

2024-2025

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**NOUVELLES PERSPECTIVES
THERAPEUTIQUES DANS LE CANCER
BRONCHIQUE NON À PETITES
CELLULES EGFR MUTÉ DE STADE III
NON RÉSECABLE**

**NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES IN EGFR-
MUTATED STAGE III UNRESECTABLE NON-
SMALL CELL LUNG CANCER**

GIRAUD Hyacinthe

Née le 05/02/2001

Sous la direction de Pr. CLERE Nicolas

Membres du jury

Sébastien FAURE | Président

Nicolas CLERE | Directeur

Flavien BESSAGUET | Membre

Hugo CNOCKAERT | Membre

Soutenue publiquement le :
04/02/2025



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Hyacinthe GIRAUD déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **09/12/2024**

Hyacinthe Giraud

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETTON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEME Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine

RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie

ECER

PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé

PAST

BEAUV AIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIODERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIF MEDICAUX	Pharmacie

REMERCIEMENTS

À **Nicolas Clere**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse d'exercice. Je suis particulièrement reconnaissante pour votre encadrement dans la réalisation de ce travail, votre temps et vos conseils.

À **Sébastien Faure**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Aux membres du jury, **Flavien Bessaguet** et **Hugo Cnockaert**, merci d'avoir accepté de consacrer de votre temps pour faire partie de ce jury de thèse. Je tiens également à remercier particulièrement **Hugo** pour les six mois de stage passés à ses côtés. Merci de m'avoir fait découvrir les affaires médicales avec tant de pédagogie et toujours dans une ambiance empreinte de bonne humeur.

Aux **enseignants de la faculté de pharmacie d'Angers**, merci pour la qualité de vos enseignements et pour votre implication dans la formation des étudiants d'Angers aux beaux métiers de la pharmacie.

À **mon équipe**, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude. Merci pour l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé, pour la transmission de vos savoir et de votre expertise, déjà si précieuse et encore à venir. Je remercie tout particulièrement **Matteo, Fanny, Stefania, Cyril** et **Sabine** pour leur disponibilité et leurs précieux conseils, qui ont grandement contribué à mon apprentissage. Un grand merci également à **Alizée**, qui m'a aidée à trouver ce sujet passionnant et m'a si bien aiguillée. À **Émilie**, je suis reconnaissante pour les moments partagés et son soutien constant, qui sont toujours d'un grand réconfort. À **Rianne**, je souhaite adresser un merci particulier pour son soutien et tous les bons moments passés ensemble. Je suis vraiment heureuse que cette expérience nous ait permis de devenir amies. Je suis fière de faire partie de cette équipe et vous remercie pour tout ce que cette aventure m'apporte.

Je tiens à remercier chaleureusement **Jules Koffi Guedenon** ainsi que l'ensemble du **jumelage entre le CHU d'Angers et le CHU Sylvanus Olympio** de Lomé. Grâce à vous, j'ai pu vivre une première expérience inoubliable au sein d'une unité d'oncologie pédiatrique au Togo. Cette expérience, riche sur les plans humain et professionnel, m'a profondément marquée et a laissé une empreinte durable dans mon parcours. Elle m'a permis de grandir, d'affiner ma vision de l'oncologie et de donner un sens particulier à mon engagement dans ce domaine aujourd'hui.

Je tiens à exprimer ma gratitude à **André** et à toute **l'équipe StratNum** pour m'avoir offert ma première expérience dans le monde de l'industrie pharmaceutique. Cette opportunité a été extrêmement enrichissante, m'a permis d'apprendre énormément et a contribué à me mener là où je suis aujourd'hui. Un merci tout particulier à **André** pour son encadrement exemplaire, sa pédagogie et pour avoir toujours su transmettre son savoir et son expérience dans une ambiance chaleureuse et empreinte de bonne humeur.

Je tiens à remercier chaleureusement **Madame Tritsch**, avec qui j'ai eu la chance de travailler en officine. Merci de m'avoir transmis votre savoir avec tant de générosité et de m'avoir formée avec rigueur et bienveillance. C'est également en partie grâce à vous et à nos échanges que j'ai choisi de m'orienter vers l'industrie pharmaceutique. Votre accompagnement a marqué une étape clé dans mon parcours et je vous en suis profondément reconnaissante.

REMERCIEMENTS

A mes amis...

... de pharmacie. **Nathan**, parce qu'il m'a forcé à le remercier. Merci. **Piton**, merci pour tous les moments de rigolade passés ensemble, toutes ces révisions et fiches rédigées côté à côté. Ton soutien et ton amitié ont été des sources précieuses de motivation tout au long de ce parcours. **Julie**, merci de toujours être mon rayon de soleil à chaque fois que je te vois. Ton sourire, ton rire, et ta joie de vivre rendent chaque moment passé ensemble incroyable. Je suis profondément reconnaissante de t'avoir rencontrée et d'avoir pu partager ces moments avec toi, et tous ceux à venir. **Ambre**, que dire que tu ne saches pas déjà ? Merci d'être toi, de toujours avoir été là, et pour tous ces moments partagés ensemble, d'Angers à Paris, à Marseille et à nouveau à Paris, et partout où la vie nous mènera. **À vous quatre**, je tiens à vous dire combien je suis reconnaissante d'avoir passé ces années d'études à vos côtés. Merci pour votre amitié, votre soutien et tous ces souvenirs précieux. Je suis heureuse que cette aventure continue au-delà des études, dans la vie qui nous attend.

... de GEM. **Anaïs**, **Pierre**, **Paul**, **Lucile**, merci de m'avoir supportée dans mes moments de râlerie, de m'avoir conseillée et donné vos avis pour la préparation de mon oral. Merci aussi pour tous les moments de rires partagés, qui ont vraiment contribué à alléger cette période et à rendre cette aventure encore plus agréable.

... de toujours. **Thibault**, merci d'avoir toujours été d'un soutien inconditionnel dans tout ce que j'ai entrepris. Merci pour les moments et souvenirs que nous avons partagés ensemble. Tu fais véritablement partie de la famille, et j'ai hâte de savoir ce que la suite de nos vies nous réserve. **Éole**, nos vies se sont éloignées, puis se sont retrouvées, et j'en suis éternellement reconnaissante. J'ai trouvé en toi une véritable amie, toujours présente pour me soutenir, pour partager des moments de confidence et pour m'aider à traverser les hauts et les bas. Merci également pour toutes ces rencontres que tu m'as permis de vivre et pour les moments de fête inoubliables qui ont marqué mes weekends. **Célia**, **Julia**, depuis nos premiers pas, merci d'être vous, d'être toujours là, même après des jours et des semaines parfois sans se voir, mais toujours comme si on s'était vues la veille. Merci d'avoir partagé tous ces moments de vie avec moi, de m'avoir soutenue et encouragée sans jamais faillir. Votre présence est un véritable cadeau, et je suis profondément reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

... de la masterclass. **Audran**, **Lucas**, **Marie**, merci d'être vous, merci d'avoir partagé tout ce chemin ensemble, de s'être toujours soutenus les uns les autres, que ce soit sur le plan personnel, scolaire ou professionnel. Merci surtout pour tous ces moments de rires, gravés dans l'histoire des masterclass, et pour tous ceux à venir. Vous êtes la famille qu'on choisit et votre amitié a été un véritable moteur dans mon parcours. Je suis heureuse de pouvoir continuer à vivre ces moments avec vous.

À **Valentin**, merci pour ton soutien constant pendant toutes ces années. Merci pour ta patience et ta présence, même dans les moments les plus difficiles. Je n'oublierai jamais toutes ces heures que tu as passés à me faire réviser des listes de champignons et des molécules de pharmaco. Tu as été un véritable soutien et je te suis reconnaissante pour tout cela. Merci pour tous les moments passés ensemble. Merci pour tout le reste.

REMERCIEMENTS

À ma **famille**...

... À **Papi, Mamie Hélène, Mamie Jacotte**, merci pour votre soutien inébranlable, votre sagesse et votre fierté. Vous n'imaginez pas la joie et l'émotion qui m'animent chaque fois que je sais à quel point vous êtes fiers de moi. Votre amour et votre encouragement sont une source constante de motivation et de force.

... **Charlotte**, ma grande sœur, **Hector**, mon frère, merci de m'avoir toujours soutenue, d'avoir été là dans chaque étape importante, et de toujours être si fiers de moi. Votre soutien et votre présence comptent plus que vous ne pouvez l'imaginer.

... À **Papa** et **Judith**, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi au fil des années. Vos encouragements, vos conseils, et votre présence m'ont beaucoup apporté, et je suis reconnaissante de pouvoir toujours compter sur vous.

... À **Maman** et **Jef**, merci pour votre présence de tous les instants, pour votre soutien quotidien et pour tout l'amour que vous m'avez donné. Maman merci de toujours trouver l'occasion de montrer à quel point tu es fière de moi. Vos gestes et vos attentions rendent tout plus léger et plus beau.

... A **vous quatre**, merci pour tout ce que vous avez toujours fait pour moi. Votre soutien constant, à tous les niveaux, m'a permis de me concentrer sur mes objectifs et de les atteindre. Vous m'avez donné les moyens de croire en moi, de faire mes propres choix et de construire mon avenir. Votre présence bienveillante, vos conseils, votre patience, et l'investissement que vous avez consacré à m'accompagner dans ce parcours ont été essentiels à chaque étape. Je mesure la chance que j'ai de vous avoir et je vous suis profondément reconnaissante pour cela.

Plan

INTRODUCTION	1
PARTIE I : LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES (CBNPC) : ETAT DES LIEUX ACTUEL	2
1. Présentation du CBNPC	2
1.1. Épidémiologie	2
1.2. Étiologie et facteurs de risque	5
1.3. Physiopathologie et mutations oncogéniques	11
2. Diagnostic et stades de la maladie	14
2.1. Manifestations cliniques	14
2.2. Circonstances de découverte	15
2.3. Techniques de diagnostic	16
2.4. Importance du stade dans le choix du traitement et le pronostic	24
2.5. Importance du diagnostic précoce	25
PARTIE II : ÉVOLUTION DES TRAITEMENTS DU CBNPC EGFRM DE STADE III NON RESECALE.....	26
1. Chimioradiothérapie concurrente (CRTc).....	26
2. Immunothérapie en consolidation post CRTc.....	28
2.1. A partir de 2018 : consolidation par durvalumab ⁷²	28
2.2. Limitations du schéma PACIFIC chez les patients EGFRm	33
3. Inhibiteurs de tyrosine-kinase EGFR (ITK-EGFR)	36
3.1. Des succès dans le stade métastatique	37
3.2. Des tentatives dans le stade III non résécable	38
PARTIE III : ARRIVÉE DE L'OSIMERTINIB DANS LE STADE III NON RÉSÉCABLE EGFR MUTÉ, ÉTUDE LAURA.....	41
1. Présentation de l'osimertinib	41
1.1. Mécanisme d'action de l'osimertinib	41
1.2. Indications étendues de l'osimertinib.....	42
2. Étude LAURA	43
2.1. Objectifs et méthodologie de l'étude	44
2.2. Résultats.....	45
2.3. Discussion des résultats.....	48
2.4. Autres étude en cours dans le stade III non résécable.....	50
3. Retours de vraie vie après présentation de l'étude LAURA ...	51
3.1. Questionnement à propos du bras placebo et des imageries requises	52
3.2. Questionnement sur la durée de traitement.....	54
3.3. Questionnement sur les résultats.....	56

3.4.	Questionnement sur la population de l'étude	56
3.5.	Questionnement sur la progression de la maladie	57
3.6.	Questionnement sur la radiothérapie.....	58
3.7.	Questionnement sur le design de l'étude et les secondes lignes	58
3.8.	Questionnement sur la toxicité.....	59
3.9.	Autres questionnements et opinions.....	60
CONCLUSION.....	61	
BIBLIOGRAPHIE.....	62	
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	70	
TABLE DES TABLEAUX.....	71	
ANNEXES.....	72	
1.	Annexe 1 – Place du schéma PACIFIC dans l'arbre décisionnel pour les stades cIIIA selon les recommandations du référentiel AuRA 2018⁹¹.....	72
2.	Annexe 2 – Place du schéma PACIFIC dans l'arbre décisionnel pour les stades cIIIB et cIIIC selon les recommandations du référentiel AuRA 2018⁹¹	73

LISTE DES ABREVIATIONS

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
ADNtc	ADN tumoral circulant
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AuRA	Auvergne Rhône-Alpes
BAP	Benzo[a]pyrène
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC	Cancer Bronchique à Petites Cellules
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CRT	Chimioradiothérapie
CRTc	Chimioradiothérapie concurrente
CRTs	Chimioradiothérapie séquentielle
CT	Chimiothérapie
ddPCT	PCR digitale en gouttelettes
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EGFRm	EGFR mute
EI	Ecart Interquartile
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ErbB	<i>Erythroblastic leukemia vial oncogene homolog avian</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalle de Confiance
ICI	Inhibiteurs de Contrôle Immunitaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
ITK-EGFR	Inhibiteur de Tyrosine Kinase de l'EGFR
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma virus</i>

NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NA	Non Atteint
NC	Non Calculable
NE	Non Évaluables
NGS	Séquençage haut débit
NNK	<i>Nicotine-derived Nitrosamine Ketone</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PS	<i>Performance Status</i> (statut de performance)
RT	Radiothérapie
SG	Survie Globale
SI	Système Immunitaire
SNC	Système Nerveux Central
SSM	Survie Sans Maladie
SSP	Survie Sans Progression
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TDM	Tomodensitométrie
TK	Tyrosine Kinase
TNM	<i>Tumor, Node, Metastasis</i> (Tumeur, Ganglions, Métastases)
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i>
18-FDG	18 F-fluoro-déoxy-glucose

INTRODUCTION

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est la forme la plus fréquente du cancer du poumon, représentant environ 85% des cas.¹ Parmi ces patients, environ 10 à 15% en Europe présentent une mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), une altération touchant essentiellement les non-fumeurs ou les fumeurs légers, dont la découverte a profondément modifié la prise en charge thérapeutique de ces patients au cours des dernières décennies.^{2,3}

En France, 15 à 30% des CBNPC sont diagnostiqués aux stade I et II, 20% au stade III et 40 à 55% au stade IV.⁴ Traditionnellement, le traitement des patients atteints de CBNPC de stade III non résécable repose sur une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie concomitante (CRTc).⁵⁻⁷ Cependant, malgré les progrès réalisés, le pronostic reste défavorable, avec une survie sans progression (SSP) n'allant pas au-delà de 5 à 13 mois.^{8,9}

L'osimertinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de troisième génération ciblant spécifiquement les mutations de l'EGFR, s'est récemment imposé comme le traitement standard pour les patients EGFR mutés (EGFRm) à des stades résécables et métastatiques puis résécables.¹⁰⁻¹⁴ Il a montré des avantages significatifs en termes de survie globale (SG) et survie sans progression, notamment grâce à son action sur les métastases cérébrales, un point de vulnérabilité de ces patients. Néanmoins, un besoin médical non satisfait persiste pour les patients atteints de CBNPC de stade III non résécable, une population pour laquelle les options thérapeutiques restent limitées et le pronostic particulièrement sombre.^{8,9} Cette population de patients nécessite donc de nouvelles approches thérapeutiques capables d'améliorer leur survie tout en préservant leur qualité de vie.

Récemment, l'osimertinib a émergé comme une alternative thérapeutique prometteuse pour ces patients, en particulier suite à l'étude de phase III LAURA, qui explore son utilisation comme traitement de consolidation après une CRTc.¹⁵ Cependant, l'intégration de ces résultats dans la pratique clinique nécessite une analyse approfondie de ces données par les professionnels de santé, qui jouent un rôle clé dans l'implémentation de nouveaux schémas thérapeutiques dans la pratique quotidienne.

La question centrale à laquelle ce travail tentera de répondre est la suivante : « Dans quelle mesure l’osimertinib modifie-t-il la prise en charge et le pronostic des patients atteints de CBNPC EGFR muté de stade III non résécable, et comment l’accueil de ces résultats par les professionnels de santé influence son intégration dans la pratique clinique ? ».

PARTIE I : LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES (CBNPC) : ETAT DES LIEUX ACTUEL

1. Présentation du CBNPC

1.1. Épidémiologie

1.1.1. Incidence en France et dans le monde

D’après l’Institut National du Cancer (INCa)¹⁶, en 2023, le cancer du poumon était le 3^{ème} cancer le plus fréquent en France, tous sexes confondus, et la 1^{ère} cause de décès par cancer. Il est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l’homme après le cancer de la prostate, et le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein et le cancer colorectal.¹⁷

La prévalence du cancer bronchique varie d’un pays à l’autre en raison des différences dans les facteurs de risque, tels que le tabagisme ou encore la pollution atmosphérique.¹⁸ Dans des pays en développement comme la Chine, bien que l’incidence soit plus faible, la mortalité est plus élevée. En effet, le dépistage précoce reste insuffisant, les conditions médicales sont parfois inadéquates et il existe de nombreux défis liés à l’application des politiques de lutte contre le tabagisme. En revanche, aux États-Unis, l’incidence du cancer bronchique a diminué progressivement depuis 1990, grâce à l’efficacité des réglementations anti-tabac.

1.1.2. Caractéristique des patients au diagnostic

a) Âge médian

L’âge médian au diagnostic est de 66 ans chez la femme et 68 ans chez l’homme.¹⁶ Il est cependant intéressant de noter que, d’après données les plus récentes de l’étude française KBP-2020-CPHG¹⁹ de 2020, le risque de développer un cancer

bronchopulmonaire à un âge donné est multiplié par six chez les fumeurs de cannabis par rapport aux non-fumeurs. L'âge médian de diagnostic du cancer bronchique est d'ailleurs de 53 ans chez les consommateurs de cannabis, contre 65 ans chez les consommateurs de tabac seul.

b) Répartition homme/femme

En France, en 2023, 52 777 nouveaux cas ont été recensés dont 63,4% chez l'homme et 36,6% chez la femme.¹⁶ Le taux d'incidence de la maladie a diminué de 0,5% par an chez l'homme entre 2010 et 2023, mais a augmenté de 4,3% chez la femme (*voir figure 1*). Alors que l'incidence globale du cancer du poumon semble stable, voire en déclin, chez les hommes, et que la mortalité diminue, la situation diffère chez les femmes. En effet, les taux d'incidence et de mortalité chez les femmes augmentent significativement depuis 1990, à l'exception des femmes nées après 1965, pour lesquelles les données les plus récentes indiquent une tendance à la baisse de la mortalité. Cette tendance est largement attribuée à l'augmentation de la consommation de tabac chez les femmes.

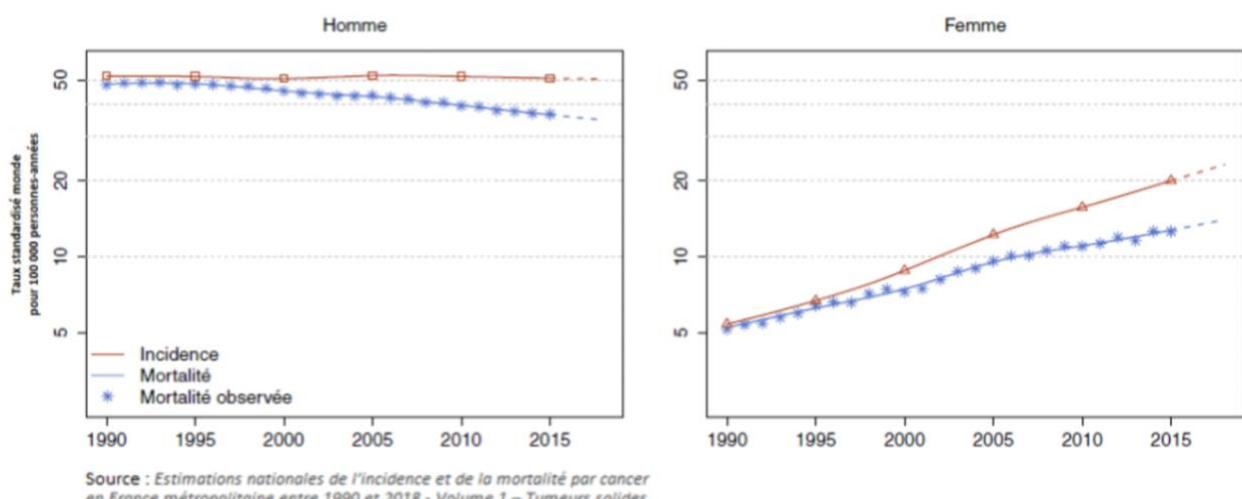


Figure 1 - Taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France selon l'année (taux standardisés monde TSM, 1990-2018) - Échelle logarithmique²⁰

c) Stade au diagnostic

Parmi les deux principaux types de cancers pulmonaires, on distingue le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) et le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Ce dernier représente 80 à 85% des cas de cancers du poumon.¹ 20 à 30% des patients présentent une maladie localement avancée au diagnostic (stade III) dont 60 à 90% sont non résécables.²¹ Une mutation EGFR est signalée chez

environ un tiers des patients atteints d'un CBNPC de stade III non résécable et recevant une CRT, à l'échelle internationale.¹⁵

d) Taux de mortalité

L'âge médian au diagnostic du cancer du poumon est proche de celui observé au décès.¹⁶ Plus précisément, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans pour les hommes et de 66 ans pour les femmes. En ce qui concerne l'âge médian au décès, il est de 69 ans pour les hommes et de 68 ans pour les femmes. Entre 1990 et 2018, le taux de mortalité par cancer du poumon a diminué en moyenne de 1,6 % par an chez les hommes, tandis qu'il a augmenté de 3 % par an chez les femmes (*voir figure 1*). En 2018, le cancer du poumon représentait 33 117 décès, ce qui correspond à 2 fois la mortalité du cancer du côlon et 3 fois celle du sein.²²

e) Données de survie

En France, la survie nette à 5 ans, ajustée selon l'âge, des personnes atteintes d'un cancer du poumon a montré une légère amélioration, passant de 13 % entre 1989 et 1993 à 17 % entre 2005 et 2010, puis à 20 % entre 2010 et 2015.¹⁶ Cependant, cette amélioration demeure modeste, mettant en évidence la persistance d'un pronostic défavorable pour cette maladie. En comparaison, la survie à 5 ans en 2010 était de 19,8 % en Chine, de 32,9 % au Japon et de 21,2 % aux États-Unis.¹⁸

Le pronostic de la maladie est corrélé au stade de la maladie, à la résécabilité de la tumeur, au type histologique, à la rapidité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, et à l'état général du patient.²³ D'après les données de l'étude française KBP-2020-CPHG, publiées en 2020,¹⁹ le stade TNM (*voir partie 2.3.3. Bilan d'extension*) se révèle être un facteur crucial dans la survie à 2 ans. En effet, la survie est presque trois fois plus élevée pour les patients au stade I par rapport à ceux au stade IV (*voir figure 2*), mettant ainsi en évidence l'impact fondamental du dépistage précoce et du diagnostic précoce dans la gestion curative du CBNPC.

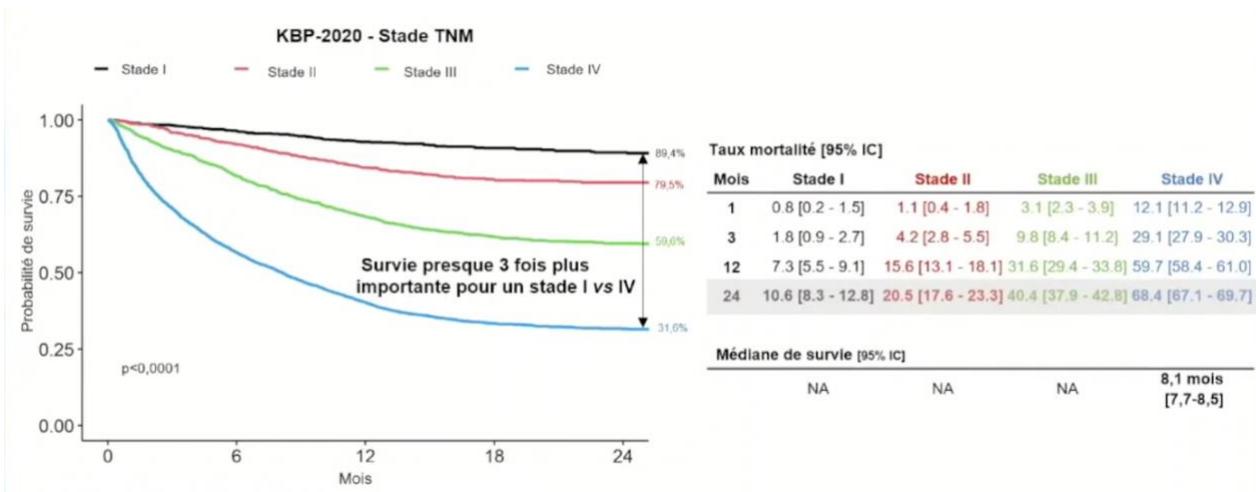


Figure 2 - KBP-2020 : impact du stade TNM sur la survie à 2 ans¹⁹

1.2. Étiologie et facteurs de risque

Chaque cancer possède ses propres facteurs de risque. Certains, sont modifiables, comme le tabagisme, tandis que d'autres, tels que l'âge du patient ou les antécédents familiaux, sont immuables.²⁴ Toutefois, la présence d'un ou plusieurs facteurs de risques ne signifie pas nécessairement que le patient développera la maladie. Certains patients peuvent contracter la maladie malgré l'absence ou la faible présence de facteurs de risque connus.

