les cellules normales.

2. Les altérations de la voie EGFR dans la carcinogénèse bronchique

Trois types d'altérations peuvent conduire à l'activation de la voie EGFR dans les cellules cancéreuses. Il s'agit des amplifications, des surexpressions et surtout des mutations. L'ensemble des altérations de la voie EGFR sont mutuellement exclusives [40].

a) Les mutations du gène EGFR

Epidémiologie et caractéristiques cliniques des patients mutés EGFR

Ces mutations sont probablement un événement précoce dans l'histoire tumorale, comme peuvent le confirmer les réponses observées chez les patients mutés traités par un ITK. C'est le phénomène d'addiction oncogénique (voir « *Le concept d'addiction oncogénique* »). Les altérations du gène EGFR dans le cancer du poumon surviennent dans 5% à 30% des cas, proportion variable selon l'origine ethnique des patients (10% chez les patients caucasiens, 30% des caucasiens non fumeurs, 40% dans les populations asiatiques, jusqu'à 60% des asiatiques non fumeurs) [41]. Elles ont été décrites pour la première fois en 2004 par des équipes différentes ayant observé des taux de réponse majeurs aux ITK ciblant l'EGFR chez des patients atteints de CBNPC avancés, traités dans le cadre d'essais thérapeutiques [42,43,44,45]. Ces mutations étaient absentes des tumeurs progressant d'emblée sous ITK. C'est ainsi qu'ils ont identifié la présence de mutations dans le gène EGFR, mais n'en ont pas retrouvé chez les patients non répondeurs. Les mutations somatiques du gène surviennent dans les exons 18 à 21, ces régions codant pour le domaine tyrosine kinase (Figure 10) [40,46]. L'analyse des mutations du gène EGFR nécessite des techniques d'extraction

de l'ADN avec amplification par Polymerase Chain Reaction (PCR) et séquençage [33]. Plus de 3 000 mutations différentes ont été retrouvées à ce jour, mais 2 d'entre elles représentent la majorité des cas [47]. Ainsi, la délétion d'une partie de l'exon 19 (E746-A750) et la mutation non-sens de l'exon 21 (conduisant à une substitution d'une Arginine par une Leucine en position 858 (L858R)) représentent à elles seules près de 85% des mutations retrouvées [48]. Toutefois, la mutation de l'exon 19 reste plus fréquente que celle de l'exon 21 [41]. Les autres mutations de l'exon 19 correspondant à des délétions impliquent systématiquement les acides aminés 747 (leucine) à 749 (acide glutamique) [48]. L'ensemble de ces mutations sont oncogéniques [50].

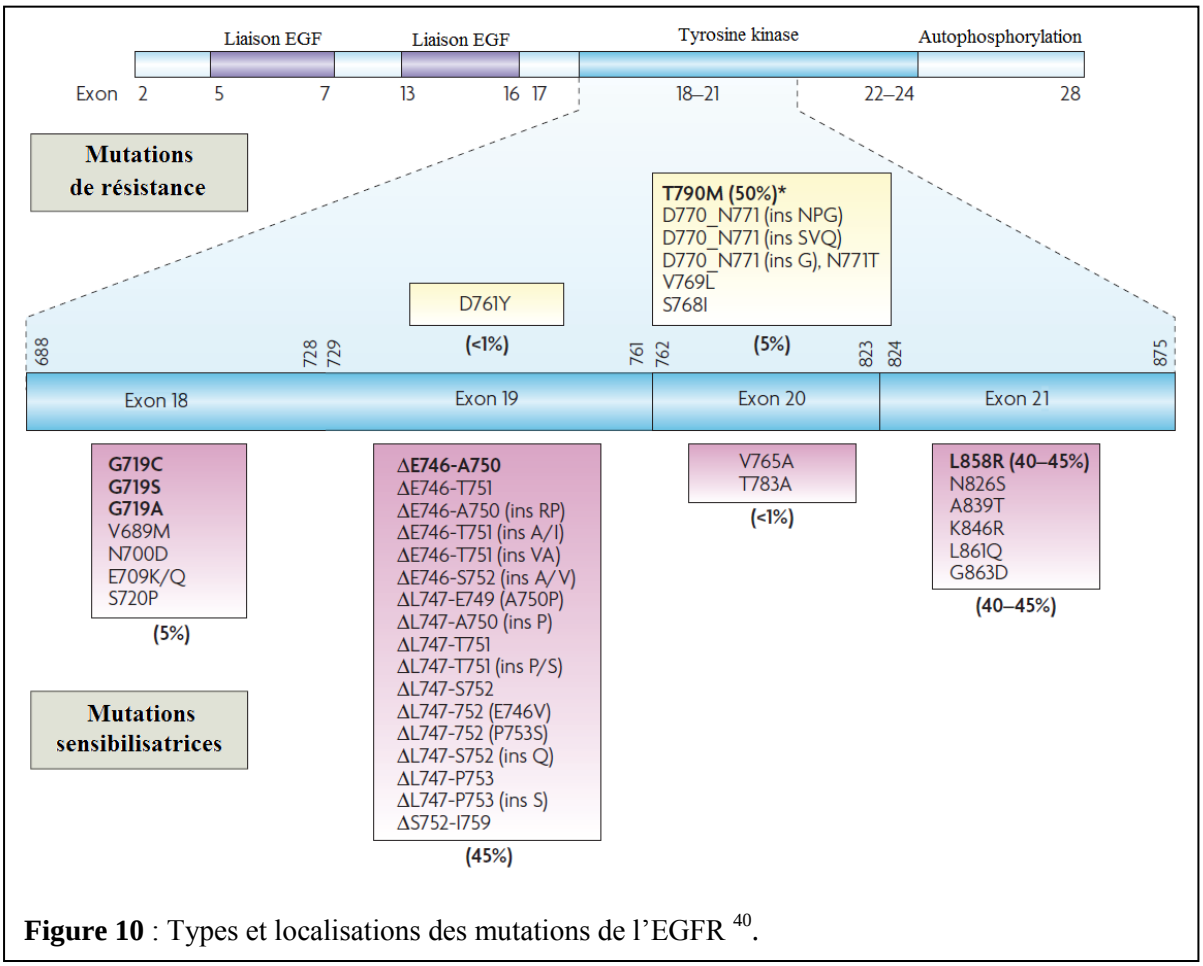


Figure 10 : Types et localisations des mutations de l'EGFR [40].

Les mutations de l'EGFR concernent plutôt des patients non ou anciens fumeurs (51% vs 10%), asiatiques (30% vs 3%) de sexe féminin (42% vs 14%) [51]. Sur une population de patients sélectionnés sur ces critères, seulement 60% sont mutés sur le gène de l'EGFR [52]. Elles concernent surtout les adénocarcinomes de sous-types lépidiques et papillaires [27]. Par

ailleurs, elles sont très peu retrouvées dans les autres types histologiques (0 à 4% des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes neuro-endocrines), et absentes dans le tissu pulmonaire sain [41]. Le nombre de paquet-année ainsi que le nombre d'années sans tabac prédisent la prévalence des mutations de l'EGFR (Figure 11) [53]. Ainsi, le taux de mutations EGFR diminue d'autant plus que le patient a fumé plus de 15 paquets-année ($p<0,001$) et/ou que l'arrêt du tabac est survenu il y a moins de 25 ans ($p<0,02$).

Les mutations de l'EGFR ont un impact pronostic, même en l'absence de traitement. En effet, les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR ont une survie spontanément plus longue que ceux porteurs d'un gène sauvage [54–56].

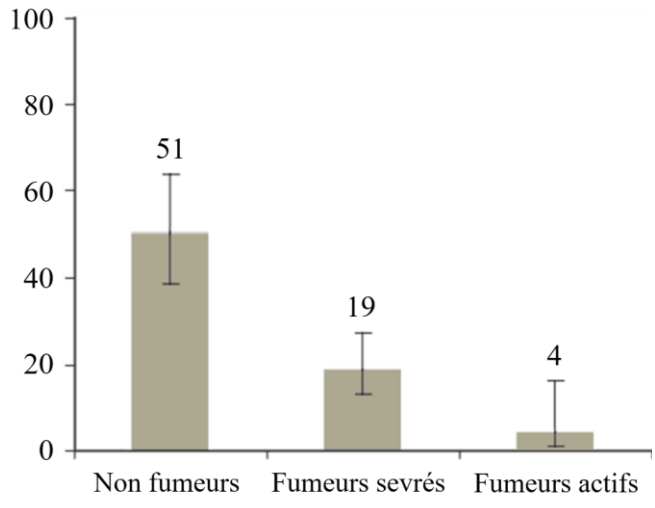


Figure 11 : Incidence des mutations EGFR selon le statut tabagique [53].

Conséquences fonctionnelles des mutations de l'EGFR

La majorité de ces mutations touchent la poche à ATP de l'activité tyrosine kinase intracellulaire, site sur lequel vont se fixer les ITK. Elles entrainent une activation constitutive du récepteur, indépendante du ligand, conduisant à une activation dérégulée des voies de signalisation d'aval impliquées dans la progression cellulaire, la prolifération et la survie. Plusieurs éléments permettent normalement de réguler l'activité de la kinase, entrainant un équilibre entre récepteurs activés et inactivés dans les cellules normales. Dans les cellules tumorales, cet équilibre est déplacé en faveur de l'état activé du récepteur [57].

Mutations rares de l'EGFR

Les mutations rares représentent environ 10% de l'ensemble des mutations retrouvées de l'EGFR, et moins de 1% de tous les carcinomes du poumon pris en charge en France [41]. Les plus fréquentes sont les insertions et duplications de l'exon 20 (5%) et la substitution G719X de l'exon 18 (3%). On retrouve seulement 1% de mutations complexes, c'est-à-dire de doubles mutations de l'EGFR [58]. Les mutations ponctuelles des exons 18 et 19 semblent conférer une sensibilité aux ITK. Les taux de contrôle de la maladie pour ces tumeurs sont inférieurs à ceux des mutations fréquentes, d'environ 47% [41]. Les mutations de l'exon 20 semblent être associées à des taux de réponse très faibles de 5% et de contrôle de la maladie de 36% seulement, confirmant qu'il s'agit plutôt de mutations de résistance [41]. Les durées de survie globale médianes sont meilleures pour les mutations de l'exon 18 (22 mois [IC95% : 1-44]) que pour l'exon 20 (9,5 mois [IC95% : 4-15]).

Des cas familiaux de cancers du poumon avec mutation de l'EGFR ont été rapportés, en lien avec des mutations germinales T790M de l'exon 20 et V843I de l'exon 21 [59,60]. La présence de ces mutations germinales, même lorsqu'elles sont associées à une mutation sensibilisatrice, est associée à une résistance aux ITK.

b) Les surexpressions et amplifications

La surexpression de l'EGFR est oncogénique. Il peut s'agir d'une amplification du gène, d'une augmentation de sa transcription ou d'une augmentation de l'expression du ligand de l'EGFR par la cellule tumorale (action auto/paracrine) et/ou par les cellules du stroma (action paracrine) [61]. Les surexpressions sont retrouvées chez 80% des cancers du poumon et les amplifications dans 60% des cas. Compte-tenu de données pronostiques et prédictives controversées, la recherche d'amplification et de surexpression n'est pas recommandée actuellement en routine dans la prise en charge du cancer du poumon.

3. Méthodes de détection des anomalies moléculaires

Des recommandations ont été éditées par le Collège Américain d'Anatomopathologie en 2013 concernant la recherche des biomarqueurs moléculaires dans le cancer du poumon [62].

Le diagnostic peut être posé sur la tumeur principale ou sur des métastases. En effet, il n'existe pas ou peu d'hétérogénéité tumorale sur le plan moléculaire chez les patients non exposés à une thérapie ciblée. De plus, les anomalies responsables du phénomène d'addiction oncogénique sont des évènements précoces dans la carcinogénèse, elles sont donc portées de manière homogène par la majorité des cellules tumorales. Les résultats de l'analyse doivent être obtenus en moins de 2 semaines (ou 10 jours ouvrés) après réception du prélèvement par le laboratoire. Le pathologiste doit utiliser une fixation dans le formol pour ne pas dénaturer le matériel génétique. La cellularité tumorale doit être suffisante pour obtenir une analyse moléculaire fiable. Il n'y a pas de consensus pour la technique à utiliser mais elles doivent permettre de détecter et d'identifier les altérations somatiques si elles sont présentes dans au moins 20 à 25% des cellules de l'échantillon. Compte-tenu de la petite taille des prélèvements, il existe souvent une étape préliminaire d'amplification de l'ADN par PCR pour avoir une quantité d'ADN suffisante afin de permettre le séquençage.

4. Le concept d'addiction oncogénique

Ce terme a été initialement introduit en 2002 par Bernard Weinstein [63]. Il signifie qu'une cellule tumorale peut devenir totalement dépendante d'une seule voie ou protéine oncogénique activée impliquée dans sa prolifération et/ou sa survie, même si elles portent de multiples altérations génomiques pouvant générer des altérations de la fonction cellulaire [40]. Ce n'est pas simplement l'accumulation des effets individuels de chacune des mutations activatrices et de la perte de gènes suppresseurs de tumeur qui permet d'expliquer l'addiction. Mais plutôt le fait que les protéines altérées sont à des carrefours de voies de signalisation et sont impliquées dans de nombreux éléments du phénotype tumoral. Ce phénomène sensibilise la tumeur aux traitements inhibant cette voie particulière. Cette addiction existe dans de multiples types histologiques : la leucémie myéloïde chronique, les tumeurs stromales gastro-intestinales et la leucémie myélomonocytaire chronique, toutes sensibles à l'imatinib en raison de leur dépendance respective à BCR-ABL, c-Kit, PDGFRβ. A long terme, sous l'effet de la pression des traitements, les cellules tumorales vont développer une résistance via l'apparition de nouvelles altérations oncogéniques (activation de voies parallèles, activation d'aval…), leur permettant de devenir indépendantes de cette voie.

Il existe donc 2 types d'addictions : l'addiction « naïve » et l'addiction « adaptative » [64]. La première correspond à une addiction développée au cours de la progression tumorale initiale, et permet de traiter avec un certain succès des tumeurs en première ligne. La seconde en revanche survient sous traitement, et correspond à un mécanisme de résistance développé en raison de la pression thérapeutique exercée sur la tumeur. Le concept d'addiction oncogénique s'est progressivement complexifié avec le temps, avec l'apparition d'autres concepts comme la létalité synthétique et le choc oncogénique [63]. La létalité synthétique correspond au fait que la mutation d'un seul des 2 gènes est compatible avec la survie de la cellule, mais pas la mutation des 2 gènes. Ainsi, les 2 gènes ont des fonctions similaires. La perte de l'un entraine alors une dépendance au second gène. Lorsqu'elle le perd, elle meurt, car la cellule tumorale est moins adaptable que les cellules normales, du fait de la perte d'un certain nombre de gènes. Le choc oncogénique a été démontré dans des études *in vitro*. Selon ce concept, l'inactivation d'un oncogène majeur pour la cellule cancéreuse cause son décès par modification du ratio entre signaux pro- et anti-apoptotiques.

IV. LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON NON EPIDERMOÏDE LOCALEMENT AVANCE OU METASTATIQUE

1. Le traitement de première ligne des carcinomes non épidermoïdes

La décision thérapeutique va dépendre de plusieurs critères. Tout d'abord, les chimiothérapies utilisées seront différentes en fonction des types histologiques. En effet, les carcinomes non épidermoïdes vont bénéficier grâce au financement par l'INCa de la recherche de biomarqueurs moléculaires. Ces biomarqueurs sont responsables du phénomène d'addiction oncogénique décrit plus haut et font l'objet de traitements spécifiques. De plus, les comorbidités et l'âge du patient, ainsi que son état général, devront être pris en compte. En effet, le performance status (PS) est un facteur pronostic majeur et un facteur prédictif de tolérance des traitements [65].

a) Patient présentant une mutation du gène de l'EGFR

Trois ITK ciblant l'EGFR ont actuellement l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : l'erlotinib (depuis 2005), le gefitinib (depuis 2009) et l'afatinib (depuis 2013). Ce sont des petites molécules orales, synthétiques, de la famille des anilinoquinazolines, se liant avec une haute affinité dans la poche à ATP du domaine tyrosine kinase. Elles agissent par inhibition compétitive de l'autophosphorylation du récepteur et donc de son activation et de la transduction du signal. L'erlotinib et le gefitinib sont des inhibiteurs de première génération, alors que l'afatinib appartient à la seconde génération.

Etudes	Ethnie	N	Chimiothérapie	SSP (HR[IC95%])	SG (HR[IC95%])
			erlotinib	9,7 mois	19,3 mois
EURTAC [66]	C	173	platine-Gem/Doc	5,2 mois	19,5 mois
				HR 0,37 [0,25-0,54]	HR 1,04 [0,65-1,68]
			erlotinib	13,1 mois	22,7 mois
OPTIMAL [77]	A	165	Ca-Gem	4,6 mois	28,9 mois
				HR 0,16 [0,11-0,26]	HR 1,06 [0,69-1,58]
			erlotinib	11 mois	26,3 mois
ENSURE [67]	A	217	Cis-Gem	5,5 mois	25,5 mois
				HR 0,34 [0,22-0,51]	HR 0,91 [0,63-1,31]
			gefitinib	10,8 mois	27,7 mois
NEJ002 [70]	A	228	Ca-Pac	5,4 mois	26,6 mois
				HR 0,32 [0,24-0,44]	HR 0,887 [0,63-1,24]
			gefitinib	9,2 mois	36 mois
WJTOG3405 [69]	A	172	Cis-Doc	6,3 mois	39 mois
				HR 0,49 [0,34-0,71]	HR 1,18 [0,77-1,83]
			gefitinib	9,5 mois	21,6 mois
IPASS [52]	A	261	Ca-Pac	6,3 mois	21,9 mois
				HR 0,48 [0,36-0,64]	HR 1,0 [0,76-1,33]
			gefitinib	8,4 mois	30,6 mois
FIRST-SIGNAL [71]	A	42	Cis-Gem	6,7 mois	26,5 mois
				HR 0,61 [0,31-1,22]	NS
			afatinib	11,1 mois	28,2 mois
LUX-LUNG 3 [75]	C + A	345	Cis-Pem	6,9 mois	28,2 mois
				HR 0,58 [0,43-0,78]	HR 0,88 [0,66-1,17]
			afatinib	11 mois	23,6 mois
LUX-LUNG 6 [74]	A	364	Cis-Gem	5,6 mois	23,5 mois
				HR 0,28 [0,20-0,39]	HR 0,95 [0,68-1,33]

Tableau 2 : Essais de phase III ayant évalué, en comparaison de la chimiothérapie, les 3 principaux ITK en première ligne dans une population de patients mutés EGFR.
A : asiatiques, C : caucasiens, Ca : carboplatine, Cis : cisplatine, Doc : docetaxel, Gem : gemcitabine, Pac : paclitaxel, Pem : pemetrexed, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, NS : non significatif.

L'erlotinib

Trois essais de phase III ont évalué l'erlotinib en comparaison d'une chimiothérapie, mais seul un a été réalisé sur une cohorte de patients caucasiens (Tableau 2). Il s'agit de l'essai EURTAC (EURopeanTArceva vs Chemotherapy) [66]. Les patients devaient être porteurs d'une délétion de l'exon 19 ou d'une mutation L858R. Cet essai a été fermé au décours d'une analyse intermédiaire portant sur 173 patients, puisqu'il existait un bénéfice net en termes de survie sans progression (SSP) (Figure 12). Les taux de réponse étaient de 58% pour l'ITK contre seulement 15% pour le bras chimiothérapie (p<0,00001). Par ailleurs, les durées de traitement étaient nettement supérieures dans la cohorte de patients traités par ITK, avec une médiane de 8,2 mois, contre 2,8 mois pour les patients traités par chimiothérapie.

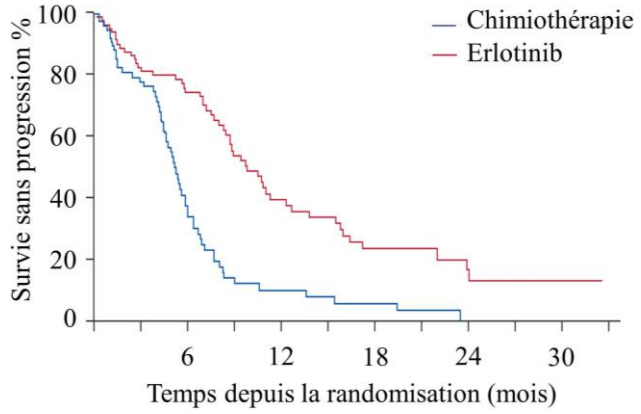


Figure 12 : Survie sans progression des patients dans l'essai EURTAC en fonction du traitement reçu [66].

D'autres essais ont été publiés, dans des populations majoritairement asiatiques, avec des résultats en faveur de l'erlotinib (Tableau 2). Dans l'étude ENSURE, une analyse complémentaire a été effectuée afin d'évaluer la différence de réponse entre les mutations des exons 19 et 21 [67]. Il a été rapporté que la SSP était supérieure sous ITK pour les patients porteurs d'une mutation de l'exon 19 (HR 0,20 ; IC95% : 0,11-0,37) comparativement à ceux porteurs d'une mutation de l'exon 21 (HR 0,57 ; IC95% : 0,31-1,05). Le fait que toutes les mutations ne sensibilisent pas aux ITK de la même manière a également été démontré dans d'autres études [68]. Ainsi, Riely retrouvait des taux de survie globale (SG) à 1 an de 90% pour

les patients porteurs d'une délétion de l'exon 19 contre seulement 44% pour ceux portant une mutation de l'exon 21.

Le gefitinib

Le gefitinib a été évalué en première ligne dans 4 études de phase III (Tableau 2) : WJTOG 3405 (Figure 13A) [69], NEJ002 (Figure 13B) [70], FIRST-SIGNAL [71] et IPASS [52] en comparaison avec un doublet à base de sel de platine. Les populations étaient soit exclusivement constituées de patients mutés EGFR (NEJ002 et WJTOG3405) soit enrichies en patients mutés (IPASS et FIRST-SIGNAL). Le Tableau 2 montre, pour ces 2 dernières études, les résultats des analyses de survie effectuées sur le sous-groupe de patients mutés EGFR.