Le cancer bronchique est principalement attribuable à des facteurs environnementaux, bien que des facteurs génétiques puissent moduler la susceptibilité d'un individu face à ces facteurs environnementaux. Par exemple, l'exposition à la fumée de tabac est un facteur de risque environnemental majeur pour le développement du cancer bronchique, mais la prédisposition génétique peut également jouer un rôle dans la manière dont cette exposition affecte chaque individu.

1.2.1. Facteurs de risque modifiables

a) Tabagisme

Le premier facteur de risque, et le plus significatif, est le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, représentant entre 85 et 90 % des cas de cancers broncho-pulmonaires.²³ Le tabagisme passif est d'ailleurs la 3^{ème} cause la plus commune de cancer du poumon aux Etats-Unis.²⁴

La relation de cause à effet entre le tabagisme et le cancer du poumon est bien établie, le risque de cancer du poumon étant 10 à 20 fois plus élevé chez les

fumeurs que chez les personnes n'ayant jamais fumé.²⁵ En effet, selon le Centre Internationale de Recherche sur le Cancer,²⁶ la fumée de cigarette contient plus de 5 000 composés dont plus de 60 substances considérées comme cancérigènes. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), notamment le benzo[a]pyrène (BAP) et la nitrosamine spécifique du tabac appelée nitrosaminocétone dérivée de la nicotine (NNK), figurent parmi les agents cancérigènes les plus puissants.²⁵ Les enzymes de la phase I du métabolisme, telles que les cytochromes P450, facilitent l'oxydation des carcinogènes, augmentant ainsi leur solubilité dans l'eau et favorisant leur excrétion. Cette solubilité est ensuite renforcée par l'action des enzymes de la phase II, telles que les glutathion-S-transférases. Cependant, certains métabolites intermédiaires générés par les cytochromes P450 sont électrophiles et réactifs, pouvant former des adduits covalents avec l'ADN à des sites spécifiques, engendrant ainsi des lésions importantes. Ces adduits peuvent induire l'apoptose ou être réparés par le système d'excision des nucléotides de l'ADN. Toutefois, leur persistance peut entraîner des mutations dans des gènes clés tels que KRAS ou TP53, essentiels dans la progression du cancer du poumon, ainsi qu'une instabilité génomique, initiant ainsi une cascade de changements génétiques et épigénétiques. La formation et la présence d'adduits jouent un rôle crucial dans le processus de cancérogenèse. L'équilibre entre les mécanismes d'activation (qui convertissent les substances en formes réactives capables de former des adduits), de détoxification (qui neutralisent ces substances réactives) et de réparation de l'ADN (qui corrigent les dommages causés par les adduits) est déterminant dans la susceptibilité au cancer. La capacité d'un individu à maintenir cet équilibre influence fortement sa prédisposition au développement de cancers.

La consommation de tabac cause tout type de cancer mais reste néanmoins fortement liée au CBPC et au carcinome épidermoïde (se forme dans les cellules plates aussi appelées cellules squameuses, qui tapissent les conduits des voies respiratoires des poumons).²⁷ En effet, chez les non-fumeurs, ce sont adénocarcinomes de type CBNPC qui sont le plus souvent retrouvés (tumeur se développant à partir des cellules glandulaires produisant du mucus).^{27,28}

b) Facteurs professionnels et environnementaux

Exposition à l'amiante

Les individus occupant des postes exposés à l'amiante, comme dans les mines, les usines, l'industrie textile, les sites utilisant des isolants et les chantiers navals, présentent un risque significativement accru de décès par cancer du poumon.²⁴ Ce risque est encore plus prononcé chez ceux qui sont exposés à la fois à l'amiante et au tabagisme. En effet, il existe une synergie entre l'exposition aux fibres d'amiante et au tabac, avec un risque 14,4 fois supérieur de développer un cancer du poumon chez les fumeurs exposés à l'amiante.²⁹ Cela s'explique notamment par la capacité de l'amiante à piéger les particules de tabac. De plus, les individus exposés à des niveaux élevés d'amiante encourrent un risque accru de développer un mésothéliome, une forme de cancer qui se manifeste dans la plèvre. Les taux d'incidence les plus élevés sont retrouvés dans certains pays d'Europe (Royaume-Uni, Pays-Bas, Malte, Belgique) et d'Océanie (Australie, Nouvelle-Zélande).³⁰ Au cours des dernières années, les réglementations gouvernementales ont sensiblement restreint l'utilisation de l'amiante dans les produits commerciaux et industriels.²⁴ Bien que l'amiante subsiste dans de nombreux foyers et bâtiments anciens, il est généralement considéré comme non nocif tant qu'il n'est pas libéré dans l'air lors de détérioration, de démolition ou de rénovation.

Exposition au radon

L'exposition à des radiations de haute énergie est la 2^{ème} cause de cancer du poumon dans les pays développés.²⁹ Le radon, est un gaz radioactif naturel qui résulte de la décomposition de l'uranium dans le sol et les roches.²⁴ Il est incolore et inodore. Le temps passé sous terre, par exemple, dans les sous-sols ou les mines, en particulier dans les régions géographiques où les concentrations d'uranium sont élevées, est associée à l'exposition au radon. Ainsi, les travailleurs souterrains qui extraient des métaux ou de l'uranium présentent un risque important de carcinome épidermoïde du poumon et d'autres organes. L'exposition au radon a d'ailleurs un effet synergique avec le tabagisme sur le risque de cancer du poumon.

1.2.2. Facteurs de risque non modifiables

a) Radiothérapie antérieure des poumons

Les personnes ayant subi une radiothérapie du thorax pour d'autres types de cancer sont à plus haut risque de cancer du poumon, particulièrement s'ils

fument.²⁴ C'est notamment le cas des patients ayant été traités pour un lymphome de Hodgkin ou les femmes ayant reçu une radiothérapie dans le cadre d'un cancer du sein, puisque la zone irradiée est très proche des poumons. Dans le cadre du cancer du sein, cet effet n'a cependant été observé que pour le poumon ipsilatéral (c'est-à-dire du même côté que le sein traité) et non pour le poumon colatéral.³¹

b) Antécédents personnels ou familiaux de cancer du poumon

Bien que le cancer du poumon soit généralement considéré comme une maladie causée par des expositions environnementales, des facteurs génétiques joueraient également un rôle.²⁵ L'observation que seuls 10 à 20 % des fumeurs développent un cancer du poumon suggère que les individus peuvent différer dans leur sensibilité aux facteurs de risque environnementaux. Des regroupements familiaux de cancers du poumon ont également été signalés, même après ajustement des facteurs environnementaux communs tels que le tabagisme. Une analyse récente de 11 études³² portant sur des personnes n'ayant jamais fumé et atteintes d'un cancer du poumon a révélé que les antécédents familiaux étaient associés à un risque de cancer du poumon multiplié par 1,599. Des différences raciales dans le risque familial ont également été signalées, et les parents au premier degré d'individus noirs ont un risque de cancer du poumon deux fois plus élevé que leurs homologues blancs.²⁵ Une vaste analyse portant sur 52 familles a identifié un locus de susceptibilité majeur pour le cancer du poumon héréditaire sur le chromosome 6q23-25, et la recherche d'un gène de susceptibilité au cancer du poumon dans cette région se poursuit.

c) Pollution environnementale

En ville, la pollution de l'air telle que les particules diesel, semblent augmenter légèrement le risque de cancer du poumon.²⁴ Le risque est largement inférieur à celui causé par le tabagisme, mais on attribue tout de même 1 à 2% des décès par cancer du poumon aux Etats-Unis à cette pollution de l'air.

Une étude publiée en 2023 par Hill *et al.*³³ a révélé une association significative entre l'exposition aux particules fines (PM2,5 : diamètre inférieur à 2,5 µm) et l'incidence du cancer du poumon chez près de 33 000 patients non-fumeurs en induisant une mutation du gène EGFR. Par ailleurs, cette étude, également conduite sur modèle murin, a montré que l'exposition aux polluants atmosphériques était responsable d'un afflux de macrophages au niveau des

poumons, associé à une libération d'interleukine-1 β . Ce phénomène favorise la tumorigénèse puisqu'il est responsable de l'apparition d'un état « *progenitor-like* », c'est-à-dire un état de type progéniteur dans les cellules épithéliales pulmonaires de type II EGFR mutées. L'établissement d'un profilage mutationnel ultra-profond à partir de tissus pulmonaires normaux de 295 personnes a révélé des mutations oncogéniques EGFR et KRAS (*Kirsten rat sarcoma virus*) dans respectivement 18% et 53% des échantillons. Ces résultats suggèrent que les polluants atmosphériques PM2,5 favorisent la formation de tumeurs à partir de lésions préexistantes sur des poumons sains.

d) Modifications moléculaires

Les variations génétiques peuvent causer des différences dans la susceptibilité individuelle à développer un cancer du poumon.

La compréhension des diverses aberrations génomiques a considérablement avancé les connaissances sur la biologie de nombreux types de cancer, conduisant à la découverte de nouveaux traitements pour les cancers avancés et à des stratégies préventives personnalisées pour les personnes atteintes de conditions héréditaires liées au cancer.³⁴ En général, le cancer est causé par des modifications de l'ADN, qui peuvent être soit héritées (mutations germinales) soit acquises au cours de la vie (mutations somatiques).

Les mutations germinales sont transmises par les parents, présentes dès la naissance, et retrouvées dans toutes les cellules de l'organisme, pouvant être transmises aux descendants. Les mutations germinales présentes dans les gènes suppresseurs de tumeur p53³⁵ et RB1³⁶ ainsi que dans le gène EGFR³⁷ peuvent contribuer au développement du cancer du poumon.²⁸

Les mutations somatiques, en revanche, ne sont pas héritées, mais surviennent dans des cellules non germinales au cours de la vie et ne peuvent pas être transmises à la descendance.³⁴ Les mutations somatiques font partie du processus normal de vieillissement et se produisent tout au long du cycle de vie d'un organisme, soit spontanément à la suite d'erreurs dans les mécanismes de réparation de l'ADN, soit en réponse directe au stress.³⁸ Les facteurs de stress environnementaux et les erreurs qui se produisent au cours de la réPLICATION cellulaire augmentent le risque d'apparition de mutations somatiques. Les

radiations, l'exposition à certains composés chimiques et les processus intracellulaires générant des radicaux libres sont des facteurs de stress pour la cellule qui peuvent provoquer des dommages cellulaires et des mutations au sein de l'ADN. Après une mutation, l'ADN nouvellement modifié subit une réPLICATION cellulaire normale et s'incorpore ensuite dans toutes les lignées de cellules ultérieures de l'individu.

Ces modifications de l'ADN, qu'elles soient germinales ou somatiques, peuvent perturber les fonctions cellulaires normales en altérant l'activité d'un gène (modifications génétiques) et en affectant l'ADN à travers l'ensemble du génome (modifications génomiques).³⁴ Bien que les termes « génétique » et « génomique » soient souvent utilisés de manière interchangeable, ils désignent des concepts différents : la génétique concerne principalement la structure et la fonction d'un seul gène ou d'une anomalie dans la séquence d'ADN d'un gène unique, et s'applique souvent aux mutations génétiques héréditaires. La génomique, en revanche, se concentre sur les interactions et les conséquences fonctionnelles de plusieurs gènes, et s'applique principalement aux mutations somatiques du cancer.

Les mutations somatiques sont les principaux moteurs de la malignité et constituent les biomarqueurs les plus prédictifs en oncologie.³⁴ Cependant, environ 10 à 20 % des patients atteints de cancer possèdent une variante germinale qui augmente considérablement leur risque de développer la maladie, certaines de ces variantes ayant des implications thérapeutiques. Il est intéressant de noter que toutes les modifications de l'ADN n'ont pas des conséquences fonctionnelles. En moyenne, 5 à 10 événements génomiques sont nécessaires pour transformer une cellule normale en cellule cancéreuse. Ces événements, connus sous le nom de « *driver mutations* » (mutations actionnables), peuvent parfois être ciblés par des thérapies.³⁴ La plupart des dommages génomiques dans une cellule cancéreuse ont des conséquences biologiques limitées ou inexistantes, incluant de nombreuses mutations dans les régions codantes. Ces événements génomiques sans conséquences sont appelés « *passenger mutations* » (mutations passagères). Distinguer les mutations actionnables des mutations passagères est essentiel pour tirer pleinement parti du profilage génomique complet.

Les mutations actionnables affectent des gènes essentiels pour des processus cellulaires cruciaux, comme la régulation de la croissance cellulaire, la réparation

de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire, et la signalisation cellulaire.^{34,38} Les gènes souvent mutés dans le cancer se classent en deux catégories principales : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.³⁴ Dans des cellules saines, les protéines codées par les oncogènes (appelées proto-oncogènes dans les tissus normaux) jouent un rôle crucial en favorisant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose. Lors de la transformation maligne, des mutations génomiques conduisent à une augmentation de l'activité de ces protéines. À l'inverse, les protéines codées par les gènes suppresseurs de tumeurs régulent négativement la division cellulaire et assurent le bon fonctionnement cellulaire. Dans le contexte du cancer, des mutations génomiques entraînent une diminution ou une perte de cette activité. La classification des gènes en oncogènes ou en gènes suppresseurs de tumeurs repose sur la compréhension de la biologie cellulaire normale et de la manière dont celle-ci est altérée dans le cancer.

1.3. Physiopathologie et mutations oncogéniques

1.3.1. Mécanismes cellulaires et moléculaires du développement du CBNPC

Les cancers bronchiques associent plusieurs anomalies dans l'oncogenèse, incluant en particulier l'échappement au système immunitaire (SI).³⁹ On peut différencier deux grands types de cancers du poumon. D'une part, les cancers bronchiques se développant selon une carcinogenèse multi-étape, et d'autre part, les cancers bronchiques avec addiction oncogénique.

Carcinogenèse multi-étape³⁹

L'exposition régulière à des facteurs irritants extérieurs, principalement la fumée de tabac, endommage l'épithélium des voies respiratoires. Ces dommages entraînent une accumulation progressive d'altérations génétiques, favorisant le développement de tumeurs très inflammatoires, caractérisées par un infiltrat immunitaire et des modifications du microenvironnement tumoral. Dans ces cas, les tumeurs présentent de nombreuses anomalies génétiques sans mutation dominante unique. Le traitement de référence repose alors sur la chimiothérapie et/ou l'immunothérapie car ces tumeurs répondent favorablement aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICIs) en raison de leur forte charge mutationnelle et de l'activation de la surveillance immunitaire.

Addiction oncogénique³⁹

Les tumeurs dites « à addiction oncogénique » sont assez homogènes puisque caractérisée par une mutation génétique spécifique et unique qui conduit au développement tumoral. Ces mutations activatrices favorisent la croissance tumorale en réduisant la charge mutationnelle globale et en diminuant la surveillance immunitaire. C'est la raison pour laquelle ce type de tumeur répond faiblement aux ICI. Le traitement de ce type de tumeur repose alors principalement sur des thérapies ciblées ayant une action spécifique sur les anomalies moléculaires.

1.3.2. Importance de la mutation de l'EGFR dans le CBNPC

a) Rôle de l'EGFR dans la prolifération cellulaire et la survie

L'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) est le récepteur transmembranaire à tyrosine kinase (TK) du facteur de croissance épidermique impliqué dans la prolifération et la survie des cellules épithéliales.^{2,40} Il possède une activité kinase cytoplasmique transmettant des signaux essentiels de facteurs de croissance extracellulaires à l'intérieur de la cellule.⁴⁰ En effet, lorsqu'il se lie à ses ligands, l'EGFR forme des homo ou hétérodimères avec d'autres récepteurs de type ErbB (*erythroblastic leukemia viral oncogene homolog avian*).⁴¹ Les résidus tyrosine du domaine cytoplasmique sont phosphorylés, engendrant les cascades de signalisation en aval. D'une part, la voie de phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-Akt et la voie STAT sont principalement associées à la survie cellulaire. D'autre part, la voie RAS-RAF-MAPK est principalement associée à la progression cellulaire.

Différents oncogènes peuvent être responsables de l'altération de cette activité. En effet, le gène de l'EGFR peut être muté, son nombre de copies géniques peut être amplifié, et la protéine EGFR peut être surexprimée.⁴⁰

Les récepteurs et ligands de la famille EGFR jouent également un rôle en ce qui concerne les interactions complexes entre les cellules tumorales et leur microenvironnement.⁴⁰ Une activation anormale de l'activité kinase de l'EGFR inhibe l'apoptose des cellules tumorales, contribuant ainsi à la progression du cancer. De plus, l'EGFR peut interagir avec la voie des intégrines et activer les métalloprotéinases matricielles, modifiant ainsi l'adhésion cellulaire, stimulant la motilité et l'invasion des cellules tumorales, et favorisant les métastases. Dans certains CBNPC, des mutations activatrices ou de gain de fonction du gène EGFR

conduisent à une activité kinase constitutive. Ces observations font de l'EGFR une cible thérapeutique intéressante, ce qui appuie le développement de nouvelles molécules ciblant l'EGFR.

b) Prévalence des mutations EGFR dans le CBNPC

La prévalence des mutations de l'EGFR varie selon l'ethnicité, avec l'incidence la plus élevée retrouvée dans la population asiatique.^{2,3} En effet, dans le CBNPC, une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée chez environ 10% des patients caucasiens, et 40% des patients asiatiques, faisant de cette altération la mutation actionnable la plus fréquente dans ce type de cancer. De manière générale, parmi les patients atteints de CBNPC, les mutations de l'EGFR sont le plus souvent retrouvées chez les non-fumeurs, présentant une forme histologique de type adénocarcinome, chez les patients de l'Asie de l'Est et chez les femmes.^{3,18,42}

Parmi ces mutations de l'EGFR, plus de 80 à 90% sont situées au niveau du domaine catalytique (*voir figure 3*) : soit une délétion de l'exon 19, soit une mutation ponctuelle L858R (substitution) au niveau de l'exon 21.^{40,43}

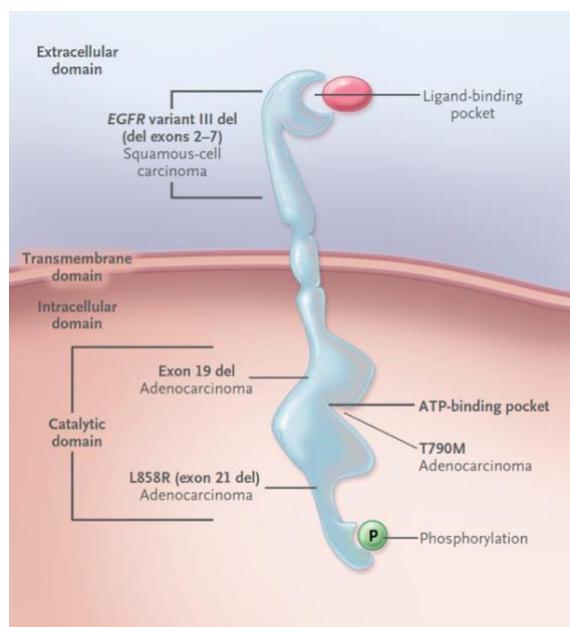


Figure 3 – Délétions et mutations de l'EGFR²⁸

Par ailleurs, la présence d'EGFR muté dans les cancers du poumon est associé à un mauvais pronostic,⁴⁴ et est considéré comme une des facteurs prédicteurs de l'apparition de métastases cérébrales.⁴⁵

2. Diagnostic et stades de la maladie

2.1. Manifestations cliniques

2.1.1. Symptômes courants du CBNPC

Le cancer du poumon ne provoque pas toujours de symptômes à ses premiers stades.⁴⁶ De nombreux signes et symptômes sont non spécifiques et peuvent être causés par d'autres pathologies. Les manifestations cliniques spécifiques à la maladie incluent une toux nouvelle ou persistante, une dyspnée lors d'activités antérieurement tolérées, une hémoptysie, une douleur thoracique ou scapulaire, des infections pulmonaires récurrentes ou persistantes.^{46,47} Les patients souffrent également de symptômes généralisés tels qu'une anorexie, une fatigue persistante ou encore une perte de poids inexpliquée.

Dans l'étude transversale publiée par Menon *et al.* en 2019,⁴⁸ le nombre médian de symptômes rapportés par les patients était de 2 (écart interquartile (EI) 1–3). La toux persistante (39%), la dyspnée (37%) et la fatigue (27%) étaient les symptômes les plus fréquemment rapportés par les patients. Les médecins généralistes ont rapporté un nombre médian de 1 symptôme (EI 1–2) lors de la première consultation, le plus courant étant la toux persistante (39%). Un patient sur cinq ne rapportant aucun symptôme. Seule une minorité (11%) des patients avaient signalé une hémoptysie ou des crachats sanguins, qui est le seul prédicteur constant du cancer du poumon. Il est d'ailleurs important de noter que la recherche de cancer broncho-pulmonaire doit être systématique chez un patient fumeur ou ancien fumeur, qui présente une hémoptysie ou autres symptômes thoraciques persistants ou résistants au traitement.²³

Lorsque le cancer bronchique se propage, celui-ci peut engendrer de nouveaux symptômes. Ceux-ci varient en fonction des sites de propagation.²³ Le cancer du poumon peut se propager aux ganglions lymphatiques, au cerveau, au foie, aux os, aux glandes surrénales et à d'autres parties du poumon ou du corps. Ces métastases peuvent être responsables, entre autres, de troubles cognitifs, de changements neurologiques, de douleurs osseuses ou encore d'ictère.

2.1.2. Impact sur la qualité de vie des patients

Les symptômes du cancer bronchique peuvent souvent entraîner une exacerbation des troubles psychologiques.⁴⁷ Une étude publiée par Hopwood en 2000⁴⁹ a révélé qu'un tiers des patients présentaient des symptômes dépressifs avant l'initiation

de leur traitement, et que cette dépression persistait chez la moitié de ces patients. Plusieurs facteurs de risque contribuent à cette dépression, le principal étant la déficience fonctionnelle. D'autres facteurs indépendants tels que la fatigue, la gravité des symptômes et le statut de performance du patient jouent également un rôle significatif. Cela explique que le maintien de la qualité de vie, l'indépendance et la capacité à effectuer des activités quotidiennes soient identifiés comme les trois principaux fardeaux par les patients atteints de CBNPC.

Aussi, malgré les efforts pour maximiser la qualité de vie, les patients souffrent malheureusement d'un nombre important d'effets indésirables liés à leur traitement.⁵⁰ Les thérapies ciblées sont associés à des effets indésirables affectant leur qualité de vie quotidienne. Certains ne nécessitent pas l'arrêt du traitement comme les cas de diarrhée, mucite, éruption cutanée et paronychie. Ces derniers nécessitent une gestion attentive pour maintenir les avantages de la thérapie et l'observance des patients. Mais d'autres effets secondaires graves, tels que les troubles oculaires, la pneumopathie interstitielle, la diarrhée sévère ou l'hépatotoxicité sévère nécessitent l'arrêt immédiat du traitement. En pratique, moins de 10% des patients interrompent leur traitement en raison d'effets indésirables. La gestion des effets secondaires des ITK-EGFR par des ajustements de dose et des soins de support est cruciale pour préserver la qualité de vie. Des approches telles que la surveillance de la concentration plasmatique et les ajustements personnalisés du traitement peuvent aider à atténuer les effets indésirables, assurant que les patients puissent maintenir une meilleure qualité de vie pendant leur traitement.