Dans l'étude WJTOG3405, les taux de réponse observés chez les patients mutés traités par gefitinib étaient supérieurs à ceux de la chimiothérapie conventionnelle, respectivement 71,2% contre 47,3% ($p<0,001$). En revanche, dans la population non mutée EGFR, seulement 1,1% de réponses objectives ont été observées. Les mêmes résultats étaient retrouvés dans l'étude FIRST-SIGNAL. Ces données démontrent bien la nécessité d'une sélection moléculaire des patients à traiter par ITK, en raison d'une perte de chance pour les patients non mutés.

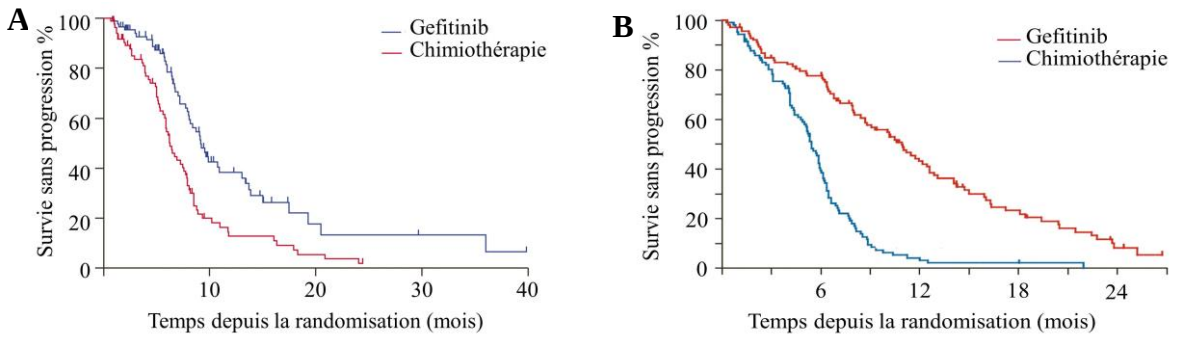


Figure 13 : Survie sans progression des patients dans l'essai WJTOG3405 (**A**) [69] et dans l'essai NEJ002 (**B**) [70].

L'afatinib

Il s'agit d'un puissant inhibiteur de seconde génération, ciblant Her1, Her2 et Her4, initialement développé dans le ciblage des résistances aux ITK de première génération par la mutation T790M. Les données *in vitro* encourageantes ont permis à la molécule d'être évaluée *in vivo* dans des modèles de xénogreffes. Les résultats ont conforté les données *in vitro*, avec des diminutions de plus de 50% des tumeurs [72]. Mais ces réponses n'ont pas été confirmées sur des cohortes de patients mutés T790M [73]. La molécule a donc été développée dans les mêmes indications que les 2 précédentes. L'afatinib a été évaluée en première ligne contre un doublet à base de sel de platine (Tableau 2 et Figure 14) [74,75]. Les survies observées et les taux de réponse étaient proches de celles de l'erlotinib et du gefitinib en première ligne. L'analyse poolée de ces 2 essais a retrouvé une efficacité plus importante de l'afatinib dans le sous-groupe de patients délétés sur l'exon 19 [76].

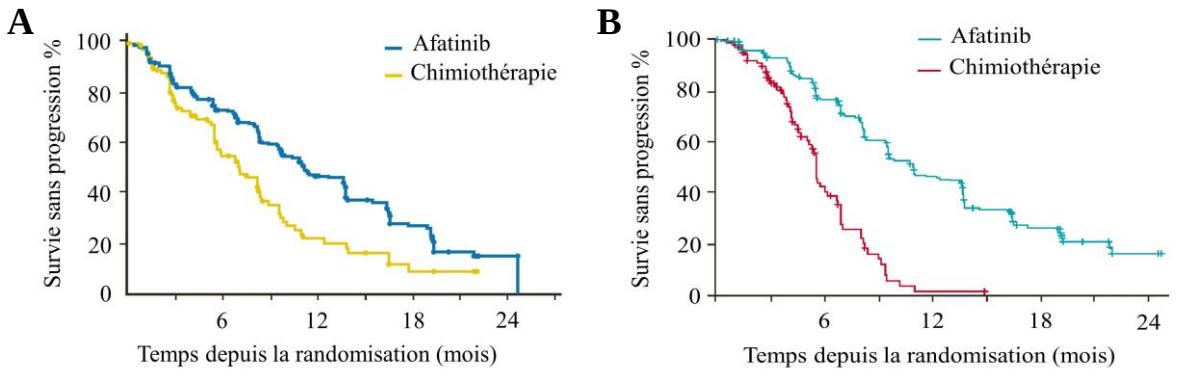


Figure 14 : Survie sans progression des patients dans les essais LUX-LUNG 3 (**A**) [75] et LUX-LUNG 6 (**B**) [74] en fonction des traitements reçus.

Plusieurs critiques peuvent être faites sur l'ensemble de ces études, quelle que soit la molécule. Tout d'abord, le bras standard est souvent sous-optimal (sauf pour l'essai LUX-LUNG 3). En effet, il n'y a pas eu de comparaison avec un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine et de pemetrexed. Or il s'agissait de patients porteurs d'un adénocarcinome bronchique, qui présentent donc un bénéfice supérieur à l'utilisation du pemetrexed en première ligne. Par ailleurs, il n'y a pas eu de maintenance par pemetrexed. En effet, à l'époque, la molécule n'avait pas encore été approuvée par l'EMA. Enfin, le bevacizumab n'a

pas non plus été administré chez ces patients pourtant dans l'indication. Le bras comparatif n'est donc probablement pas optimal, ce qui peut augmenter artificiellement la différence en survie en faveur de la molécule expérimentale.

Par ailleurs, dans l'essai OPTIMAL, mené sur une population asiatique, les résultats sont étonnants, avec une SSP pour le bras expérimental nettement supérieure à celle observée dans les autres essais, et une SSP pour le bras standard discrètement inférieure (respectivement 13,1 mois et 4,6 mois) [77]. Cette différence, plus importante que dans les autres études, est expliquée à la fois par un bras standard sous-optimal, mais également par le fait que les scanners étaient réalisés de manière plus espacée, retardant donc la constatation de la progression tumorale.

Enfin, l'ensemble de ces essais n'a pas pu montrer de différence en SG, le cross-over y étant souvent autorisé. Ceci conduit à l'administration de la molécule expérimentale en seconde ligne, ce qui va biaiser l'interprétation de la SG, puisque celle-ci est directement influencée par les traitements ultérieurs.

Que ce soit le gefitinib, l'afatinib ou l'erlotinib, en cas de mutation activatrice de l'EGFR, il existe donc une supériorité des ITK ciblant l'EGFR sur la chimiothérapie à base de sels de platine en termes de taux de réponse objective, de SSP, de toxicités et de qualité de vie en première ligne. Dans ces études, les ITK sont administrés jusqu'à progression ou toxicités. L'utilisation de la chimiothérapie en première ligne est justifiée lorsque le statut mutationnel est difficile à obtenir, long, ou lorsqu'il existe une menace vitale ne permettant pas d'attendre les résultats de l'analyse. Les ITK pourront alors être administrés en seconde ligne ou en maintenance. Ils peuvent être utilisés en première ligne même chez les patients très altérés, avec une amélioration souvent rapide de l'état général [78].

AMM

L'erlotinib, commercialisé par le laboratoire ROCHE, a obtenu l'AMM en France en 2005 en première ligne dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques de CBNPC chez les patients dont la tumeur porte une mutation activatrice de l'EGFR. Par ailleurs, il a bénéficié d'une extension d'AMM en 2010 en monothérapie dans le traitement de

maintenance des formes localement avancées ou métastatiques chez les patients atteints de CBNPC présentant une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Il est également validé dans le traitement de seconde ligne des formes localement avancées ou métastatiques après une première ligne de chimiothérapie, quel que soit le statut EGFR.

Le gefitinib est indiqué chez les adultes dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR, sans restriction de ligne thérapeutique. Il a obtenu son AMM en 2009.

L'afatinib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs d'ITK atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une mutation activatrice de l'EGFR. Il a obtenu l'AMM en 2013.

b) Problématiques chez les patients mutés EGFR

Chimiothérapie et ITK : dans quel ordre ?

Les 2 stratégies (ITK puis chimiothérapie ou chimiothérapie puis ITK) sont équivalentes. En effet, aucune n'a permis de démontrer un bénéfice supérieur en SG. Certaines équipes préfèreront réaliser d'abord la chimiothérapie, afin d'être sûrs de pouvoir utiliser le cisplatine avant que le patient ne soit trop fatigué. Cet argument est controversé, puisque dans les essais cliniques de phase III, plus des ¾ des patients reçoivent un doublet à base de sel de platine en seconde ligne après un ITK [41]. Néanmoins, les patients inclus dans les essais cliniques sont souvent très sélectionnés, et en meilleur état général que les patients pris en charge au quotidien, ce qui peut expliquer de tels chiffres. Certains avancent également l'argument que les ITK sont efficaces quelle que soit la ligne utilisée [79]. Ces données ont été récemment remises en cause avec une méta-analyse qui a comparé les taux de réponse en première et seconde ligne [80]. En effet, les taux de réponse en première ligne étaient de 70% alors qu'ils n'étaient que de 47,7% en seconde ligne.

L'initiation d'un ITK en première ligne sera conditionnée par les délais de réception des résultats de la mutation. En France, ceux-ci sont obtenus dans les 10 jours. Mais parfois, quand la situation clinique ne permet pas d'attendre, une chimiothérapie sera débutée. Une

fois le résultat récupéré, si la tolérance de la chimiothérapie est mauvaise, ou si la maladie n'est pas contrôlée, un switch sera réalisé au profit d'un ITK. En revanche, si la tolérance et le contrôle sont bons, la chimiothérapie sera poursuivie pour 4 à 6 cycles et l'ITK pourra être réservé en seconde ligne ou initié en « switch » maintenance. De plus, l'utilisation d'un ITK en première ligne peut permettre sa réintroduction en troisième ligne (rechallenge).

Associer chimiothérapie et ITK ?

Une méta-analyse récente a évalué la possibilité d'associer de manière concomitante une chimiothérapie et un ITK [81]. Celle-ci a montré que l'association des 2 permettait de retarder la progression tumorale par rapport à la chimiothérapie seule sans avoir d'effet sur la survie, dans les groupes de patients mutés et sauvages. Une autre étude a comparé l'association ITK et chimiothérapie par rapport à l'utilisation d'un ITK seul [82]. Il s'agissait d'une phase II comparant erlotinib +/- chimiothérapie. L'analyse des données chez des patients mutés EGFR ne retrouvait pas de bénéfice de l'association des 2 thérapeutiques. Il ne semble donc pas exister d'intérêt à associer en première ligne chimiothérapie et ITK de manière concomitante. En revanche, l'association erlotinib et bevacizumab en première ligne a démontré une amélioration de la SSP (HR 0,54 ; IC95% : 0,36–0,79 ; p=0,0015) avec un profil de toxicité acceptable [83].

Y'a-t-il une différence entre ces 3 molécules (afatinib, erlotinib et gefitinib) ?

Elles présentent des caractéristiques pharmacologiques différentes. Ainsi, le gefitinib et l'erlotinib sont des inhibiteurs réversibles d'EGFR, alors que l'afatinib est un inhibiteur irréversible, qui cible également Her2 et Her4. Sur le plan pharmacocinétique, la biodisponibilité est d'environ 60% pour les 3 molécules. Elle peut être modifiée par les repas : celle de l'erlotinib est augmentée, celle de l'afatinib diminuée par les repas gras, alors que celle du gefitinib n'est pas modifiée. C'est pourquoi l'erlotinib et l'afatinib sont à prendre à distance des repas. Par ailleurs, l'acidité gastrique modifie l'absorption de l'erlotinib (il faut donc se méfier des inhibiteurs de la pompe à protons). Les 3 molécules ont une forte fixation protéique et une élimination hépatique avec excrétion bilio-fécale, et le gefitinib s'accumule plus dans les tissus que l'erlotinib [84]. Le tabac diminue l'aire sous la courbe de l'erlotinib en augmentant son métabolisme, mais n'a pas d'effet sur les 2 autres molécules [85]. Leur demi-vie

d'élimination est d'environ 36 à 41h. Enfin, du fait de leur galénique, l'afatinib et l'erlotinib permettent un ajustement posologique que ne permet pas le gefitinib.

En termes d'efficacité, il n'y a pas d'argument pour une supériorité de l'une par rapport aux autres et aucune étude ne les a directement comparées [80]. Une méta-analyse a montré de meilleurs taux de réponse et de meilleures SSP pour l'erlotinib par rapport au gefitinib. Ces résultats sont à interpréter dans le contexte d'une méta-analyse, dans laquelle les lignes de chimiothérapie des bras contrôle sont très hétérogènes, et les séquences thérapeutiques également différentes. Par ailleurs, il est probable que ces différentes molécules ne soient pas efficaces de la même manière en fonction du type de mutation de l'EGFR. Enfin, il semble que le gefitinib ait moins d'effets secondaires que les deux autres molécules.

Place de la maintenance ?

Il s'agit de la poursuite d'un traitement après 4 cycles de chimiothérapie, afin de maintenir le bénéfice thérapeutique de la chimiothérapie d'induction et de retarder la progression de la maladie. Il en existe 2 types : la continuation (poursuite d'un des traitements utilisés pendant l'induction, comme le pemetrexed par exemple), et la « switch » maintenance (introduction dès la fin de la chimiothérapie d'induction d'une monothérapie active en seconde ligne). Dans le cadre des ITK, seule la « switch » maintenance peut être effectuée. Il s'agit d'une seconde ligne précoce. Cette stratégie reste controversée, car elle correspond à l'introduction avant progression d'une molécule qui aurait été utilisée à progression, et donc occasionne la perte d'une ligne de chimiothérapie. Elle est préférée pour les patients présentant une maladie stable après la chimiothérapie d'induction, donc les patients à risque de rechute précoce après une première ligne. La « switch » maintenance peut être réalisée avec le pemetrexed ou l'erlotinib. L'utilisation de l'erlotinib en maintenance améliorait la survie sans progression (HR 0,10 ; IC95% : 0,04-0,25 ; p<0,0001) (Figure 15) [55,86]. Dans l'étude de Cappuzzo, cet effet positif était présent quel que soit le statut mutationnel EGFR, et était d'autant plus important en cas de maladie stable. Le seul écueil est que peu de patients recevaient en seconde ligne la molécule évaluée en maintenance, pouvant conduire à une surestimation de son effet. L'erlotinib a donc obtenu l'AMM pour les patients ayant une

maladie stable après chimiothérapie d'induction, quel que soit le statut mutationnel de l'EGFR et le type histologique.

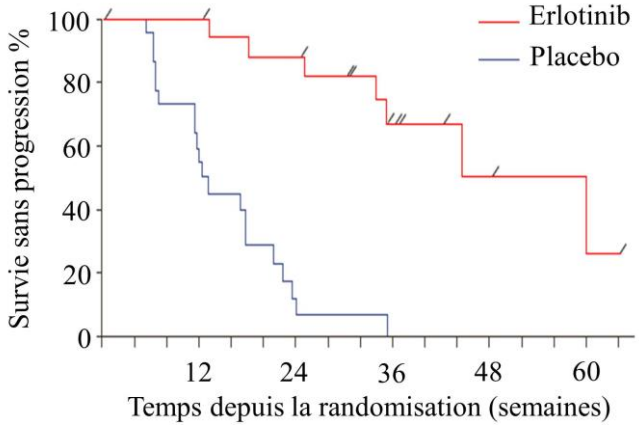


Figure 15 : Survie sans progression des patients mutés EGFR bénéficiant d'une maintenance par erlotinib [55].

2. Le traitement de seconde ligne des carcinomes non épidermoïdes

Trois molécules sont validées en seconde ligne. Il s'agit du docetaxel, du pemetrexed et de l'erlotinib. Dans une étude de non-infériorité, le docetaxel et le pemetrexed apparaissaient comme équivalentes en termes de taux de réponse et de SSP [87]. Néanmoins, le profil de toxicités était plutôt en faveur du pemetrexed. En effet, en seconde ligne, la qualité de vie, la limitation des hospitalisations et des complications chimio-induites sont des éléments essentiels chez ces patients avec une survie potentiellement limitée.

Les ITK ciblant l'EGFR ont été initialement développés en situation de seconde ligne chez des patients non sélectionnés sur les anomalies moléculaires. Les 2 molécules couramment utilisées ont été évaluées contre placebo en seconde ou troisième lignes : l'erlotinib dans l'essai BR21 [56] et le gefitinib dans l'essai ISEL [88]. L'erlotinib permettait d'obtenir de meilleurs taux de réponse que le placebo (8,9% contre 1% respectivement, $p<0,001$) avec des durées médianes de réponse de 7,9 mois contre 3,7 mois. Il permettait un gain en SSP de 0,4 mois et en SG de 2 mois (respectivement 6,7 et 4,7 mois) avec un profil de toxicité tout à fait satisfaisant. Mais ces 0,4 mois (soient 12 jours), même si statistiquement significatifs, ne sont pas cliniquement pertinents. C'est cette étude qui a permis à l'erlotinib

d'obtenir son AMM en seconde ligne dans une population non sélectionnée. Le gefitinib, par contre, n'améliorait pas la SSP, que ce soit sur l'ensemble de la population ou sur les patients atteints d'adénocarcinomes. C'est pourquoi le gefitinib n'a pas d'AMM en seconde ligne. Il n'y a pas d'étude comparant directement ces 3 molécules en seconde ligne, et le choix est guidé par les traitements administrés en première ligne (pemetrexed ou non), la réalisation ou non d'une maintenance, l'évolutivité tumorale et les sites atteints, le statut mutationnel et l'état général du patient. La recommandation chez les patients mutés EGFR est que ces patients doivent recevoir, dans leur histoire carcinologique, un ITK ciblant l'EGFR et un doublet de chimiothérapie avec un sel de platine.

Des essais ont évalué la possibilité d'une bithérapie en seconde ligne [89]. Malgré une amélioration des taux de réponse avec la bithérapie (15,1% contre 7,3%, p=0,0004), il n'y avait pas d'amélioration de la SG, et une nette majoration des toxicités (41% de grades III-IV pour la bithérapie contre 25% avec la monothérapie, p<0,0001). La bithérapie en seconde ligne n'est donc pas recommandée.

3. Recommandations de l'INCa pour la prise en charge des CBNPC avancés ou métastatiques non épidermoïdes [90]

a) En première ligne

En cas d'absence de mutation de l'EGFR, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine et une molécule de troisième génération (pemetrexed, taxanes, navelbine). Le bevacizumab sera ajouté en cas de tumeur non épidermoïde sans contre-indications, et poursuivi jusqu'à progression. Quatre cycles seront réalisés en cas de maladie stable, et 6 cycles en cas de réponse thérapeutique. Chez les patients présentant un PS à 2 ou les patients fragiles/âgés, un doublet à base de carboplatine et d'une molécule de troisième génération, ou une monothérapie seront administrés. En cas de PS 3 ou 4, il est préconisé de privilégier les soins de confort, compte tenu du risque accru de complications chez ces patients.

En cas de mutation de l'EGFR, le patient doit recevoir un ITK, que ce soit en première ou en seconde ligne, vu qu'aucune des 2 stratégies n'est meilleure que l'autre en termes de

SG. La première ligne peut donc être un doublet à base de sel de platine associé à une molécule de troisième génération, ou un ITK poursuivi jusqu'à progression ou toxicité. Chez les patients présentant un PS à 2 ou les patients fragiles/âgés, le gefitinib sera préféré, compte tenu de sa bonne tolérance. Dans le cas contraire, un doublet à base de carboplatine et d'une molécule de troisième génération ou une monothérapie peuvent être administrés. En cas de PS 3 ou 4, il est préconisé de privilégier les soins de confort, compte tenu du risque accru de complications chez ces patients.

En cas de statut mutationnel inconnu, chez les patients en bon état général (PS 0 ou 1), une chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine sera administrée. Un ITK sera administré en seconde ligne. Chez les patients présentant un PS de 2, il est préférable d'attendre le résultat du statut mutationnel et d'adapter la prise en charge en fonction. Par ailleurs, si le statut reste indéterminé, il conviendra de prendre en compte les facteurs cliniques prédictifs de mutation pour adapter le traitement. Lorsque l'ITK est mis en place, une évaluation précoce sera réalisée afin d'adapter le traitement en cas d'absence de réponse.

L'erlotinib peut être introduit en maintenance après une première ligne de chimiothérapie, surtout chez les patients présentant une maladie stable. Le pemetrexed et/ou le bevacizumab peuvent être poursuivis en maintenance de continuation chez les patients traités par ces molécules en première ligne, et présentant une réponse partielle.

b) En deuxième ligne

En cas d'absence de mutation de l'EGFR, 3 molécules ont l'AMM : le pemetrexed, le docetaxel et l'erlotinib. Ils seront poursuivis jusqu'à progression. En revanche, en cas de mutation de l'EGFR, le traitement est conditionné par la première ligne, sachant que tous les patients doivent recevoir un ITK ciblant l'EGFR et un doublet à base de sel de platine.

4. <u>Place des immunothérapies</u>

La tumeur va mettre en place un ensemble de stratégies visant à permettre sa survie. Ainsi, malgré une infiltration souvent importante de la tumeur par des lymphocytes T (LT) et

d'autres cellules immunitaires, un état de tolérance se met en place, permettant à la tumeur d'éviter toute réaction immunitaire à visée anti-tumorale. La tumeur va donc interagir avec des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, afin de les activer et de bloquer cette réponse anti-tumorale [91].

L'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale peut se faire à 2 niveaux du processus d'activation du LT. Tout d'abord, elle peut s'effectuer lors de la phase précoce d'activation des LT par l'antigène (Figure 16A). Le LT reconnait l'antigène lorsqu'il est présenté par le CMH grâce à l'interaction avec son TCR. Un co-signal de stimulation est nécessaire pour achever l'activation du LT, grâce à l'interaction du récepteur CD28 (LT) et de la molécule B7 (cellule présentatrice d'antigène ou tumeur). La molécule B7 peut également interagir avec le CTLA-4 à la surface des LT, conduisant à l'inhibition de l'activation du LT (Figure 16A). En conditions physiologiques, ceci permet un rétrocontrôle négatif sur l'activation des LT, afin d'éviter leur activation prolongée pouvant conduire à des dommages tissulaires. Dans le cancer, ce phénomène permet à la cellule tumorale d'inhiber la réponse anti-tumorale. L'inhibition peut également intervenir plus tardivement, lors de la phase effectrice (Figure 16B). Programmed-Death 1 (PD-1) est exprimé par les LT lors d'expositions chroniques à l'antigène, et conduit, après interaction avec Programmed-Death Ligand 1 (PD-L1) à la surface des tissus (tumoraux ou inflammatoires) à l'inhibition du LT activé, afin d'éviter ici aussi les activations trop prolongées. La cellule tumorale va détourner ce phénomène en surexprimant à sa surface PD-L1, pour inhiber l'activation des LT. L'objectif des immunothérapies est de lever cette inhibition. Il ne s'agit plus de cibler des récepteurs aux facteurs de croissance ou des antigènes tumoraux mais de lever l'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale.