2.2. Circonstances de découverte

Une étude transversale publiée par Menon *et al.* en 2019,⁴⁸ a montré que les patients sont diagnostiqués dans divers contextes. Plus de la moitié des cas (55%) était des patients symptomatiques diagnostiqués après une consultation chez le médecin généraliste, parmi lesquels 63% ont été référés en urgence avec une suspicion de cancer. Certains patients peuvent être diagnostiqués à la suite d'une découverte fortuite.²³ C'est le cas pour un patient sur quatre, notamment lors d'un examen d'imagerie pour une autre pathologie, et un sur dix était symptomatique et a été diagnostiqué après une visite aux urgences.⁴⁸ Les patients asymptomatiques peuvent également être diagnostiqués à la suite d'un dépistage

ou d'une évaluation des facteurs de risque, mais les programmes de dépistage du cancer du poumon ne sont actuellement pas universellement mis en œuvre.⁵¹

2.3. Techniques de diagnostic

Pour la majorité des patients atteints de CBNPC, le diagnostic est initié lors d'une consultation médicale.⁴⁸ Le médecin procède à un examen clinique pour évaluer la cage thoracique et les ganglions lymphatiques cervicaux, à la recherche d'éléments suggérant une extension locorégionale ou une localisation métastatique.^{23,48} Par la suite, le diagnostic de cancer du poumon suit quatre étapes principales. La première étape implique l'imagerie thoracique, qui permet de confirmer la suspicion de cancer. Ensuite, le diagnostic de certitude est obtenu par des examens histologiques. La troisième étape consiste en un bilan d'extension pour évaluer l'étendue de la maladie. Enfin, le bilan du patient est réalisé, incluant l'évaluation des comorbidités et des fonctions organiques.

2.3.1. Imagerie thoracique initiale

Les techniques utilisées pour le diagnostic initial du CBNPC incluent généralement la radiographie du thorax, la tomodensitométrie (TDM) et le TEP (Tomographie par Émission de Positons) scanner.⁵²

La radiographie du thorax (face et profil) introduit le processus de diagnostic.^{23,53} Elle peut révéler une opacité dans le parenchyme pulmonaire, désignée comme nodule ou masse en fonction de sa taille (au-delà de 3 cm, il s'agit d'une masse). Toutefois, un scanner est recommandé dès que possible pour les patients présentant des facteurs de risque ou de fortes suspicions cliniques et une radiographie négative.^{23,52}

La tomodensitométrie (TDM, aussi appelée scanner) complète l'exploration en fournissant une image en trois dimensions du thorax et en coupe des organes, tissus, os et vaisseaux sanguins.^{23,54,55} Elle précise la taille et la localisation de la tumeur, et permet de mieux en apprécier les contours. En effet, des contours irréguliers sont plutôt évocateurs de malignité. La TDM évalue également l'atteinte ganglionnaire régionale et explore le foie, les glandes surrénales qui sont des sites métastatiques fréquents. Les résultats de la TDM permettent de déterminer si une imagerie supplémentaire est nécessaire et guident le choix du site optimal pour le prélèvement de tissus à des fins pathologiques, en particulier dans les ganglions lymphatiques régionaux.

Le TEP scanner (ou TEP-TDM) peut également être utilisé pour diagnostiquer le CBNPC.²³ Cet examen combine un scanner et une scintigraphie par l'injection de 18 F-fluoro-déoxy-glucose (18F-FDG).⁵⁴⁻⁵⁶ Les zones d'hyperactivité métabolique captent le sucre radiomarqué, ce qui permet de localiser ces zones et d'indiquer une possible origine cancéreuse. Toutefois, bien que le TEP scanner soit très sensible, il est peu spécifique.⁵⁷ Un hypermétabolisme détecté peut signaler une anomalie, mais pas nécessairement un cancer. L'ESMO recommande l'utilisation du TEP scanner pour tous les patients de stade I à III évalués cliniquement, afin de détecter la maladie médiastinale et les métastases à distance.⁵²

Une IRM (imagerie par résonnance magnétique) cérébrale et une scintigraphie osseuse peuvent également être réalisées en cas de suspicion de métastases.⁵²

2.3.2. Examens à visée histologique

Au moment du diagnostic, 75 % des patients atteints de cancer du poumon présentent une maladie localement avancée ou métastatique.⁵⁸ Dans ce groupe de patients, l'objectif est de diagnostiquer et de confirmer la stadification par des techniques aussi peu invasives que possible. Jusqu'à 80 % des patients recevant une chimiothérapie pour une maladie avancée n'ont que de petites biopsies et/ou des échantillons cytologiques pour le diagnostic. Il est indispensable que les échantillons tissulaires soient de taille adéquate pour permettre une caractérisation histologique et des tests moléculaires précis.^{58,59} Il peut être nécessaire qu'un patient subisse une nouvelle biopsie ou qu'un site métastatique soit prélevé en plus du site primaire pour clarifier le statut moléculaire de la tumeur. Cela peut fournir des informations cruciales sur les options thérapeutiques disponibles ou expliquer les échecs des traitements précédents.

a) Biopsies

Biopsies tissulaires

Différentes techniques de biopsie tissulaires peuvent être utilisées. Les patients peuvent être soumis à des techniques peu invasives (prélèvement d'expectorations, bronchoscopie, biopsie à l'aiguille ou thoracentèse).⁵⁹ S'il existe des éléments suggérant une atteinte métastatique, les patients peuvent être soumis à des techniques peu invasives telles que la ponction transpariétaire (biopsie du poumon à l'aiguille guidée par scanner) ou à des techniques chirurgicales modérément invasives telles que la médiastinoscopie ou la

thoracoscopie.^{54,58,59} Les patients dont la maladie est résécable peuvent disposer de tissus supplémentaires pour l'analyse après la résection chirurgicale de leur tumeur.

Biopsies liquides

Bien que la biopsie liquide puisse être envisagée pour établir un profil moléculaire tumoral chez tous les patients au moment du diagnostic initial, elle est particulièrement recommandée lorsque le tissu tumoral est rare, indisponible ou si un délai important, potentiellement supérieur à deux semaines, est prévu pour l'obtention du tissu tumoral.^{59,60} Dans ce cas, des échantillons sanguins permettent l'analyse moléculaire de l'ADN tumoral circulant (ADNtc). Un résultat positif pour une mutation actionnable obtenu par un test validé est suffisant pour initier une thérapie ciblée. Cependant, un résultat négatif doit être considéré comme non concluant et faire l'objet d'un second test.

Des méthodes telles que la PCR digitale en gouttelettes (ddPCR), le BEAMing (Beads, Emulsion, Amplification and Magnetics) et le séquençage haut débit (NGS) offrent une sensibilité élevée pour détecter les mutations de l'EGFR sans compromettre la spécificité.⁶⁰

La biopsie liquide est généralement utilisée en complément de la biopsie tissulaire, et les deux techniques peuvent être employées en parallèle pour maximiser l'efficacité de la voie diagnostique.

b) Types histologiques

L'analyse anatomo-pathologique rendue doit contenir le type histologique de la tumeur (CBPC ou CBNPC), ainsi que le sous-type histologique lorsque cela est envisageable.²³ En effet, selon la taille des cellules observées au microscope, les cancers bronchiques se répartissent dans deux grandes catégories principales : les CBPC qui sont relativement rares (12,5%) et les CBNPC (84,3%).⁶¹ Parmi ces derniers, on distingue les adénocarcinomes (le plus fréquent, 50,4%) ; les épidermoïdes (22,6%), les carcinomes à grandes cellules (1,3%), les carcinomes non à petites cellules non spécifiés (4,9%) et d'autres types de carcinomes (5,5%). En dehors de ces deux grandes catégories, on retrouve également les sarcomes bronchiques qui sont rares, représentant seulement 0,2% des cancers bronchiques.

c) Biomarqueurs moléculaires

Après avoir détaillé les différents types histologiques de cancers bronchiques, il est essentiel d'examiner les biomarqueurs moléculaires. Ces biomarqueurs, notamment le statut PD-L1 et les altérations génétiques telles que EGFR, ALK et ROS1, jouent un rôle fondamental dans la détermination des options thérapeutiques et le pronostic des patients atteints de CBNPC.

Statut PD-L1

Les biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de l'immunothérapie constituent une catégorie importante.⁵⁹ Le statut PD-L1, mesurant le pourcentage de cellules cancéreuses exprimant la protéine PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*), est un paramètre crucial. La recherche de l'expression de PD-L1 est recommandée pour tous les CBNPC à partir du stade II, elle déterminera notamment si le patient est un bon candidat pour l'immunothérapie.¹³ A noté qu'un patient peut à la fois présenter un taux élevé de PD-L1 et une mutation EGFR, l'un n'excluant pas l'autre.⁶²

Altérations moléculaire

Selon le Référentiel Auvergne Rhône Alpes (AuRA) 2024¹³ en oncologie thoracique, chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde de stade avancé et chez les non-fumeurs atteints de cancer épidermoïde de stade avancé, la recherche d'altérations moléculaires doit être systématiquement demandée si la quantité de tissu obtenue pour le diagnostic est suffisante. En cas de tissu insuffisant, une re-biopsie ou l'utilisation de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) est envisageable.

Pour les patients atteints d'un stade III non résécable, il est recommandé de rechercher l'expression de PD-L1 et, de manière optionnelle, les mutations de l'EGFR.

Il est important de disposer des résultats de certaines altérations avant d'initier le traitement de première ligne.¹³ Les altérations de l'EGFR, ALK et ROS1 doivent être recherchées systématiquement, car elles influencent significativement la stratégie thérapeutique. En effet, l'immunothérapie (notamment le durvalumab) n'apporte pas de bénéfice chez les patients EGFR mutés. Également, on sait qu'administrer une immunothérapie à un patient avec une mutation EGFR peut entraîner une toxicité pulmonaire si suivi de près par un traitement ciblé contre l'EGFR. Pour

éviter ce risque, l’initiation de la thérapie ciblée pourrait être retardée, repoussant ainsi la prise en charge globale du patient. Ainsi, chez les patients ayant reçu une chimio-immunothérapie, il est recommandé de suspendre l’immunothérapie avant d’introduire un ITK tel que l’osimertinib, dès que le statut EGFR muté est confirmé, pour éviter les risques de toxicité pulmonaire.

2.3.3. Bilan d’extension

L’étape suivante consiste à réaliser le bilan d’extension de la maladie. Ce bilan intègre les données cliniques, endoscopiques et radiologiques pour évaluer l’extension loco-régionale et à distance de la tumeur.⁶³ Cette évaluation est synthétisée grâce au système de stadification TNM (Tumeur, *Node* pour ganglions, Métastases).^{13,23,64} Cette stadification est décisive pour déterminer la prise en charge la plus adaptée et établir le pronostic.

a) Classification clinique

Le système de classification utilisé pour le CBNPC est la classification TNM 8^{ème} édition de *l’American Joint Committee on Cancer* (AJCC) qui se base sur 3 composantes :^{13,63}

- La taille et l’étendue de la **tumeur (T)** primaire : dimension de la tumeur, envahissement des structures et organes voisins
- La propagation aux **ganglions lymphatiques** proches (**N** : « *node* »)
- La propagation vers des sites distants (**M** : **métastases**) : par exemple, métastases au niveau du cerveau, des os, des glandes surrénales, du foie, du liquide pleural, l’autre poumon

Cette classification est une classification clinique dans laquelle les chiffres ou les lettres après T, N et M (*voir tableau 1*) apportent des précisions supplémentaires sur chaque facteur. Des chiffres plus élevés indiquent un cancer plus avancé. Le système décrit ci-dessous est la version développée en janvier 2018.¹³

Tableau 1 – Classification TNM 8^{ème} édition¹³

T - Tumeur (plus grande dimension)	Tx	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome in situ.
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome à invasion minime
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec quelconque des éléments suivants <ul style="list-style-type: none"> - Envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène - Envahissement de la plèvre viscérale, - Existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm, OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement : <ul style="list-style-type: none"> - La paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), - Le nerf phrénique, - La plèvre pariétale ou le péricarde pariétal
	T4	Tumeur de plus de 7cm OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement : <ul style="list-style-type: none"> - Le médiastin, - Le cœur ou les gros vaisseaux, - La trachée, ou la carène - Le diaphragme, - Le nerf récurrent, - L'œsophage, - Un(des) corps vertébral(aux)
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires.
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases : <ul style="list-style-type: none"> M1a Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne M1b Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe M1c Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Si une chirurgie est réalisée, le stade pathologique (ou stade chirurgical) est déterminé grâce à une analyse anatomopathologique. Les patients seront donc reclassés en pTNM (suivant les mêmes critères que précédemment).¹³

b) Classification par stade

Une fois les catégories T, N et M déterminées, ces informations sont combinées afin d'effectuer un regroupement par stade et déterminer un stade global (allant de 0 à IV).⁶³

Les regroupements par stade identifient les cancers ayant un pronostic similaire. Dans les maladies précoces, les stades sont différenciés en fonction des caractéristiques de la tumeur et de l'implication nodale (T et N). Certains stades, comme les stades IIB et IIIA, englobent une large gamme de présentations de la maladie. Toutes les tumeurs des stades I à III sont classées M0. Pour les maladies métastatiques, le stade IV est subdivisé en fonction de la présence de multiples métastases, indépendamment des classifications T ou N.

Tableau 2 – Classification TNM 8^{ème} édition du cancer du poumon par stade¹³

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

Ainsi, la classification par stade est la suivante :^{13,63}

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

Concernant le stade, plus le chiffre est bas, moins le cancer est avancé ; au sein d'un même stade, une lettre plus proche du début de l'alphabet indique un stade moins avancé.^{13,63} Ainsi, les patients d'un même stade reçoivent des traitements similaires.

c) Résécabilité

La classification des stades du CBNPC est fondamentale pour évaluer la résécabilité des tumeurs. Les phases précoce du CBNPC, notamment les stades I et II, sont généralement considérées comme résécables.^{23,65} À ce stade, la tumeur est localisée de manière confinée au niveau des poumons, sans envahissement des ganglions lymphatiques, ce qui rend possible une résection chirurgicale complète de la tumeur. Même lorsque la maladie progresse légèrement au stade II, en commençant à envahir les structures voisines ou les ganglions lymphatiques adjacents, elle reste suffisamment localisée pour permettre une intervention chirurgicale efficace. La possibilité de retirer la tumeur et les ganglions lymphatiques affectés par voie chirurgicale offre souvent de meilleures perspectives de traitement pour ces stades précoce du CBNPC.

Le stade III, est un stade hétérogène, divisé en IIIA, IIIB et IIIC, caractérisé par une plus grande extension locale et régionale.^{64,65} D'un côté, les patients présentant des tumeurs T3 associées à une atteinte ganglionnaire N1 sont souvent jugés opérables. En revanche, les patients avec des tumeurs T4, c'est-à-dire envahissant des structures vitales centrales telles que le diaphragme, le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, les corps vertébraux ou la carène, et/ou ceux ayant une atteinte ganglionnaire

médiastinale ipsilatérale (N2) ou contralatérale (N3), sont généralement considérés comme non résécables.

Le stade IV, caractérisé par une tumeur qui a métastasé à distance, n'est généralement pas résécable.⁶⁵

2.3.4. Bilan du malade

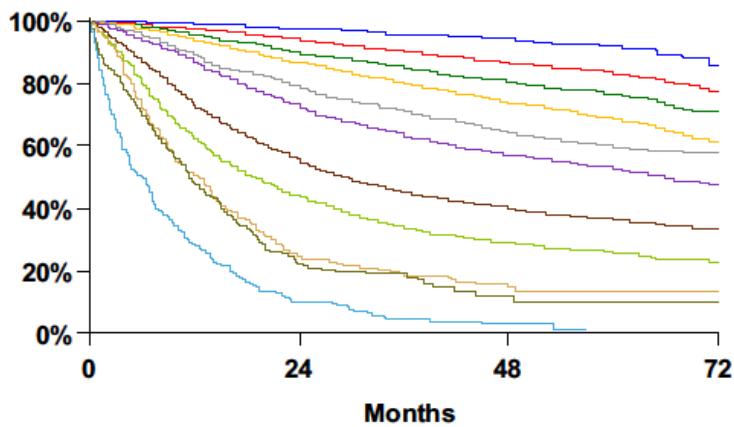
La dernière étape du diagnostic consiste à réaliser le bilan du malade.²³ Divers éléments seront systématiquement évalués. Tout d'abord, l'état général du patient, mesuré par le score de performance de l'OMS (PS ou *performance status*) allant de 0 (meilleur score) à 5 (décès du patient). L'état nutritionnel du patient sera également évalué de façon systématique, en chiffrant une perte de poids, et en calculant l'indice de masse corporelle (IMC). Les comorbidités seront également évaluées, notamment le tabagisme, avec un accompagnement pour le sevrage.

L'évaluation de l'état fonctionnel par des équipes spécialisées peut également être requise et est réalisée avec des tests de la fonction respiratoire (spirométrie, capacité de diffusion du monoxyde de carbone) et cardiovasculaire (ECG, échographie).²³

L'ensemble de ces éléments permet d'avoir une évaluation précise du patient avant de commencer le traitement.

2.4. Importance du stade dans le choix du traitement et le pronostic

Dans le cancer bronchique, le stade et la résécabilité sont deux des facteurs pronostiques les plus importants, et peuvent être les plus critiques, parmi plusieurs, pour déterminer les options de traitement appropriées à offrir au patient.^{23,64} Un facteur pronostique est une mesure associée au résultat clinique en l'absence de traitement ou lors de l'application d'un traitement standard que les patients sont susceptibles de recevoir.⁶⁶ Il peut être considéré comme une indication de l'évolution naturelle de la maladie. Dans le cas du cancer bronchique, le taux de survie à cinq ans diminue avec chaque stade de la maladie (*figure 4*). Le stade du cancer ne change cependant pas au fil du temps, même s'il progresse, et le cancer d'un patient est toujours désigné en fonction du stade attribué au moment du diagnostic.



Proposed	Events / N	MST	24	60
			Month	Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Figure 4 - Survie globale par stade clinique selon la 8^{ème} édition proposée du TNM⁶⁴

2.5. Importance du diagnostic précoce

Comme pour de nombreux cancers, un diagnostic précoce est corrélé à un meilleur taux de guérison.²³ Cependant, étant donné que le CBNPC ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie, la plupart des patients symptomatiques présenteront une maladie avancée au moment du diagnostic.⁵¹ L'étude observationnelle publiée par Polanco *et al.* en 2021⁵¹ et réalisée sur 267 patients a démontré que les patients asymptomatiques présentaient plus fréquemment une maladie de stade I et II comparativement aux patients symptomatiques (51,5 % contre 14 %). De plus, leur pronostic était significativement meilleur, avec une SG à 3 ans de 63,6 % (contre 30,3 % pour les patients symptomatiques). Un *hazard ratio* (HR) de 2,63 (intervalle de confiance (IC) à 95 % 1,6-4,2 ; p<0,0001) a été obtenu, indiquant une présentation symptomatique associée à un pronostic défavorable indépendamment de l'âge, du sexe, du stade au moment du diagnostic et de l'échelle ECOG. Ces résultats indiquent que les patients atteints de cancer du

poumon asymptomatiques au moment du diagnostic présentent un pronostic nettement meilleur, quel que soit le stade de la maladie, soulignant ainsi l'importance d'un diagnostic précoce.

Dans le cas du cancer du poumon, l'examen de dépistage de prédilection est la TDM à faible dose sans injection. Il est cependant important de noter qu'aujourd'hui, en France, il n'existe pas de dépistage organisé (dépistage de masse) dans la population des fumeurs.⁶⁷ En 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS) a considéré que les conditions nécessaires à la mise en place d'un tel dispositif n'étaient pas réunies. Des questions subsistent concernant la définition de la population à risque, l'intervalle entre les dépistages, l'âge auquel le dépistage devrait cesser, la méthode de tomodensitométrie, le rapport coût-efficacité et les taux de faux positifs.⁵² Cependant, des études en condition de vie réelle montrent que le dépistage par scanner à faible dose chez les personnes fortement exposées au tabac conduit à une réduction de la mortalité spécifique. L'étude pilote CASCADE promue par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), financée par l'INCa et le Ministère de la Santé doit notamment être lancée en 2024.⁶⁸ 3 000 femmes ont contacté l'équipe de cette étude de cohorte prospective et 1450 doivent y être intégrées. L'étude permet aux volontaires d'avoir notamment accès à une aide au sevrage tabagique, et à la détection de pathologies associées ou favorisées par le tabac (cancer du poumon, pathologies coronariennes, mais aussi des maladies pour lesquelles le tabagisme est un facteur de risque après la ménopause, comme l'ostéoporose).

PARTIE II : ÉVOLUTION DES TRAITEMENTS DU CBNPC EGFRM DE STADE III NON RESECABLE

1. Chimioradiothérapie concurrente (CRTc)

Dans les années 1990, plusieurs études ont établi la chimioradiothérapie concurrente (CRTc) comme traitement de référence pour le CBNPC de stade III non résécable.⁵⁻⁷ Ces travaux ont démontré une amélioration de la survie avec l'administration simultanée de chimiothérapie (CT) et de radiothérapie (RT), comparée à la RT seule.

Il est cependant intéressant de noter que le risque de progression est significativement plus important chez les patients traités par CRT.⁶⁹ Les patients atteints d'un CBNPC avec mutation EGFR de stade III non résécable sont exposés à un risque élevé de progression à distance, notamment au niveau cérébral. En effet, il y a 3 fois plus de risque de progression à distance chez les patients EGFRm *versus* non mutés (RR = 2,97 ; IC95% 1,59-5,54 ; p<0,001). Il y a également 2,7 fois plus de risque de métastases cérébrales chez les patients EGFRm *versus* non mutés (RR = 2,75 ; IC95% 1,43-5,31 ; p=0,003).

Une méta-analyse publiée en 2010 par O'Rourke *et al.*⁷⁰ a analysé 19 études impliquant 2 728 patients, afin de comparer la CRTc et la RT seule. Les résultats ont confirmé que la CRTc offrait un bénéfice en termes de survie, mais au prix d'une toxicité accrue (notamment œsophagite) par rapport à la RT seule ou à la CRT séquentielle (CRTs). Cependant, en 2015, une étude publiée par Tanaka *et al.*⁷¹ a révélé que les patients atteints de CBNPC de stade III non résécable traités par CRT, présentant une mutation du gène EGFR avaient une SSP médiane significativement plus courte que ceux ayant un EGFR de type sauvage. En effet, la SSP médiane était de 9,8 mois (IC95% 7,6-19,0) dans le bras EGFR muté *versus* 16,5 mois (IC95% 11,9-19,9) dans le bras EGFR sauvage (p=0,041) (*voir figure 5*).

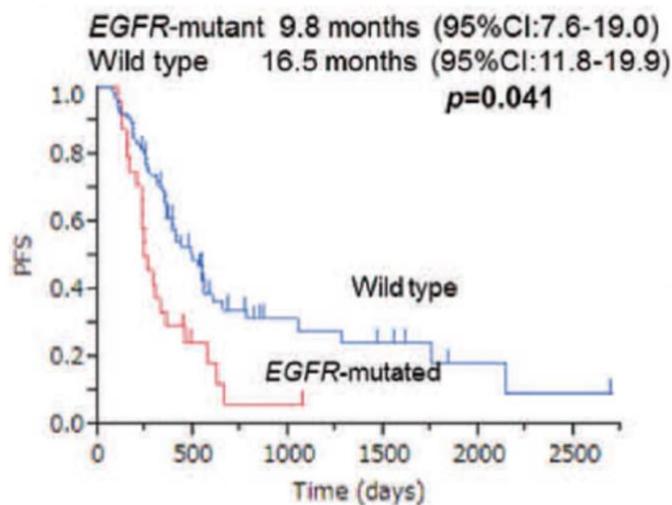


Figure 5 - Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression après CRT selon le statut mutationnel EGFR⁷¹

Cela peut s'expliquer par un taux de rechute par métastases cérébrales plus important dans le groupe EGFR muté que dans le groupe EGFR sauvage (76% *versus* 40%, p=0,001).⁷¹ Selon les auteurs de l'étude, du fait de caractéristiques

biologiques distinctes, il serait intéressant d'envisager une stratégie différente, qui laisse une place aux ITK-EGFR pour les patients traités par CRT, dont le CBNPC localement avancé présente une mutation de l'EGFR.

Ainsi, bien que la CRTc soit restée le traitement de référence pendant de nombreuses années, cette étude souligne des différences importantes dans la réponse au traitement selon le statut EGFR, remettant en question l'efficacité uniforme de la CRTc dans cette sous-population.⁷¹

2. Immunothérapie en consolidation post CRTc

2.1. A partir de 2018 : consolidation par durvalumab⁷²

2.1.1. Contexte de l'étude

Malgré les résultats apportés par la CRTc seule, le besoin de nouvelles approches thérapeutiques pour améliorer la survie des patients restait important. En effet, 40% des patients atteints de CBNPC non résécable rechutaient au niveau locorégional et plus de 50% développaient des métastases à distance.⁷³ Effectivement, aucun traitement de maintenance n'était approuvé à la suite du traitement par CRTc.⁷⁴ Les patients étaient donc surveillés afin de détecter une potentielle rechute ou apparition de métastases.

Plusieurs études publiées entre 2007 et 2016, ont essayé de modifier ou améliorer le standard de traitement par CRTc chez les patients atteints de CBNPC de stade III non résécable mais n'ont pas réussi à montrer une amélioration en termes de survie. Cependant, aucune de ces études n'a sélectionné ses patients en fonction de leur statut mutationnel. Un récapitulatif non exhaustif de ces études est disponible dans le *tableau 3*.

Tableau 3 - Récapitulatif non exhaustif des études ayant évalué différents schémas thérapeutiques dans le CBNPC de stade III non résécable

Modification proposée	Etude (année)	Bras de traitement	Population	Résultats		Conclusion
				SSP	SG	
Différentes molécules de CT	PROCLAIM (2016) ⁷⁵	(A) Pem 500mg/m ² + cis 75 mg/m ² + RT puis cons par pem (B) Eto 50mg/m ² + cis 50mg/m ² + RT puis cons par CT à base de platines	Stades IIIA/B non résécables (n = 598)	(A) 11,4 mois (B) 9,8 mois P = 0,130	(A) 26,8 mois (B) 25,0 mois P = 0,831	Arrêt prématuré de l'étude, pas d'amélioration significative de la SG.
Ajout de CT d'induction avant CRTc	CALGB 39801 (2007) ⁷⁶	(A) CRTc (Carbo ASC2) + pac 50mg/m ²) + RT (B) 2 cycles de carbo ASC6 + pac 200 mg/m ² suivi de CRTc	Stade III non résécable (n = 366)	SSEm : (A) 7 mois (B) 8 mois P=0,2	(A) 12 mois (B) 14 mois P = 0,3	L'ajout d'une CT d'induction pré-CRTc augmente la toxicité et ne prolonge pas la survie versus CRTc seule.
Ajout de CT après CRT	KCSG-LU05-04 (2015) ⁷⁷	(A) Obs : CRTc seul (B) Cons : CRTc suivi de CT (docé 20mg/m ² + cis 20mg/m ²)	Stade III (n = 420)	(A) 8,1 mois (B) 9,1 mois P = 0,36)	(A) 20,6 mois (B) 21,8 mois P = 0,44	L'ajout de docé + cis en cons de la CRTc n'améliore pas la survie.
	HOG/USO (2008) ⁷⁸	Cisplatin 50mg/m ² + étoposide 50 mg/m ² + RT + (A) docé 75mg/m ² ou (B) obs chez les patients n'ayant pas progressé	Stade III non résécable (n = 203)	Pas de différence significative P = 0,960	(A) 21,2 mois (B) 23,2 mois P = 0,883	Le docé en cons augmente la toxicité et n'améliore pas la survie versus CRT seule.
Ajout de thérapie ciblée (TC)	SWOG S0023 (2008) ⁷⁹	Cis 50mg/m ² + éto 50mg/m ² + RT puis docé 75 mg/m ² + (A) géfi 250 mg/jour ou (B) PBO chez les patients n'ayant pas progressé	Stade III non résécable 1L (n = 243)	(A) 8,3 mois (B) 11,7 mois P=0,17	(A) 23 mois (B) 35 mois P = 0,013	L'ajout de géfi dans une population non sélectionnée a diminué la survie versus PBO.
	RTOG 0617 (2015) ⁸⁰	(A) CRT (60 Gy) (B) CRT (74 Gy) (C) CRT (60 Gy) + cétu (D) CRT (74 Gy) +cétu	Stades IIIA/B non résécables (n =544)	(A) 11.8 mois (B) 9.8 mois (C) 10.8 mois (D) 10.7 mois	(A) 28.7 mois (B) 20.3 mois (C) 25 mois (D) 24 mois	L'ajout de cétu à la CRTc n'améliore pas la survie versus CRTc seule. L'augmentation de dose de RT n'améliore pas la survie.
	CALGB 30605 (2015) ⁸¹	Carbo ASC5 + nab-pac 100 mg/m ² + erlo 150 mg + RTc	Stade III non résécable (n = 78)	11 mois	17 mois SG à 12 mois : 57% (non significatif)	L'ajout d'erlo à la RT n'a pas montré d'amélioration significative par rapport à la RT seule après induction par CT. La SG à 12 mois n'est pas assez importante pour investiguer plus.

ASC : Aire Sous la Courbe ; Carbo : carboplatine ; Cétu : cétuximab ; Cis : cisplatine ; Cons : consolidation ; CT : chimiothérapie ; CRT : chimioradiothérapie ; CRTc : Chimioradiothérapie concurrente ; Docé : docétaxel ; Erlo : erlotinib ; Eto : étoposide ; Géfi : géfitinib ; Obs : observation ; Pac : paclitaxel ; PBO : placebo ; Pem : pémétrexed ; SG : Survie Globale ; SSE : Survie Sans Echec ; SSP : Survie Sans Progression ; RT : radiothérapie

Quel que soit le traitement utilisé, les doses de radiation ou la durée de la CT, les stratégies actuelles semblent avoir atteint un plateau en termes de survie pour les patients atteints de stade III non résécable.⁸² C'est dans ce contexte d'échecs et de besoin non couvert que l'étude PACIFIC, évaluant l'efficacité du durvalumab en traitement de maintenance post CRTc, a été initiée.

2.1.2. Mécanisme d'action du durvalumab

Le durvalumab est un anti PD-L1 qui réactive le système immunitaire (SI) après CRTc via différents mécanismes.⁸³⁻⁸⁵ Tout d'abord, les radiations renforcent l'activation du SI en provoquant la mort des cellules tumorales, ce qui libère une grande variété d'antigènes tumoraux capables de déclencher une réponse immunitaire. Le système immunitaire est également réactivé.^{84,86} En effet, les radiations, ainsi que les signaux inflammatoires (comme les interférons gamma), stimulent l'expression de la protéine PD-L1. Cette expression est une réponse adaptative des tumeurs, leur permettant d'échapper à la détection et à la destruction par le système immunitaire.⁸⁶ Lorsque la protéine PD-L1, présente à la surface des cellules tumorales, se lie au récepteur PD-1 (récepteur de mort programmée 1) sur les lymphocytes T, elle provoque leur inactivation.⁸⁷ La réponse immunitaire sera également amplifiée puisque le durvalumab bloque de manière sélective les interactions entre PD-L1 et à la fois PD-1 et CD80.⁸⁶ Ce blocage sélectif permet aux cellules T de reconnaître et de détruire les cellules tumorales.

2.1.3. Résultats de l'étude

En 2017, Antonia *et al.* ont publié les résultats de l'étude PACIFIC, dans laquelle ils ont évalué l'efficacité du durvalumab dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC de stade III non résécable.⁷² Cette étude a révolutionné la prise en charge de cette population.

En effet, l'étude PACIFIC a démontré une amélioration significative de la SSP et de la SG chez les patients recevant du durvalumab comparé au placebo.⁸⁸ La SSP (calculée à partir de la randomisation) a été prolongée de 11,3 mois dans le bras durvalumab comparé au bras placebo (16,9 mois *versus* 5,6 mois respectivement ; HR 0,55 ; IC95% 0,45–0,65) (*voir figure 6A*). La SG a également été sensiblement améliorée, atteignant 47,5 mois dans le bras durvalumab contre 29,1 mois dans le bras placebo (HR 0,72 ; IC95% 0,59–0,89) (*voir figure 6B*). Il est intéressant de noter que les taux de pneumopathie inflammatoire et de pneumopathie induite par radiothérapie observés dans cette étude sont plus élevés que ceux

habituellement rapportés dans les études évaluant le durvalumab en monothérapie ou d'autres immunothérapies seules. Cette augmentation est aussi bien observée dans le groupe durvalumab que dans le groupe placebo. Cela était cependant attendu après une CRT définitive, connue pour majorer le risque de pneumopathie.

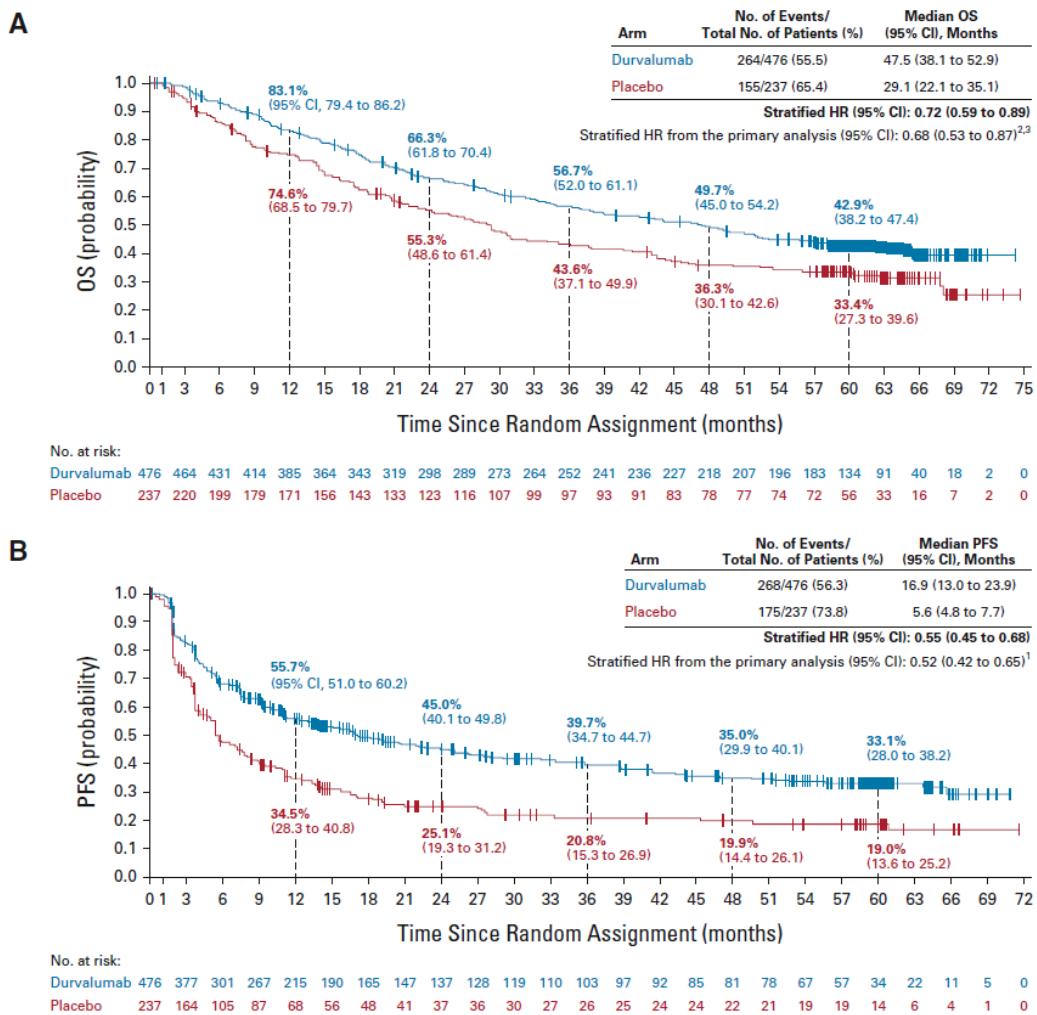


Figure 6 - Survie globale (A) et survie sans progression (B) à 5 ans, dans la population en intention de traiter (étude PACIFIC)⁸⁸

D'un point de vue de la tolérance, les résultats de l'étude ont montré que le profil de sécurité du durvalumab était cohérent avec celui des autres immunothérapies, mais aussi avec son profil de sécurité tel qu'il est connu dans les stades plus avancés de la maladie.⁸⁸ Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. L'arrêt du traitement a cependant été provoqué par des effets indésirables chez 15,4% des patients du groupe durvalumab et 9,8% du groupe placebo. Les décès liés à des effets indésirables sont survenus chez 4,4% des patients sous durvalumab et 6,4% dans le groupe placebo.

Sur la base de ces résultats significatifs, en février 2018, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé l'utilisation du durvalumab pour le traitement des patients atteints de CBNPC de stade III non résécable, n'ayant pas progressé après CRTc.⁸⁹ En juillet 2018, c'est au tour du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l'*European Medicines Agency* (EMA) d'émettre un avis positif concernant l'utilisation du durvalumab dans cette indication, pour les patients dont la tumeur exprime un taux de PD-L1 $\geq 1\%$,⁹⁰ l'élargissant également aux patients ayant reçu une CRTs, aboutissant à son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en septembre 2018.⁸⁶

2.1.4. Inclusion dans les recommandations

Sur la base de ces résultats significatifs en termes de SSP et de SG, le schéma PACIFIC est devenu le standard de traitement pour les patients atteints d'un CBNPC de stade III non résécable. La consolidation par durvalumab après une CRTc a donc été inclue dans les directives de pratique clinique nationales et internationales. Le schéma PACIFIC est notamment inclus en option, dès 2018, dans les recommandations des référentiels AuRA (Auvergne Rhône-Alpes) en oncologie thoracique, dans le cadre de son Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (*voir Annexe 1 et 2*).⁹¹ Depuis 2019 et jusqu'aujourd'hui, le schéma n'est plus seulement une option, en effet, le durvalumab est désormais recommandé pendant les 12 mois suivant la CRTc, chez les patients dont l'état et les caractéristiques le permettent (*voir Figure 7*).^{13,91}

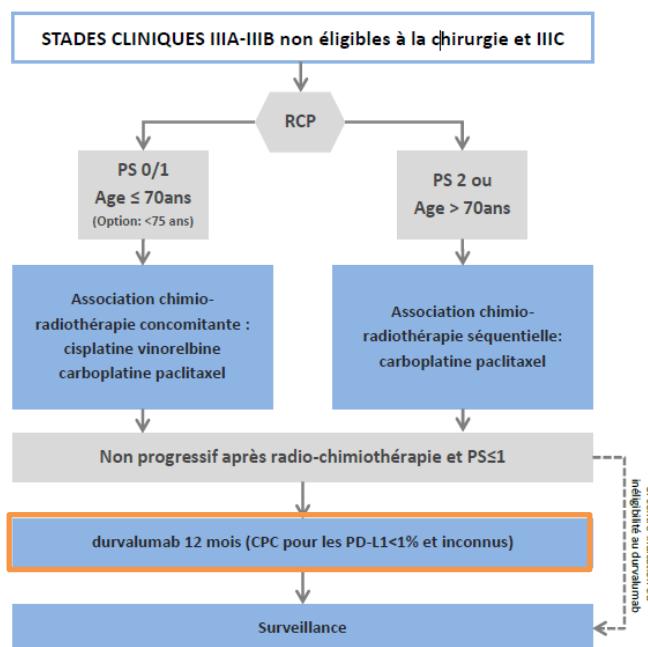


Figure 7 - Arbre décisionnel pour les stades cliniques IIIA-IIIB non éligibles à la chirurgie et IIIC selon les recommandations du référentiel AuRA 2024¹³

L'INCa a également inclus le schéma PACIFIC dans ses recommandations (version 2023, dernière mise à jour à ce jour).¹⁴ Cependant, contrairement aux recommandations AuRA, on peut noter une distinction dans les recommandations selon le statut PD-L1 et le statut mutationnel EGFR. En effet, « au stade localement avancé non résécable de CBNPC, il est indispensable d'évaluer le niveau d'expression de PD-L1 (cancers épidermoïdes et non épidermoïdes) au sein de la tumeur et il est recommandé de rechercher les mutations d'EGFR (exons 18 à 21) » notamment par test ciblé ou NGS. D'une part, pour les patients dont le TPS* est supérieur ou égal à 1%, et chez les patients dont le TPS est inférieur à 1%, et dont la maladie n'a pas progressé après une CRT à base de platine, le durvalumab est une option, respectivement dans le cadre de son AMM et de son Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC). D'autre part, en cas d'addiction oncogénique, la décision de prise en charge par immunothérapie post-CRTc est discutée. En effet, la majorité des données ne montre pas de bénéfice avec le durvalumab chez les patients EGFR mutés.

Le schéma PACIFIC est également inclus dans les recommandations internationales telles que les *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines* en tant que traitement de consolidation.⁹²

2.2. Limitations du schéma PACIFIC chez les patients EGFRm

Bien que le schéma PACIFIC ait démontré des résultats significatifs dans toute la population de patients atteints de CBNPC de stade III non résécable (sans distinction selon le statut mutationnel ou PD-L1),^{72,88} son efficacité est discutée dans la population de patients présentant une mutation de l'EGFR.

En effet, dans une analyse exploratoire post-hoc de l'efficacité et de la sécurité du durvalumab en traitement de consolidation dans le sous-groupe présentant une mutation de l'EGFR, provenant de l'étude PACIFIC, il a été montré que l'immunothérapie n'était pas significativement plus efficace que le placebo.⁸ Parmi les 713 patients randomisés dans l'étude PACIFIC, 35 présentaient une mutation de l'EGFR (24 dans le bras durvalumab et 11 dans le bras placebo). Dans ce sous-groupe, la SSP médiane (calculée à partir de la randomisation, post CRT) était de 11,2 mois (IC95% 7,3–20,7) dans le bras durvalumab versus 10,9 mois (IC95% 1,9–non évaluables (NE)) dans le bras placebo (HR 0,91 ; IC95% 0,39–

2,13) (*voir figure 8A*). Également, la SG médiane était de 46,8 mois (IC95% 29,9–NE) dans le bras durvalumab *versus* 43,0 mois (IC95% 14,9–NE) dans le bras placebo (HR 1,2 ; IC95% 0,39–2,63) (*voir figure 8B*).

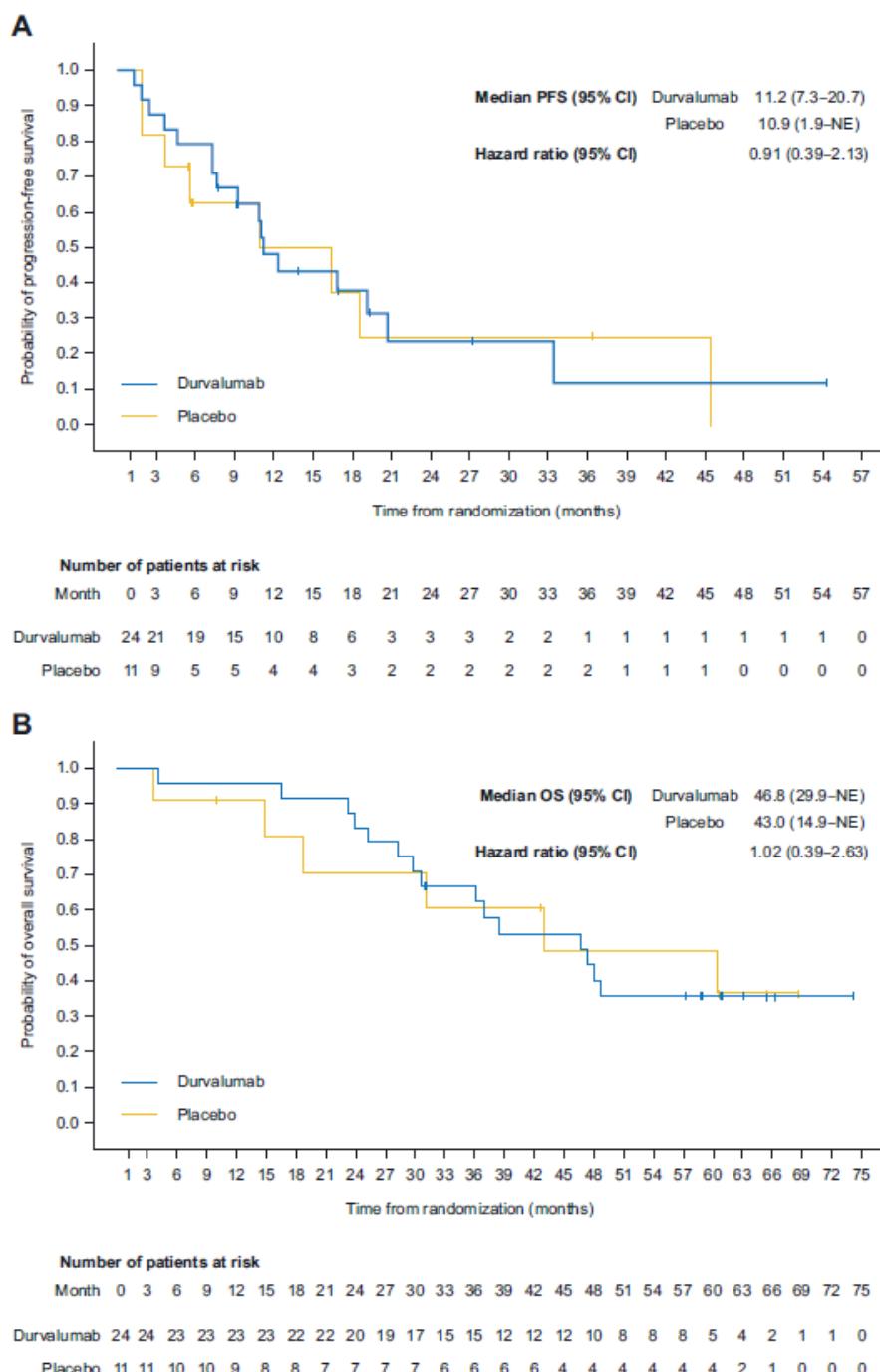


Figure 8 - SSP (A) et SG (B) dans le sous-groupe EGFR muté de l'étude PACIFIC⁸

Dans cette étude, les SSP et SG obtenues avec le durvalumab sont comparables à celles obtenues avec le placebo. Cependant, les caractéristiques des patients, dont 61% d'hommes, 51% de fumeurs et 11% de tumeurs épidermoïdes, ne correspondent pas au profil typique des patients atteints de CBNPC avec mutation EGFR. De plus, le faible nombre de patients requiert de rester prudent dans

l'interprétation de ces résultats. Toutefois, cela appuie la nécessité de mener des études supplémentaires dans cette sous-population.

De même, Nassar *et al.*⁹ ont publié une étude rétrospective, évaluant la SSP et la SG chez 136 patients atteints de CBNPC de stade III non résécable EGFR muté, traités par CRTc suivi d'un traitement de consolidation par osimertinib ($n = 33$), durvalumab ($n = 56$) ou observation ($n = 47$). La durée médiane de traitement sous osimertinib était Non Atteinte (NA) (IC95% NA-NA), mais était de 5,5 mois dans le bras durvalumab (EIQ 2,4–10,8 mois). La SSP médiane (calculée à partir du début de la CRT) était NA (IC95% NA-NA) dans la cohorte osimertinib, 12,7 mois (IC95% 10,5-15,5) dans la cohorte durvalumab et 9,7 mois (IC95% 6,1-12) dans la cohorte observation (HR ajusté osimertinib-durvalumab 0,20 (IC95% 0,09-0,49) ; HR ajusté osimertinib-observation 0,14 (IC95% 0,06-0,33 ; p ajusté=0,000013) ; HR ajusté durvalumab-observation 0,67 (IC95% 0,42-1,05 ; p ajusté=0,083) (voir figure 9).

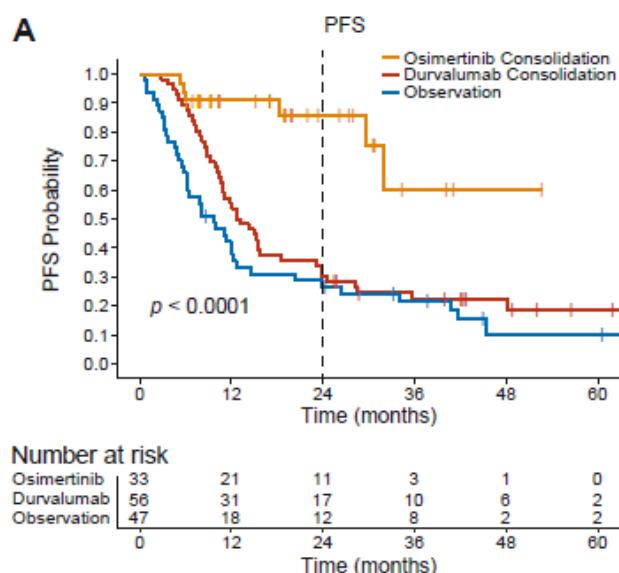


Figure 9 - Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patients traités en consolidation par durvalumab, osimertinib ou par observation⁹

On observe ainsi un avantage très nettement significatif en termes de SSP dans le bras traité par osimertinib, comparé aux bras durvalumab et observation dans lesquels on n'observe pas de différence significative.