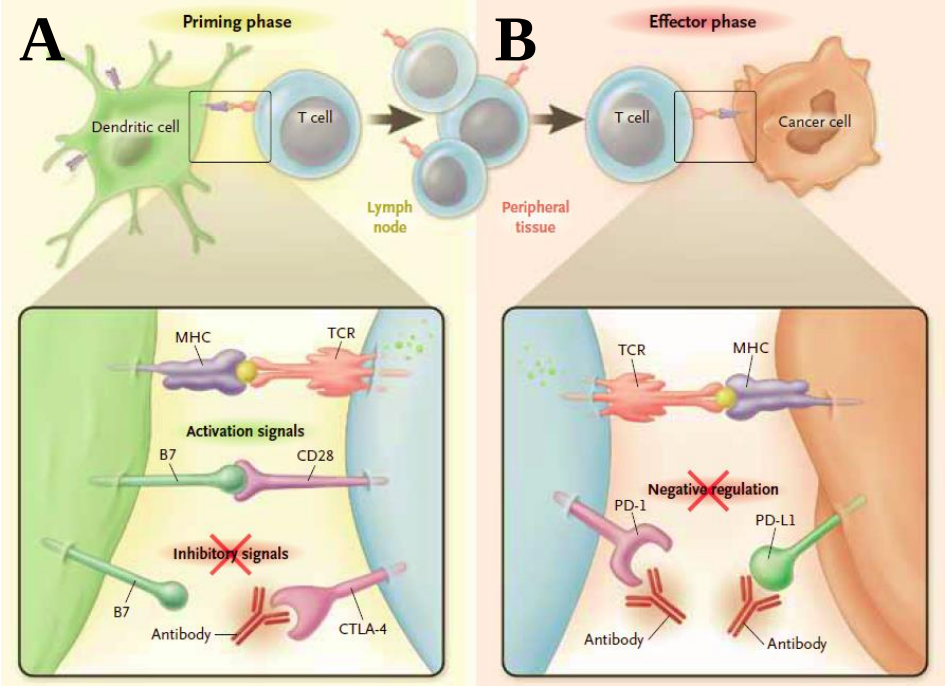


Figure 16 : Inhibition de l'activation des LT et blocage de CTLA-4 (**A**) et de PD-1/PD-L1 (**B**) par les différentes immunothérapies [91].

Ces immunothérapies ont connu un développement précoce dans le mélanome métastatique, notamment sous la forme de molécules ciblant le CTLA-4 comme l'ipilimumab, avec des résultats très satisfaisants. Deux molécules ont alors été évaluées dans le cancer du poumon : l'ipilimumab (BMS) et le trémelimumab (Astra-Zeneca). L'ipilimumab est actuellement en cours d'évaluation en association avec le carboplatine et le paclitaxel dans un essai de phase III est en cours de recrutement dans les stades avancés ou métastatiques (NCT02279732).

L'axe PD-1/PDL-1 présente un développement plus prometteur dans le cancer du poumon. Cette interaction entraine l'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale mais diminue également l'expression par le LT de molécules anti-apoptotiques et la libération d'interféron-gamma. Ceci aboutit à la diminution de la prolifération des LT et du recrutement des cellules immunitaires. D'autres molécules sont développées afin de cibler l'interaction entre PD-1 et PDL-1 : deux sont des anti-PD-1 (nivolumab (BMS) et pembrolizumab (Merck-MSD)), et deux des anti-PDL-1 (MPDL3280A (Roche-Genentech) et MEDI4736 (Astra-Zeneca-Medimmune)) [92]. Les taux de réponse observés ne sont pas impressionnants,

puisqu'ils varient entre 16% et 23%. Mais ces réponses surviennent chez des patients parfois lourdement pré-traités. De plus, elles sont prolongées, pouvant même parfois se poursuivre longtemps après l'arrêt du traitement. Une phase III, l'essai CHECKMATE 017, a été présentée à l'ASCO en 2015. Elle évaluait l'utilisation du nivolumab en seconde ligne, en comparaison avec le docetaxel, dans les carcinomes épidermoïdes. Les résultats retrouvaient une amélioration de la SG (diminution de 41% du risque de décès) et de la SSP (diminution de 38% du risque de progression) en faveur du nivolumab. La molécule a également été testée dans les carcinomes non épidermoïdes, avec des résultats un peu moins spectaculaires (diminution du risque de décès de 27%). Il n'existait pas de différence en SSP. Compte tenu de ces résultats, le nivolumab a obtenu récemment une AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les données de tolérance retrouvaient un profil marqué par des phénomènes d'auto-immunité qui sont rares mais qui peuvent être sérieux, conduisant parfois à l'arrêt du traitement voire au décès du patient.

Plusieurs problématiques restent à résoudre pour permettre une utilisation optimale de ces traitements. Tout d'abord, les critères RECIST ne permettent pas d'évaluer correctement la réponse tumorale. En effet, il est parfois observé un phénomène d'augmentation première de la taille tumorale du fait de la réponse inflammatoire, avant sa diminution par effet anti-tumoral. Cette augmentation transitoire, survenant dans les premières semaines, peut être interprétée comme une pseudo-progression pouvant induire en erreur le clinicien. C'est pourquoi des critères tels que l'irRECIST (immune-related RECIST) spécifiques aux immunothérapies sont en cours de développement. Par ailleurs, les seuils immuno-histochimiques permettant de poser l'indication d'une immunothérapie ne sont pas clairement établis. Les laboratoires utilisent des seuils différents en fonction des études (1%, 5% ou 10%). Il existe également plusieurs anticorps qui peuvent être utilisés pour l'IHC. Une standardisation est donc nécessaire. Une autre problématique est celle de la combinaison à d'autres thérapeutiques, immunothérapies, thérapies ciblées ou chimiothérapies. Plusieurs essais sont en cours, notamment avec des combinaisons d'immunothérapies (NCT01454102 (ipilimumab et nivolumab), NCT02039674 (ipilimumab et pembrolizumab)).

Des études récentes ont montré qu'il existerait également un lien entre les mutations de l'EGFR et l'immunomodulation [93]. Ainsi, il semblerait que l'expression d'un EGFR

anormal conduise à la surexpression par la tumeur de PD-L1 à sa surface, favorisant ainsi l'inhibition de la réponse anti-tumorale. Les ITK ciblant l'EGFR pourraient avoir un effet immunologique en plus de l'effet anti-prolifératif direct, et l'utilisation de combinaisons thérapeutiques associant ITK et immunothérapie pourrait avoir un sens. Les résultats obtenus *in vitro* sont donc à confirmer par des essais chez l'Homme.

5. Traitements des stades localement avancés et métastatiques chez les patients âgés

Un tiers des patients diagnostiqués pour un cancer du poumon ont plus de 70 ans [9]. La mortalité dans cette population augmente alors que celle des sujets jeunes diminue [94]. Il n'y a pas de différences entre les caractéristiques cliniques et diagnostiques des patients jeunes et âgés [95]. Les patients âgés ont plutôt des carcinomes épidermoïdes. De plus, l'expression des biomarqueurs n'est pas différente en fonction de l'âge. Cette population de patients doit bénéficier d'une évaluation oncgériatrique afin de mieux adapter le traitement à leur état général. Les recommandations thérapeutiques sont données par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [94].

La monochimiothérapie dans cette population a tout d'abord été évaluée en comparaison des meilleurs soins de support [96]. La chimiothérapie utilisée était une molécule de troisième génération, la vinorelbine. Elle a démontré sa supériorité face aux soins de support avec un gain de 2 mois et une diminution de la mortalité de 35% (HR 0,65 ; IC95% : 0,45–0,93). Une étude a ensuite comparé la monothérapie à une chimiothérapie par carboplatine AUC 6 et paclitaxel hebdomadaire [97]. Le doublet a démontré sa supériorité en terme de SSP (HR 0,51 ; IC95% : 0,42-0,62 ; p<0,0001) mais également de SG (HR 0,64 ; IC 95% : 0,52-0,78 ; p<0,0001) (Figure 17). Les toxicités étaient plus fréquentes dans le bras bithérapie, notamment l'asthénie et les neutropénies fébriles. Suite à cette étude, l'utilisation d'un doublet de chimiothérapie est devenue un standard chez les patients âgés. Lorsqu'une monothérapie est utilisée, la gemcitabine, la vinorelbine ou les taxanes peuvent être utilisés, compte tenu de l'absence d'avantage de l'une des molécules par rapport aux autres.

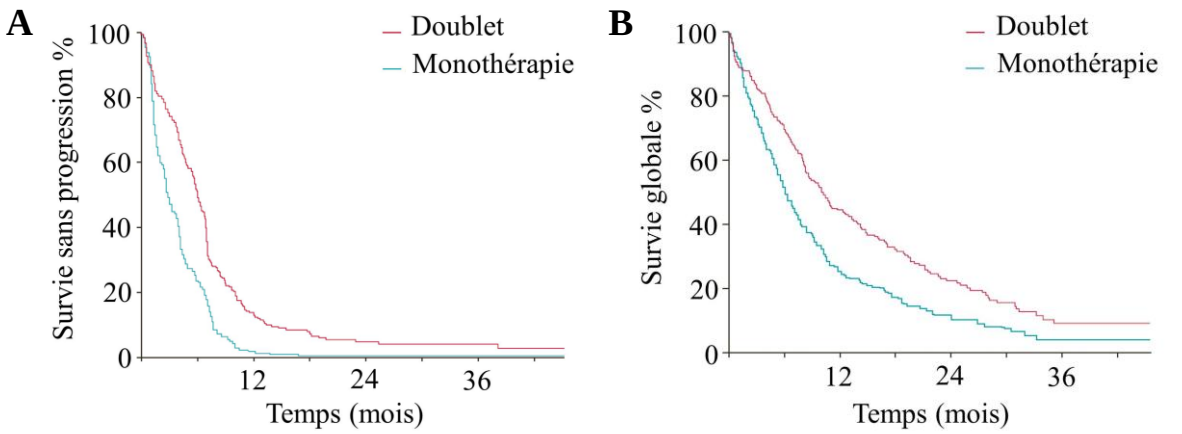


Figure 17 : Effet d'un doublet de chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel par rapport à une monothérapie sur la survie sans progression (**A**) et la survie globale (**B**) [97].

Concernant les thérapies ciblées, le bevacizumab n'a pas démontré de bénéfice en survie quand il est associé à des cytotoxiques, alors qu'il a montré plus de toxicités dans cette population. Les ITK sont associés à un bénéfice important tout en limitant les toxicités. C'est pourquoi les ITK sont recommandés dans cette population en cas de mutation. En revanche, en cas de forme sauvage du gène, il faudra privilégier la chimiothérapie.

V. RESISTANCES AUX THERAPIES CIBLANT L'EGFR

1. Définition d'une résistance aux ITK

La définition de résistance aux ITK répond à des critères bien précis (Tableau 3). Ces critères sont basés sur les résultats de plusieurs études ayant évalué les ITK dans le cancer du poumon. Ainsi, environ 70% des patients mutés EGFR traités par ITK vont présenter une réponse radiologique au traitement, alors que seulement 5% des patients non mutés répondront (critère 2a) [98].

1. Patient traité en monothérapie par un ITK ciblant l'EGFR
2. L'une des propositions suivantes :
a. Tumeur portant une mutation sensibilisatrice avérée du gène de l'EGFR
b. Réponse clinique objective liée à l'ITK, définie comme suit : Réponses complète ou partielle documentées (critères RECIST ou WHO), ou Bénéfice clinique (maladie stable selon les critères RECIST ou WHO) significatif et durable (au moins 6 mois) après l'initiation de l'ITK
3. Progression systémique (RECIST ou WHO) malgré la prise du traitement dans les 30 derniers jours
4. Pas d'administration de traitement systémique entre l'arrêt de l'ITK et le début d'une nouvelle ligne

Tableau 3 : Critères de résistance tumorale acquise aux ITK ciblant l'EGFR dans le cancer du poumon [98].

De plus, seulement 30% des patients mutés EGFR auront une maladie stable ou répondeuse pendant moins de 6 mois, et 23% des patients non mutés auront une réponse de plus de 6 mois. Ce seuil de 6 mois est donc suffisamment discriminant pour pouvoir considérer comme potentiellement mutés des patients pour lesquels les recherches de biologie moléculaire n'ont pas pu être réalisées ou n'ont pas abouti (critère 2b) [98]. En utilisant ces critères de temps avant progression, cela permet d'identifier, dans les études, 66% des patients pour lesquels on peut supposer la présence d'une mutation de sensibilisation, et 30% pour lesquels on peut l'exclure. Enfin, le traitement doit avoir été pris les 30 derniers jours afin de

ne pas confondre avec un problème de *flare* à l'arrêt de l'ITK. La résistance aux ITK ciblant l'EGFR peut être séparée en 2 types : les résistances primaires et les résistances acquises [99].

2. Les résistances primaires

Les résistances primaires représentent moins de 10% des résistances aux ITK ciblant l'EGFR [99]. Elle se définit comme une progression lente dans les 3 à 6 mois suivant l'initiation d'un traitement. Le mécanisme de ces résistances n'est pas bien connu mais plusieurs causes sont suspectées :

- absence d'addiction à l'EGFR : problème de fausse positivité du test de recherche de mutations de l'EGFR,
- mutations rares et/ou complexes, comme les insertions de l'exon 20 ou la mutation germinale T790M,
- mutations d'aval ou de voies parallèles associées aux mutations de l'EGFR, responsables d'une activation de la cascade de signalisation malgré le blocage de l'EGFR.

3. Les résistances secondaires

Il s'agit de la reprise évolutive d'une tumeur après une première phase de réponse au traitement d'au moins 6 mois. Elles surviennent en médiane 10 à 12 mois environ après l'initiation du traitement. Il existe 2 mécanismes par lesquels une tumeur peut acquérir des résistances sous ITK [100] : le modèle par sélection, plus probable (pression de sélection exercée par les traitements), et le modèle par acquisition (acquisition de nouvelles anomalies génétiques et/ou épigénétiques du fait d'une instabilité génétique importante). Ainsi, il existe une hétérogénéité de la tumeur initiale, avec association de 2 fractions clonales (sensible aux ITK, majoritaire, et résistante aux ITK), mais également de la tumeur résistante (clones résistants, majoritaires, et clones sensibles, moins nombreux). La pression de sélection exercée par les thérapeutiques va conduire à la sélection des clones résistants, qui deviennent en proportion majoritaires.

a) Restauration du signal EGFR : mutation T790M du récepteur

Elle survient au niveau de l'exon 20 du gène de l'EGFR. Elle est responsable d'une phosphorylation du récepteur à des niveaux plus importants que le récepteur sauvage [101]. Elle peut être présente d'emblée dans la tumeur, et être responsable d'une résistance innée aux ITK, avec une survie moins bonne qu'en son absence [102]. Elle est analogue à la mutation T315I retrouvée dans la leucémie myéloïde chronique traitée par imatinib. Il s'agit de la substitution d'une thréonine par une méthionine en position 790, ce qui aboutit à une augmentation de l'affinité du récepteur pour l'ATP, et/ou une augmentation de son niveau de phosphorylation et donc de son activité, et/ou une diminution de l'affinité des ITK pour l'EGFR [103]. Des analyses *in vitro* ont montré que les cellules T790M croissaient moins vite que les cellules dont elles sont issues, ce qui leur confère un meilleur pronostic. Les patients ont également un PS meilleur. Elle occasionne donc des progressions cliniques plutôt lentes, de sites déjà touchés par des métastases [104].

b) Activation d'une kinase d'aval

Les anomalies impliquant *KRAS*

La protéine KRAS est codée par un gène situé en 12p12. Elle fait 21 kDa et 188 acides aminés, et joue un rôle majeur dans la transduction du signal médié par EGFR. KRAS est mutée dans 30% des cancers et dans environ 20% des cancers du poumon [105]. Les mutations surviennent sur les codons 12 et 13 dans 90% des cas [47,106]. Elles sont responsables d'une activation constitutive de la protéine KRAS, qui est insensible à l'inactivation par la protéine GAP. La présence d'une mutation de KRAS est associée à une résistance *de novo* aux ITK de l'EGFR. Aucune thérapeutique ciblant directement KRAS n'est actuellement en cours de développement. En revanche, des inhibiteurs ciblant MEK sont évalués et efficaces en association avec une chimiothérapie. Ainsi, le selumetinib a démontré une activité en association avec le docetaxel en phase II en situation de rattrapage chez des patients KRAS mutés [107]. Il existait un avantage en taux de réponse avec l'ITK et en SSP avec une diminution de 42% du risque de rechute. Ces résultats nécessitent d'être confirmés en phase III.

Les altérations d'Her2

Cette protéine appartient à la famille des protéines Her, comme l'EGFR. Son gène est situé en 17q21. Elle a la capacité de former des homo- ou hétérodimères avec d'autres membres de la famille Her. Dans cette famille, Her2 n'a pas de ligands (récepteur orphelin). Ces caractéristiques sont probablement liées à l'évolution des récepteurs ancestraux, conduisant à l'inactivation de ces récepteurs. Her2 se dimérise souvent avec Her3, correspondant à l'hétérodimère le plus puissant. Celui-ci est impliqué dans l'embryogénèse, en contrôlant la transition épithélio-mésenchymateuse et la migration des cellules des différents feuillets [108].

L'amplification d'Her2 est retrouvée dans 12% des tumeurs traitées par ITK ciblant l'EGFR, alors que seules 1% des tumeurs non préalablement traitées ont une amplification d'Her2 [109]. De plus, dans cette même étude, la surexpression d'Her2 entrainait une résistance à l'afatinib. Une insertion dans l'exon 20 du récepteur Her2 peut également se rencontrer et être responsable d'une résistance [110]. Elle ne représente que 2% de tous les cas de cancer du poumon et 6% des patients triple négatifs (EGFR, KRAS, ALK) [111,112]. Elle confère une résistance aux anti-EGFR [113]. En effet, malgré le blocage de l'EGFR, Her2 va pouvoir se dimériser avec d'autres membres de la famille, et activer quand même les voies de signalisation d'aval. Peu de données existent sur les réponses aux anti-Her2. Une analyse rétrospective de 65 cas de mutation d'Her2 retrouve des taux de contrôle de la maladie de 82% avec un traitement ciblant Her2 [110]. En particulier, les taux de réponse sont très élevés pour le trastuzumab (93%) et l'afatinib (100%). Ces données de sensibilité au trastuzumab des cellules présentant une insertion dans l'exon 20 sont confirmées *in vitro* [113]. Ces résultats sont déterminés sur de petites cohortes, et donc à confirmer à plus grande échelle. Mais il semble intéressant de poursuivre le screening d'Her2 et éventuellement de proposer des thérapeutiques spécifiques.

Les anomalies de B-RAF (RAt Fibrosarcoma virus)

Elle appartient à la famille des protéines sérine-thréonine kinases, comme A-RAF et C-RAF. Une fois activée, elle se dimérise pour phosphoryler et activer MEK. Elle active donc des voies de signalisation majeures impliquées dans la prolifération, la différenciation et la régulation de la transcription. Dans le cancer du poumon, les mutations somatiques de B-RAF

sont retrouvées dans 1 à 4% des cas, avec moins de 50% de mutation V600E, et une prédominance pour les adénocarcinomes [114]. Les patients mutés B-RAF sont plutôt des patients fumeurs [115]. L'impact de B-RAF sur la réponse aux ITK ciblant l'EGFR n'est à l'heure actuelle pas connu. Il semblerait que la présence de cette mutation entraine une diminution de la sensibilité au gefitinib [116]. Mais ces données ont été recueillies sur des lignées cellulaires *in vitro* et sont donc à confirmer *in vivo*. Enfin, les patients porteurs de la mutation V600E de B-RAF auraient une SSP plus courte sous chimiothérapie avec un sel de platine, même si la différence n'est pas significative [114].

c) Activation d'une voie parallèle : la voie c-Met

Son gène se situe en 7q31 et code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase (HGFR ou Hepatocyte Growth Factor Receptor). Il ne possède qu'un seul ligand, Hepatocyte Growth Factor (HGF), dont la liaison entraine la dimérisation du récepteur avec Her3, conduisant au final à l'activation de voies d'aval telles que MAPK, PI3K/AKT/mTOR et JAK/STAT. L'activation de c-Met joue un rôle prépondérant dans la transition épithélio-mésenchymateuse et le processus métastatique [117,118,119]. Deux types d'anomalies peuvent expliquer la résistance : l'amplification de c-Met et la surexpression de l'HGF. L'amplification de c-Met est la seconde altération conduisant à une résistance (5-20%) [120]. Cette fréquence est très variable d'une étude à l'autre, du fait de l'absence de standardisation de l'évaluation par FISH de c-Met. Cette mutation coexiste avec la mutation T790M dans 50% des cas [121]. Des études ont évalué l'intérêt des inhibiteurs ciblant c-Met en clinique. L'inhibition de la prolifération ne peut pas se faire en inhibant c-Met de manière isolée, mais nécessite d'inhiber également EGFR. Plusieurs molécules sont actuellement testées : des anticorps (l'onartuzumab, le ficlatuzumab et le rilotumumab), et des ITK (le tivantinib, le crizotinib, le foretinib et le cabozantinib). C'est le crizotinib qui semble le plus prometteur actuellement, avec 33% de réponses partielles et des durées de réponse de 35 semaines [122]. Nénmoins, la majorité de ces études a évalué l'association d'un ITK ciblant l'EGFR avec un anti-Met chez des patients ne présentant pas encore de résistance aux anti-EGFR.

Cette surexpression de c-Met peut également survenir en l'absence d'amplification ou de mutation du gène, grâce à la surproduction de son ARNm, en lien avec la production auto/paracrine d'HGF dans le microenvironnement tumoral [123]. De hauts niveaux

d'expression d'HGF peuvent ainsi être détectés dans 60% des tumeurs présentant une résistance acquise aux ITK et 30% des tumeurs présentant une résistance innée [124]. Actuellement, il n'existe pas de stratégies thérapeutiques en essai visant à inhiber le ligand de c-Met.

d) Rôle de l'immunité anti-tumorale dans la progression

Le micro-environnement tumoral est un élément important dans la progression tumorale et l'adaptabilité des cellules aux traitements. Parmi tous les facteurs extrinsèques à la tumeur, l'immunité anti-tumorale joue un rôle fondamental. Une étude pré-clinique a montré que pour échapper à la surveillance immunitaire, les cellules mutées EGFR utilisaient préférentiellement la voie PD-1/PD-L1 [125]. Ces données sont appuyées par une autre étude pré-clinique récente qui a retrouvé que l'activation de l'EGFR induisait l'expression par la cellule tumorale de PD-L1 [93]. L'activation, qui se fait via la voie de signalisation p-ERK 1/2/p-c-Jun, induisait dans ce modèle l'inhibition de l'apoptose des cellules tumorales. Dans les cellules cancéreuses résistantes aux ITK ciblant l'EGFR, la restauration du signal d'activation de la voie EGFR permettrait donc de restaurer l'inhibition de l'immunité anti-tumorale, et donc à la cellule d'acquérir une résistance. Plusieurs phases I sont en cours de recrutement pour évaluer la combinaison d'un ITK ciblant l'EGFR et d'un anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1 (NCT02013219, NCT01454102 et NCT02039674).

e) Modifications épigénétiques

Les modifications épigénétiques peuvent également participer au phénomène de résistance, par la modification de l'expression de certains gènes, sans modifications de la séquence de l'ADN. L'une des protéines les plus étudiées actuellement est la protéine HSP90. C'est une protéine chaperonne, qui permet d'assurer le repliement correct des protéines, permettant ainsi de réguler l'adressage et la fonction des protéines. Elle protège également les protéines de l'ubiquitinylation et donc de la dégradation. HSP90 est souvent surexprimée dans les cancers, diminuant ainsi la dégradation des oncoprotéines et c'est l'une des protéines chaperonnes de l'EGFR. Elle participe à la prolifération cellulaire, à la résitance à l'apoptose et au potentiel métastatique. Dans les cellules tumorales résistantes, l'inhibition d'HSP90 pourrait permettre de restaurer la voie de l'ubiquitinylation et donc de permettre la

dégradation de l'EGFR altéré, en association avec son inhibition par des ITK. Une molécule a ainsi été développée, l'AUY922 (laboratoire Novartis). Cette molécule induit, *in vitro*, l'apoptose des cellules sensibles et résistantes aux ITK ciblant l'EGFR [126,127]. L'activité clinique de cette molécule est inférieure à 20 % [128,129]. Une phase II vient de terminer son recrutement, et évalue l'AUY922 contre chimiothérapie après progression sous ITK des patients mutés EGFR (NCT01646125).

f) Progressions très rapides : transformation phénotypique

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est responsable de l'acquisition d'un phénotype plus agressif, avec des cellules qui perdent la E-cadhérine (phénotype épithélial) pour acquérir la N-cadhérine et la vimentine (phénotype mésenchymateux). Elle est liée à l'accumulation successive d'anomalies moléculaires. Ces cellules sont alors douées d'une plus grande motilité et d'une grande invasion (par la perte de l'adhésion cellulaire), favorisant ainsi les métastases. Une fois arrivées dans la niche métastatique, elles sont capables de récupérer leur phénotype épithélial afin de former les métastases. Ce phénotype mésenchymateux est retrouvé dans 2 à 15% des biopsies pour progression [130]. C'est en partie réversible à l'arrêt des ITK. Cette transdifférenciation entraine une diminution de la sensibilité aux ITK, car les cellules deviennent moins dépendantes de l'EGFR. Le voies responsables de cette TEM ne sont pas identifiées, mais seulement suspectées : dérégulation de NOTCH-1, surexpression de TGF-B, et/ou surexpression de c-Met. L'activation d'AXL pourrait également être impliquée [131]. Ainsi, dans des modèles pré-cliniques, l'inhibition d'AXL permettrait de restaurer la sensibilité aux ITK ciblant l'EGFR [131]. L'une des transformations phénotypiques correspond à la transformation d'un adénocarcinome en CPC. Ceci a été rapporté dans 6 à 14% des biopsies réalisées pour résistance acquise sous ITK ciblant l'EGFR [130]. Ces patients ont alors une sensibilité aux chimiothérapies habituellement utilisées dans les CPC. La question est de savoir s'il s'agit vraiment d'une modification du phénotype cellulaire tumoral ou simplement de la sélection d'un contingent très minoritaire de cellules de CPC [132]. Dans ces tumeurs, les mutations EGFR initiales sont retrouvées, ce qui pourrait plutôt plaider en faveur d'une transformation des cellules que de la coexistence initiale de 2 sous-types histologiques. Néanmoins, d'autres cas cliniques ont rapporté la coexistence de ces 2 sous-types.

TRAVAIL DE THESE

I. OBJECTIFS DE THESE

La biologie moléculaire prend une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients atteints de cancer du poumon. Les anomalies moléculaires retrouvées sont souvent prédictives de bonnes réponses aux thérapies ciblées, avec des taux de réponse largement supérieurs à ceux obtenus avec les chimiothérapies conventionnelles. Malgré ces réponses, la survenue de rechutes est inéluctable, avec un délai médian de 10 à 12 mois. Ces rechutes sont liées à des phénomènes de résistance des cellules tumorales, sous la pression des thérapies engagées. Les mécanismes de cette résistance commencent à être connus, grâce aux rebiopsies réalisées de plus en plus fréquemment. Mais les stratégies thérapeutiques à mettre en place à la rechute ne sont pas standardisées.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail de thèse a été de discuter des stratégies thérapeutiques mises en œuvre lors de la rechute d'une cohorte de patients métastatiques mutés EGFR suivis à l'Institut Bergonié, et de mettre en perspective nos résultats avec les données de la littérature.

Les objectifs secondaires étaient :

- de décrire les caractéristiques cliniques et moléculaires des patients porteurs d'une mutation du gène EGFR traités à l'Institut Bergonié,
- d'évaluer la tolérance des ITK ciblant l'EGFR,
- de décrire les caractéristiques cliniques, radiologiques et moléculaires des patients en rechute.

II. PATIENTS ET METHODES

1. Sélection des patients

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur des patients consécutifs traités à l'Institut Bergonié (Bordeaux, France). Ils étaient atteints d'un CBNPC primitif non épidermoïde de stade avancé, non accessible à un traitement local curatif (stades III et IV). Le diagnostic devait avoir été confirmé grâce à l'analyse cytologique ou anatomo-pathologique de pièces biopsiques ou chirurgicales (selon la classification OMS 2004 réactualisée en 2011), après fixation dans le formol et coloration à l'HES et, si besoin, utilisation d'immunomarquages complémentaires. Les patients inclus ont été pris en charge à l'Institut entre mai 2004 et décembre 2013. L'inclusion des patients s'est arrêtée en 2013 afin d'avoir un recul suffisant sur les rechutes et les survies. Seuls les patients mutés EGFR, et ceux dont le statut n'est pas connu mais ayant eu un bénéfice clinique (réponses complètes, partielles ou stabilisations) de plus de 6 mois aux ITK ont été inclus [98].

Les données concernant l'âge, le sexe, le statut tabagique, le délai et les symptômes au diagnostic, le stade TNM initial, les sites métastatiques, les prélèvements réalisés, les résultats d'histologie et de biologie moléculaire ont été recueillis. De plus, les traitements antérieurs et le statut tumoral lors de l'initiation de l'ITK ont également été analysés. Concernant le statut tabagique, les patients étaient séparés en 3 catégories : non fumeurs ou petits fumeurs de moins de 10 paquets-année, fumeurs plus importants mais sevrés au moment du diagnostic, et fumeurs actifs. Les délais d'analyse étaient définis comme le délai (en nombre de jours ouvrés) entre la réalisation de la biopsie et le rendu du résultat au clinicien.

2. Caractéristiques des traitements

L'ensemble des patients a été exposé à un ITK ciblant l'EGFR, quelle que soit la ligne de traitement. Deux molécules ont été utilisées : le gefitinib (IRESSA®, Astra-Zeneca), et l'erlotinib (TARCEVA®, Roche). Le gefitinib était administré à la posologie de 250 mg par jour, en une prise unique, généralement le matin. L'erlotinib, était administré à la dose de 150 mg par jour en une prise unique également, 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les prises devaient être faites à heure fixe. Ces 2 thérapeutiques étaient poursuivies jusqu'à

progression, toxicité inacceptable, refus du patient de le poursuivre ou décès. Une première évaluation clinique et biologique (bilan hépatique) de la tolérance était effectuée précocément, vers le dixième jour de traitement, afin de pouvoir arrêter rapidement l'ITK en cas de mauvaise tolérance. Ensuite, les patients étaient réévalués (examen clinique et bilan biologique) de manière mensuelle pour la tolérance. L'évaluation était effectuée, chaque fois que possible, selon les critères du NCI CTCAE version 3.0 avant mai 2009 et version 4.0 après cette date.

3. Evaluation de la réponse tumorale

L'évaluation clinique de l'absence de progression tumorale se faisait de manière mensuelle, en consultation, par l'interrogatoire et l'examen clinique. La présence ou non d'une amélioration rapide des symptômes sous ITK (dans le mois suivant son initiation) était notée lors de la première consultation. La première évaluation scannographique était effectuée à 2 mois, puis un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un scanner cérébral étaient réalisés tous les 2 mois. Les mesures étaient réalisées selon les critères RECIST version 1.0 avant 2009 et 1.1 après cette date [133]. Les lésions prises pour cible correspondaient aux lésions dont le plus grand diamètre était supérieur à 10 mm et dont les limites étaient suffisamment nettes pour que la mesure soit fiable. La meilleure réponse tumorale sous traitement a été recueillie et plusieurs types de réponses ont été identifiés, conformément aux critères RECIST 1.0 :

- la réponse complète : disparition de l'ensemble des lésions cibles,
- la réponse partielle : diminution de plus de 30% des lésions cibles,
- la progression : augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles, ou l'apparition de nouvelles cibles tumorales,
- et la stabilisation tumorale : absence de progression ou de réponse partielle.

La durée entre le début du traitement par ITK et l'apparition d'une rechute était également déterminée (durée correspondant à la SSP). Les modalités de rechute étaient séparées en 3 catégories :

- progression oligo-métastatique, c'est-à-dire moins de 5 lésions secondaires au total, dans un nombre limité d'organes, avec une maladie tumorale par ailleurs contrôlée [134].

Elles pouvaient être synchrones ou métachrones. Pour être classée oligo-métastatique, la rechute devait être accessible à un traitement local,

- progression de sites déjà atteints par la maladie,
- et progression de nouveaux sites, c'est-à-dire des organes encore non atteints par la maladie.

L'évolutivité tumorale, laissée à l'appréciation du clinicien et/ou du radiologue, pouvaient être lentes ou rapides. La rechute pouvait être confirmée, dans les cas litigieux, par une 18-FDG-TEP, afin de confirmer l'évolution métabolique concomitante de la lésion et d'orienter vers une évolutivité locale ou disséminée. Lors de la rechute, les patients pouvaient bénéficier d'une rebiopsie d'un des sites tumoraux progressifs. Les organes prélevés étaient laissés à l'appréciation du clinicien, mais les biopsies portaient souvent sur les organes les plus évolutifs et les plus accessibles. Les mêmes modalités d'analyse histologique et moléculaire qu'au diagnostic initial étaient appliquées. L'ensemble des données cliniques et thérapeutiques après progression ont été recueillies et analysées, de même que les différentes stratégies mises en œuvre et le contrôle tumoral qui en a résulté.

4. Analyses statistiques

Les données ont été censurées à la date du 31 juillet 2015 pour les patients toujours vivants à cette date, ou à la date des dernières nouvelles ou du décès pour les autres. L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au site internet BIOSTATGV (http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/), mis en ligne par l'Unité INSERM UMR S1136 (unité d'Epidémiologie et de Santé Publique de la Faculté de Paris VI). Les données d'efficacité et les caractéristiques des patients de la cohorte ont été analysées en intention de traiter.

La comparaison des données qualitatives a été réalisée grâce au test de Fisher en raison du faible nombre de patients dans certains échantillons ($n < 5$). La comparaison entre une variable quantitative et une variable qualitative a nécessité un test de Student. Les tests étaient considérés comme positifs lorsque la valeur de *p* était inférieure à 5%.

La SG a été définie comme le délai entre la date du diagnostic histologique et la date du décès du patient, ou la date des dernières nouvelles. Plusieurs autres critères ont été analysés : la SSP (définie comme le délai entre la date du diagnostic et la date à laquelle la progression selon RECIST est constatée, ou la date du décès), le taux de réponse globale (somme des réponses complètes et partielles), le taux de contrôle de la maladie (sommes des réponses complètes, partielles et des stabilisations), la durée de contrôle de la maladie par un traitement (délai entre le début du traitement et la progression tumorale selon RECIST), et l'évaluation de la tolérance selon les critères CTCAE. Les courbes de survie étaient construites à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, et leur comparaison 2 à 2 a été réalisée grâce au test du log-rank.

III. RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques des patients

Entre mai 2004 et décembre 2013, 69 patients ont été traités par un ITK ciblant l'EGFR en situation métastatique (Figure 18).

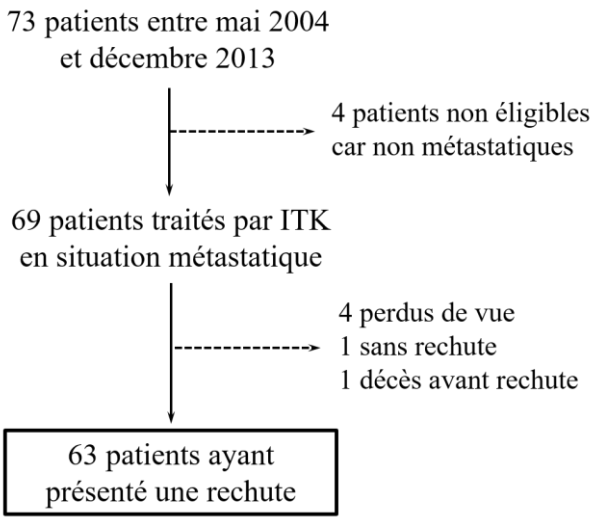


Figure 18 : Sélection des patients de notre cohorte.

Les caractéristiques des patients de notre cohorte sont détaillées dans le Tableau 4. La moyenne d'âge ne différait pas avec le sexe des patients, puisqu'elle était de 63,8 ans pour les femmes et 63,4 ans pour les hommes. Des analyses ethniques n'ont pas pu être réalisées en raison d'un recueil insuffisant. Le délai diagnostic moyen entre l'apparition des premiers symptômes rapportés par le patient et le diagnostic était de 5,9 mois [0,5-20,1]. Les symptômes les plus fréquents rapportés par les patients étaient la toux (54,3%), la dyspnée (28,6%) et les hémoptysies de faible abondance (8,6%) et, sur le plan extra-respiratoire, les troubles neurologiques (HTIC ou compression d'une structure nerveuse) (37,1%), les douleurs osseuses diverses (37,1%) et l'altération de l'état général (22,9%). La majorité des diagnostics biopsiques ont été faits au niveau pulmonaire (ponction trans-thoracique (40%) et endoscopie (36%)).

Caractéristiques		n	%
Sexe	homme	14	20,3
	femme	55	79,7
Age (années)	Moyenne	63,8 (27-89,9)	
Tabac	non fumeurs	39	56,5
	anciens fumeurs	6	8,7
	fumeurs actifs	11	15,9
	inconnu	13	18,9
Circonstances diagnostiques	fortuites	9	13,0
	thoraciques	27	39,1
	extra-thoraciques	27	39,1
	inconnu	6	8,7
Histologies	adénocarcinome	66	95,7
	C à grandes cellules	1	1,4
	C lépidique	2	2,9
Prélèvements	biopsiques	50	72,5
	chirurgicaux	12	17,4
	inconnu	7	10,1
Stades	IIIA	9	13,0
	IIIB	5	7,2
	IV	55	79,7
Nombre de lignes antérieures	adjuvant	1	1,4
	0	36	49,3
	1 ou plus	32	43,8

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des 69 patients de la cohorte. C : carcinome.

2. Caractéristiques moléculaires des patients

Vingt-neuf pourcents des patients n'ont pas pu avoir d'évaluation moléculaire, pour des raisons historiques (prise en charge avant la réalisation d'analyses moléculaires systématiques) ou techniques (matériel tumoral insuffisant ou échec des analyses moléculaires) (Tableau 5). Les mutations L858R de l'exon 21 et les délétions de l'exon 19 étaient majoritaires. Le délai moyen d'obtention du statut moléculaire sur l'Institut Bergonié était de 6 jours ouvrés [3-21] dans notre étude.

Anomalies moléculaires	n	%
Connue	**49**	**71,0**
Mutation exon 18	2	4,1
Délétion exon 19	30	61,2
Mutation exon 20	3	6,1
L858R exon 21	12	24,5
Présente et inconnue	3	6,1
Suspectée	**20**	**29,0**

Tableau 5 : Caractéristiques moléculaires des 69 patients de la cohorte.

Il n'y avait pas de différence statistique en termes de survie entre les patients pour lesquels le statut mutationnel était prouvé (n=49) et ceux qui étaient longs répondeurs mais pour lesquels le statut n'avait pas pu être prouvé (n=20) (Figure 19).

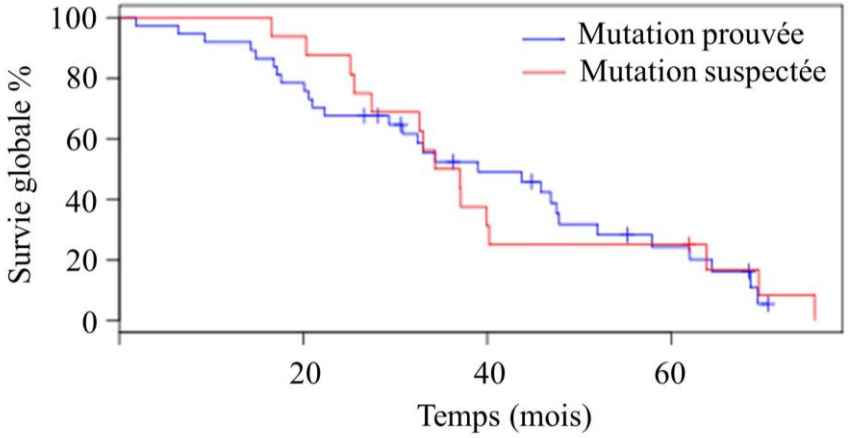


Figure 19 : Survie globale des patients selon que la mutation est prouvée ou suspectée.

Les profils cliniques étaient différents en fonction du type de mutation. Ainsi, les patients porteurs d'une mutation de l'exon 19 semblaient être plus jeunes dans notre cohorte (64,5 ans) que ceux ayant une anomalie de l'exon 21 (69,2 ans), mais cette différence n'atteignait pas le seuil de significativité (p=0,12). La probabilité de survie à 5 ans était de 38% pour les patients mutés sur l'exon 19 contre 15% pour ceux mutés sur l'exon 21, avec

des survies médianes respectives de 43,7 mois [14,8-70,5] et 30 mois [9,3-68,4] (Figure 20). Cette différence n'était pas significative (p=0,16).

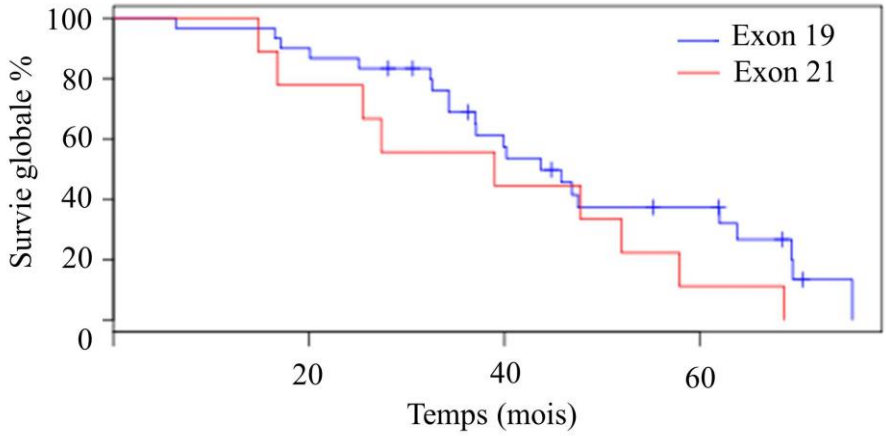


Figure 20 : Survie globale des patients en fonction du type de mutation des patients.

3. Les traitements par ITK reçus par les patients de la cohorte

Les patients étaient essentiellement traités en première ligne (52,2%) ou en seconde ligne (37,7%). Les molécules utilisées étaient le gefitinib (47,8%) et l'erlotinib (52,2%). En première ligne, 75% des patients étaient traités par du gefitinib alors qu'en seconde ligne, 81,2% des patients recevaient de l'erlotinib. La médiane de réponse aux ITK était de 12,3 mois dans l'ensemble de la cohorte, de 11,6 mois [1,3-31,9] en première ligne et de 14,4 mois [2-31,9] en seconde ligne. Cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,07).Dans la majorité des cas, les ITK ont permis d'obtenir une réponse partielle de la maladie, quelle que soit la ligne thérapeutique (Tableau 6). Les taux de réponse globale étaient de 86,1% en première ligne et de 69,2% en deuxième ligne. De même, les taux de contrôle de la maladie étaient de 94,4% en première ligne et de 92,3% en deuxième ligne.

	Réponse complète	**Réponse partielle**	**Stabilisation**	**Progression**
1ère ligne	3 (8,3%)	28 (77,7%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)
2ème ligne	3 (11,5%)	15 (57,8%)	6 (23%)	0 (0%)

Tableau 6 : Types de réponses obtenues sous ITK pour les patients traités en première et deuxième ligne (n=59).