Concernant la survie globale, celle-ci était NA dans le bras osimertinib (IC95% NA-NA), 54 mois dans le bras durvalumab (IC95% 46-NA) et 51 mois (IC95% 32-71

mois) dans le bras observation (*voir figure 10*). Il n'y avait cependant pas de différence significative entre les 3 cohortes. Cela pouvant s'expliquer par le petit échantillon de patients étudiés, mais aussi par le fort taux de traitement par ITK après échec du durvalumab ou observation.

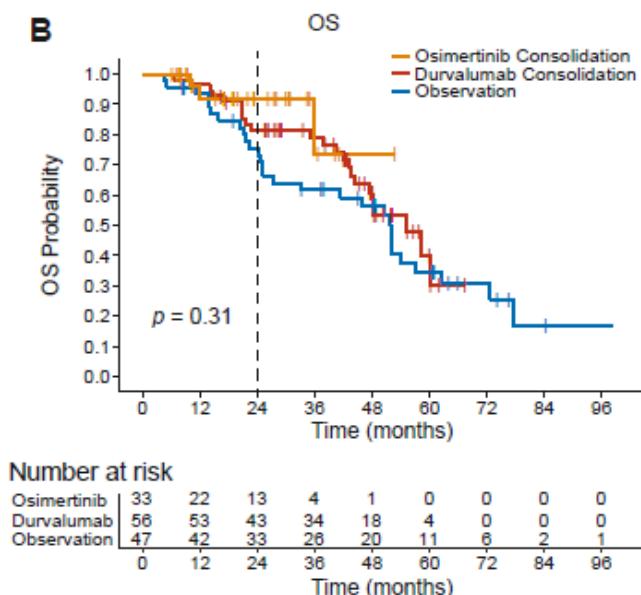


Figure 10 - Courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les patients traités en consolidation par durvalumab, osimertinib ou par observation⁹

Cependant, le taux de SG était numériquement supérieur dans le groupe osimertinib avec un taux de 92% à 24 mois, versus 81% dans le groupe durvalumab et 75% dans le groupe observation.

Ces résultats renforcent les preuves d'absence de bénéfice clinique de l'immunothérapie chez les patients atteints de CBNPC EGFR muté. On observe un avantage de l'osimertinib chez ces patients, suggérant que l'utilisation d'ITK en consolidation pourrait être, sous réserve d'une étude de phase III contrôlée et randomisée le démontrant, un nouveau standard de traitement pour les patients atteints de stade III non résécable.

3. Inhibiteurs de tyrosine-kinase EGFR (ITK-EGFR)

En 2004, deux équipes ont découvert simultanément l'existence de mutations dans l'ADN des cellules tumorales, notamment des mutations de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).^{93,94} Ces mutations ont modifié substantiellement la prise en charge des CBNPC présentant ce type de mutations.

Des essais ont indiqué que pour les patients atteints de CBNPC avancé avec des mutations de l'EGFR, une thérapie initiale avec un ITK peut être plus bénéfique qu'une chimiothérapie. Ainsi, la recherche de ces mutations est essentielle pour identifier ces patients.⁴⁰

3.1. Des succès dans le stade métastatique

3.1.1. ITK de première génération

Géfitinib

Le géfitinib est un ITK de première génération de type anilinoquinazoline qui inhibe de manière réversible et compétitive la fixation de l'ATP à son site de liaison au niveau du domaine intracellulaire de l'EGFR.^{95,96} Cette inhibition empêche l'autophosphorylation et l'activation des voies de signalisation en aval. Suite à une analyse du sous-groupe EGFR muté de l'étude IPASS⁹⁷ dans laquelle le géfitinib a montré sa supériorité comparé à la CT (carboplatine/paclitaxel) dans une population asiatique, le géfitinib est, depuis 2009, indiqué en 1^{ère} ligne dans la stratégie thérapeutique du CBNPC localement avancé ou métastatique avec une mutation activatrice de l'EGFR.⁹⁸ Comme l'erlotinib, le géfitinib possède cependant une faible capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE).⁹⁹

Erlotinib

L'erlotinib est un ITK réversible de première génération, de type anilinoquinazoline, qui agit principalement sur l'EGFR.^{95,100} Il interagit à la fois avec l'EGFR de type sauvage et l'EGFR muté, empêchant l'autophosphorylation du récepteur et ainsi, les voies de signalisation en aval. Suite aux études SATURN^{101,102} et EURTAC^{103,104}, il a montré son efficacité et est donc indiqué depuis 2010, « dans le traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutations activatrices de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie ».¹⁰⁴ L'erlotinib est également, depuis 2012, « indiqué en 1^{ère} ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR ». L'erlotinib a cependant une faible distribution au niveau du système nerveux central (SNC), l'empêchant d'avoir une activité significative au niveau cérébral.⁹⁹

3.1.2. ITK de deuxième génération : afatinib

L’afatinib est un ITK de deuxième génération qui inhibe de manière irréversible et hautement sélective les signaux émis par les récepteurs de la famille ErbB, incluant notamment l’EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2).^{105,106} Comme les inhibiteurs de première génération, tels que le géfitinib et l’erlotinib, l’afatinib est un dérivé aniline-quinazoline. Il se lie de façon covalente au domaine kinase du site de liaison de l’ATP de l’EGFR et de l’HER2, en ciblant respectivement les résidus cystéine 773 et 805. Cette liaison irréversible permet une inhibition plus durable de l’activité kinase du récepteur comparée aux inhibiteurs de première génération, puisque l’effet persiste jusqu’à la synthèse de nouveaux récepteurs. De plus, l’afatinib est plus efficace que les premières générations d’inhibiteurs en agissant sur plusieurs récepteurs. En particulier, la liaison irréversible à HER2 empêche la dimérisation de l’EGFR avec ce dernier, étant son principal partenaire de dimérisation, bloquant ainsi la formation de dimères qui activent les récepteurs. En contrepartie de cette efficacité, l’afatinib présente cependant un profil de toxicité plus sévère, notamment d’un point de vue digestif. L’afatinib a cependant une faible capacité à traverser la BHE, limitant son action au niveau cérébral.⁹⁹

Suite aux études LUX-Lung 3^{105,107,108} et LUX-Lung 6^{105,107,109}, l’afatinib a montré son efficacité et est indiqué en monothérapie chez les « patients adultes naïfs d’ITK-anti-EGFR atteints d’un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l’EGFR.¹⁰⁵

3.2. Des tentatives dans le stade III non résécable

De la même manière que les ITK de première et deuxième générations ont montré leur supériorité en termes de SSP et de réponse par rapport à la chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC EGFR muté métastatique, des études ont été menées afin d’évaluer l’efficacité de ces molécules chez les patients atteints de CBNPC EGFR muté de stade III non résécable.

a) Géfitinib

L’étude SWOG S0023 publiée en 2008 par Kelly *et al.*⁷⁹ a évalué l’efficacité du géfitinib *versus* placebo en traitement de maintenance chez les patients atteints de CBNPC de stade III, n’ayant pas progressé après avoir reçu une CRT suivie d’une consolidation par docétaxel. Dans cette étude, les patients ont tous reçu 2 cycles de cisplatine plus de l’étoposide, associés à une RT thoracique concomitante

(RTc) suivie par 3 cycles de docétaxel. Les patients dont la pathologie n'avait pas progressé ont été randomisés pour recevoir du géfitinib ou un placebo, jusqu'à progression de la maladie, toxicité intolérable ou au bout de 5 ans. Cependant, l'étude qui avait été lancée en 2001 a été prématièrement clôturée en 2005, à la suite d'une analyse intermédiaire déclenchée par l'échec du géfitinib à améliorer significativement la survie, comparé au placebo, dans l'essai ISEL.^{79,110} Lors de l'analyse intermédiaire de l'étude SWOG S0023, après une durée médiane de suivi de 27 mois, la SG à partir de la randomisation était de 23 mois dans le bras géfitinib *versus* 35,0 mois dans le bras placebo (p bilatéral = 0,13 ; HR 0,633 ; IC95% 0,44–0,91) (*voir figure 11*).

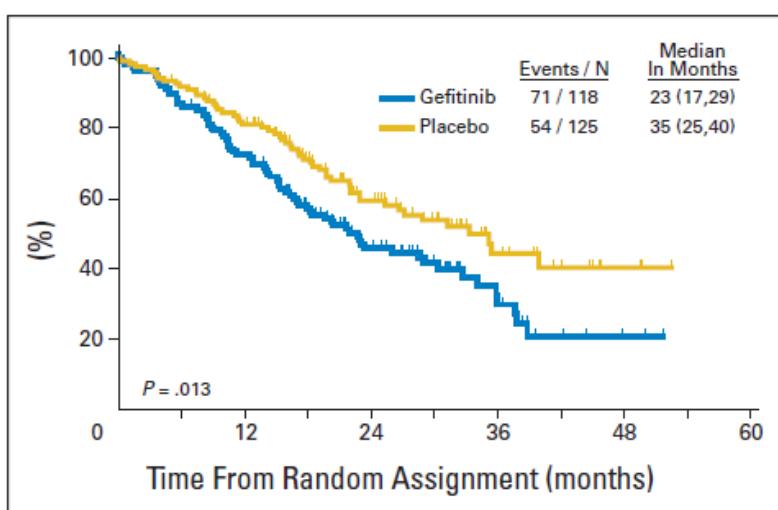


Figure 11 – Survie globale chez les patients recevant le géfitinib *versus* placebo (étude SWOG S0023)⁷⁹

De plus, le taux de survie à 1 et 2 ans était respectivement de 73% et 46% dans le bras géfitinib, *versus* 81% et 59% dans le bras placebo. La SSP médiane à partir de la randomisation était de 8,3 mois pour le géfitinib et de 11,7 mois pour le placebo ($p=0,17$; HR 0,80 ; IC95% 0,58–1,10) (*voir figure 12*). Il n'y avait ainsi pas de différence en termes de SSP ($p=0,13$) ou de SG ($p=0,13$) chez les patients recevant le géfitinib *versus* le placebo.

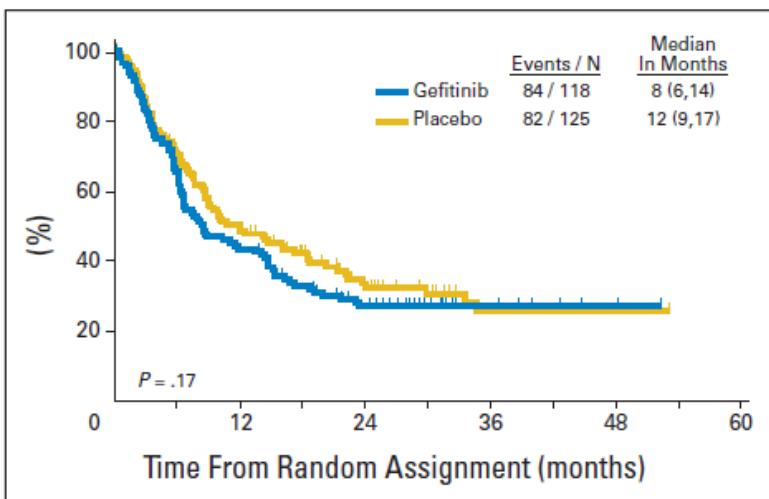


Figure 12 – SSP chez les patients recevant le géfitinib versus placebo (étude SWOG S0023)⁷⁹

L'étude SWOG S0023 n'a donc pas permis de montrer un bénéfice en termes de SG et de SSP vis-à-vis du placebo en traitement de consolidation post-CRTc chez les patients atteints de CBNPC de stade III.

b) Erlotinib

Quelques années plus tard, l'étude de phase II RECEL publiée par Xing *et al.* en 2017¹¹¹ a comparé l'efficacité et la tolérance de l'erlotinib associé à la RT *versus* étoposide/cisplatine (CT) associés à la RT, chez 41 patients atteints de CBNPC de stade III non résécable EGFR muté. La SSP (critère primaire d'évaluation de l'étude, évaluée à partir de l'initiation de la CRT) était significativement améliorée dans le groupe erlotinib *versus* le groupe CT. En effet la SSP était de 27,86 *versus* 6,41 mois respectivement dans le groupe erlotinib et CT (HR 0,053 ; IC95% 0,006-0,463). Le taux de réponse objective (TRO) était de 60,0% dans le groupe erlotinib et de 38,1% dans le groupe CT ($p=0,217$). L'incidence d'événements indésirables était la même dans les deux groupes et la majorité de ces derniers était des éruptions cutanées (dans le groupe erlotinib) ou des toxicités hématologiques (dans le groupe CT). Ces résultats de phase II se sont montrés prometteurs et confirment l'amélioration de la survie chez les patients EGFR mutés lorsqu'ils sont traités par ITK-EGFR. Néanmoins, une étude prospective de phase III reste nécessaire pour confirmer ces résultats.

PARTIE III : ARRIVÉE DE L'OSIMERTINIB DANS LE STADE III NON RÉSÉCABLE EGFR MUTÉ, ÉTUDE LAURA

1. Présentation de l'osimertinib

1.1. Mécanisme d'action de l'osimertinib

a) Contourner la résistance aux ITK de 1^{ère} et 2^{ème} génération

Malgré des taux de réponse tumorale élevés au stade métastatique et le bénéfice clinique significatif apporté par les ITK-EGFR de première ligne, la majorité des patients progresse après 9 à 13 mois de traitement (selon que le traitement soit par erlotinib^{103,112,113}, géfitinib^{97,114,115} ou afatinib^{108,109}). De plus, du fait de leur action sur l'EGFR sauvage, ces ITK de première génération sont associés à des effets indésirables au niveau cutané (rash) et gastrointestinal (diarrhées).¹¹⁶

L'effet thérapeutique des ITK de première et deuxième générations ne dure pas dans le temps du fait de l'apparition de résistances.^{41,116,117} Ces résistances peuvent être de différents types : amplification de HER2, amplification de MET, mutation de PIK3CA, mutation de BRAF, délétion de NF1 ou encore la signalisation FGFR.¹¹⁶ Les tumeurs résistantes peuvent parfois aussi changer de type histologique, passant de CBNPC à CBPC. Cependant, au moment de la progression, la résistance la plus fréquemment retrouvée, chez environ 50% des patients, est la mutation ponctuelle p.Thr790Met (T790M) au niveau de l'exon 20 du gène codant pour l'EGFR.^{41,116,117} Cette substitution de la thréonine par la méthionine est responsable d'une diminution de la liaison se faisant entre les ITK réversibles de l'EGFR avec le site de liaison à l'ATP de l'EGFR. En effet, cette mutation est responsable d'un encombrement stérique et d'une augmentation de l'affinité pour l'ATP par rapport à celle des ITK. Cette augmentation d'affinité est responsable de l'inhibition de la signalisation médiée par l'ITK-EGFR, engendrant une progression de la maladie par diminution de l'efficacité de la molécule. Cependant, par le biais d'une liaison covalente, les inhibiteurs irréversibles peuvent surmonter cette mutation T790M.¹¹⁸ Une fois liés de manière covalente, ils ne sont plus en équilibre réversible et compétitif avec l'ATP.

Les ITK-EGFR irréversibles tels que l’afatinib et le dacomitinib (non développé ici puisque non disponible en France) sont efficaces en première ligne du CBNPC EGFR muté avancé.¹¹⁶ Cependant, les concentrations nécessaires pour être efficaces face à la mutation T790M ne sont pas administrables chez l’Homme. En effet, la toxicité liée à l’inhibition non sélective de l’EGFR de type sauvage limite la dose administrable chez l’Homme.^{116,119} Par conséquent, la recherche s’est concentrée sur le développement d’un agent ITK-EGFR ciblant à la fois l’EGFR muté et la mutation T790M, sans cibler l’EGFR sauvage.¹¹⁶ L’osimertinib est un ITK-EGFR qui inhibe sélectivement la phosphorylation de l’EGFR muté, avec une faible action sur l’EGFR sauvage. Cette molécule de type mono-anilino-pyrimidine possède une structure et une action pharmacologique particulièrement distinctes des autres ITK, expliquant son action sur la phosphorylation des lignées porteuses de la mutation T790M. C’est en ciblant le résidu cystéine-797 du site de liaison à l’ATP par la formation de liaisons covalentes que l’osimertinib exerce son inhibition irréversible. De plus, dans les études précliniques, l’osimertinib a démontré une bonne perméabilité au niveau du SNC^{99,120} et sa capacité à traverser la BHE intacte dans une étude sur volontaires humains sains.¹²¹

b) Efficacité de l’osimertinib contre la mutation T790M

L’efficacité de l’osimertinib a été confirmée dans l’étude de phase III AURA3, menée chez des patients présentant une mutation T790M, dont le CBNPC EGFR muté est localement avancé/métastatique avec métastases au niveau du SNC, après progression sous ITK-EGFR de première génération.¹²² Comparé à la CT, l’osimertinib a montré une amélioration significative de la SSP avec une SSP médiane de 10,1 mois *versus* 4,4 mois dans le bras comparateur (HR 0,30 ; IC95% 0,23-0,41 ; p<0,001). L’osimertinib est donc devenu le standard de traitement chez les patients atteints d’un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M.¹²³

1.2. Indications étendues de l’osimertinib

a) Première ligne dans le CBNPC EGFR muté

L’essai FLAURA a marqué une avancée importante en élargissant l’utilisation de l’osimertinib à la première ligne de traitement des patients atteints d’un CBNPC EGFR muté localement avancé ou métastatique.^{12,124} En effet, en comparaison avec les ITK de première génération (géfitinib ou erlotinib), l’osimertinib a démontré une amélioration de la SSP de 8,7 mois (respectivement une SSP médiane de 18,9

et 10,2 mois pour l'osimertinib et le comparateur, HR 0,46 ; IC95% 0,37-0,57 ; p<0,001).¹² A 24 mois, 74% des patients du bras osimertinib étaient encore en vie et sans progression, *versus* 59% dans le groupe comparateur.¹²⁴ Également, aucune preuve de mutation T790M acquise n'a été observée dans les analyses effectuées sur des échantillons de plasma provenant de patients ayant progressé (progression définie par RECIST) sous osimertinib.^{12,124} L'osimertinib semble donc prévenir l'apparition de cette mutation.

L'essai de phase III FLAURA2 a confirmé ces résultats en évaluant l'ajout de la CT à l'osimertinib en première ligne.¹⁰ Les résultats ont montré une amélioration significative de la SSP médiane dans le groupe combinant l'osimertinib à la CT (bras osi+CT) par rapport à l'osimertinib seul (bras osi seul). En effet, la SSP médiane était de 25,5 mois dans le bras osi+CT *versus* 16,7 mois dans le bras osi seul (HR 0,62 ; IC95% 0,49-0,79 ; p<0,001). Il est intéressant de noter qu'à 24 mois, 57% des patients du groupe osi+CT étaient encore en vie et sans progression, *versus* 41% dans le groupe osi seul, renforçant l'intérêt de la combinaison chez ces patients.

b) Traitement adjuvant dans les stades précoces

L'essai de phase III ADAURA a étudié l'osimertinib comme traitement adjuvant après chirurgie chez les patients atteints d'un CBNPC EGFR muté de stade IB à IIIA.^{11,125} Les résultats de l'étude ont montré une réduction de 80% du risque de récidive ou décès (HR 0,20 ; IC99,12% 0,14-0,30 ; p<0,001). A 5 ans, la SG était de 85% (IC95% 79-89) dans le bras osimertinib *versus* 73% (IC95% 55-78) dans le bras placebo, représentant une diminution du risque de décès de 51% (HR 0,49 ; IC95,03% 0,33-0,73 ; p<0,001). Cette étude a conduit à l'approbation de l'osimertinib dans cette indication, soulignant son potentiel à prévenir la récurrence de la maladie, y compris la survenue de métastases cérébrales.

2. Étude LAURA

Dans la poursuite de ces réussites dans les stades précoces et métastatiques, l'essai de phase III LAURA a évalué l'osimertinib chez les patients atteints d'un CBNPC EGFR muté positif, de stade localement avancé (stade III) qui n'ont pas progressé après CRT.¹⁵

2.1. Objectifs et méthodologie de l'étude

L'étude LAURA¹⁵ est une étude interventionnelle de phase III randomisée, en double aveugle, et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'osimertinib après CRT chez 216 patients atteints de CBNPC au stade III non résécable, éligibles à un traitement à visée curative, présentant des mutations activatrices du gène de l'EGFR, y compris les mutations sensibilisantes les plus courantes (Ex19Del et L858R), seules ou en combinaison avec d'autres mutations de l'EGFR. La CRT pouvait être administrée de manière concomitante (CRTc) ou séquentielle (CRTs). Les patients dont la maladie n'avait pas progressé après la CRT ont été randomisés dans les 6 semaines suivant la fin de la CRT pour recevoir soit l'osimertinib, soit un placebo, selon un ratio 2:1. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le respect d'autres critères d'arrêt. En cas de progression de la maladie, les patients pouvaient recevoir de l'osimertinib en accès libre, si jugé pertinent par leur médecin.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la SSP, c'est-à-dire le temps écoulé entre la randomisation et la progression objective de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause, en l'absence de progression, évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante selon les critères RECIST.¹⁵ Les principaux critères secondaires étaient la SG, la survie sans progression cérébrale (SSPC), le taux de réponse objective (TRO), la durée de réponse (DR) et la tolérance.

Le profil des patients, selon les critères d'inclusion, était notamment des patients adultes (ayant 18 ans ou plus, et 20 ans ou plus au Japon), ayant une maladie de stade III non résécable localement avancée, une mutation du récepteur de l'EGF confirmée (délétion de l'exon 19 ou substitution L858R de l'exon 21), un statut de performance de l'OMS de 0 ou 1. Parmi les critères d'exclusion on retrouvait, entre autres, des antécédents de pneumopathie interstitielle avant la CRT, une pneumopathie symptomatique après la CRT ou encore des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 2 non résolus après la CRT.

2.2. Résultats

2.2.1. Caractéristiques des patients

Tableau 4 - Caractéristiques des patients à la baseline¹⁵

	Osimertinib (n=143)	Placebo (n=73)
Âge médian (ans (intervalle))	62 (36-84)	64 (37-83)
Homme / Femme (%)	37 / 63	42 / 58
Population		
Asiatique / non asiatique (%)	81 / 19	85 / 15
Antécédents de tabagisme		
Ancien/actuellement/jamais (%)	26/3/71	32/1/67
Statut de performance de l'OMS^a		
0/1 (%)	56 / 44	42 / 58
Classification TNM (8^{ème} édition) au diagnostic^b		
IIIA/IIIB/IIIC (%)	36/47/17	33/52/15
Histologie		
Adénocarcinome/autre (%)	97/3	95/5
Mutation EGFR à la randomisation^c		
Ex19del / L858R (%)	52/48	59/41
Type de CRT		
CRTc / CRTs (%)	92/8	85/15
Type de réponses à la précédente CRT^d		
RC/RP/MS/NE (%)	3/47/43/8	4/37/51/8
Taille des lésions cibles^e		
Moyenne (mm)	33 ±18	36 ±17

RC : Réponse Complète, RP : Réponse partielle, MS : Maladie Stable, NE : Non Evaluable

^a Sur une échelle de 0 à 5, les chiffres les plus élevés indiquant une plus grande incapacité

^b Stade de la maladie classés selon la 8^{ème} édition de stadification du cancer AICC-UICC, résumé sur la base des données saisies dans le formulaire électronique de rapport de cas

^c 1 patient du groupe osimertinib a été randomisé sans qu'un test EGFR local ou central positif n'ait été approuvé.

^d Réponse évaluée par l'investigateur

^e Tailles déterminées par des évaluateurs centraux indépendants qui ne connaissaient pas les assignations des groupes

2.2.2. Présentation des données recueillies

a) Critère principal

Un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif a été démontré en termes de SSP. En effet, la SSP médiane (calculée à partir de l'initiation de l'étude) était de 39,1 mois (IC95% 31,5-NC) dans le bras osimertinib versus 5,6 mois (IC95% 3,7-7,4) dans le bras placebo, se traduisant par une diminution du risque de progression ou de décès de 84% (HR 0,16 ; IC95% 0,10-0,24 ; p<0,001) (voir figure 13).