Parmi les patients traités par ITK en seconde ligne et au-delà (n=32), la majorité (93,8%) avait préalablement reçu un doublet à base de sel de platine (Tableau 7). Les ITK ont été initiés en raison de la progression de la maladie pour 59,4% des patients, alors que près du tiers des patients a bénéficié d'une maintenance par ITK après une première ligne de chimiothérapie. La maintenance par ITK a été réalisée chez les patients présentant une maladie généralement stable (72,7%) ou répondeuse (27,3%). La durée médiane de réponse à la maintenance était de 22,6 mois. Les durées de contrôle étaient de 23,8 mois pour les patients stables contre seulement 12 mois en cas de réponse partielle. Il existait donc une tendance à une meilleure réponse aux ITK en maintenance lorsque ceux-ci étaient initiés dans un contexte de maladie stable, sans que cette différence ne soit significative (p=0,06). Enfin, un patient a débuté un traitement par ITK en raison d'une toxicité rénale après 2 cures de platine-pemetrexed, malgré une bonne réponse partielle.

Chimiothérapie		**n**	**%**
Sel de platine	Cisplatine	16	51,6
	Carboplatine	14	45,2
Molécule associée	Pemetrexed	13	41,9
	Taxanes	9	29,0
	Gemcitabine	5	16,1
	Navelbine	2	6,5
	Etopophos	1	3,2
	Bevacizumab	2	6,3

Tableau 7 : Doublets de chimiothérapie reçus par les patients traités par ITK en seconde ligne et au-delà (n=30).

4. Corrélation entre l'amélioration clinique et la réponse tumorale

Vingt-sept patients (39,1%) ont signalé une amélioration des symptômes dans le mois qui a suivi l'initiation du traitement par ITK, parfois même dès la première semaine. Les durées de contrôle de la maladie sous ITK étaient de 11,6 mois pour les patients ayant eu une réponse clinique précoce, contre 13,7 mois pour ceux ayant eu une réponse plus tardive. Les durées de contrôle et les survies n'étaient pas statistiquement différentes entre les 2 groupes (respectivement p=0,27 et p=0,80) (Figure 21).

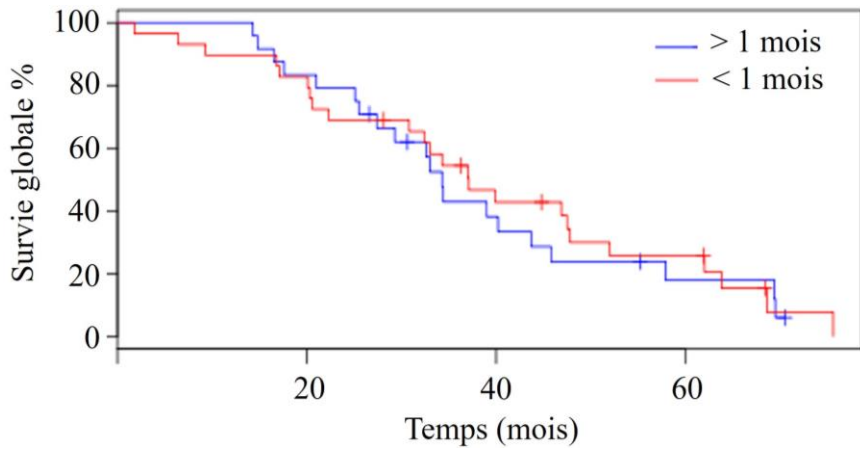


Figure 21 : Survie globale des patients en fonction de la précocité de la réponse clinique sous ITK.

5. Tolérance des ITK dans la cohorte

Quatre-vingt huit pourcents des patients ont allégué des effets secondaires sous ITK, dont les principaux correspondaient à la folliculite, aux diarrhées et à la xérose cutanée (Tableau 8). Les atteintes cutanées et muqueuses survenaient précocement sous ITK, parfois même dès les premiers jours, alors que les toxicités pileuses et unguéales étaient plus tardives. L'effet secondaire biologique principal correspondait à l'atteinte hépatique. Les toxicités étaient rapportées dans les mêmes proportions quelle que soit la molécule (88,9% pour l'erlotinib et 87,9% pour le gefitinib), mais l'erlotinib était responsable de plus de toxicités cutanéo-muqueuses et digestives, et le gefitinib de plus d'atteintes hépatiques.

Les patients présentant une folliculite avaient une durée de contrôle sous ITK de 13,5 mois [1,3-31,9] en médiane alors qu'elle était de 11,7 mois [4,7-47,3] pour les patients ne présentant pas de folliculite, sans que la différence ne soit significative (p=0,9). La présence d'un rash cutané sous ITK ne semblait pas être prédictive d'efficacité des ITK dans notre cohorte. En effet, la survie médiane des patients ayant présenté un rash cutané était de 34,4 mois contre 31,2 mois pour ceux n'en ayant pas eu (p=0,49) (Figure 22).

Effets secondaires	Total		Erlotinib		Gefitinib	
	n	%	n	%	n	%
Folliculite	48	68,1	30	83,3	18	54,5
Diarrhées	43	62,3	25	69,4	18	54,5
Xérose cutanée	16	23,2	10	27,8	6	18,2
Ongles	13	18,8	11	30,6	2	6,1
Cheveux/pilosité	9	13,0	6	16,7	3	9,1
Cytolyse hépatique	6	11,1	0	0,0	6	18,2
Hyper bilirubinémie	6	11,1	4	11,1	2	6,1
Atteintes muqueuses	6	11,1	4	11,1	2	6,1
AEG	5	7,2	2	5,6	3	9,1
Goût	3	4,3	2	5,6	1	3,0
Neutropénie	3	4,3	2	5,6	1	3,0
Troubles de l'humeur	2	2,9	2	5,6	0	0,0
Lymphopénie	2	2,9	1	2,8	1	3,0
Thrombopénie	1	1,4	1	2,8	0	0,0

Tableau 8 : Principaux effets secondaires rapportés par les patients traités par ITK, au total et en fonction du type d'ITK.

Trente-six pourcents des patients traités par erlotinib ont nécessité une diminution des posologies, essentiellement pour des toxicités cutanées (11,6%) et les diarrhées (8,7%). Aucun patient traité par gefitinib n'a pu bénéficier d'une diminution de la posologie, puisqu'il n'existe pas d'autres dosages du traitement. Presque un tiers des patients a dû arrêter le traitement au moins temporairement en raison d'une toxicité imputable aux ITK. Les principales raisons de l'arrêt étaient la folliculite (13%), la diarrhée (8,7%) et l'atteinte unguéale (4,4%).

L'atteinte hépatique concernait 22,2% des patients de notre cohorte, les 2/3 sous gefitinib. Le délai médian de survenue était de 3 mois [0,7-18,5] pour la cholestase et 1,8 mois [0,7-8,1] pour la cytolyse. Il s'agissait donc d'effets secondaires précoces. La proportion de ces 2 évènements était similaire. Deux patients ont présenté une amélioration spontanée de leur fonction hépatique malgré la poursuite du traitement, probablement du fait de l'utilisation d'autres thérapeutiques hépatotoxiques. Les patients ayant arrêté le gefitinib pour hépatotoxicité ont bénéficié d'un traitement par erlotinib, avec une bonne tolérance hépatique.

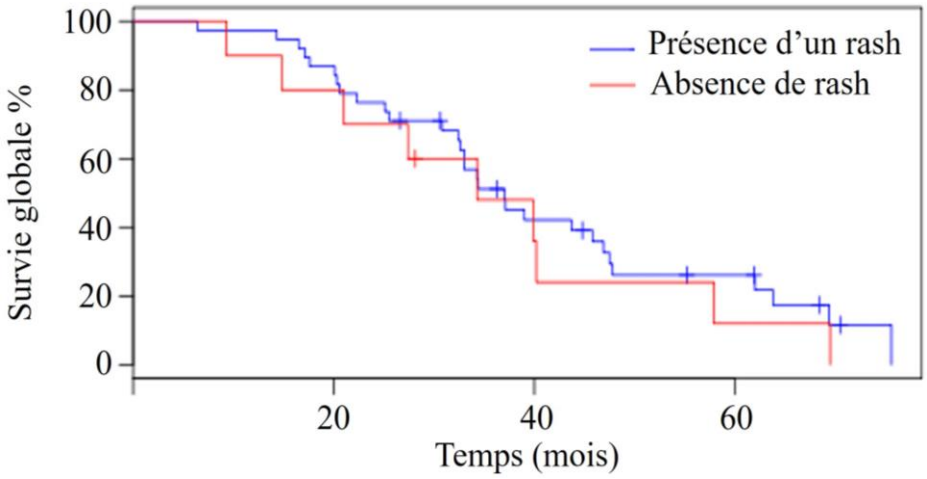


Figure 22 : Survie globale en fonction de la présence d'une folliculite sous ITK ou non.

6. Caractéristiques des rechutes initiales sous ITK

Seuls 63 patients étaient analysables pour la rechute. Les modalités de progression initiale sont détaillées dans le Tableau 9. Un peu moins de 15% des rechutes sont survenues à distance de l'arrêt de l'ITK, avec une médiane de 3,6 mois [1,0-30,5]. Chez ces patients, les traitements avaient été interrompus en raison d'une réponse prolongée de plus de 12 à 18 mois et/ou de la réalisation d'un traitement de clôture. Quatre patients ont expérimenté un phénomène de *flare* (5,8% des patients).

Organes	n	%
Progression oligo-métastatique	27	39,1
Evolution sur les sites connus	21	30,4
Apparition de nouvelles lésions	13	18,8
Inconnu	8	11,7

Tableau 9 : Localisations des rechutes initiales sous ITK ciblant l'EGFR (n=69 patients).

La durée médiane de contrôle sous ITK avant la première rechute était de 12,3 mois [1,3-47,3]. Le diagnostic était principalement clinique (37,7%) et scannographique (42,0%). L'évolution tumorale des rechutes était principalement lente. Seuls 4 patients (5,8%) ont été d'emblée rebiopsiés.

Les patients ayant présenté une première rechute lente avaient une SG médiane statistiquement meilleure que ceux avec une rechute d'embkée rapide (respectivement 39,9 mois et 28,4 mois) (p=0,047) (Figure 23).

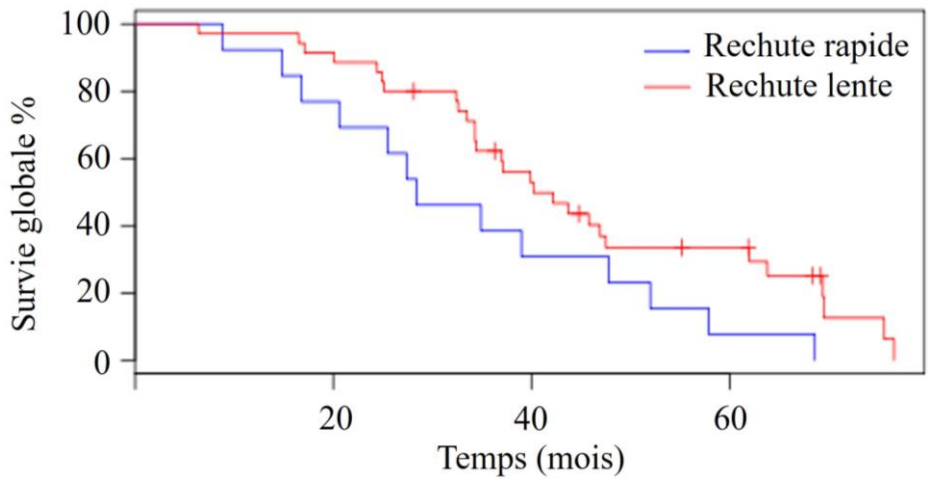


Figure 23 : Survie globale des patients en fonction du mode d'évolution tumorale à la première rechute.

7. Caractéristiques de l'ensemble des rechutes recensées dans la cohorte

La durée médiane du suivi des patients a été de 2 ans. La survie à 5 ans des patients de la cohorte était de 22% (Figure 24). Le nombre total de rechutes observées était de 141 dans la cohorte. Les modalités des progressions observées sur l'ensemble de la cohorte sont détaillées dans le Tableau 10. Le nombre moyen de rechute était de 2,2 [0-5] par patient. L'évolution lente était majoritaire, représentant 81,8% des rechutes documentées (51,1% de l'ensemble des rechutes). Un seul patient n'a pas rechuté à la date de censure des données. Il présente une délétion de l'exon 19 traitée depuis 23,5 mois par erlotinib et il est toujours vivant sans rechute à la date de la censure des données.

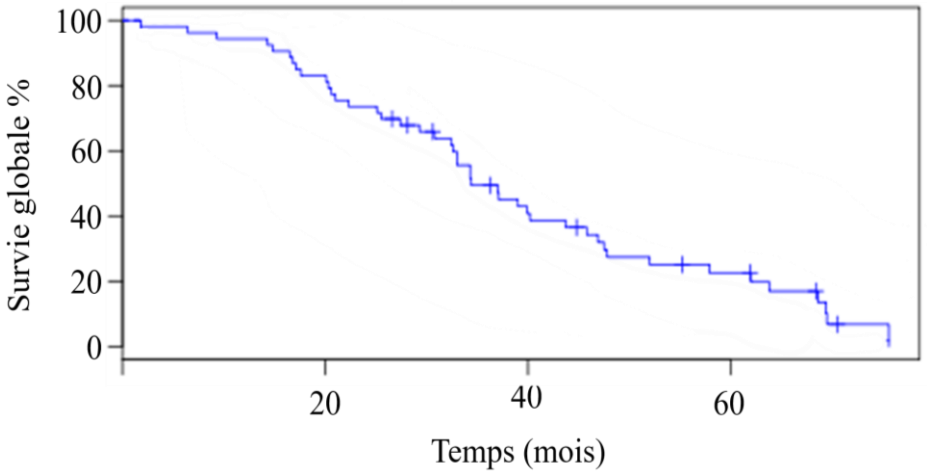


Figure 24 : Survie globale des patients de la cohorte.

Organes	n	%
Evolution sur les sites connus	60	42,6
Progression oligo-métastatique	47	33,3
Apparition de nouvelles lésions	30	21,3
Inconnu	4	2,8

Tableau 10 : Types de progression lors des rechutes.

L'état général des patients n'était pas précisé lors de la consultation de rechute. La suspicion de rechute était clinique pour 32,6% des rechutes, avec comme principaux symptômes des douleurs, alors qu'il était scannographique pour 53,9% des rechutes. Par ailleurs, 30,4% des patients ont bénéficié d'un 18-FDG-TEP au décours de leur maladie, qui a permis de confirmer le caractère oligo-métastatique dans 47,6% des cas, alors que 52,4% des cas correspondaient à une évolution pluri-métastatique incertaine au scanner.

L'évolution cérébrale, qui concernait 23,2% (n=16) des patients, était majoritairement isolée et survenait dans 82,3% des cas en début d'histoire carcinologique (première ou seconde rechutes). Les patients ayant présenté une rechute cérébrale avaient une survie médiane de 34,4 mois [6,4-75,6], contre 34,3 mois [14,3-69,4] pour ceux sans rechute cérébrale (p=0,44) (Figure 25).

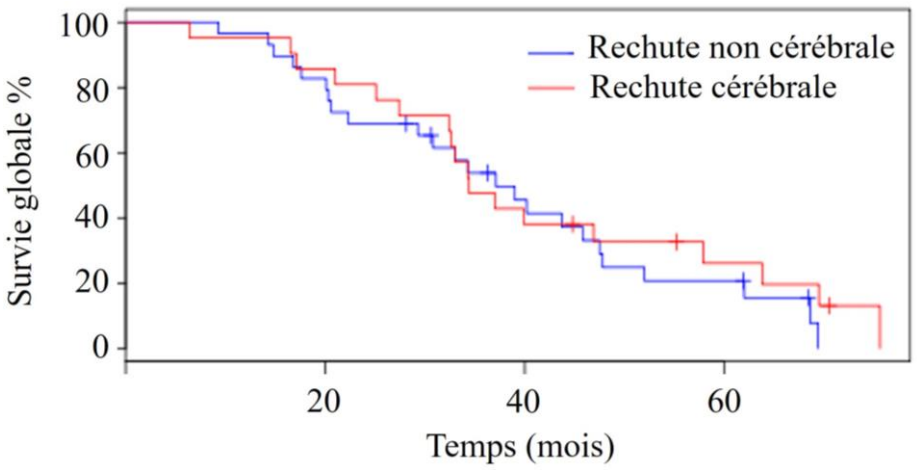


Figure 25 : Survie globale des patients selon la localisation de la rechute.

Seulement 17,4% (n=12) patients ont pu bénéficier d'une rebiopsie pendant leur histoire carcinologique, dont un patient à 2 reprises. Le rendement biopsique tissulaire était bon, puisque 91,7% des prélèvements ont pu aboutir à un diagnostic (Tableau 11). La mutation T790M représentait le mode de rechute prouvé le plus fréquent dans notre cohorte. L'évolutivité tumorale des tumeurs mutées T790M était majoritairement lente (75%). La durée médiane de traitement par ITK avant rechute était de 21,6 mois pour les patients mutés T790M contre 11,6 mois pour ceux rechutant par un autre mécanisme. Il n'y avait pas de différence significative en SG entre les 2 sous-groupes (p=0,6) (Figure 26).

Sites prélevés	Poumon	9	75,0%
	Foie	1	8,3%
	Liquide pleural	1	8,3%
	Ascite	1	8,3%
Résultats moléculaires	T790M	7	58,3%
	Mutation initiale	4	33,3%
	Non contributif	1	8,3%

Tableau 11 : Caractéristiques des rebiopsies lors de la rechute.

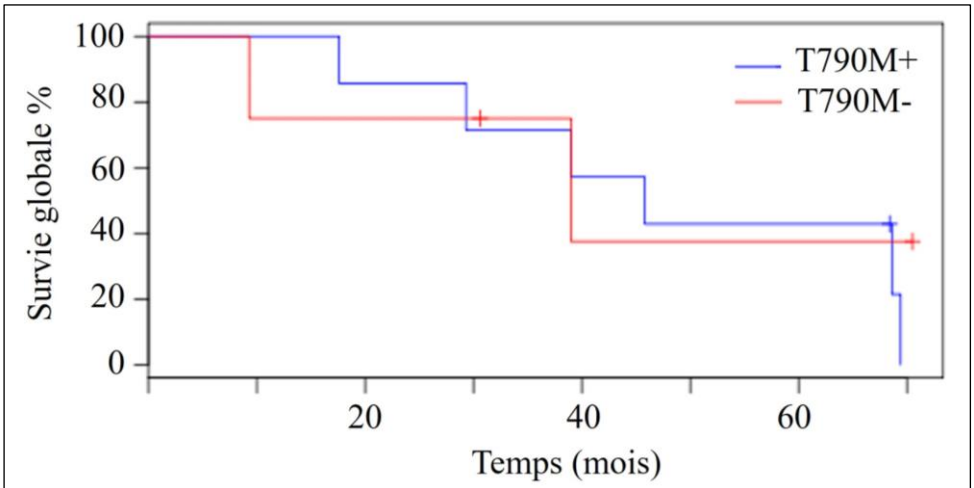


Figure 26 : Survie globale en fonction du statut mutationnel lors de la rechute.

8. Modalités de traitement des rechutes sous ITK

Le Tableau 12 résume les différentes stratégies thérapeutiques mises en œuvre lors des rechutes.

Stratégies	% (n) des rechutes de la cohorte	% (n) des patients de la cohorte
Chimiothérapie	36,2 (51)	54,0 (37)
Traitement local et poursuite ITK	19,9 (28)	38,0 (26)
Traitement local et arrêt ITK	1,4 (2)	3,0 (2)
Poursuite de l'ITK	14,9 (21)	26,0 (18)
Pause et rechallenge	14,2 (20)	22,0 (15)
Chimiothérapie + ITK	6,4 (9)	13,0 (9)
Inconnu	3,5 (5)	7,0 (5)
Changement d'ITK	2,8 (4)	6,0 (4)
En cours d'exploration	0,7 (1)	1,0 (1)

Tableau 12 : Stratégies thérapeutiques mises en œuvre au décours des rechutes dans la cohorte.

a) Arrêt de l'ITK pour une chimiothérapie

L'initiation d'une chimiothérapie lors de la rechute correspond à la principale stratégie mise en œuvre (Tableau 12). La majorité de ces rechutes (95,0%) était survenue en cours d'ITK, indifféremment en première ou seconde lignes. L'ITK était souvent poursuivi en association avec la chimiothérapie jusqu'à la première évaluation afin d'éviter le *flare*, et a été arrêté ensuite en cas de stabilisation ou de réponse tumorale. Le mode de progression le plus fréquent était la progression disséminée sur des sites déjà atteints par la maladie (Tableau 13). Un 18-FDG-TEP a été réalisé pour 10 rechutes, afin de confirmer le caractère disséminé de la rechute. Seuls 3 biopsies ont été réalisées, toutes 3 mettant en évidence une mutation T790M.

Type de progression	**n**	**% des rechutes traitées par chimiothérapie**
Progression de sites connus	30	58,8
Progression Oligo-métastatique	7	13,7
Apparition de nouveaux sites	14	27,5

Tableau 13 : Modalités de progression sous ITK des patients traités par chimiothérapie à progression (n=51).

La durée médiane de traitement par chimiothérapie avant rechute était de 4,2 mois [1-41,3]. Les principaux protocoles utilisés sont détaillés dans le Tableau 14. Le pemetrexed était la principale molécule utilisée, en monothérapie ou en doublet. Seuls 3 patients traités en bithérapie ont poursuivi par la suite le pemetrexed dans le cadre d'une maintenance de continuation. La durée médiane de contrôle avec la monothérapie était de 4 mois [0,1-17,9] contre 4,5 mois [2-41,3] avec la bichimiothérapie, sans différence significative (p=0,39).

Molécules	n	%
Monothérapie	**39**	**76,4**
Pemetrexed	21	41,2
Docetaxel	12	23,5
Gemcitabine	5	9,8
Navelbine	1	2,0
Bithérapie	**12**	**23,6**
Cisplatine	1	2,0
Carboplatine	11	21,6
Pemetrexed	9	17,6
Taxanes	2	3,9
Bevacizumab	1	2,0

Tableau 14 : Chimiothérapies utilisées lors de la rechute.

b) Traitement local des métastases évolutives extra-cérébrales

Il s'agissait de la seconde stratégie la plus fréquente mise en œuvre dans la cohorte (Tableau 12). Le mode d'évolution le plus fréquent était l'atteinte oligo-métastatique (Tableau 15). L'évolutivité tumorale était majoritairement lente. Le diagnostic de rechute était le plus souvent fait au scanner (81,8% des patients). Quarante-six pourcents des patients ont bénéficié d'un 18-FDG-TEP, qui permettait de confirmer le caractère localisé de la progression. Seulement 3 patients de ce sous-groupe ont été rebiopsiés : une mutation T790M, une sans anomalie autre que la mutation initiale et une non contributive.

Le traitement local réalisé lors de la première rechute sous ITK était principalement la radiothérapie (Tableau 16). Deux patients ont bénéficié de modalités combinées (une double radiothérapie, pulmonaire et osseuse, et une radiothérapie du rachis après chirurgie osseuse de stabilisation et de décompression). Le traitement local a permis de poursuivre l'ITK pendant une médiane de 8,8 mois [4,2-17,3] supplémentaires avant une nouvelle rechute. Seul 1 patient n'a pas repris l'ITK après la progression et il a été perdu de vue en 2014 soit 3 ans après son traitement local, sans rechute.

Organes	n	%
Progression oligo-métastatique	**12**	**85,7**
Poumon	8	
Os	2	
Macula	1	
Médiastin	1	
Apparition de nouvelles lésions	**2**	**14,3**

Tableau 15 : Localisations des rechutes des patients traités par la suite de manière locale.

Traitements locaux	n	%
RI poumon	5	33,3
Radiothérapie pulmonaire	5	33,3
Radiothérapie os	3	20,0
Chirurgie du rachis	1	6,7
Radiothérapie macula	1	6,7

Tableau 16 : Modalités de traitement local des patients en rechute sous ITK. RI : radiologie interventionnelle.

c) Cas particuliers du traitement des métastases cérébrales isolées

Les patients évoluant sous la forme de métastases cérébrales isolées représentent un sous-groupe particulier de patients présentant une progression oligo-métastatique (n=16). C'était la seconde localisation en cas de progression oligo-métastatique, après le poumon. Les patients ont été traités pour la majorité par radiothérapie cérébrale seule. Deux patients ont bénéficié d'un traitement par neurochirurgie, dont un avec une radiothérapie cérébrale à l'issue. L'ITK a été arrêté pendant toute la durée de l'irradiation, en raison de l'absence de données connues à l'époque sur la toxicité de l'association radiothérapie/ITK. Le traitement local a permis de prolonger le traitement par ITK avec une durée médiane avant une nouvelle progression de 8,2 mois [2,5-23,5]. Seul 1 patient n'a pas repris l'ITK après le traitement local est toujours en rémission, 2 ans après sa radiothérapie. La survie médiane de ce sous-groupe était de 34,4 mois [6,4-75,6], et elle n'était pas différente statistiquement de la survie des patients présentant une progression extra-cérébrale.

d) Poursuite de l'ITK malgré la progression selon les critères RECIST

Cette stratégie consiste à administer l'ITK pendant au moins 1 mois après la constatation d'une progression selon les critères RECIST. Seuls 14,9% des rechutes ont pu bénéficier de la poursuite de l'ITK au décours de leur prise en charge carcinologique. Les modalités de progression étaient oligo-métastatiques pour 38,1% des cas et au niveau de sites

déjà atteints pour 61,9% des cas. Le diagnostic de rechute, compte tenu d'une évolution exclusivement lente, était scannographique chez près des 3/4 des patients. La progression a nécessité un 18-FDG-TEP pour être confirmée dans 46% des cas. Trois rebiopsies ont été réalisées : 2 biopsies ont permis l'identification d'une mutation T790M. Le temps médian de poursuite de l'ITK avant une nouvelle rechute était de 4,9 mois [0,9-20,2].

e) Réintroduction de l'ITK après une pause ou une chimiothérapie : le rechallenge

Quinze patients (22,0%) ont bénéficié d'une stratégie de rechallenge après une pause d'ITK en raison d'une réponse prolongée ou en raison d'une progression sous chimiothérapie. Deux patients supplémentaires ont été traités en maintenance par ITK après une réponse sous chimiothérapie. L'évolution tumorale concernait surtout les sites déjà atteints par la maladie (47,1%). Le diagnostic était principalement scannographique (52,9%), et un seul patient a bénéficié d'une 18-FDG-TEP. Trois rebiopsies ont été réalisées, dont 2 identifiant une mutation T790M.

La durée médiane de la pause thérapeutique avant rechallenge était de 3,7 mois [1,0-30,5] et la durée du contrôle tumoral sous chimiothérapie avant rechallenge était de 4,9 mois [1,1-17,9]. La durée de contrôle de la maladie lors d'un rechallenge par ITK après une chimiothérapie était de 3,8 mois en médiane [1,4-11], alors qu'elle était de 8,8 mois [1,8-21,6] après une pause thérapeutique. La durée de contrôle sous ITK était statistiquement supérieure en cas de rechallenge après une pause thérapeutique (p=0,025). Ceci peut être lié au fait que les patients bénéficiant d'une pause avaient une maladie plus contrôlée que ceux nécessitant une chimiothérapie à l'arrêt de l'ITK.

f) L'association de l'ITK à une chimiothérapie

Treize pourcents des patients ont bénéficié de cette stratégie, tous en raison d'une rechute en cours de traitement par ITK. L'évolution était majoritairement lente, disséminée, sur des sites déjà atteints par la maladie. Un seul patient a été rebiopsié, permettant d'identifier uniquement la mutation initiale. Tous les patients ont ensuite poursuivi l'ITK. Le pemetrexed était la drogue principale en monothérapie ou en bithérapie. La durée médiane de

contrôle de la maladie avec l'association était de 4,9 mois [0,8-20,7], et l'ITK a pu être poursuivi pendant encore 18,8 mois [0,4-57,4] en médiane.

g) Changement pour un ITK de la même famille

Quatre patients ont bénéficié d'un changement d'ITK lors de la progression. Parmi eux, un patient a été traité par erlotinib pendant 8,2 mois après la progression, et un patient a reçu de l'afatinib pendant 4 mois. Enfin, 2 patients ont été traités de manière protocolaire par AZD-9291. Ils étaient, à la date de la censure, encore sous AZD-9291, avec un contrôle respectivement de 3,7 et 3,8 mois.

h) Stratégies thérapeutiques mises en œuvre en fonction du mode de rechute clinique

Dans notre cohorte, plusieurs modalités de rechute ont été mises en évidence en fonction des profils évolutifs tumoraux (Tableau 17) : l'évolution localisée (cérébrale ou non), l'évolution lente disséminée et l'évolution tumorale rapide disséminée.

Mode de progression (nombre de rechutes)	Stratégies thérapeutiques	n	%
Progression localisée (34)	***Traitement local***	14	41,3
	Chimiothérapie	7	20,6
	Poursuite de l'ITK	6	17,6
	Rechallenge	3	8,8
	Chimiothérapie et ITK	2	5,9
	Changement d'ITK	1	2,9
	Inconnu	1	2,9
Progression cérébrale isolée (24)	***Traitement local***	16	66,6
	Rechallenge	3	12,5
	Poursuite de l'ITK	2	8,3
	Chimiothérapie	1	4,2
	Chimiothérapie et ITK	1	4,2
	Inconnu	1	4,2
Progression lente disséminée (68)	***Chimiothérapie***	32	47,1
	Poursuite de l'ITK	13	19,1
	Rechallenge	13	19,1
	Chimiothérapie et ITK	5	7,4
	Changement d'ITK	3	4,4
	Inconnu	2	2,9
Progression rapide disséminée (14)	***Chimiothérapie***	11	78,7
	Chimiothérapie et ITK	1	7,1
	Rechallenge	1	7,1
	Inconnu	1	7,1
Progression en cours d'exploration (1)		1	

Tableau 17 : Stratégies thérapeutiques mises en œuvre dans la cohorte lors des différentes modalités de rechute.

IV. DISCUSSION

Les caractéristiques cliniques des patients de notre cohorte étaient semblables à celles des patients habituellement suivis pour un cancer du poumon muté EGFR, avec principalement des femmes non ou peu fumeuses [51]. Les délétions de l'exon 19 étaient majoritaires, ce qui est cohérent avec les données du rapport de l'INCa datant de 2012 [135]. En effet, selon ce rapport, 55% des mutations retrouvées sont localisées au niveau de l'exon 19, et 32% au niveau de l'exon 21. Contrairement à la littérature, ce travail n'a pas permis de retrouver de différence en survie en fonction du type de mutation, probablement par manque de puissance statistique [68,136]. Dans notre étude, il existe une certaine hétérogénéité dans les traitements reçus par les patients avant l'ITK, en termes de modalités mais également de protocoles de chimiothérapie. Cette hétérogénéité n'a volontairement pas été prise en compte, car elle n'influence pas le devenir des patients ni les modalités thérapeutiques ultérieures. Quelle que soit la molécule d'ITK reçue, la réponse en deuxième ligne était plus prolongée qu'en première alors que, dans plusieurs études, les durées de réponse retrouvées étaient similaires [79]. Cette discordance est probablement liée à la sélection importante des patients dans notre cohorte, qui peut ne pas être totalement représentative de la population de patients mutés EGFR. En revanche, comme dans la littérature, les taux de réponse étaient inférieurs en seconde ligne dans notre étude [80].

Près de 40% des patients ont rapporté une amélioration des symptômes dans le mois qui a suivi l'initiation du traitement. Cette amélioration rapide des symptômes perçus par le patient est fréquemment rapportée dans la littérature, mais aucune étude n'a évalué la corrélation entre la rapidité d'amélioration clinique et l'efficacité du traitement par ITK. En revanche, une étude récente a montré un lien entre réponse radiologique et survie [137]. La réponse clinique est expliquée par la prolifération rapide des clones tumoraux sensibles aux ITK, ce qui les rend très sensibles aux ITK. Dans notre cohorte, nous n'avons pas réussi à démontrer de corrélation entre l'amélioration clinique sous ITK et la SG. Ceci peut être dû à 2 phénomènes : l'absence réelle de corrélation entre ces 2 paramètres, ou un nombre insuffisant de patients dans les groupes.

Nous avons un faible taux de rebiopsies dans notre cohorte (seulement 17,4%). En effet, à l'époque de la prise en charge, il n'existait pas assez de molécules en évaluation pour

justifier la réalisation de biopsies lors des progressions tumorales. Pourtant, les rebiopsies sont essentielles pour permettre un ciblage moléculaire précis, orienter les thérapeutiques ultérieures, et surtout inclure les patients dans des essais thérapeutiques spécifiques. Mais plusieurs questions restent en suspens, notamment le site (primitif ou métastatique) à rebiopsier. Il existe en effet une hétérogénéité tumorale en raison d'évolutions différentes de tumeurs soumises à des microenvironnements variables selon les organes. Une étude rétrospective française a évalué cette hétérogénéité tumorale et l'impact qu'elle a sur les analyses moléculaires [138]. Les auteurs ont montré que l'identification d'anomalies génétiques était indépendante de la localisation du prélèvement. Les discordances observées concernaient les prélèvements avec une faible cellularité tumorale. Les seules limitations sont celles du rendement tissulaire, de la cellularité tumorale, de la facilité d'accès des lésions, et de la sécurité du patient. Dans notre étude, les analyses moléculaires ont pu être réalisées dans 91,7% des cas, ce qui est légèrement supérieur à la littérature qui retrouve des taux de succès de 72 à 80% [139,140].

L'analyse des rechutes a permis de dégager plusieurs modalités évolutives tumorales : la progression localisée, la progression lente disséminée asymptomatique et la progression rapide et/ou symptomatique. A l'issue de ce travail et après analyse des données de la littérature, nous proposons l'organigramme ci-dessous pour prendre en charge les patients mutés EGFR en rechute (Figure 27).

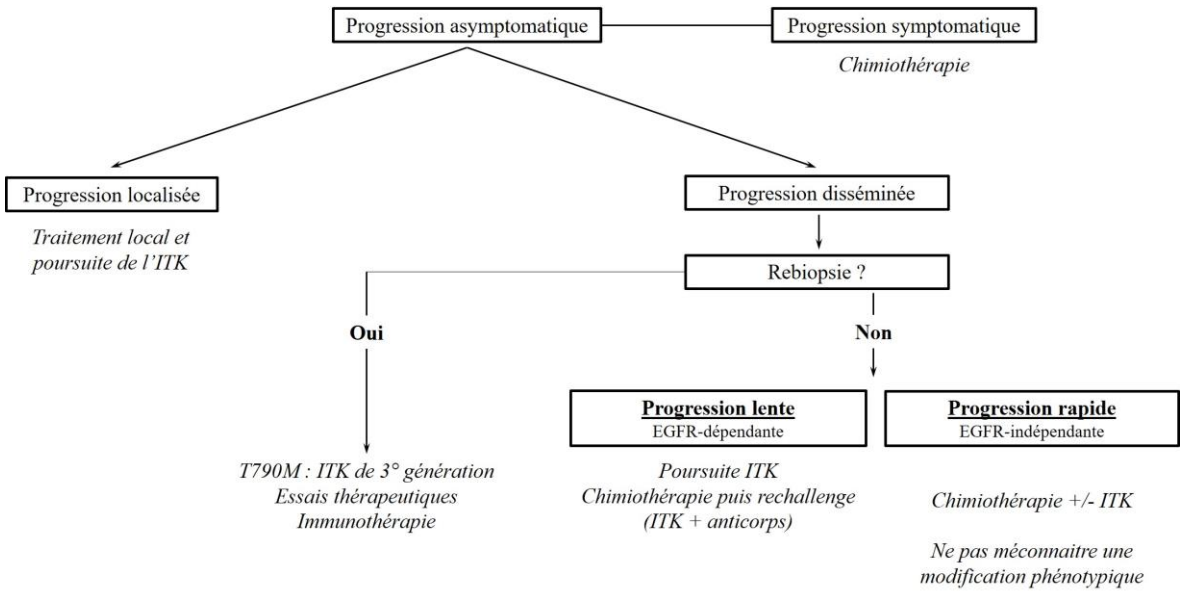


Figure 27 : Stratégies de prise en charge des patients lors de la progression sous ITK.

Les ***progressions symptomatiques*** doivent faire l'objet d'une chimiothérapie, sans attendre la réalisation d'une rebiopsie. Dans notre cohorte, la chimiothérapie a été le principal traitement mis en place lors des rechutes rapides des patients mutés EGFR. Peu de données existent dans la littérature sur l'efficacité des chimiothérapies en situation d'échec thérapeutique chez les patients mutés EGFR. Les SSP observées dans notre étude à (4 à 4,5 mois) étaient cohérentes avec la littérature, qui retrouve des médianes de 4,4 mois [141]. Il semblerait également que les patients traités en bithérapie aient une survie meilleure [142], ce qui n'est pas retrouvé dans notre cohorte. Néanmoins, la comparaison avec la littérature est difficile, puisque les protocoles de chimiothérapie utilisés sont très variables d'une étude à l'autre. De plus, les schémas dans ces essais sont souvent sous-optimaux, ne comprenant ni l'utilisation du pemetrexed et/ou du bevacizumab ni l'instauration d'une maintenance. Dans notre cohorte, le pemetrexed correspondait pourtant à la principale molécule en monothérapie et en bithérapie, mais la comparaison reste difficile. La chimiothérapie a donc toute sa place dans la prise en charge des rechutes rapides et/ou symptomatiques, de par son efficacité sur les clones d'évolution rapide, qui sont souvent très chimiosensibles indépendamment du mécanisme de résistance. La chimiothérapie va ainsi permettre d'obtenir une amélioration rapide des symptômes et un contrôle tumoral plus ou moins long.

Ensuite, nous distinguons les progressions asymptomatiques localisées et disséminées, qui n'ont pas le même pronostic ni la même origine moléculaire. Les ***progressions localisées*** correspondent à la progression d'un site tumoral alors que les autres restent sensibles aux ITK. C'est pourquoi nous proposons, comme ce qui a été fait avec une efficacité certaine dans notre cohorte, de réaliser un traitement local, qui permettra de poursuivre l'ITK pendant encore plusieurs mois. La progression localisée cérébrale concernait 23,2% des patients de ce travail, la majorité étant oligo-métastatique. Le traitement local des métastases cérébrales évolutives a été le principal traitement des progressions neurologiques dans notre cohorte. Les données obtenues sur nos patients sont en accord avec ce qui est retrouvé dans la littérature. En effet, le cerveau correspond à un site dit « sanctuaire », protégé du reste de l'organisme par la BHE, ce qui favorise les progressions cérébrales isolées indépendamment du mode de résistance. Ainsi, moins de 5% des concentrations sériques de drogues sont retrouvées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) [143]. Dans la littérature, la mutation du gène EGFR semble être un facteur prédisposant à la survenue de métastases cérébrales, et il a été démontré que ces métastases restaient sensibles aux ITK [143]. Certaines équipes ont proposé des escalades de

dose (de manière alternée ou non) afin de favoriser la diffusion des ITK dans les méninges, avec des résultats plutôt encourageants mais un risque de toxicités plus important [144,145,146]. Il y a peu de données quant à l'intérêt du traitement local en termes de contrôle de la maladie et de survie, et celles-ci proviennent d'études non contrôlées. Mais une analyse récente a démontré la faisabilité de cette stratégie, puisque 85% des patients ont repris l'ITK dans le mois suivant le traitement local, avec une SSP après reprise qui était de 10 mois [2-27], similaire aux 8,2 mois retrouvés dans notre étude [147]. Le principal traitement local administré aux patients de la cohorte était la radiothérapie cérébrale. Peu de patients ont bénéficié d'une neurochirurgie. Les résultats de la radiothérapie cérébrale comparés à ceux de la neurochirurgie sont encore controversés, et seules quelques études évaluent ces 2 techniques chez des patients polymétastatiques en situation de rechute. De plus, peu de données existent quant à l'intérêt d'une irradiation cérébrale complémentaire à la neurochirurgie. La radiothérapie des métastases cérébrales doit tenir compte de la longue survie des patients mutés EGFR, donc du risque de toxicités tardives. Ces toxicités sont dominées par le déclin neurocognitif (31 à 57% de déclin dès 3 mois) qui peuvent être limitées par des techniques d'épargne hippocampique [148]. Par ailleurs, pendant cette irradiation, il semble que l'ITK puisse être poursuivi, ce qui n'a pas été fait dans notre cohorte en raison de l'absence de données de toxicité à cette époque. Ainsi, une équipe a montré que la poursuite de l'ITK pendant la radiothérapie n'entrainait pas de majoration de la neurotoxicité et permettait d'éviter le phénomène de *flare* [149]. Ce *flare* n'a pas été observé dans notre population de patients malgré l'arrêt de l'ITK pendant l'irradiation.

Les données observationnelles obtenues dans notre cohorte montrent que les évolutions oligo-métastatiques non cérébrales doivent également faire l'objet d'un traitement local. Ce traitement a permis, malgré la progression, de poursuivre l'ITK pendant plusieurs mois en maintenant la qualité de vie des patients. Ainsi, le traitement local de la métastase résistante permet son contrôle, alors que la poursuite de l'ITK maintient le contrôle des localisations sensibles. Dans la littérature, plusieurs études ont montré que les traitements locaux permettaient de retarder le recours à une chimiothérapie, et de poursuivre l'ITK, avec un bénéfice en survie. Dans l'une d'entre elles, l'utilisation d'un traitement local (radiothérapie ou chirurgie) a permis de retarder à plus de 3 mois le recours à un changement de traitement systémique chez 45% des patients et à plus d'un an chez 1 patient sur 5 [150]. Une autre étude a confirmé ces données, avec un temps médian de poursuite de l'ITK jusqu'à

nouvelle progression de 10 mois [147]. Par ailleurs, les progressions oligo-métastatiques semblent avoir un meilleur pronostic, avec une SG de 76,4 mois dans la littérature, contre 19,9 mois pour les atteintes disséminées [151]. Cette stratégie permet de retarder l'utilisation d'une nouvelle ligne thérapeutique, donc de prolonger la survie du patient. C'est pourquoi elle a été la principale stratégie thérapeutique des rechutes localisées dans ce travail, et elle n'a pas sa place dans les progressions disséminées, en dehors de traitements locaux à visée symptomatique. L'instauration d'une chimiothérapie n'a pas d'intérêt dans les progressions localisées. En effet, concernant les rechutes cérébrales, il ne s'agit pas de l'apparition de nouvelles anomalies moléculaires, mais de problèmes de pharmacocinétique et/ou de pharmacodynamie. La chimiothérapie n'a donc pas d'intérêt, d'autant plus que le passage des chimiothérapies au travers de la BHE reste controversé. Dans les progressions extra-neurologiques, l'administration d'une chimiothérapie à la place d'un traitement local conduirait à l'utilisation d'une ligne thérapeutique de manière trop précoce. De plus, les autres sites tumoraux conservent leur sensibilité aux ITK. Malgré cela, dans notre cohorte, 6 patients localement évolutifs ont bénéficié d'une chimiothérapie. En effet, il s'agissait d'évolutions localisées qui n'étaient pas accessibles à un traitement local pour les raisons suivantes : traitement déjà réalisé, localisation inaccessible, comorbidité du patient.

Dans le cadre des ***progressions disséminées***, les cliniciens doivent s'attacher aussi souvent que possible à réaliser une biopsie d'un des sites tumoraux. La rebiopsie va alors permettre de guider le traitement. Les progressions peuvent être liées à la survenue, dans le gène EGFR, d'une seconde mutation de résistance. La mutation T790M est la plus fréquente, puisqu'elle est retrouvée dans plus de 50% des tumeurs rechutant sous ITK [152]. Dans notre cohorte, cette mutation correspond également au mode de rechute le plus fréquent chez les patients rebiopsiés. C'est seulement à la fin de notre étude que les patients porteurs de cette seconde mutation ont pu bénéficier d'un traitement par ITK de troisième génération. C'est pourquoi uniquement 2 patients ont pu être traités par AZD-9291. D'autres essais peuvent également être proposés, en fonction des anomalies moléculaires identifiées (inhibiteurs de BRAF, KRAS, c-MET, HSP90, etc). Les immunothérapies peuvent également actuellement être proposées, mais n'étaient pas disponibles à l'époque de l'étude. Lorsque la rebiopsie ne peut pas être réalisée, la stratégie thérapeutique sera guidée par la clinique.