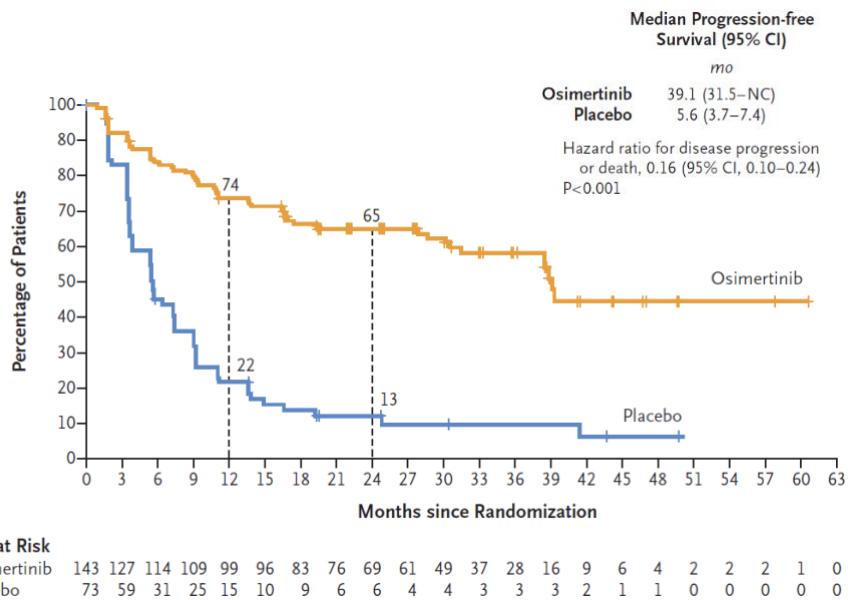


Figure 13 - Survie sans progression évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante (étude LAURA)¹⁵

Ce bénéfice clinique a été confirmé dans tous les groupes d'analyse pré-spécifiés (tels que le sexe, le type de mutation EGFR, l'âge, le statut tabagique ou le type de CRT) (voir figure 14).

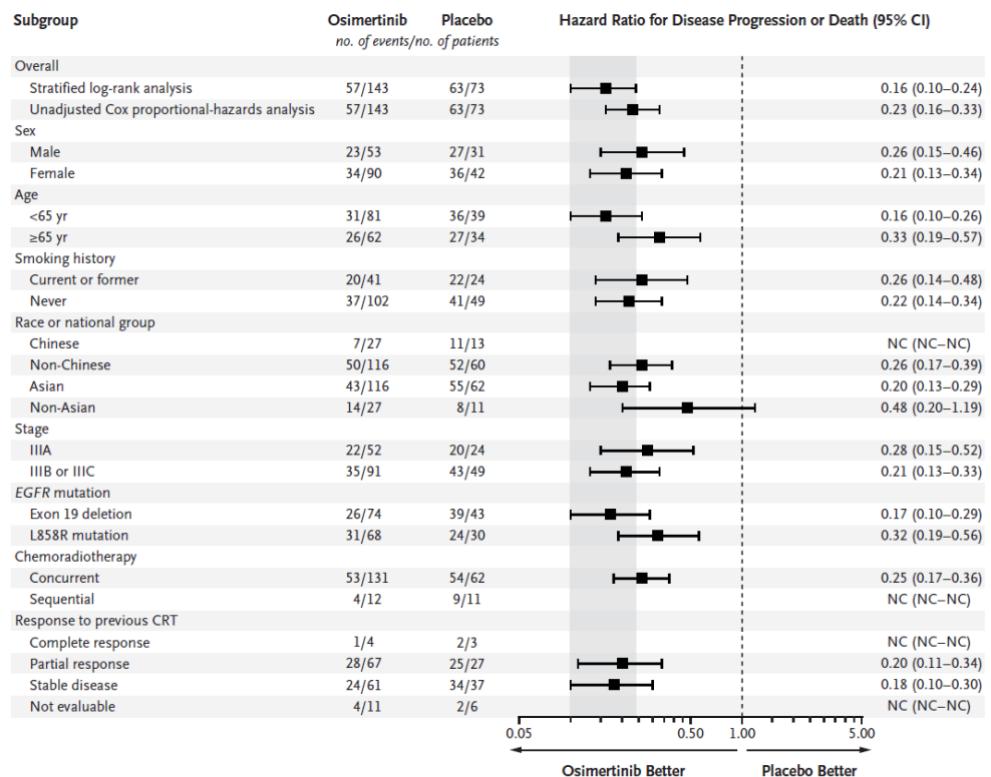


Figure 14 - Analyse en sous-groupe de la SSP selon une revue centralisée indépendante (étude LAURA)¹⁵

b) Critères secondaires

Survie globale (SG)

Lors de cette première analyse de l'étude LAURA, les données de la SG n'étaient pas encore matures (environ 20% de maturité) mais ont néanmoins montré une tendance favorable pour l'osimertinib. En effet, la SG à 36 mois était de 84% (IC95% 75-89) dans le bras osimertinib *versus* 74% (IC95% 57-85) dans le bras placebo (HR 0,81 ; IC95% 0,42-1,56 ; p=0,53). La SG médiane était de 54,0 mois (IC95% 46,5-NC) dans le groupe osimertinib mais n'était pas encore atteinte (IC95% 42,1-NC) dans le bras placebo (*voir figure 15*).¹²⁶ Il est intéressant de noter qu'un fort taux de crossover a été observé.¹⁵ En effet 81% des patients ayant progressé sous placebo ont reçu l'osimertinib après progression.

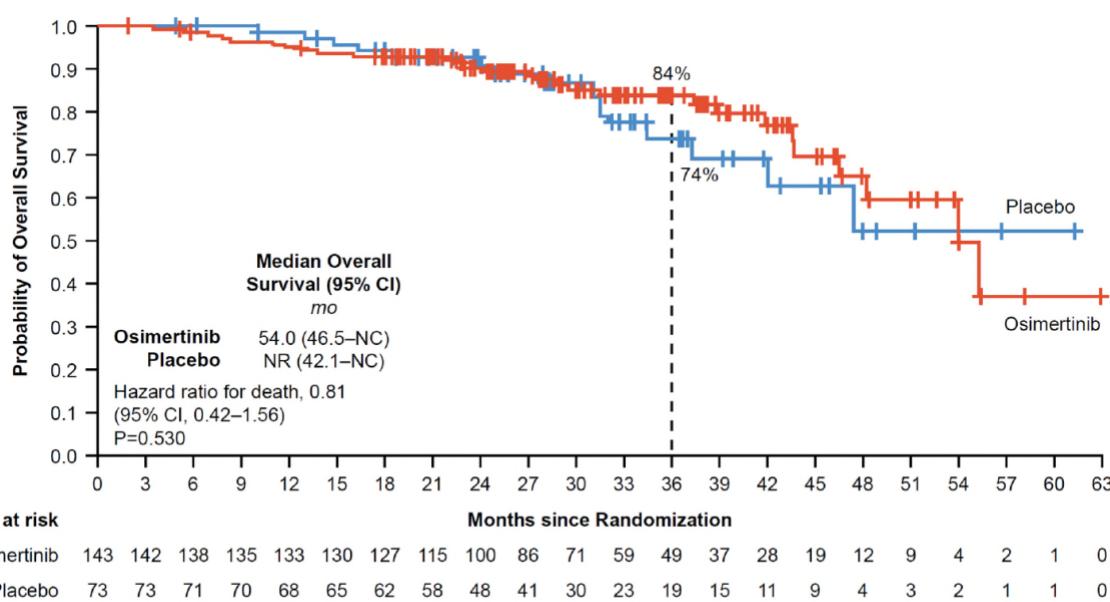


Figure 15 - Survie globale de l'étude LAURA¹²⁶

Survie sans progression cérébrale (SSPC)

Les patients du groupe osimertinib ont présenté une plus faible incidence de nouvelles lésions avec 22% de nouvelles lésions dans ce groupe *versus* 68% dans le groupe placebo.¹⁵ De manière à évaluer la SSP au niveau cérébral, des IRM cérébrales ont été demandées pour tous les patients au début de l'étude. Dans le groupe osimertinib, 8% des nouvelles lésions étaient au niveau cérébral *versus* 29% dans le groupe placebo.¹²⁶ Une analyse de l'efficacité au niveau cérébral a été présentée lors du congrès international de l'ESMO 2024.¹²⁷ Celle-ci a démontré une supériorité de l'osimertinib en termes de protection cérébrale, puisque la SSPC

médiane n'a pas été atteinte dans le groupe osimertinib (IC95% NC-NC) *versus* 14,9 mois (IC95% 7,4-NC) dans le groupe placebo. Cela se traduit par une diminution de 83% du risque de développer une progression au niveau cérébral (HR 0,17 ; IC95% 0,09-0,32).

Taux de réponse objective (TRO)

Le TRO, défini par le nombre de patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète, était supérieur dans le groupe osimertinib.¹⁵ En effet, il était de 57% (IC95% 49-66) dans le groupe osimertinib et de 33% (IC95% 22-45) dans le groupe placebo (OR 2,77 ; IC95% 1,54-5,08).

Durée de réponse (DR)

La DR médiane était également supérieure dans le groupe osimertinib avec une durée de 36,9 mois dans ce groupe, *versus* 6,5 mois dans le groupe placebo.¹⁵

Tolérance

A la date de cut-off (5 janvier 2024), la durée médiane de l'exposition totale au traitement était de 24 mois (IC95% 0,4-62,9) dans le groupe osimertinib *versus* 8,3 mois (IC95% 0,5-56) dans le groupe placebo (incluant les interruptions de traitement, toutes raisons confondues).¹⁵ Cette durée était similaire à la durée médiane d'exposition réelle au traitement, qui excluait la durée des interruptions de traitement, soit 23,7 mois (IC95% 0,3-62,4) dans le groupe osimertinib *versus* 7,9 mois (IC95% 0,5-56,2) dans le groupe placebo. Le profil de tolérance de l'osimertinib dans l'essai LAURA était conforme à son profil établi et aucun nouveau signal de tolérance n'a été signalé avec le traitement de maintenance par osimertinib après une CRT. Des effets indésirables ont été rapportés chez 140 patients soit 98% des patients ayant reçu de l'osimertinib, et chez 64 patients soit 88% des patients ayant reçu le placebo. Les plus fréquemment rapportés étaient la pneumopathie radique (48% dans le groupe osimertinib *versus* 38% dans le groupe placebo), la diarrhée (36% *versus* 14%) et l'éruption cutanée (24% *versus* 14%). 35% des patients sous osimertinib ont présenté des événements indésirables de grade 3 ou plus et 12% dans le groupe placebo.

2.3. Discussion des résultats

2.3.1. Interprétation des résultats

L'étude LAURA apporte des résultats prometteurs pour les patients atteints de stade III non résécable et porteurs de mutation EGFR. Contrairement au schéma

PACIFIC qui a bouleversé la prise en charge de l'ensemble des patients atteints de CBNPC de stade III avec le durvalumab, les données de LAURA confirment les observations faites par Naidoo en 2023 et Nassar en 2024.^{8,9} Le schéma LAURA suggère que l'osimertinib pourrait constituer une alternative plus appropriée pour les patients EGFR mutés, similaire à son utilisation déjà établie dans les stades précoces et métastatiques de la maladie. Les résultats de cette dernière étude montrent une réduction importante des nouvelles lésions cérébrales qui représentent un défi capital dans cette population, et une diminution du risque global de progression de la maladie. Cela est d'autant plus pertinent dans la mesure où l'immunothérapie, malgré son efficacité pour les patients EGFR sauvages, ne montre pas la même efficacité dans le sous-groupe EGFR muté, principalement en raison d'une faible immunogénicité des tumeurs EGFR mutées (c'est-à-dire leur faible capacité à déclencher une réponse immunitaire).

L'implication clinique de ces résultats pourrait être majeure puisque l'osimertinib pourrait devenir le traitement de référence en consolidation de la CRT chez ces patients qui n'ont aujourd'hui pas d'alternative thérapeutique efficace, remplaçant alors le schéma PACIFIC dans ce sous-groupe spécifique. Cela pourrait ainsi modifier la prise en charge thérapeutique en intégrant de manière plus ciblée des traitements adaptés aux caractéristiques moléculaires des patients.

Les résultats de survie globale seront importants pour compléter cette première analyse de l'étude.

2.3.2. Perspectives et implications pour la recherche et la pratique clinique

Dès sa présentation en juin 2024, l'étude LAURA a marqué une étape importante dans l'évolution de la prise en charge des patients et dans les futures pratiques médicales. L'approbation par la FDA d'une *supplemental New Drug Application* (sNDA, demande d'autorisation de nouveau médicament supplémentaire) pour l'osimertinib dans le traitement du CBNPC de stade III non résécable avec mutation EGFR, après CRT, reflète l'influence significative de cette étude sur la gestion de cette pathologie.¹²⁸ Une semaine après la publication de l'étude LAURA dans le *New England Journal of Medicine*, l'osimertinib a notamment obtenu une *Priority Review*, un statut octroyé par la FDA lorsque le médicament représente une amélioration significative en termes de sécurité ou d'efficacité par rapport aux traitements standards.^{128,129} Ce statut accélère notamment le processus

d'évaluation à 6 mois au lieu de 10 mois habituels. L'osimertinib a également obtenu la désignation de *Breakthrough Therapy*, un processus conçu pour accélérer le développement et l'examen des médicaments destinés à traiter des conditions graves, lorsque des preuves cliniques préliminaires montrent une amélioration substantielle par rapport aux thérapies existantes sur des critères significatifs.^{128,130} Dans le cas de l'osimertinib, cela met en exergue son potentiel à apporter un bénéfice clinique majeur en réduisant de manière significative le risque de progression ou de décès, comme en témoigne l'étude LAURA. En plus des avantages du programme Fast Track, cette désignation permet une orientation intensive et prioritaire du développement du médicament, avec un engagement organisationnel fort au sein de la FDA pour garantir une approbation rapide, dès les phases initiales de développement. Finalement, c'est moins de 4 mois après l'attribution du statut de Priority Review que la FDA a approuvé l'utilisation de l'osimertinib pour les patients atteints de stade III non résécable EGFR muté.¹³¹

Aussi, en juin 2024, soit moins de 15 jours après la présentation des résultats de l'étude LAURA au congrès de l'ASCO 2024, ce nouveau schéma a été intégré dans les NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Guidelines « en consolidation pour les patients ayant un CBNPC de stade II/III, score de performance de l'OMS de 0 ou 1, n'ayant pas progressé après CRTc définitive, s'ils présentent une délétion de l'EGFR au niveau de l'exon 19 ou une substitution L858R ».⁹² Peu de temps après, en juillet 2024, l'osimertinib a également été intégré aux recommandations de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) en tant que « traitement de consolidation après CRT définitive chez les patients atteints de stade III non résécable et une délétion de l'exon 19 de l'EGFR ou une substitution L858R de l'exon 21 ».

L'osimertinib qui est déjà bien établi dans le traitement des stades métastatiques et précoces EGFR mutés, semble maintenant démontrer sa place en tant que traitement de consolidation dans les stades localement avancés, ouvrant la voie à une personnalisation accrue des traitements chez cette population de patients.

2.4. Autres étude en cours dans le stade III non résécable

En parallèle de l'étude LAURA, l'étude POLESTAR,¹³² conduite uniquement en Chine, explore l'efficacité et la sécurité de l'aumolertinib (un ITK de 3^{ème}

génération, autorisé en Chine) *versus* placebo après CRTc. Présentée lors du congrès ESMO 2024, cette étude a révélé une SSP évaluée par une revue indépendante de 30,4 mois dans le bras aumolertinib (IC95% 17,2-NC) et de 3,8 mois (IC95% 3,7-5,6) dans le bras placebo. Cela démontre une diminution du risque de progression de 80% avec l'aumolertinib (HR 0,2000 ; IC95% 0,114-0,352 ; p<0,0001). Bien que la survie globale médiane n'ait été atteinte dans aucun des deux bras au moment de cette première analyse intermédiaire, une diminution notable de l'incidence des lésions cérébrales et des métastases à distance a été observée dans le bras aumolertinib (20,7% *versus* 58,0% dans le bras placebo). Ces résultats prometteurs méritent une attention particulière également, notamment lorsque les données finales seront disponibles, à condition que cette molécule soit accessible en France.

Une autre étude est également en cours, visant à évaluer l'efficacité de l'aumolertinib avec ou sans chimiothérapie chez des patients atteints de CBNPC de stade III non résécable.¹³³ Bien que cette étude soit d'intérêt, elle se déroule exclusivement en Chine et utilise l'aumolertinib, qui est actuellement uniquement autorisée dans ce pays. Ainsi, bien qu'elle puisse apporter des informations pertinentes, ces résultats ne seront pas immédiatement applicables en France. Les données ne sont pas encore disponibles à ce stade.

3. Retours de vraie vie après présentation de l'étude LAURA

Les retours des médecins sont des ressources précieuses pour pouvoir évaluer la pertinence des données. Ils permettent de comprendre l'implémentation dans la vraie vie, mais également de savoir s'il reste des besoins médicaux non couverts pour les patients concernés. Ici nous allons revenir sur les retours des oncopneumologues et radiothérapeutes à la suite de la divulgation des résultats de l'étude LAURA lors du congrès de l'ASCO en juin 2024.

Pour ce faire, le 9 septembre 2024, j'ai procédé à l'extraction des insights fournis par les Responsables Médicaux Régionaux (RMR), en contact direct avec les professionnels de santé. J'ai sélectionné uniquement ceux liés à l'étude LAURA, depuis la divulgation des résultats (le 2 juin 2024). J'ai ensuite classé ces insights par thématiques.

Il est essentiel de préciser que, pour des raisons de confidentialité, aucun établissement, ville ou nom de professionnel de santé ne sera mentionné. L'analyse est entièrement qualitative et ne comportera donc pas de données chiffrées. L'objectif principal est de faire une analyse critique de l'étude à partir des retours cliniques des médecins et oncologues, en apportant des éléments de réponse lorsqu'il y en a, et en évaluant l'impact de leurs questionnements sur l'éventuelle adoption de ce nouveau schéma thérapeutique, qui bien que prometteur, suscite encore des interrogations.

3.1. Questionnement à propos du bras placebo et des imageries requises

Les résultats observés dans le bras placebo de l'étude LAURA soulèvent plusieurs questions et points de discussion parmi les professionnels de santé (PdS), notamment concernant la pertinence de ce choix comparatif.

3.1.1. Choix du bras comparateur

Tout d'abord, le fait d'avoir choisi un placebo plutôt que le durvalumab, utilisé dans le schéma PACIFIC, est surprenant pour certains cliniciens, qui estiment que le durvalumab aurait dû être le bras contrôle, puisqu'il est le standard de traitement actuel.¹³ Les résultats de l'étude menée par Naidoo en 2023⁸ sur la cohorte de 35 patients EGFR mutés provenant de l'étude PACIFIC ont cependant démontré que le durvalumab ne montrait pas de différence significative chez les patients EGFR mutés comparé au placebo (SSP médiane de 11,2 mois dans le bras durvalumab versus 10,9 mois dans le bras placebo, HR 0,91, IC95% 0,39–2,13). Ces éléments ont été repris et appuyés dans les recommandations AuRA,¹³ dans lesquelles il est cité que « *bien que des patients mutés EGFR pouvaient être inclus dans PACIFIC, une analyse post-hoc de 35 patients montre l'absence de bénéfice du durvalumab dans ce sous-groupe* ». Les recommandations de l'INCa¹⁴ sont également en accord avec ce statut puisqu'il y est indiqué que « *la décision de traitement de consolidation par immunothérapie après chimio radiothérapie en cas d'addiction oncogénique, particulièrement de mutation de l'EGFR est discutée, sachant que la majorité des données ne montrent pas de bénéfice avec le durvalumab* ». Finalement, dans l'avis de la Commission de Transparence (CT) du durvalumab,¹³⁴ il est cité que « *chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée, dans la mesure où la place de l'immunothérapie n'est pas établie au stade métastatique, il est légitime de s'interroger sur l'intérêt du durvalumab et sa place dans la stratégie dans le cadre du traitement du CBNPC EGFR muté, au stade localement avancé* ».

non opérable, à la suite d'une chimioradiothérapie ». A la lumière de ces résultats et recommandations, bien que beaucoup d'essais cliniques utilisent le standard de traitement actuel comme comparateur (ici le durvalumab), on peut expliquer pourquoi le choix du placebo plutôt que le durvalumab a été fait.

3.1.2. Faible performance du bras placebo

Certains PdS questionnent également la faible performance du bras placebo (5,6 mois *versus* 39,1 mois dans le bras osimertinib) et estiment que la performance du bras placebo, jugée « très inférieure aux autres études, dont PACIFIC », ne reflète pas fidèlement la réalité de la pratique clinique. Ce résultat, bien que surprenant est pourtant, selon la littérature, cohérent avec ce qui pouvait être attendu. En effet, dans les études évaluant l'immunothérapie post-CRT, on retrouve l'étude PACIFIC, dans laquelle la SSP médiane du bras placebo en intention de traiter (c'est-à-dire la population totale) était de 5,6 mois.⁷² Les résultats de l'étude GEMSTONE-301 (évaluant le suemalimab) ont également montré un bras placebo faible avec une SSP de 5,8 mois.¹³⁵ Très récemment, les résultat de la première analyse intermédiaire de l'étude POLESTAR¹³² investiguant l'efficacité de l'aumolertinib en traitement de consolidation post CRTc, a montré une SSP médiane de 3,8 mois dans le bras placebo (*versus* 30,4 mois dans le bras expérimental). Il reste néanmoins important de se rappeler que la comparaison de ces études reste limitée puisque les caractéristiques des patients et de l'étude ne sont pas totalement les mêmes.

3.1.3. Imagerie à l'inclusion

De plus certains praticiens questionnent les caractéristiques des patients inclus dans l'étude. Le TEP scan n'ayant pas été obligatoire à l'inclusion pour tous les patients, notamment ceux présentant une maladie cT4 évidente¹³⁶, certains PdS se demandent s'il y avait des patients avec des métastases à l'inclusion, ce qui pourrait avoir influencé les résultats en améliorant ceux du bras osimertinib (puisque on connaît son efficacité chez les métastatiques) tout en expliquant la faible SSP du bras placebo. En effet, bien que recommandé, le statut ganglionnaire N2 ou N3 n'a pas toujours été confirmé par biopsie ou par un TEP scan du corps entier associé à une TDM avec contraste. De plus, selon certains praticiens, le TEP scan est plus adéquat pour la stadification du CBNPC. Cette critique est cependant atténuée par l'obligation d'IRM chez tous les patients à l'inclusion (post-CRT), mais aussi toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48, puis toutes les 12 semaines.¹²⁷

Plusieurs praticiens estiment que le TEP scan n'aurait pas révélé davantage de métastases déjà visibles à l'IRM, mais aurait simplement confirmé leur présence.

Ces retours et questionnements ont trouvé leur réponse, en septembre 2024 lors de la publication d'une analyse approfondie de l'efficacité de l'osimertinib au niveau cérébral.¹²⁷ Parmi l'ensemble des patients, 55% du bras osimertinib et 45% du bras placebo avaient reçu un PET scan avant la CRT. Cette analyse a montré que respectivement 10% et 7% des patients inclus dans les bras osimertinib et placebo avaient des métastases cérébrales à l'inclusion. L'analyse a révélé que le bénéfice de SSP dans le bras osimertinib *versus* placebo était cohérent avec ou sans TEP scan pré-CRT, et cohérent avec les résultats de l'analyse initiale. Les résultats de la population entière et selon la présence ou non de TEP-scan pré-CRT sont résumées dans le tableau ci-dessous).

Tableau 5 – Survie Sans Progression (SSP) en fonction de la présence ou absence de TEP-scan pré-CRT (étude LAURA)^{15,127}

	Population entière (n=216)	Avec TEP-scan pré-CRT	Sans TEP-scan pré-CRT
Osimertinib (n=143) mois (IC95%)	39,1 (31,5-NC)	38,8 (30,2-NC) (n=79)	39,1 (17,4-NC) (n=64)
Placebo (n=73) mois (IC95%)	5,6 (3,7-7,4)	5,5 (3,6-9,0) (n=33)	5,6 (3,8-9,0) (n=40)

3.2. Questionnement sur la durée de traitement

La durée de traitement avec l'osimertinib dans l'étude LAURA (administration jusqu'à progression, sauf si toxicité inacceptable), suscite des questionnements parmi les PdS, particulièrement en regard de l'intention curative du traitement dans le CBNPC de stade III. En effet, certains PdS jugent incohérent d'administrer un traitement à long terme pour une maladie qui est potentiellement curable. Ces derniers soulignent d'ailleurs l'impact négatif que cela peut avoir sur la qualité de vie des patients, avec une toxicité accrue à long terme et des difficultés du côté du corps médical en termes de suivi.