Les ***progressions disséminées lentes et asymptomatiques*** sont souvent liées à des altérations du récepteur EGFR. L'ATU des ITK de troisième génération étant limitée aux tumeurs dont le statut T790M+ est prouvé, ces molécules ne peuvent pas être administrées en l'absence de rebiopsie. C'est pourquoi d'autres stratégies peuvent être utilisées. Dans notre cohorte, la principale était la chimiothérapie, mais la littérature rapporte que la poursuite de l'ITK peut être réalisée. En effet, comme avec les chimiothérapies, les cliniciens arrêtent l'ITK lors de la progression alors que l'arrêt peut occasionner le *flare*, correspondant à la recolonisation rapide du site par la tumeur [153]. Ce phénomène survient dans des délais très brefs après l'arrêt du traitement (médianes de 7 à 8 jours) et touche de 4 à 23% des patients (5,8% dans notre cohorte) [153,154]. Le rationnel de cette stratégie est que les critères RECIST utilisés pour évaluer les patients sous chimiothérapie standard ne sont probablement pas adaptés aux thérapies ciblées. De plus, la tumeur est hétérogène, et les clones tumoraux résistants ont une prolifération plus lente, permettant de maintenir le même ITK après la progression, sans risque vital. C'est ce qui a été fait pour 19,1% des rechutes lentes disséminées, avec une durée de traitement après progression de 4,9 mois en médiane. Ces résultats sont confortés par les données de l'essai ASPIRATION, qui a évalué le maintien sous ITK de patients présentant une progression radiologique. Cet essai a montré que l'ITK pouvait être poursuivi pendant 3,7 mois en médiane [155]. Ces résultats plaident donc en faveur de la poursuite de l'ITK en cas de progression lente disséminée. Malgré ces résultats, dans notre cohorte, ces patients ont plutôt reçu une chimiothérapie. Une étude prospective menée par une équipe chinoise a retrouvé une meilleure SSP des patients ayant une progression lente traités par la poursuite de l'ITK, par rapport à l'instauration d'une chimiothérapie, passant de 17,8 à 39,4 mois ($p<0,001$) [156]. La chimiothérapie seule n'a donc pas d'intérêt dans ce type de progressions. Néanmoins, la chimiothérapie pourrait être intéressante lorsqu'elle s'associe à un « rechallenge », qui correspond à la réintroduction d'un ITK après au moins 1 ligne de chimiothérapie [157]. L'objectif de cette stratégie d'exposition séquentielle à l'ITK est double : resensibiliser la tumeur à l'ITK, et ralentir l'apparition des mutations de résistance par l'arrêt de la pression thérapeutique exercée par l'ITK. Une méta-analyse de l'ensemble des essais de « rechallenge » a retrouvé des taux de contrôle de 55,9% [158]. Mais l'évaluation de l'impact de cette stratégie sur la survie est difficile en raison, ici aussi, de l'utilisation de protocoles de chimiothérapie très différents d'une étude à l'autre. Dans notre cohorte, la réponse aux ITK lors du rechallenge était satisfaisante, presque similaire au contrôle obtenu initialement sous ITK.

Le changement pour un autre ITK de première génération a été peu utilisé puisque seuls 2 patients en ont bénéficié. Les réponses observées étaient satisfaisantes mais le faible nombre de patients ne permet pas de porter de conclusion. Le rationnel de cette stratégie est que l'erlotinib est donné à sa dose maximale tolérée (DMT), alors que le gefitinib n'est donné qu'au tiers de sa DMT. Mais les résistances aux thérapies ciblées ne sont pas le fait de concentrations insuffisantes (sauf au niveau du cerveau) mais d'altérations des voies de signalisation, insensibles aux variations de concentrations. Il existe donc un phénomène de résistance croisée entre les ITK de première génération, qui fait que certaines séries retrouvent 85% de progression malgré un changement d'ITK, un taux de contrôle de la maladie de seulement 10% et une survie sans progression de 2 mois [159], alors que dans d'autres cas, les taux de contrôle de la maladie sont de 43,2% [158], ce qui reste tout de même relativement peu. L'utilisation de l'afatinib ne constitue également pas une bonne approche, puisque cette molécule, initialement développée pour cibler les clones portant la mutation T790M, s'est avérée décevante. Cette stratégie ne peut donc pas être conseillée en dehors de phénomène d'intolérance aux ITK.

Les ***progressions disséminées rapides*** sont plutôt en lien avec des altérations indépendantes de la voie EGFR. Elles font, comme dans notre étude, le plus souvent l'objet d'un traitement par chimiothérapie, comme les progressions symptomatiques. Lorsque la progression est rapide, il ne faut pas méconnaitre une transformation phénotypique, notamment en CPC, et s'attacher à le prouver lorsque la suspicion clinico-radiologique est forte.

D'autres stratégies thérapeutiques ont été mises en place sur de faibles nombres de patients, sans orientation clinique particulière. Ainsi, 9 patients ont bénéficié de l'association d'une chimiothérapie à l'ITK. L'ITK permettrait ainsi d'éviter le phénomène de *flare* en conservant une action sur le contingent sensible, alors que la chimiothérapie agirait sur le contingent de cellules résistantes et sensibiliserait la tumeur aux ITK. Cette stratégie était appuyée par quelques études rétrospectives réalisées sur un faible nombre de patients, des case-reports et des données pré-cliniques [160]. Néanmoins, les résultats récents de l'étude IMPRESS ne suggèrent pas d'intérêt à utiliser cette association [161]. Dans cet essai, il n'existait pas de différence en termes de SSP ou en SG de l'association du gefitinib et du doublet cisplatine-pemetrexed. Même si plusieurs biais existent, notamment un déséquilibre entre les

2 bras en termes de métastases cérébrales, l'association d'une chimiothérapie et d'un ITK ne peut pas être recommandée. Les données de notre étude ne vont pas dans ce sens, mais il s'agit de résultats obtenus sur un faible nombre de patients, et aucune comparaison n'a pu être réalisée avec d'autres stratégies thérapeutiques.

Ce travail présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'un travail rétrospectif. Le recueil des données reste donc parfois difficile, et n'a pas pu être exhaustif. Certaines données ont pu manquer car elles n'ont pas été collectées à l'interrogatoire et le recueil n'a pas pu être complété une fois les patients décédés. De plus, il s'agit d'une étude monocentrique. Les données devraient donc être validées dans d'autres centres et dans l'idéal de manière prospective. Cette étude devrait prendre en compte le mode d'évolutivité plutôt que le mode de traitement lors de la rechute. Par ailleurs, certains sous-groupes ne comprennent qu'un faible nombre de patients, ne permettant pas d'obtenir de comparaisons statistiques et d'analyses de survie fiables. Enfin, il existe un biais de perdu de vue. En effet, certains patients ont déménagés au cours de leur prise en charge, d'autres n'étaient suivis à l'Institut que pour un avis. Le recueil de données comprend dans ces cas-là des périodes pendant lesquelles les informations manquent concernant les modalités de progression voire les traitements engagés.

Dans ce travail, peu de patients ont bénéficié d'un traitement par ITK de troisième génération lors de l'identification d'une mutation T790M. En effet, ces traitements n'étaient encore qu'au stade expérimental lorsque les patients ont été pris en charge. Deux molécules ont depuis eu un développement plus avancé que les autres : l'AZD-9291 (Astra-Zeneca) et le Rocilétinib (CO-1686) (Clovis). Les taux de contrôle de la maladie sont très importants, de 95% pour l'AZD-9291 et 93% pour le Rocilétinib [162] [163]. Ces molécules ont l'avantage de ne cibler que le récepteur muté, limitant ainsi les toxicités en lien avec l'interaction avec le récepteur sauvage. L'AZD-9291 a ainsi obtenu une ATU de cohorte en France depuis janvier 2015 dans cette population. C'est actuellement le traitement principal utilisé en cas d'émergence d'une mutation T790M, lors des progressions lentes disséminées (Figure 27).

Tout comme avec les molécules de première et deuxième générations, des mutations de résistance ont déjà été mises en évidence. De nombreuses interrogations restent en suspens suite au développement de ces molécules. En effet, plusieurs essais sont en cours les évaluant en première ligne, chez les patients non encore exposés aux ITK ciblant l'EGFR. L'utilisation dès la première ligne de ces molécules pourrait risquer de sélectionner d'emblée des résistances plus importantes pour lesquelles nous n'avons pas encore de thérapeutiques en développement. La question des stratégies thérapeutiques va donc se poser : vaut-il mieux traiter les patients mutés EGFR par ITK de troisième génération lors de la progression ou faut-il utiliser d'emblée ces nouvelles molécules ? Ces 2 stratégies sont-elles équivalentes en termes de SSP et de SG ? Plusieurs études évaluent ces nouvelles thérapies ciblées par rapport aux ITK de première génération en première ligne métastatique (essai FLAURA (NCT02296125) pour l'AZD-9291 et essai TIGER-1 (NCT02186301) pour le Rocilétinib). Mais actuellement aucun essai n'évalue une stratégie comparant une exposition séquentielle (ITK de troisième génération seulement à progression) et une exposition à un ITK de troisième génération d'emblée. De plus, dans le cadre d'essais de phase III évaluant les nouvelles thérapies ciblées, il faudra définir quelle molécule (ou quel protocole) doit être utilisée comme « gold standard » : doublet à base de sel de platine et de pemetrexed ? Doublet à base de sel de platine et de pemetrexed avec du bevacizumab ? Chimiothérapie puis maintenance par ITK ?

Comme pour les ITK de troisième génération, lorsque ce travail a débuté, les immunothérapies n'étaient pas encore en évaluation clinique. Pourtant, maintenant, elles sont clairement installées dans la pratique courante. L'un des objectifs futurs de la prise en charge des patients mutés EGFR sera donc de prendre en compte ces immunothérapies dans la stratégie thérapeutique de ces patients, initialement mais également lors des rechutes. En effet, comme décrit précédemment (voir « *Rôle de l'immunité anti-tumorale dans la progression* »), des études pré-cliniques ont retrouvé un lien entre expression de PD-L1 et activation du récepteur de l'EGF [93]. Dans les cellules cancéreuses résistantes aux ITK ciblant l'EGFR, la restauration du signal d'activation de la voie EGFR permettrait donc de restaurer l'inhibition de l'immunité anti-tumorale, et donc à la cellule d'acquérir une résistance. Ainsi, il faudra déterminer le meilleur moment, dans la stratégie thérapeutique, pour introduire de tels traitements (avant ou après les ITK), et il faudra également évaluer l'intérêt d'associations entre ITK, chimiothérapies et immunothérapies pour la prise en charge des résistances.

Enfin, les rebiopsies restent le point central de la prise en charge lors de la rechute. Ces rebiopsies, minoritaires dans notre étude, sont maintenant nécessaires en raison du développement de multiples thérapeutiques ciblant les résistances moléculaires. Elles sont souvent rendues difficiles par l'altération des patients lors des progressions tumorales, les difficultés à obtenir des biopsies suffisantes pour les analyses moléculaires, et un rendement médiocre pour certaines localisations. Les « biopsies liquides » correspondent à une alternative intéressante qui permettra peut-être de poser le diagnostic moléculaire, voire même de réaliser un monitoring de l'efficacité des thérapies ciblées. Ces « biopsies liquides » permettent de détecter des cellules ou des acides nucléiques circulants dans le sang ou dans les urines. Les cellules tumorales circulantes (CTC) et l'ADN circulant auraient l'avantage de provenir de différents clones tumoraux, et seraient donc plus représentatives de la population cellulaire que les biopsies. Des études ont montré que la quantité d'ADN tumoral circulant était lié au stade de la maladie et au site métastatique [164]. Il semble également que la présence d'acides nucléiques circulants soit prédictif d'un moins bon pronostic [165]. Ces prélèvements ont l'avantage d'être répétables au cours du temps chez un même patient, et permettraient de réaliser un « monitoring » dans le temps des anomalies moléculaires des tumeurs. Une méta-analyse publiée récemment a évalué la faisabilité de la détection des anomalies du gène EGFR sur l'ADN circulant [166]. La sensibilité retrouvée n'est que de 67,4%, et la spécificité de 93,5%. Les taux de concordance entre la tumeur primitive et l'ADN circulant sont, selon les exons de l'EGFR, de 81 à 100% [164]. Suite à l'ensemble de ces observations, le gefitinib a obtenu l'autorisation d'être administré aux patients dont le diagnostic moléculaire avait été réalisé sur l'ADN circulant.

CONCLUSION

Depuis le début des années 2000, l'arrivée des thérapies ciblées ciblant les mutations de l'EGFR ont révolutionné le pronostic des patients présentant une mutation de l'EGFR, soit environ 10% des cancers du poumon. Malgré une efficacité importante et prolongée, tous les patients sans exception vont rechuter, du fait de l'adaptabilité de la tumeur qui va lui permettre d'acquérir des mécanismes de résistance. Les stratégies thérapeutiques à mettre en œuvre au décours de ces progressions tumorales ne sont pas encore définies, en partie à cause d'une méconnaissance de leurs mécanismes moléculaires.

L'objectif de ce travail rétrospectif a donc été de dégager les stratégies thérapeutiques possibles à mettre en œuvre lors des progressions tumorales. Nous avons pu montrer que les progressions oligo-métastatiques doivent faire l'objet d'un traitement local, parfois multimodal, permettant la poursuite de l'ITK. Les progressions rapides et/ou symptomatiques doivent plutôt bénéficier d'une chimiothérapie afin d'obtenir un contrôle rapide des lésions et une amélioration du pronostic vital. Dans les autres situations, le clinicien doit, aussi souvent que possible, rebiopsier la tumeur pour avoir une appréciation du statut moléculaire. En effet, les patients mutés T790M bénéficieront d'un ITK de troisième génération avec des réponses satisfaisantes. De plus, le patient pourra être orienté vers un essai clinique spécifique, ou recevoir une immunothérapie. En cas de progression lente, non documentable par une rebiopsie, nos résultats démontrent que la poursuite de l'ITK tant que la progression reste asymptomatique est une stratégie, mais que la chimiothérapie avec « rechallenge » par ITK en suivant peut également être intéressante.

Ces résultats ne peuvent pas conduire à des recommandations et ils devront être confortés par des études de stratégies chez les patients mutés EGFR. Plusieurs points devront être éclaircis, en commencant par la place des ITK de troisième génération par rapport aux autres membres de cette famille. De plus, les « biopsies liquides » sont actuellement en évaluation, avec des résultats intéressants, et pourraient à l'avenir constituer une alternative moins morbide aux biopsies tissulaires. Enfin, les avancées récentes en matière d'immunothérapie vont probablement révolutionner la prose en charge les patients, même mutés EGFR, mais leur place dans la stratégie initiale et à progression reste à définir.

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa. Les cancers en France - Edition 2013 - Publications - Institut National Du Cancer. at <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013>
2. Bigot, F. *et al.* Évolution épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire en France et en Europe. *Rev. Mal. Respir. Actual.* **5,** 321–324 (2013).
3. Youlden, D. R., Cramb, S. M. & Baade, P. D. The International Epidemiology of Lung Cancer: Geographical Distribution and Secular Trends. *J. Thorac. Oncol. August 2008* **3,** 819–831 (2008).
4. Globocan 2012. Fact Sheets by Population. at <http://globocan.iarc.fr/Pages//fact_sheets_population.aspx>
5. INCa. Aspects économiques des coûts du cancer en France. (2007). at <http://www.e-cancer.fr/en/component/docman/doc_download/1286-4265etudeeconomieducancerpdf>
6. Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F., Vecchia, C. L. & Negri, E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann. Oncol.* **25,** 1650–1656 (2014).
7. Binder-Foucard, F. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* **62,** 95–108 (2014).
8. American Lung Association. Lung Cancer Fact Sheet. *American Lung Association* (2014). at <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/resources/facts-figures/lung-cancer-fact-sheet.html>
9. Horner, J. W. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 - Previous Version - SEER Cancer Statistics. (2006). at <http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/#contents>
10. Beck. Tendances 76 - Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. (2011). at <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/tend/tend76.html>
11. Hill, C. Tobacco epidemiology. *Rev. Prat.* **62,** 325, 327–329 (2012).
12. Health and Human Services. Smoking and Tobacco Use; 50th Anniversary Surgeon General's Report. *Smoking and Tobacco Use* (2014). at <http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2012/>
13. Öberg, M., Jaakkola, M. S., Woodward, A., Peruga, A. & Prüss-Ustün, A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *The Lancet* **377,** 139–146 (2011).

14. Talikka, M. *et al.* Genomic impact of cigarette smoke, with application to three smoking-related diseases. *Crit. Rev. Toxicol.* **42,** 877–889 (2012).

15. Guo, X. *et al.* Mutagenicity of 11 cigarette smoke condensates in two versions of the mouse lymphoma assay. *Mutagenesis* **26,** 273–281 (2011).

16. Anna, L. *et al.* Relationship between TP53 tumour suppressor gene mutations and smoking-related bulky DNA adducts in a lung cancer study population from Hungary. *Mutagenesis* **24,** 475–480 (2009).

17. Doll, R. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* **328,** 1519–0 (2004).

18. Parsons, A., Daley, A., Begh, R. & Aveyard, P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* **340,** b5569–b5569 (2010).

19. Aldington, S. *et al.* Cannabis use and risk of lung cancer: a case–control study. *Eur. Respir. J.* **31,** 280–286 (2008).

20. Joshi, M., Joshi, A. & Bartter, T. Marijuana and lung diseases: *Curr. Opin. Pulm. Med.* **20,** 173–179 (2014).

21. Dixsaut, G. Cancer broncho-pulmonaire, nouvelle approche épidémiologique. *Rev. Mal. Respir. Actual.* **5,** 581–590 (2013).

22. Lubin, J. H. *et al.* Lung Cancer in Radon-Exposed Miners and Estimation of Risk From Indoor Exposure. *J. Natl. Cancer Inst.* **87,** 817–827 (1995).

23. Catelinois, O. *et al.* Lung Cancer Attributable to Indoor Radon Exposure in France: Impact of the Risk Models and Uncertainty Analysis. *Environ. Health Perspect.* **114,** 1361–1366 (2006).

24. Ngamwong, Y. *et al.* Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **10,** (2015).

25. Mazieres, J., Rouquette, I. & Brouchet, L. Cancer bronchique de la femme et de la femme enceinte : vers une origine hormonale ? - EM|consulte. *Rev. Mal. Respir.* **24,** 983–997 (2007).

26. Travis, W. D. *et al.* The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 1 (2015). doi:10.1097/JTO.0000000000000630

27. Travis, W. D. *et al.* International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **6,** 244–285 (2011).

28. Yim, J. *et al.* Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. *Mod. Pathol.* **20,** 233–241 (2006).

29. Goldstraw, P. F. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J. Thorac. Oncol. August 2007* **2,** 706–714 (2007).

30. Holbro, T., Civenni, G. & Hynes, N. E. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp. Cell Res.* **284,** 99–110 (2003).

31. Jorissen, R. N. *et al.* Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp. Cell Res.* **284,** 31–53 (2003).

32. Imai, K. & Takaoka, A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat. Rev. Cancer* **6,** 714–727 (2006).

33. Ruppert, A.-M. *et al.* Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. *Rev. Mal. Respir.* **28,** 565–577 (2011).

34. Scaltriti, M. & Baselga, J. The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy. *Clin. Cancer Res.* **12,** 5268–5272 (2006).

35. Moscatello, D. K. *et al.* Frequent Expression of a Mutant Epidermal Growth Factor Receptor in Multiple Human Tumors. *Cancer Res.* **55,** 5536–5539 (1995).

36. Mendelsohn, J. & Baselga, J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Publ. Online 08 Febr. 2001 Doi101038sjonc1204082* **19,** (2001).

37. Zha, J., Harada, H., Yang, E., Jockel, J. & Korsmeyer, S. J. Serine Phosphorylation of Death Agonist BAD in Response to Survival Factor Results in Binding to 14-3-3 Not BCL-XL. *Cell* **87,** 619–628 (1996).

38. Goldman, C. K. *et al.* Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: a model of glioblastoma multiforme pathophysiology. *Mol. Biol. Cell* **4,** 121–133 (1993).

39. Nishikawa, R. *et al.* A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **91,** 7727–7731 (1994).

40. Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J. & Haber, D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* **7,** 169–181 (2007).

41. Cadranel, J., Ruppert, A.-M., Beau-Faller, M. & Wislez, M. Therapeutic strategy for advanced EGFR mutant non-small-cell lung carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **88,** 477–493 (2013).

42. Fukuoka, M. *et al.* Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **21,** 2237–2246 (2003).

43. Kris, M. G. *et al.* Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Trial. *JAMA Oct. 2229 2003* **290,** 2149–2158 (2003).

44. Lynch, T. J. *et al.* Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N. Engl. J. Med.* **350,** 2129–2139 (2004).

45. Paez, J. G. *et al.* EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science* **304,** 1497–1500 (2004).

46. Goffin, J. R. & Zbuk, K. Epidermal Growth Factor Receptor: Pathway, Therapies, and Pipeline. *Clin. Ther*. **35,** 1282–1303 (2013).

47. Forbes, S. *et al.* Cosmic 2005. *Br. J. Cancer* **94,** 318–322 (2006).

48. Gazdar, A. F. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* **28,** S24–S31 (2009).

49. Li, A. R. *et al.* EGFR Mutations in Lung Adenocarcinomas. *J. Mol. Diagn.* **10,** 242–248 (2008).

50. Yun, C.-H. *et al.* Structures of Lung Cancer-Derived EGFR Mutants and Inhibitor Complexes: Mechanism of Activation and Insights into Differential Inhibitor Sensitivity. *Cancer Cell* **11,** 217–227 (2007).

51. Shigematsu, H. *et al.* Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* **97,** 339–346 (2005).

52. Mok, T. S. *et al.* Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* **361,** 947–957 (2009).

53. Pham, D. *et al.* Use of Cigarette-Smoking History to Estimate the Likelihood of Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor Gene Exons 19 and 21 in Lung Adenocarcinomas. *J. Clin. Oncol.* **24,** 1700–1704 (2006).

54. Bell, D. W. *et al.* Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Gene Amplification in Non–Small-Cell Lung Cancer: Molecular Analysis of the IDEAL/INTACT Gefitinib Trials. *J. Clin. Oncol.* **23,** 8081–8092 (2005).

55. Cappuzzo, F. *et al.* Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* **11,** 521–529 (2010).

56. Shepherd, F. A. *et al.* Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **353,** 123–132 (2005).

57. Kumar, A., Petri, E. T., Halmos, B. & Boggon, T. J. Structure and Clinical Relevance of the Epidermal Growth Factor Receptor in Human Cancer. *J. Clin. Oncol.* **26,** 1742–1751 (2008).