Cela soulève également des inquiétudes quant à l'observance des patients sur une longue période. En effet, comparé à d'autres traitements anticancéreux tels que le tamoxifène, prescrit jusqu'à 10 ans chez les patientes atteintes de cancer du sein, on sait que l'observance tend à décliner avec le temps. Par exemple, une étude

menée par Partridge *et al.* publiée en 2003 a évalué l’adhésion des patientes atteintes de cancer du sein traitées par tamoxifène sur une période prolongée. Cette étude, réalisée auprès d’une large cohorte ($n= 2\,378$), a montré qu’après 5 ans de traitement, l’observance tombait à 50%.¹³⁷ Cette question reste donc particulièrement pertinente pour l’osimertinib, où la durée prolongée du traitement pourrait influencer l’adhésion des patients, d’autant que ce phénomène a été observé dans d’autres contextes de traitements prolongés en oncologie.

Néanmoins, les avis divergent. Certains PdS justifient la stratégie de traitement jusqu’à progression, en la comparant à celle retrouvée chez les patients métastatiques, ce qui n’est donc pas inhabituel. Également, les résultats de l’étude ADAURA, qui a évalué l’osimertinib pendant 3 ans en traitement adjuvant post-résection chirurgicale chez les patients atteints de stade IB à IIIA, ont mis en évidence un effet *flare up*, caractérisé par une chute de la courbe de Survie Sans Maladie (SSM) à l’arrêt du traitement.¹²³ Dans ce contexte, l’étude de phase II TARGET évalue l’efficacité et le bénéfice clinique d’un traitement prolongé par osimertinib sur une durée de traitement de 5 ans chez les patients de stade II à IIIB.¹³⁸ Cette approche prend tout son sens lorsqu’on considère les taux de survie à 5 ans, qui atteignent 73% pour les stades IB et 41% pour les stades IIIA dans les maladies résécables, mais chutent drastiquement à 12% pour les stades IIIC non résécables.⁶⁴ Ainsi, en raison du risque de récurrence plus important dans la population EGFRm *versus* EGFR sauvage,¹²⁵ et en raison de l’effet *flare up*, l’administration continue de l’osimertinib jusqu’à progression dans le cadre du stade III non résécable semble une stratégie justifiée.

De plus, la performance relativement faible du bras placebo (les patients du bras placebo rechutent à 5,6 mois post CRT¹⁵), souligne que la CRT seule ne parvient pas à guérir ces patients. Cela renforce l’idée qu’un traitement systémique prolongé comme l’osimertinib est nécessaire pour contrôler la maladie et améliorer la survie à long terme.

Afin de répondre aux questionnements des PdS, il serait intéressant de pouvoir générer des données sur la durée de traitement, mais également d’identifier des biomarqueurs pour mieux définir cette durée (un suivi par ADNtc par exemple) ou encore d’identifier quels patients pourraient bénéficier de ce schéma.

3.3. Questionnement sur les résultats

3.3.1. Survie sans progression

Concernant le critère primaire de survie sans progression, la majorité des PdS ne sont pas surpris des résultats après CRT. Au vu des résultats de l'osimertinib dans le stade métastatique notamment, il leur paraissait « évident » de voir des résultats positifs sur cette étude. Le *Hazard Ratio* a aussi été considéré comme très impressionnant.

3.3.2. Survie globale

En ce qui concerne la SG, plusieurs observations et remarques ressortent. En effet, les données montrent que l'osimertinib, administré après progression reste bénéfique, ce qui permet de « rattraper » les patients à progression. Actuellement, les données sont trop immatures et ne permettent pas de démontrer de différence significative en termes de survie, cela est, selon certains PdS, dû au fort taux de crossover (81%). Certains considèrent qu'une différence en termes d'OS sera décisive pour confirmer l'intérêt de débuter l'osimertinib chez les stade III, d'autant que certains considèrent que les stades III sont incurables. Ainsi la question se pose de savoir s'il ne serait pas plus pertinent de réserver l'osimertinib pour les stades métastatiques.

D'autres experts doutent cependant de la possibilité d'obtenir un résultat positif de survie globale, notamment parce que le taux de crossover est très élevé et équilibre donc les deux bras de l'étude après progression. Les praticiens ont des avis partagés. En effet, certains ne comptent pas attendre les résultats positifs de survie globale pour intégrer l'osimertinib dans leur stratégie thérapeutique, suffisamment convaincus par le gain significatif de survie sans progression et la protection cérébrale démontrée, et certains restent en attente de données de survie globale, sans lesquelles ils n'utiliseront pas ce schéma.

3.4. Questionnement sur la population de l'étude

La population étudiée dans l'essai LAURA est particulièrement rare. Cette sous-catégorie de patients est très peu fréquente dans la pratique des cliniciens qui rapportent ne voir que deux à trois patients de ce type par an voire parfois ne jamais en avoir vu, même dans des centres disposant de larges files actives de patients. Il serait donc pertinent d'instaurer une recherche réflexe de mutations chez l'ensemble des patients atteints de CBNPC afin de détecter l'ensemble des

patients EGFR mutés. La recherche des mutations EGFR (exons 18, 19, 20 et 21) est d'ailleurs recommandée chez tous les patients, par l'ESMO et le NCCN, avec des résultats attendus avant la fin de la chimiothérapie adjuvante.¹⁴

De plus, la prédominance des patients asiatiques dans cet essai international (81% et 85% de patients asiatiques respectivement dans le bras osimertinib et placebo¹⁵) soulève des questions quant à la transposabilité des résultats à d'autres groupes ethniques, notamment aux populations caucasiennes. Cela pose donc la question de savoir si l'efficacité observée dans l'étude LAURA serait aussi marquée dans une cohorte de patients caucasiens. On peut néanmoins observer un *hazard ratio* dans le sous-groupe caucasien de 0,48 (IC95% 0,20-1,19) qui reste cohérent avec l'HR des autres sous-groupes, malgré un intervalle de confiance large, probablement causé par le faible effectif (38 patients).¹⁵ Il serait intéressant d'obtenir une analyse de transposabilité pour répondre à cette question.

3.5. Questionnement sur la progression de la maladie

Afin de gérer au mieux le suivi de leurs patients, les PdS s'interrogent sur les rechutes observées dans l'étude. En effet, ceux-ci portent un intérêt aux sites de progression, mais également aux données sur la progression cérébrale, ainsi que la durée jusqu'à progression cérébrale. Ces données sont, selon eux, importantes pour choisir le traitement, dans l'éventualité où la SG serait négative.

Ces questions ont été adressées dans la publication de *Lu et al.*¹²⁷ publiée en septembre 2024 et effectuant un *deep dive* sur l'efficacité cérébrale et la progression à distance dans LAURA. Dans les deux bras, la progression locale était la plus communément rapportée (21% dans le bras osimertinib, 48% dans le bras placebo). La progression à distance a été observée chez 16% des patients sous osimertinib et 37% des patients sous placebo.

En ce qui concerne les durées jusqu'à progression cérébrale, l'étude a montré une SSP cérébrale significativement supérieure dans le bras osimertinib versus placebo. On peut observer une SSP cérébrale NA (IC95% NC-NC) dans le bras osimertinib et de 14,9 mois (IC95% 7,4-NC) dans le bras placebo. Cela se traduit par une diminution du risque de progression cérébrale de 83% avec l'osimertinib (HR 0,17 ; IC95% 0,09-0,32 ; p<0,001). Également, l'étude a montré un temps jusqu'à métastases à distance ou décès de 13,0 mois (IC95% 9,0-NC) dans le bras placebo, versus NA (IC95% : 39,3 mois-NC) dans le bras osimertinib, démontrant

une diminution du risque de métastases à distance ou de décès de 79% (HR 0,21 ; IC95% 0,11-0,38 ; p<0,001).

3.6. Questionnement sur la radiothérapie

Concernant la radiothérapie, premièrement, la faible performance du bras placebo (SSP de 5,6 mois post-CRT), bien qu'attendue, en regard de la performance de l'osimertinib soulève la question de l'efficacité de la CRT chez ces patients. De plus, on observe un taux de pneumopathie radique élevé dans les deux groupes avec un taux respectivement de 48% et 38% dans les bras osimertinib et placebo (pas de différence significative).¹⁵ Même si la majorité de ces événements sont de grade 1 et 2, cela pose la question du rapport bénéfice/risque de la radiothérapie. Certains praticiens comparent les SSP de l'étude LAURA (67% à 2 ans) et celle de FLAURA2 (62%, étude ayant évalué l'efficacité de l'osimertinib en association à la CT *versus* osimertinib seul chez des patients atteints de CBNPC de stade IV EGFR muté),¹⁰ poussant certains professionnels à considérer ces patients comme des métastatiques et leur proposer un ITK avec ou sans CT mais sans RT.

D'autre part, selon certains praticiens, l'étude sous-entend que la CRT ne guérit pas, alors qu'ils observent un bénéfice prolongé chez 20 à 25% des cas. Ainsi, ces derniers trouveraient pertinent d'avoir une évaluation du bénéfice de la CRT avant l'osimertinib, afin de savoir si l'osimertinib ne serait pas plus pertinent seul.

Afin d'adresser ces questions, il serait intéressant de connaître les biomarqueurs pouvant identifier les patients guéris après la CRT, mais aussi d'avoir des données avec ou sans RT.

3.7. Questionnement sur le design de l'étude et les secondes lignes

Le taux élevé de crossover, a suscité des retours plutôt positifs, puisqu'il a été jugé en adéquation avec ce qui est vu en pratique clinique. Cependant, plusieurs questionnements émergent quant à la séquence thérapeutique optimale et le choix de traitement jusqu'à progression.

Concernant la séquence thérapeutique, certains professionnels de santé restent indécis quant au meilleur moment pour introduire l'osimertinib. En effet, la question se pose de savoir s'il est plus cohérent de le prescrire directement après

la CRT ou d'attendre la progression pour l'administrer en première ligne dans un contexte métastatique. La réponse à cette question sera dépendante des futures données de SG. De manière générale, si celles-ci ne montrent pas de bénéfice significatif, certains praticiens pourraient décider d'utiliser l'osimertinib en première ligne métastatique, privilégiant ainsi l'équilibre bénéfice/risque et l'impact sur la qualité de vie des patients. Il serait pertinent d'identifier des biomarqueurs permettant d'identifier les sous-groupes de patients qui tirent le plus de bénéfice d'une consolidation par osimertinib.

En ce qui concerne le choix du traitement après progression, plusieurs options thérapeutiques sont envisagées par les professionnels de santé. Certains patients pourraient choisir d'utiliser l'association amivantamab (anticorps bispécifique anti-EGFR et MET) et chimiothérapie, d'autres pourraient choisir d'associer l'amivantamab au lazertinib (ITK de 3^{ème} génération).¹³⁹

3.8. Questionnement sur la toxicité

La toxicité observée dans l'étude a posé question sur différents sujets.

Les pneumopathies ont soulevé de nombreuses interrogations parmi les praticiens, en particulier concernant le taux élevé observé dans le bras placebo. Selon eux, le taux de 38% de pneumopathies radiques est bien supérieur à ce qui est observé en pratique. Du côté du bras osimertinib, les praticiens sont également surpris du taux élevé de pneumopathies radiques, et soulignent la nécessité d'adapter leur suivi en augmentant la fréquence des scanners durant les 6 premiers mois pour mieux surveiller l'apparition de ces effets indésirables. De plus, les praticiens se questionnent sur la différence d'apparition de pneumopathie radique comparé à l'étude PACIFIC dans laquelle cet évènement était retrouvé chez 24,8% des patients traités par placebo.⁷² Cependant, dans l'étude POLESTAR, on peut également observer un taux élevé de pneumopathies radiques (45% dans le bras aumolertinib versus 30% dans le bras placebo) suggérant que ces résultats correspondent à ceux auxquels on peut s'attendre.¹³² Aussi, on sait que la population asiatique présente une susceptibilité accrue au développement de pneumopathies radiques par rapport la population non-asiatique, du fait d'une tolérance pulmonaire plus faible à l'irradiation.¹⁴⁰ Dans l'étude LAURA, la proportion de patients asiatiques étant nettement supérieure à celle de la population non asiatique, cette surreprésentation pourrait en partie expliquer

l'augmentation observée des cas de pneumopathies radiques par rapport à la pratique clinique des médecins français.

Les praticiens demandent ainsi une définition de la pneumopathie radique utilisée dans l'étude. Celle-ci permettrait potentiellement, d'expliquer la proportion observée dans le groupe placebo, par rapport à ce qui est attendu après une CRT. Les praticiens sont donc en demande de données, notamment sur le délai entre la dernière dose de radiothérapie et l'initiation de l'osimertinib, afin de mieux comprendre la survenue de ces évènements indésirables, mais également d'identifier s'il existe une corrélation entre un type de RT et l'apparition de ces pneumopathies.

D'autres aspects demandent à être explorés, notamment le statut tabagique des patients (ancien, actuellement, jamais fumeur), le niveau de tabagisme des patients (paquets/an) qui pourraient jouer un rôle dans la survenue de pneumopathies. De plus, la toxicité à long terme de l'osimertinib est un sujet d'intérêt pour les praticiens qui souhaitent des données sur les effets indésirables potentiels liés à une prise prolongée pour pouvoir adapter la durée du traitement en conséquence.

Enfin, la question de l'osimertinib comme radiosensibilisant est débattue. Certains praticiens ne sont pas surpris par l'augmentation de la toxicité, conscients que l'osimertinib renforce les effets de la radiothérapie, tandis que d'autres ne sont pas familiers avec cette notion et s'interrogent. La question selon certains est de savoir si le rapport bénéfice/toxicité est réellement favorable et si l'osimertinib seul, sans radiothérapie, ne serait pas une option plus sûre pour les patients.

3.9. Autres questionnements et opinions

De manière général, les professionnels de santé ont conclu que cette étude renforçait l'idée qu'il ne fallait pas faire d'immunothérapie chez les patients EGFR mutés. Ils considèrent ces résultats très intéressants et suggèrent d'en informer les radiothérapeutes afin qu'ils puissent expliquer le traitement à suivre à leurs patients.

Finalement, les praticiens considèrent LAURA comme le nouveau standard de traitement, et sont persuadés que cette molécule devrait être utilisée peu importe

le stade du CBNPC. Certains restent cependant dans l'attente de données plus matures de survie globale.

CONCLUSION

L'osimertinib modifie profondément la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules EGFR muté de stade III non résécable. L'étude LAURA a démontré que cet inhibiteur de tyrosine kinase de troisième génération, administré en consolidation post chimioradiothérapie concomitante permet une prolongation significative de la survie sans progression, tout en fournissant une protection cérébrale. Cette avancée thérapeutique offre une alternative plus ciblée et efficace aux traitements standards, transformant ainsi le pronostic de cette population de patients.

Cependant, des défis subsistent quant à l'intégration de l'osimertinib dans la pratique clinique. Les retours des professionnels de santé ont mis en évidence des interrogations sur la durée optimale du traitement, la gestion des toxicités comme les pneumopathies radiques, ainsi que l'absence de données matures concernant la survie globale. Ces préoccupations montrent que, bien que l'osimertinib soit perçu comme une avancée majeure, son adoption à grande échelle nécessite encore des preuves supplémentaires pour certains PdS, et un suivi attentif des évènements indésirables sur le long terme.

Les professionnels de santé, par leurs observations et retours d'expérience, jouent un rôle majeur dans l'adaptation de ce nouveau schéma thérapeutique aux besoins des patients. Si les résultats de l'étude LAURA ont suscité un enthousiasme certain, l'implémentation dans la pratique quotidienne dépendra en partie des réponses apportées à ces questionnements, notamment par des données complémentaires sur la survie globale.

A l'avenir, il est possible que le traitement du CBNPC EGFR muté de stade III non résécable continue d'évoluer vers des thérapies encore plus personnalisées, incluant des nouvelles combinaisons de traitements, potentiellement sans radiothérapie ou sans chimiothérapie pour certaines sous-populations. Les futures recherches devront également explorer les biomarqueurs permettant d'identifier les schémas thérapeutiques les plus adaptés à chaque profil de patient, et ainsi, d'optimiser davantage leur prise en charge et d'améliorer leur qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. What Is Lung Cancer? | Types of Lung Cancer. American Cancer Society. January 29, 2024. Accessed June 12, 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html>
2. Baldacci S, Mazieres J, Tomasini P, et al. Outcome of EGFR-mutated NSCLC patients with MET-driven resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncotarget*. 2017;8(62):105103-105114. doi:10.18632/oncotarget.21707
3. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2371-2376. doi:10.1093/annonc/mdt205
4. Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Published online September 2010. Accessed August 23, 2024.
5. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996;14(4):1065-1070. doi:10.1200/JCO.1996.14.4.1065
6. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;326(8):524-530. doi:10.1056/NEJM199202203260805
7. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995;13(2):452-458. doi:10.1200/JCO.1995.13.2.452
8. Naidoo J, Antonia S, Wu YL, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. *J Thorac Oncol*. 2023;18(5):657-663. doi:10.1016/j.jtho.2023.02.009
9. Nassar AH, Kim SY, Areo JV, et al. Consolidation Osimertinib Versus Durvalumab Versus Observation After Concurrent Chemoradiation in Unresectable EGFR-Mutant NSCLC: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*. 2024;19(6):928-940. doi:10.1016/j.jtho.2024.01.012
10. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-1948. doi:10.1056/NEJMoa2306434
11. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137-147. doi:10.1056/NEJMoa2304594
12. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
13. Couraud S, Swalduz A, Pierret T, et al. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites cellules : actualisation 2024. Published online 2024. <http://referentiels-aristot.com/>
14. Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision - Ref : RECOTESTMOLPOUM23. Institut National du Cancer (INCa). 2023. Accessed September 20, 2024. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-d-un-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-indications-des-tests-moleculaires-en-vue-de-la-prescription-de-traitements-de-precision>
15. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(7):585-597. doi:10.1056/NEJMoa2402614
16. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents. Institut National du Cancer. July 4, 2023. Accessed June 3, 2024. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
17. Cancers. Santé Publique France. February 29, 2024. Accessed June 3, 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
18. Li C, Lei S, Ding L, et al. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(13):1583-1590. doi:10.1097/CM9.0000000000002529
19. Debieuvre D. KBP-2020-CPHG : Les premiers enseignements à 2 ans - Société de Pneumologie de Langue Française. August 31, 2023. Accessed June 3, 2024. <https://splf.fr/kbp-2020-cphg-les-premiers-enseignements-a-2-ans/>
20. Gautier Defossez, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé Publique France. 2019. Accessed June 3, 2024.

- <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
21. Kato T, Casarini I, Cobo M, et al. Targeted treatment for unresectable EGFR mutation-positive stage III non-small cell lung cancer: Emerging evidence and future perspectives. *Lung Cancer*. 2024;187. doi:10.1016/j.lungcan.2023.107414
 22. Panorama des cancers en France - édition 2023. Institut National du Cancer (INCa). 2023. Accessed June 22, 2024. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
 23. Astoul P, Durand M, Ferrara AR, et al. Guides du parcours de soins : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hémato-poiétique, cancers broncho-pulmonaires. Haute Autorité de Santé (HAS). July 2023. Accessed June 3, 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1650525/fr/guides-du-parcours-de-soins-des-cancers-broncho-pulmonaires-et-mesotheliome-pleural-malin
 24. What Causes Lung Cancer? American Cancer Society. January 29, 2024. Accessed June 3, 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/causes-risks-prevention/what-causes.html>
 25. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):778-790. doi:10.1038/nrc2190
 26. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2724-2732. doi:10.1002/ijc.27816
 27. cancer CCS/ S canadienne du. Tumeurs cancéreuses du poumon. Société canadienne du cancer. May 2020. Accessed November 30, 2024. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/what-is-lung-cancer/cancerous-tumours>
 28. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1367-1380. doi:10.1056/NEJMra0802714
 29. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol Poznan Pol*. 2021;25(1):45-52. doi:10.5114/wo.2021.103829
 30. Bianchi C, Bianchi T. Global mesothelioma epidemic: Trend and features. *Indian J Occup Environ Med*. 2014;18(2):82-88. doi:10.4103/0019-5278.146897
 31. Neugut AI, Murray T, Santos J, et al. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer*. 1994;73(6):1615-1620. doi:10.1002/1097-0142(19940315)73:6<1615::aid-cncr2820730612>3.0.co;2-6
 32. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005;93(7):825-833. doi:10.1038/sj.bjc.6602769
 33. Hill W, Lim EL, Weeden CE, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature*. 2023;616(7955):159-167. doi:10.1038/s41586-023-05874-3
 34. Casolino R, Beer PA, Chakravarty D, et al. Interpreting and integrating genomic tests results in clinical cancer care: Overview and practical guidance. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):264-285. doi:10.3322/caac.21825
 35. Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. Smoking, p53 mutation, and lung cancer. *Mol Cancer Res MCR*. 2014;12(1):3-13. doi:10.1158/1541-7786.MCR-13-0539
 36. Bhateja P, Chiu M, Wildey G, et al. Retinoblastoma mutation predicts poor outcomes in advanced non small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2019;8(4):1459-1466. doi:10.1002/cam4.2023
 37. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis*. 2010;2(1):48-51.
 38. Miles B, Tadi P. Genetics, Somatic Mutation. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed June 6, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557896/>
 39. Yatabe Y. Molecular pathology of non-small cell carcinoma. *Histopathology*. November 7, 2023. Accessed July 14, 2024. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/his.15080>
 40. da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:49-69. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130206
 41. Suda K, Onozato R, Yatabe Y, Mitsudomi T. EGFR T790M Mutation: A Double Role in Lung Cancer Cell Survival? *J Thorac Oncol*. 2009;4(1):1-4. doi:10.1097/JTO.0b013e3181913c9f
 42. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005;97(5):339-346. doi:10.1093/jnci/dji055
 43. Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(4):612-623. doi:10.1016/j.jtho.2016.12.014

44. Gazzeri S. L'EGFR nucléaire : un nouveau mode de signalisation dans les cancers. *Biol Aujourd'hui*. 2018;212(1-2):27-33. doi:10.1051/jbio/2018016
45. Chang WY, Wu YL, Su PL, Yang SC, Lin CC, Su WC. The impact of EGFR mutations on the incidence and survival of stages I to III NSCLC patients with subsequent brain metastasis. *PLOS ONE*. 2018;13(2):e0192161. doi:10.1371/journal.pone.0192161
46. Symptoms of lung cancer. Cancer Research UK. December 12, 2022. Accessed June 9, 2024. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/symptoms>
47. Ramirez RA, Lu J, Thomas KEH. Quality of life for non-small cell lung cancer patients in the age of immunotherapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(Suppl 2):S149-S152. doi:10.21037/tlcr.2018.03.10
48. Menon U, Vedsted P, Falborg AZ, et al. Time intervals and routes to diagnosis for lung cancer in 10 jurisdictions: cross-sectional study findings from the International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP). *BMJ Open*. 2019;9(11):e025895. doi:10.1136/bmjopen-2018-025895
49. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000;18(4):893-903. doi:10.1200/JCO.2000.18.4.893
50. Solassol I, Pinguet F, Quantin X. FDA- and EMA-Approved Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Safety, Tolerability, Plasma Concentration Monitoring, and Management. *Biomolecules*. 2019;9(11):668. doi:10.3390/biom9110668
51. Polanco D, Pinilla L, Gracia-Lavedan E, et al. Prognostic value of symptoms at lung cancer diagnosis: a three-year observational study. *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1485-1494. doi:10.21037/jtd-20-3075
52. Lung and chest cancers - Pocket guidelines 2023. ESMO. 2023. Accessed June 23, 2024. <https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaID=1&loadPdf=1>
53. Nodules pulmonaires. Canadian Cancer Society (CCS). May 2020. Accessed June 22, 2024. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/what-is-lung-cancer/lung-nodules>
54. Planchard D, Novello S, Peters S, Califano R. Qu'est ce que le cancer du poumon non à petites cellules ? ESMO. 2019. Accessed June 22, 2024. <https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/1/FR-Cancer-du-Poumon-Non-%C3%A0-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf>
55. Diagnostic du cancer du poumon. Canadian Cancer Society (CCS). May 2020. Accessed June 22, 2024. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/diagnosis>
56. Soumia F, Leila A, Mohamed R, Laila H, Mustapha E. Intérêt de la TEP-TDM dans le cancer broncho-pulmonaire primitif non à petite cellule. *Pan Afr Med J*. 2017;28:289. doi:10.11604/pamj.2017.28.289.13130
57. Cancer du poumon - Troubles pulmonaires. Édition professionnelle du Manuel MSD. Accessed June 22, 2024. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/tumeurs-pulmonaires/cancer-du-poumon>
58. Ofiara LM, Navasakulpong A, Beaudoin S, Gonzalez AV. Optimizing tissue sampling for the diagnosis, subtyping, and molecular analysis of lung cancer. *Front Oncol*. 2014;4:253. doi:10.3389/fonc.2014.00253
59. How to Detect Lung Cancer | Lung Cancer Tests. American Cancer Society (ACS). January 2024. Accessed June 24, 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>
60. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(9):1248-1268. doi:10.1016/j.jtho.2018.05.030
61. Howlader N, Noone A, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review 1975-2017. Cancer of the Lung and Bronchus (Invasive), National Cancer Institute. SEER. April 2020. Accessed June 25, 2024. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/index.html
62. Tang Y, Fang W, Zhang Y, et al. The association between PD-L1 and EGFR status and the prognostic value of PD-L1 in advanced non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Oncotarget*. 2015;6(16):14209-14219.
63. Non-Small Cell Lung Cancer Stages. American Cancer Society. January 29, 2024. Accessed June 8, 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-nsclc.html>
64. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals

- for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
65. Putora PM, Leskow P, McDonald F, Batchelor T, Evison M. International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy? *ERJ Open Res.* 2020;6(1). doi:10.1183/23120541.00159-2019
66. Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: Examples from a clinical trial of erlotinib. *Mol Oncol.* 2008;1(4):406-412. doi:10.1016/j.molonc.2007.12.001
67. Dépistage du cancer du poumon : la HAS recommande l'engagement d'un programme pilote. Haute Autorité de Santé (HAS). Accessed June 22, 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312901/fr/depistage-du-cancer-du-poumon-la-has-recommande-l-engagement-d-un-programme-pilote
68. Dépistage du cancer du poumon par scanner faible dose : l'AP-HP poursuit l'étude pilote CASCADE, financée par l'Inca et le ministère des Solidarités et de la Santé. Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP). March 8, 2024. Accessed June 22, 2024. <https://www.aphp.fr/actualite/depistage-du-cancer-du-poumon-par-scanner-faible-dose-lap-hp-poursuit-letude-pilote>
69. Ochiai S, Nomoto Y, Watanabe Y, et al. The impact of epidermal growth factor receptor mutations on patterns of disease recurrence after chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a literature review and pooled analysis. *J Radiat Res (Tokyo).* 2016;57(5):449-459. doi:10.1093/jrr/rrw075
70. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD002140. doi:10.1002/14651858.CD002140.pub3
71. Tanaka K, Hida T, Oya Y, et al. EGFR Mutation Impact on Definitive Concurrent Chemoradiation Therapy for Inoperable Stage III Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1720-1725. doi:10.1097/JTO.0000000000000675
72. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
73. Cheema PK, Rothenstein J, Melosky B, Brade A, Hirsh V. Perspectives on treatment advances for stage III locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol Tor Ont.* 2019;26(1):37-42. doi:10.3747/co.25.4096
74. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
75. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016;34(9):953-962. doi:10.1200/JCO.2015.64.8824
76. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(13):1698-1704. doi:10.1200/JCO.2006.07.3569
77. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(24):2660-2666. doi:10.1200/JCO.2014.60.0130
78. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(35):5755-5760. doi:10.1200/JCO.2008.17.7840
79. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2450-2456. doi:10.1200/JCO.2007.14.4824
80. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-199. doi:10.1016/S1470-2045(14)71207-0

81. Lilenbaum R, Samuels M, Wang X, et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor-risk stage III non-small-cell lung cancer: results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015;10(1):143-147. doi:10.1097/JTO.0000000000000347
82. Hanna N. Current Standards and Clinical Trials in Systemic Therapy for Stage III Lung Cancer: What Is New? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;(35):e442-e447. doi:10.14694/EdBook_AM.2015.35.e442
83. Kaur P, Asea A. Radiation-induced effects and the immune system in cancer. *Front Oncol*. 2012;2. doi:10.3389/fonc.2012.00191
84. Daly ME, Monjazeb AM, Kelly K. Clinical Trials Integrating Immunotherapy and Radiation for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015;10(12):1685-1693. doi:10.1097/JTO.0000000000000686
85. Bulbul A, Araujo-Mino E. Reasoning the effect of immunotherapy after chemoradiation in the PACIFIC trial. *Future Oncol Lond Engl*. 2019;15(1):81-94. doi:10.2217/fon-2018-0464
86. Imfinzi | European Medicines Agency (EMA). October 30, 2018. Accessed September 20, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
87. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies cibles et immunothérapie spécifique. Institut National du Cancer (INCa). 2017. Accessed September 20, 2024. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
88. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. Published online February 2, 2022. doi:10.1200/JCO.21.01308
89. Commissioner O of the. FDA expands approval of Imfinzi to reduce the risk of non-small cell lung cancer progressing. FDA. March 24, 2020. Accessed September 20, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approval-imfinzi-reduce-risk-non-small-cell-lung-cancer-progressing>
90. ESMO. EMA Recommends Granting a Marketing Authorisation for Durvalumab for the Treatment of Locally Advanced, Unresectable NSCLC. Accessed September 20, 2024. <https://www.esmo.org/oncology-news/archive/ema-recommends-granting-a-marketing-authorisation-for-durvalumab-for-the-treatment-of-locally-advanced-unresectable-nsclc>
91. Couraud S, Swalduz A, Pierret T, et al. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites cellules : actualisation 2018. Published online 2018.
92. Guidelines for Patients Details. NCCN. Accessed September 20, 2024. <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=11>
93. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497-1500. doi:10.1126/science.1099314
94. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129-2139. doi:10.1056/NEJMoa040938
95. Scheffler M, Di Gion P, Doroshyenko O, Wolf J, Fuhr U. Clinical Pharmacokinetics of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(6):371-403. doi:10.2165/11587020-000000000-00000
96. Araki T, Yashima H, Shimizu K, et al. Review of the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with Gefitinib. *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:407-421. doi:10.4137/CMO.S7340
97. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-957. doi:10.1056/NEJMoa0810699
98. Avis CT IRESSA (gefitinib). Haute Autorité de Santé. November 4, 2009. Accessed August 13, 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/c_883286/fr/iressa-gefitinib
99. Colclough N, Chen K, Johnström P, et al. Preclinical Comparison of the Blood–brain barrier Permeability of Osimertinib with Other EGFR TKIs. *Clin Cancer Res*. 2021;27(1):189-201. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1871
100. Carter J, Tadi P. Erlotinib. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed August 25, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554484/>
101. Résumé des caractéristiques du produit - ERLOTINIB ZENTIVA 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed August 13, 2024. <https://base donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61115985&typedoc=R>

102. Neal JW. The SATURN trial: the value of maintenance erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Future Oncol Lond Engl*. 2010;6(12):1827-1832. doi:10.2217/fon.10.156
103. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-246. doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X
104. Résumé des caractéristiques du produit - TARCEVA 150 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed August 13, 2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63390528#>
105. Résumé des Caractéristiques du Produit - GIOTRIF 30 mg comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. October 16, 2013. Accessed August 23, 2024. chrome-extension://efaidnbmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_fr.pdf
106. Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. *Oncotargets Ther*. 2013;6:135-143. doi:10.2147/OTT.S23165
107. Avis CT GIOTRIF (afatinib). Haute Autorité de Santé. July 23, 2014. Accessed August 23, 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1730855/fr/giotrif-afatinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase
108. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(27):3327-3334. doi:10.1200/JCO.2012.44.2806
109. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213-222. doi:10.1016/S1470-2045(13)70604-1
110. Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in Patients of Asian Origin with Refractory Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Subset Analysis from the ISEL Study. *J Thorac Oncol*. 2006;1(8):847-855. doi:10.1016/S1556-0864(15)30415-9
111. Xing L, Wu G, Wang L, et al. A multicenter, randomized, open-label, phase II trial of erlotinib versus etoposide plus cisplatin with concurrent radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):8531-8531. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.8531
112. Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study†. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1883-1889. doi:10.1093/annonc/mdv270
113. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735-742. doi:10.1016/S1470-2045(11)70184-X
114. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380-2388. doi:10.1056/NEJMoa0909530
115. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, 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*. 2010;11(2):121-128. doi:10.1016/S1470-2045(09)70364-X
116. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4(9):1046-1061. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0337
117. Zhang S, Zhu L, Xia B, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation identified in plasma indicates failure sites and predicts clinical prognosis in non-small cell lung cancer progression during first-generation tyrosine kinase inhibitor therapy: a prospective observational study. *Cancer Commun*. 2018;38:28. doi:10.1186/s40880-018-0303-2
118. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(6):2070-2075. doi:10.1073/pnas.0709662105
119. Finlay MRV, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor

- (AZD9291) of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor. *J Med Chem.* 2014;57(20):8249-8267. doi:10.1021/jm500973a
120. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5130-5140. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0399
121. Varrone A, Varnäs K, Jucaite A, et al. A PET study in healthy subjects of brain exposure of ¹¹C-labelled osimertinib – A drug intended for treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(4):799-807. doi:10.1177/0271678X19843776
122. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-640. doi:10.1056/NEJMoa1612674
123. Résumé des caractéristiques du produit - TAGRISSO 80 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed September 20, 2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60463095#>
124. Ramalingam SS, Yang JCH, Lee CK, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation–Positive Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):841-849. doi:10.1200/JCO.2017.74.7576
125. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-1723. doi:10.1056/NEJMoa2027071
126. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC - supplementary appendix. *N Engl J Med.* 2024;391(7):585-597. doi:10.1056/NEJMoa2402614
127. Lu S, Ahn MJ, Reungwetwattana T, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase III LAURA study ☆. *Ann Oncol.* 2024;0(0). doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2243
128. Tagrisso granted Priority Review in the US for patients with unresectable, Stage III EGFR-mutated lung cancer. June 10, 2024. Accessed September 20, 2024. <https://wwwastrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/tagrisso-granted-priority-review-in-the-us-for-patients-with-unresectable-stage-iii-egfr-mutated-lung-cancer.html>
129. Commissioner O of the. Priority Review. *FDA.* Published online March 11, 2018. Accessed September 20, 2024. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>
130. Commissioner O of the. Breakthrough Therapy. *FDA.* Published online March 11, 2018. Accessed September 20, 2024. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
131. Research C for DE and. FDA approves osimertinib for locally advanced, unresectable (stage III) non-small cell lung cancer following chemoradiation therapy. *FDA.* Published online September 25, 2024. Accessed September 30, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-osimertinib-locally-advanced-unresectable-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer>
132. Meng X, Ge H, Liu Q. WCLC 2024 - PL04 Presidential Symposium 2 (LIVESTREAMED) Aumolertinib after Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Mutation: Interim Analysis of the Phase III POLESTAR Study. September 2024. Accessed September 20, 2024. <https://cattendee.abstractsonline.com/meeting/20598/Session/79>
133. Study Details | Aumolertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Sensitizing EGFR Mutations | ClinicalTrials.gov. Accessed September 20, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04923906>
134. IMFINZI (durvalumab) - cancer bronchique non à petites cellules 2ème ligne. Haute Autorité de Santé. Accessed September 20, 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908478/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-2eme-ligne
135. Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(2):209-219. doi:10.1016/S1470-2045(21)00630-6
136. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer - Study protocol. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-1723. doi:10.1056/NEJMoa2027071
137. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen Therapy in Women With Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):602-606. doi:10.1200/JCO.2003.07.071
138. AstraZeneca. An Open-Label, Single-Arm, Phase II, Multinational, Multicentre Study to Assess

- the Efficacy and Safety of 5 Years of Osimertinib in Participants With EGFRm-Positive Stage II-IIIB NSCLC, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy.* clinicaltrials.gov; 2024. Accessed December 8, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526755>
139. Cho BC, Lu S, Felip E, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 0(0). doi:10.1056/NEJMoa2403614
140. Liu T, Li S, Ding S, et al. Comparison of post-chemoradiotherapy pneumonitis between Asian and non-Asian patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2023;64:102246. doi:10.1016/j.eclim.2023.102246

TABLE DES ILLUSTRATIONS

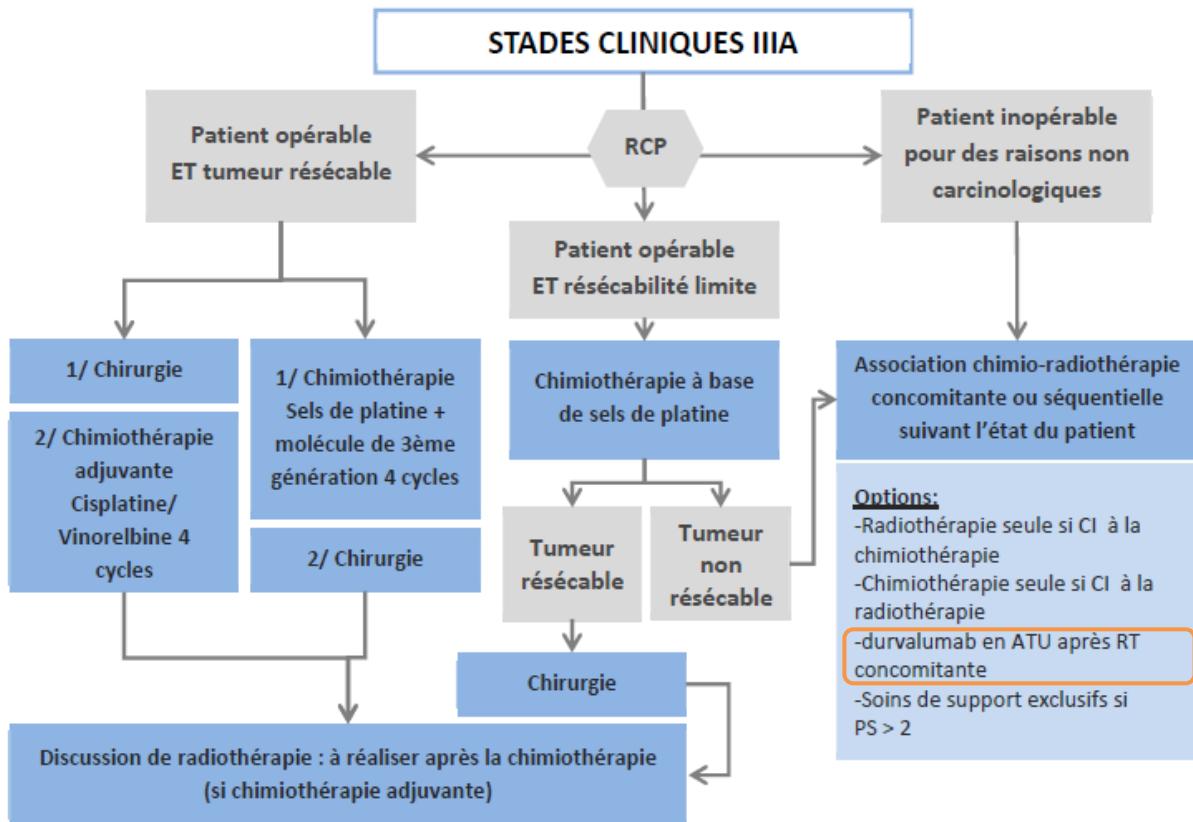
<i>Figure 1 - Taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France selon l'année (taux standardisés monde TSM, 1990-2018) - Échelle logarithmique²⁰</i> ...	3
<i>Figure 2 - KBP-2020 : impact du stade TNM sur la survie à 2 ans¹⁹</i>	5
<i>Figure 3 – Délétions et mutations de l'EGFR²⁸</i>	13
<i>Figure 4 - Survie globale par stade clinique selon la 8^{ème} édition proposée du TNM⁶⁴</i>	25
<i>Figure 5 - Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression après CRT selon le statut mutationnel EGFR⁷¹</i>	27
<i>Figure 6 - Survie globale (A) et survie sans progression (B) à 5 ans, dans la population en intention de traiter (étude PACIFIC)⁸⁸</i>	31
<i>Figure 7 - Arbre décisionnel pour les stades cliniques IIIA-IIIB non éligibles à la chirurgie et IIIC selon les recommandations du référentiel AuRA 2024¹³</i>	32
<i>Figure 8 - SSP (A) et SG (B) dans le sous-groupe EGFR muté de l'étude PACIFIC⁸</i>	34
<i>Figure 9 - Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patients traités en consolidation par durvalumab, osimertinib ou par observation⁹</i>	35
<i>Figure 10 - Courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les patients traités en consolidation par durvalumab, osimertinib ou par observation⁹</i>	36
<i>Figure 11 – Survie globale chez les patients recevant le géfitinib versus placebo (étude SWOG S0023)⁷⁹</i>	39
<i>Figure 12 – SSP chez les patients recevant le géfitinib versus placebo (étude SWOG S0023)⁷⁹</i>	40
<i>Figure 13 - Survie sans progression évaluée en aveugle par une revue centralisée indépendante (étude LAURA)¹⁵</i>	46
<i>Figure 14 - Analyse en sous-groupe de la SSP selon une revue centralisée indépendante (étude LAURA)¹⁵</i>	46
<i>Figure 15 - Survie globale de l'étude LAURA¹²⁶</i>	47

TABLE DES TABLEAUX

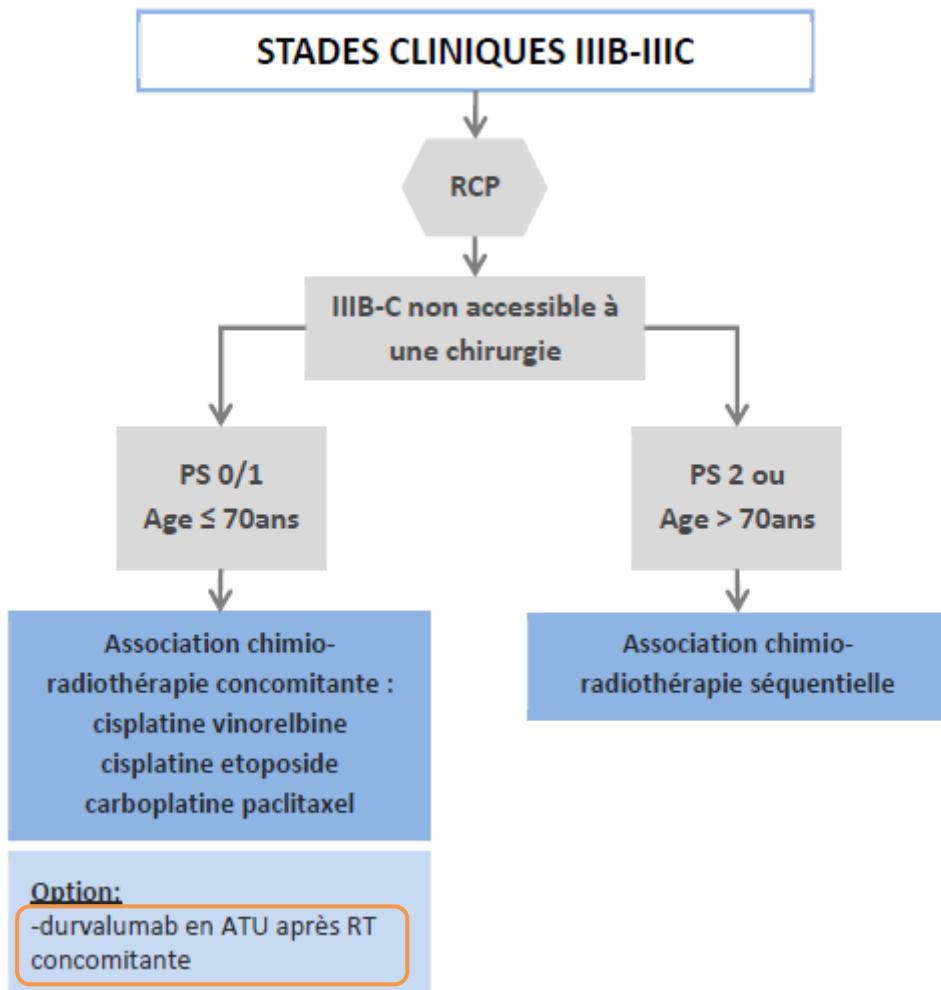
<i>Tableau 1 – Classification TNM 8^{ème} édition¹³</i>	21
<i>Tableau 2 – Classification TNM 8^{ème} édition du cancer du poumon par stade¹³ ..</i>	22
<i>Tableau 3 - Récapitulatif non exhaustif des études ayant évalué différents schémas thérapeutiques dans le CBNPC de stade III non résécable</i>	29
<i>Tableau 4 - Caractéristiques des patients à la baseline¹⁵</i>	45
<i>Tableau 5 – Survie Sans Progression (SSP) en fonction de la présence ou absence de TEP-scan pré-CRT (étude LAURA)^{15,127}</i>	54

ANNEXES

1. Annexe 1 – Place du schéma PACIFIC dans l’arbre décisionnel pour les stades cIIIA selon les recommandations du référentiel AuRA 2018⁹¹



2. Annexe 2 – Place du schéma PACIFIC dans l’arbre décisionnel pour les stades cIIIB et cIIIC selon les recommandations du référentiel AuRA 2018⁹¹



Nouvelles perspectives thérapeutiques dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) EGFR muté de stade III non résécable

RÉSUMÉ

Introduction – Le CBNPC de stade III non résécable représente un défi thérapeutique majeur, particulièrement dans sa forme EGFR mutée. Les options actuelles, combinant CRT et immunothérapie, restent limitées pour cette population spécifique. L'étude LAURA propose l'osimertinib, un ITK, comme traitement de consolidation, ouvrant de nouvelles perspectives dans ce domaine.

Sujet et méthodes – Cette thèse s'appuie sur une analyse des données de l'étude LAURA, combinée à des retours qualitatifs recueillis auprès des professionnels de santé. L'objectif était d'évaluer la pertinence clinique et les implications pratiques de l'utilisation de l'osimertinib. Une approche méthodologique en deux parties a été adoptée : revue de la littérature sur les essais cliniques et analyse des remontées du terrain afin d'explorer la perception des praticiens sur le traitement et les défis associés à sa mise en œuvre.

Résultats – Les données de l'étude LAURA mettent en évidence une amélioration significative de la SSP chez les patients recevant l'osimertinib en consolidation, avec une réduction marquée du risque de récidive par rapport aux traitements standards. Les retours qualitatifs des professionnels de santé révèlent un accueil favorable à cette nouvelle option thérapeutique, perçue comme une avancée majeure pour une population de patients jusque-là insuffisamment adressée par les stratégies actuelles. Ces retours offrent une perspective précieuse sur les implications pratiques et cliniques du déploiement de l'osimertinib dans la prise en charge du CBNPC EGFR muté de stade III non résécable.

Conclusion – L'osimertinib émerge comme un standard potentiel pour les patients atteints de CBNPC EGFR muté de stade III non résécable après CRT. Toutefois, sa mise en pratique nécessitera une gestion personnalisée des toxicités et une évaluation continue de son efficacité dans des populations diversifiées. Ce travail met en lumière l'importance des retours terrain pour intégrer les innovations thérapeutiques dans la réalité clinique, tout en ouvrant la voie à des recherches complémentaires sur la durée optimale de traitement et les profils de tolérance.

Mots-clés : CBNPC, mutation EGFR, stade III non résécable, osimertinib, consolidation post-CRT, étude LAURA, SSP, retours professionnels de santé, analyse qualitative

New therapeutic perspectives in EGFR-mutated stage III unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

ABSTRACT

Introduction – Unresectable stage III NSCLC presents a significant therapeutic challenge, particularly in its EGFR-mutated form. Current options, combining CRT and immunotherapy, remain limited for this specific population. The LAURA study introduces osimertinib, a TKI, as a consolidation therapy, offering new perspectives in this field.

Subject and methods – This thesis is based on an analysis of data from the LAURA study, combined with qualitative feedback from healthcare professionals. The objective was to evaluate the clinical relevance and practical implications of using osimertinib. A two-part methodological approach was adopted: a literature review of clinical trials and an analysis of field feedback to explore practitioners' perceptions of the treatment and challenges associated with its implementation.

Results – The LAURA study data highlights a significant improvement in PFS for patients receiving osimertinib as consolidation therapy, with a marked reduction in recurrence risk compared to standard treatments. Qualitative feedback from healthcare professionals reveals a positive reception of this new therapeutic option, perceived as a major advancement for patient population previously underserved by existing strategies. These insights provide valuable perspectives on the practical and clinical implications of deploying osimertinib in the management of EGFR-mutated, unresectable stage III NSCLC.

Conclusion – Osimertinib emerges as a potential standard of care for patients with EGFR-mutated unresectable stage III NSCLC after CRT. However, its implementation will require personalized management of toxicities and ongoing evaluation of its efficacy in diverse populations. This work underscores the importance of field feedback in integrating therapeutic innovations into clinical practice while paving the way for further research on optimal treatment duration and tolerance profiles.

Keywords : Unresectable stage III NSCLC, EGFR mutation, osimertinib, consolidation therapy, LAURA study, PFS, targeted therapy, healthcare professional's feedback