58. Hata, A. *et al.* Complex Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Non-small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol. Oct. 2010* **5,** 1524–1528 (2010).

59. Ohtsuka, K. *et al.* Familial Lung Adenocarcinoma Caused by the EGFR V843I Germ-Line Mutation. *J. Clin. Oncol.* **29,** e191–e192 (2011).

60. Oxnard, G. R. *et al.* Natural History and Molecular Characteristics of Lung Cancers Harboring EGFR Exon 20 Insertions. *J. Thorac. Oncol. Febr. 2013* **8,** 179–184 (2013).

61. Salomon, D. S., Brandt, R., Ciardiello, F. & Normanno, N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **19,** 183–232 (1995).

62. Lindeman, N. I. *et al.* Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **137,** 828–860 (2013).

63. Weinstein, I. B. & Joe, A. Oncogene Addiction. *Cancer Res.* **68,** 3077–3080 (2008).

64. Perez, R., Crombet, T., Leon, J. de & Moreno, E. A view on EGFR-targeted therapies from the oncogene-addiction perspective. *Front. Pharmacol.* **4,** (2013).

65. Sweeney, C. J. *et al.* Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. *Cancer* **92,** 2639–2647 (2001).

66. Rosell, R. *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **13,** 239–246 (2012).

67. Wu, Y.-L. *et al.* First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann. Oncol.* mdv270 (2015). doi:10.1093/annonc/mdv270

68. Riely, G. J. *et al.* Clinical Course of Patients with Non–Small Cell Lung Cancer and Epidermal Growth Factor Receptor Exon 19 and Exon 21 Mutations Treated with Gefitinib or Erlotinib. *Clin. Cancer Res.* **12,** 839–844 (2006).

69. Mitsudomi, T. *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **11,** 121–128 (2010).

70. Maemondo, M. *et al.* Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* **362,** 2380–2388 (2010).

71. Han, J.-Y. *et al.* First-SIGNAL: First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *J. Clin. Oncol.* **30,** 1122–1128 (2012).

72. Li, D. *et al.* BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* **27,** 4702–4711 (2008).

73. Köhler, J. & Schuler, M. Afatinib, Erlotinib and Gefitinib in the First-Line Therapy of EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma: A Review. *Onkologie* **36,** 5–5 (2013).

74. Wu, Y.-L. *et al.* Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **15,** 213–222 (2014).

75. Sequist, L. V. *et al.* Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J. Clin. Oncol.* **31,** 3327–3334 (2013).

76. Yang, J. C.-H. *et al.* Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). *ASCO Meet. Abstr.* **32,** 8004 (2014).

77. Zhou, C. *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* **12,** 735–742 (2011).

78. Inoue, A. *et al.* First-Line Gefitinib for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Without Indication for Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **27,** 1394–1400 (2009).

79. Rosell, R. *et al.* Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **361,** 958–967 (2009).

80. Petrelli, F., Borgonovo, K., Cabiddu, M. & Barni, S. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials. *Clin. Lung Cancer* **13,** 107–114 (2012).

81. Lee, C. K. *et al.* Impact of EGFR Inhibitor in Non–Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival: A Meta-Analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* **105,** 595–605 (2013).

82. Jänne, P. A. *et al.* Randomized Phase II Trial of Erlotinib Alone or With Carboplatin and Paclitaxel in Patients Who Were Never or Light Former Smokers With Advanced Lung Adenocarcinoma: CALGB 30406 Trial. *J. Clin. Oncol.* **30,** 2063–2069 (2012).

83. Seto, T. *et al.* Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **15,** 1236–1244 (2014).

84. Rukazenkov, Y. *et al.* Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: similar but different? [Review]. *Anti-Cancer Drugs Novemb. 2009* **20,** 856–866 (2009).

85. Li, J., Zhao, M., He, P., Hidalgo, M. & Baker, S. D. Differential Metabolism of Gefitinib and Erlotinib by Human Cytochrome P450 Enzymes. *Clin. Cancer Res.* **13,** 3731–3737 (2007).

86. Ciuleanu, T. *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet* **374,** 1432–1440 (2009).

87. Hanna, N. *et al.* Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **22,** 1589–1597 (2004).

88. Thatcher, N. *et al.* Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *The Lancet* **366,** 1527–1537 (2005).

89. Maio, M. D. *et al.* Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared With Combination Chemotherapy As Second-Line Treatment of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **27,** 1836–1843 (2009).

90. INCa. Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules : synthèse des recommandations. (2010). at <http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9609-prise-en-charge-therapeutique-du-cancer-du-poumon-non-a-petites-cellules-synthese-des-recommandations>

91. Ribas, A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N. Engl. J. Med.* **366,** 2517–2519 (2012).

92. Soria, J.-C., Marabelle, A., Brahmer, J. R. & Gettinger, S. Immune Checkpoint Modulation for Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* **21,** 2256–2262 (2015).

93. Chen, N. *et al.* Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *J. Thorac. Oncol.* **10,** 910–923 (2015).

94. Pallis, A. G. *et al.* Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann. Oncol.* **25,** 1270–1283 (2014).

95. Giroux Leprieur, E. *et al.* Clinical and molecular features in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma refractory to first-line platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* **79,** 167–172 (2013).

96. Gridelli, C. Effects of Vinorelbine on Quality of Life and Survival of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **91,** 66–72 (1999).

97. Quoix, E. *et al.* Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *The Lancet* **378,** 1079–1088 (2011).

98. Jackman, D. M. *et al.* Impact of Epidermal Growth Factor Receptor and KRAS Mutations on Clinical Outcomes in Previously Untreated Non–Small Cell Lung Cancer Patients: Results of an Online Tumor Registry of Clinical Trials. *Clin. Cancer Res.* **15,** 5267–5273 (2009).

99. Jackman, D. *et al.* Clinical Definition of Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28,** 357–360 (2010).

100. Suda, K., Mizuuchi, H., Maehara, Y. & Mitsudomi, T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation—diversity, ductility, and destiny. *Cancer Metastasis Rev.* **31,** 807–814 (2012).

101. Vikis, H. *et al.* EGFR-T790M Is a Rare Lung Cancer Susceptibility Allele with Enhanced Kinase Activity. *Cancer Res.* **67,** 4665–4670 (2007).

102. Remon, J. *et al.* Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A new era begins. *Cancer Treat. Rev.* **40,** 93–101 (2014).

103. Yun, C.-H. *et al.* The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105,** 2070–2075 (2008).

104. Oxnard, G. R. *et al.* Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation. *Clin. Cancer Res.* **17,** 1616–1622 (2011).

105. Riely, G. J. *et al.* Frequency and Distinctive Spectrum of KRAS Mutations in Never Smokers with Lung Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* **14,** 5731–5734 (2008).

106. Bos, J. L. The ras gene family and human carcinogenesis. *Mutat. Res. Genet. Toxicol.* **195,** 255–271 (1988).

107. Jänne, P. A. *et al.* Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **14,** 38–47 (2013).

108. Citri, A., Skaria, K. B. & Yarden, Y. The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp. Cell Res.* **284,** 54–65 (2003).

109. Takezawa, K. *et al.* HER2 Amplification: A Potential Mechanism of Acquired Resistance to EGFR Inhibition in EGFR-Mutant Lung Cancers That Lack the Second-Site EGFRT790M Mutation. *Cancer Discov.* **2,** 922–933 (2012).

110. Mazières, J. *et al.* Lung Cancer That Harbors a HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives. *J. Clin. Oncol.* JCO.2012.45.6095 (2013). doi:10.1200/JCO.2012.45.6095

111. Arcila, M. E. *et al.* Prevalence, Clinicopathologic Associations, and Molecular Spectrum of ERBB2 (HER2) Tyrosine Kinase Mutations in Lung Adenocarcinomas. *Clin. Cancer Res.* **18,** 4910–4918 (2012).

112. Mitsudomi, T. & Yatabe, Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J.* **277,** 301–308 (2010).

113. Wang, S. E. *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* **10,** 25–38 (2006).

114. Cardarella, S. *et al.* Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **19,** 4532–4540 (2013).

115. Paik, P. K. *et al.* Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring BRAF Mutations. *J. Clin. Oncol.* **29,** 2046–2051 (2011).

116. Pratilas, C. A. *et al.* Genetic Predictors of MEK Dependence in Non–Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* **68,** 9375–9383 (2008).

117. Birchmeier, C., Birchmeier, W., Gherardi, E. & Vande Woude, G. F. Met, metastasis, motility and more. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **4,** 915–925 (2003).

118. Boccaccio, C. & Comoglio, P. M. Invasive growth: a MET-driven genetic programme for cancer and stem cells. *Nat. Rev. Cancer* **6,** 637–645 (2006).

119. Furge, K., Zhang, Y.-W. & Vande Woude, G. Met receptor tyrosine kinase: enhanced signaling through adapter proteins. *Publ. Online 20 Novemb. 2000 Doi101038sjonc1203859* **19,** (2000).

120. Engelman, J. A. *et al.* MET Amplification Leads to Gefitinib Resistance in Lung Cancer by Activating ERBB3 Signaling. *Science* **316,** 1039–1043 (2007).

121. Bean, J. *et al.* MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **104,** 20932–20937 (2007).

122. Camidge, D. R. *et al.* Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meet. Abstr.* **32,** 8001 (2014).

123. Ferracini, R. *et al.* The Met/HGF receptor is over-expressed in human osteosarcomas and is activated by either a paracrine or an autocrine circuit. *Oncogene* **10,** 739–749 (1995).

124. Yano, S. *et al.* Hepatocyte Growth Factor Expression in EGFR Mutant Lung Cancer with Intrinsic and Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in a Japanese Cohort. *J. Thorac. Oncol. Dec. 2011* **6,** 2011–2017 (2011).

125. Akbay, E. A. *et al.* Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov.* **3,** (2013).

126. Neckers, L. & Workman, P. Hsp90 Molecular Chaperone Inhibitors: Are We There Yet? *Clin. Cancer Res.* **18,** 64–76 (2012).

127. Ueno, T. *et al.* Strong anti-tumor effect of NVP-AUY922, a novel Hsp90 inhibitor, on non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **76,** 26–31 (2012).

128. Garon, E. B. *et al.* Phase II study of the HSP90 inhibitor AUY922 in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meet. Abstr.* **30,** 7543 (2012).

129. Johnson, M. L. *et al.* Phase I/II Study of HSP90 Inhibitor AUY922 and Erlotinib for EGFR-Mutant Lung Cancer With Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *J. Clin. Oncol.* **33,** 1666–1673 (2015).

130. Sequist, L. V. *et al.* Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci. Transl. Med.* **3,** 75ra26–75ra26 (2011).

131. Zhang, Z. *et al.* Activation of the AXL Kinase Causes Resistance to EGFR-Targeted Therapy in Lung Cancer. *Nat. Genet.* **44,** 852–860 (2012).

132. Oser, M. G., Niederst, M. J., Sequist, L. V. & Engelman, J. A. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol.* **16,** e165–e172 (2015).

133. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H. & Sargent, D. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) - RECISTGuidelines.pdf. *Eur. J. Cancer* 228–247 (2009).

134. Weichselbaum, R. R. & Hellman, S. Oligometastases revisited. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8,** 378–382 (2011).

135. INCa. *Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en 2012 - Ref : BILTESTGEN12 | Institut National Du Cancer*. (2012). at <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-tests-de-genetique-moleculaire-pour-l-acces-aux-therapies-ciblees-en-2012>

136. Jackman, D. M. *et al.* Exon 19 Deletion Mutations of Epidermal Growth Factor Receptor Are Associated with Prolonged Survival in Non–Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib or Erlotinib. *Clin. Cancer Res.* **12,** 3908–3914 (2006).

137. Takeda, M., Okamoto, I. & Nakagawa, K. Survival Outcome Assessed According to Tumor Response and Shrinkage Pattern in Patients with EGFR Mutation–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer Treated with Gefitinib or Erlotinib. *J. Thorac. Oncol.* **9,** 200–204 (2014).

138. Mansuet-Lupo, A. *et al.* Intratumoral distribution of EGFR mutations and copy number in metastatic lung cancer, what impact on the initial molecular diagnosis? *J. Transl. Med.* **12,** 131 (2014).

139. Bosc, C. *et al.* Rebiopsy during disease progression in patients treated by TKI for oncogene-addicted NSCLC. *Target. Oncol.* **10,** 247–253 (2014).

140. Yoon, H. J. *et al.* Repeat Biopsy for Mutational Analysis of Non–Small Cell Lung Cancers Resistant to Previous Chemotherapy: Adequacy and Complications. *Radiology* **265,** 939–948 (2012).

141. Wu, J.-Y. *et al.* Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Int. J. Cancer* **126,** 247–255 (2010).

142. Goldberg, S. B. *et al.* Chemotherapy With Erlotinib or Chemotherapy Alone in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *The Oncologist* **18,** 1214–1220 (2013).

143. Jamal-Hanjani, M. & Spicer, J. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor–Mutant Non–Small Cell Lung Cancer Metastatic to the Brain. *Clin. Cancer Res.* **18,** 938–944 (2012).

144. Grommes, C. *et al.* 'Pulsatile' high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro-Oncol.* **13,** 1364–1369 (2011).

145. Jackman, D. M. *et al.* Response and Resistance in a Non–Small-Cell Lung Cancer Patient With an Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and Leptomeningeal Metastases Treated With High-Dose Gefitinib. *J. Clin. Oncol.* **24,** 4517–4520 (2006).

146. Riely, G. J. *et al.* Randomized Phase II Study of Pulse Erlotinib Before or After Carboplatin and Paclitaxel in Current or Former Smokers With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **27,** 264–270 (2009).

147. Yu, H. A. *et al.* Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **8,** 346–351 (2013).

148. McTyre, E., Scott, J. & Chinnaiyan, P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg. Neurol. Int.* **4,** S236–S244 (2013).

149. Welsh, J. W. *et al.* Phase II Trial of Erlotinib Plus Concurrent Whole-Brain Radiation Therapy for Patients With Brain Metastases From Non–Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **31,** 895–902 (2013).

150. Oxnard, G. R. *et al.* Delay of chemotherapy through use of post-progression erlotinib in patients with EGFR-mutant lung cancer. *ASCO Meet. Abstr.* **30,** 7547 (2012).

151. Marquez-Medina, D. *et al.* Continued erlotinib maintenance and salvage radiation for solitary areas of disease progression: a useful strategy in selected non-small cell lung cancers? *Clin. Transl. Oncol.* **15,** 959–964 (2013).

152. Kobayashi, S. *et al.* EGFR Mutation and Resistance of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N. Engl. J. Med.* **352,** 786–792 (2005).

153. Chaft, J. E. *et al.* Disease Flare after Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation in Patients with EGFR-Mutant Lung Cancer and Acquired Resistance to Erlotinib or Gefitinib: Implications for Clinical Trial Design. *Clin. Cancer Res.* **17,** 6298–6303 (2011).

154. Akamatsu, H. *et al.* Disease flare after gef itinib discontinuation. *Respir. Investig.* **53,** 68–72 (2015).

155. Park, K. ASPIRATION: first-line erlotinib (E) until and beyond RECIST progression (PD) in Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (mut+) NSCLC | OncologyPRO. *Ann. Oncol.* **25,** iv426–iv470 (2014).

156. Yang, J.-J. *et al.* Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **79,** 33–39 (2013).

157. Nishino, K. *et al.* A retrospective analysis of 335 Japanese lung cancer patients who responded to initial gefitinib treatment. *Lung Cancer* **82,** 299–304 (2013).

158. Song, T., Yu, W. & Wu, S.-X. Subsequent Treatment Choices for Patients with Acquired Resistance to EGFR-TKIs in Non-small Cell Lung Cancer: Restore after a Drug Holiday or Switch to another EGFR-TKI? *APJCP* **15,** 205–213 (2014).

159. Costa, D. B. *et al.* Effects of Erlotinib in EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancers with Resistance to Gefitinib. *Clin. Cancer Res.* **14,** 7060–7067 (2008).

160. Chmielecki, J. *et al.* Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Sci. Transl. Med.* **3,** 90ra59 (2011).

161. Soria, J.-C. *et al.* Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* **16,** 990–998 (2015).

162. Jänne, P. A. *et al.* AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **372,** 1689–1699 (2015).

163. Sequist, L. V. *et al.* Rociletinib in EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **372,** 1700–1709 (2015).

164. Couraud, S. *et al.* Noninvasive Diagnosis of Actionable Mutations by Deep Sequencing of Circulating Free DNA in Lung Cancer from Never-Smokers: A Proof-of-Concept Study from BioCAST/IFCT-1002. *Clin. Cancer Res.* **20,** 4613–4624 (2014).

165. Gautschi, O. *et al.* Circulating Deoxyribonucleic Acid As Prognostic Marker in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **22,** 4157–4164 (2004).

166. Luo, J., Shen, L. & Zheng, D. Diagnostic value of circulating free DNA for the detection of EGFR mutation status in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **4,** (2014).

ANNEXE 1

Classification TNM 2009 du cancer du poumon

TUMEUR PRIMITIVE (T)	
Tx	Tumeur ne pouvant être évaluée ou présence de cellules malignes dans les expectorations ou le LBA sans visualisation de tumeur par des examens microscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire ***T1a*** : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension ***T1b*** : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur de 3 cm à 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène, invasion de la plèvre viscérale ou présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire sans atteindre l'ensemble du poumon ***T2a*** : tumeur de 3 cm à 5 cm dans sa plus grande dimension ***T2b*** : tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de plus de 7 cm ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris dans le cas d'une tumeur de Pancoast-Tobias), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures médianes (médiastin, coeur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène) ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint
GANGLIONS LYMPHATIQUES REGIONAUX (N)	
NX	Ganglions non analysables
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct

N2	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires
N3	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux contrôlatéraux, hilaires contrôlatéraux scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux
METASTASES A DISTANCE (M)	
MX	Métastases à distance non évaluées
M0	Aucune métastase à distance
M1	Métastases à distance ***M1a*** : nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ou tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural ou épanchement péricardique ***M1b*** : métastases à distance

ANNEXE 2

Classification TNM 2015 du cancer du poumon

TUMEUR PRIMITIVE (T)	
Tx	Tumeur ne pouvant être évaluée ou présence de cellules malignes dans les expectorations ou le LBA sans visualisation de tumeur par des examens microscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension ***T1a*** : tumeur de 1 cm ou moins dans sa plus grande dimension ***T1b*** : tumeur de 1 à 2 cm dans sa plus grande dimension ***T1c*** : tumeur de 2 à 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur de 3 cm à 5 cm dans sa plus grande dimension ou atélectasie partielle ou complète ou atteinte de la bronche souche sans envahissement de la carène ***T2a*** : tumeur de 3 à 4 cm dans sa plus grande dimension ***T2b*** : tumeur de 4 à 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de 5 à 7 cm
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou atteinte du diaphragme
GANGLIONS LYMPHATIQUES REGIONAUX (N)	
NX	Ganglions non analysables
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct ***N1a*** : atteinte d'un seul site ganglionnaire ***N1b*** : atteinte d'au moins 2 sites ganglionnaires
N2	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires ***N2a*** : sans atteinte N1 (*skip metastasis*) ***N2b*** : plusieurs atteintes N2 ou association N1 et N2
N3	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux contrôlatéraux, hilaires contrôlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

METASTASES A DISTANCE (M)	
MX	Métastases à distance non évaluées
M0	Aucune métastase à distance
M1	Métastases à distance ***M1a*** : nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ou tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural ou épanchement péricardique ***M1b*** : 1 seul organe atteint ***M1c*** : au moins 2 organes atteints

RESUME

Le cancer du poumon représente un enjeu majeur de santé publique, puisqu'il est la première cause de décès par cancer en France. Dans près de 75% des cas, son diagnostic se fait à un stade trop avancé pour permettre un traitement curatif. Environ 45% des cancers broncho-pulmonaires sont des adénocarcinomes, parmi lesquels 10% sont porteurs d'une mutation du gène du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR). Cette mutation rend le récepteur constitutivement actif et sensibilise la tumeur aux thérapies ciblées visant à bloquer la dimérisation et l'activation du récepteur. Les patients répondent en médiane pendant 10 à 12 mois à ces traitements, avant de présenter une progression tumorale. Cette rechute est liée à l'apparition de phénomènes de résistance, via une nouvelle mutation du récepteur, l'activation d'une voie parallèle ou l'activation d'une kinase d'aval. Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées, en fonction du type de résistance, mais il n'existe actuellement aucun standard.

Ce travail de thèse a donc porté sur l'analyse des modalités de rechute de 69 patients suivis à l'Institut Bergonié (Bordeaux) et sur les stratégies qui ont été mises en œuvre au décours de leurs progressions. Les données recueillies ont ensuite été mises en perspective avec la littérature actuelle pour discuter chacune de ces stratégies. Nous avons ainsi montré avec les données de la cohorte et de la littérature que les patients présentant une rechute oligo-métastatiques ont un avantage en survie à bénéficier d'un traitement local avec la poursuite de l'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). Le traitement par ITK a pu dans ces conditions être poursuivi pendant une médiane de 8,2 mois. Les progressions disséminées doivent faire l'objet d'une rebiopsie chaque fois que possible. Les résultats de l'analyse moléculaire de ces biopsies guideront ainsi le traitement. Lorsque la rebiopsie n'est pas réalisable, c'est le mode d'évolution clinique qui va orienter le traitement. Ainsi, les progressions disséminées, lentes et asymptomatiques, sont souvent liées à une résistance dépendante de l'EGFR, et peuvent être traitées par la poursuite de l'ITK ou l'initiation d'une chimiothérapie avec rechallenge ensuite par ITK (pendant 4,9 mois dans notre cohorte). Les progressions rapides sont plutôt le fait de résistances indépendantes de la voie EGFR, et ont été majoritairement traitées par chimiothérapie dans notre étude, avec une durée médiane de traitement de 4,2 mois.

Il existe donc plusieurs stratégies thérapeutiques en fonction du mode de résistance biologique, qui peut être prédit par le mode d'évolution clinique. Actuellement, ces données sont remises en cause. En effet, les patients T790M pourront bénéficier d'un traitement par ITK de 3ème génération. Il faudra maintenant définir la stratégie thérapeutique des patients mutés EGFR (initiation d'emblée de ces ITK de 3ème génération ou seulement à progression). De plus, l'arrivée des immunothérapies va probablement modifier les conduites thérapeutiques dans les prochaines années, et il faudra également définir leur place par rapport aux ITK.