



Gaston

le poumon

Une histoire de biomarqueurs !

Valérie Montagny, patiente depuis 2018.

Depuis les années 2010, le paysage thérapeutique du cancer du poumon a été profondément transformé par les avancées dans la compréhension de la biologie moléculaire et la mise en place des tests de biomarqueurs. Alors qu'il y a quinze ans seulement quelques mutations génétiques étaient détectées et considérées comme pertinentes, **EGFR**, **ALK**, l'éventail des biomarqueurs et des thérapies ciblées s'est considérablement élargi, offrant de nouvelles perspectives et une réelle amélioration du pronostic pour de nombreux patients.

Les débuts : un panel limité de biomarqueurs, l'expansion du paysage moléculaire

Avec les progrès de la recherche, de nouvelles aberrations génétiques ont été identifiées comme des cibles thérapeutiques pertinentes. Depuis, la **FDA** a approuvé des traitements ciblés innovants pour plusieurs altérations, notamment : **ROSI**, **BRAF mutation V600E**, **MET**, **RET**, **KRAS G12C**, **NTRK** et bien d'autres découverts à tout moment. Parallèlement, les traitements pour les patients présentant des mutations **EGFR** et **ALK** ont été perfectionnés avec de nouvelles générations d'inhibiteurs, plus efficaces et mieux tolérés.

Essais cliniques et biomarqueurs émergents

À côté des thérapies déjà approuvées, un nombre grandissant d'essais cliniques explore l'efficacité de nouveaux traitements pour des mutations émergentes ou très rares. Ces essais

ouvrent la voie à une médecine de plus en plus personnalisée, où le profil génétique tumoral oriente le choix du traitement.

Impact clinique et perspectives

La diversification et la sophistication des tests de biomarqueurs ont permis d'adapter la stratégie thérapeutique à chaque patient. Aujourd'hui, il est standard de procéder à une analyse moléculaire étendue avant de débiter une prise en charge. Cette évolution marque une ère nouvelle où la précision et l'innovation sont au service de la qualité de vie et de l'espérance des personnes touchées par un cancer du poumon. En une décennie, les progrès accomplis grâce aux tests de biomarqueurs ont radicalement changé le visage du cancer du poumon.

Un si bel espoir pour les patients !

Pour les patient(es), cette révolution se traduit par plus d'options, plus d'espoir, et une prise en charge toujours plus individualisée. Nous allons découvrir dans ce fascicule les secrets des biomarqueurs, nous tenterons de répondre simplement à vos interrogations de patients et aidants après un diagnostic récent ou de plusieurs mois ou années car il n'est jamais trop tard pour prendre sa maladie en main. Le cancer du poumon a changé, il touche aujourd'hui trop de jeunes personnes et doit être diagnostiqué encore plus précocement et avec davantage de précision. Donnons-nous les chances de vivre encore et encore grâce à ces méthodes innovantes.

ÉDITO DU MÉDECIN

*Professeur Paul Hofman, directeur de l'IHU RespirERA
spécialisé en anatomie et cytologie pathologiques.*

Les progrès thérapeutiques des cancers du poumon permettent dès à présent d'envisager une amélioration considérable de la survie des patients, même au stade métastatique, selon le profil moléculaire de la tumeur, ainsi qu'un meilleur confort de vie, comparativement à la chimiothérapie seule. En effet, certaines anomalies moléculaires détectables dans les cellules tumorales sont accessibles à des thérapeutiques ciblées.

Ces anomalies moléculaires identifiées sont de plus en plus nombreuses, et leur mise en évidence se complexifie, nécessitant des analyses optimisées grâce à des techniques de séquençage de nouvelle génération ou « NGS ». Ce NGS peut être réalisé à la fois sur le tissu tumoral, les examens cytologiques mais aussi sur les fluides, comme le sang, les épanchements pleuraux ou le liquide céphalo-rachidien. Ainsi, ces analyses par NGS permettent d'avoir le « portrait moléculaire » de la tumeur sur plusieurs dizaines à plusieurs centaines de gènes en un seul temps.

Ces techniques deviennent de plus en plus rapides et de moins en moins coûteuses, mais nécessitent une expertise du laboratoire et des contrôles de qualité par des structures accréditées. Associées à ces thérapies ciblées sur des mutations (présentes sur les gènes de l'EGFR, de BRAF, de KRAS, de MET, et de HER2) ou des fusions (présentes sur les gènes ALK, ROS1, RET, NTRK), d'autres alternatives thérapeutiques font appel à de l'immunothérapie grâce à des anti-PDL1 ou des anti-PD1, et plus récemment apparaissent de nouvelles thérapeutiques utilisant des « ADC » (anticorps conjugués à des toxiques) qui reconnaissent

pour la plupart des protéines exprimées à la surface des cellules tumorales et ainsi détectables par immunohistochimie. Les biomarqueurs sont donc indispensables à identifier en oncologie thoracique, non seulement dans les stades avancés ou métastatiques mais aussi dans les stades plus précoces bénéficiant d'une intervention chirurgicale. En effet certains biomarqueurs (EGFR, ALK, PD-L1) permettent de choisir entre une immunothérapie, une immuno-chimiothérapie ou une thérapie ciblée, cette dernière étant administrée après l'intervention chirurgicale pour prévenir les récives tumorales.

Les biopsies liquides sanguines doivent dans le futur permettre de mieux détecter précocement une récive post opératoire et de mieux adapter une stratégie thérapeutique. Ainsi, grâce aux biomarqueurs, les traitements sont adaptés, moins toxiques, plus efficaces et la prise en charge des patients est optimisée. Nul doute que de nouveaux biomarqueurs à venir permettront encore plus une amélioration des traitements des cancers pulmonaires.

Introduction

Les dernières **avancées de la médecine** ont permis d'affiner le diagnostic des cancers, et du cancer du poumon en particulier, et l'émergence d'une médecine de précision avec des thérapies ciblées. Ces dernières s'attaquent spécifiquement aux cellules tumorales en épargnant les cellules saines, (ce qui induit moins d'effets secondaires) contrairement aux chimiothérapies, tout en faisant preuve d'une meilleure efficacité.

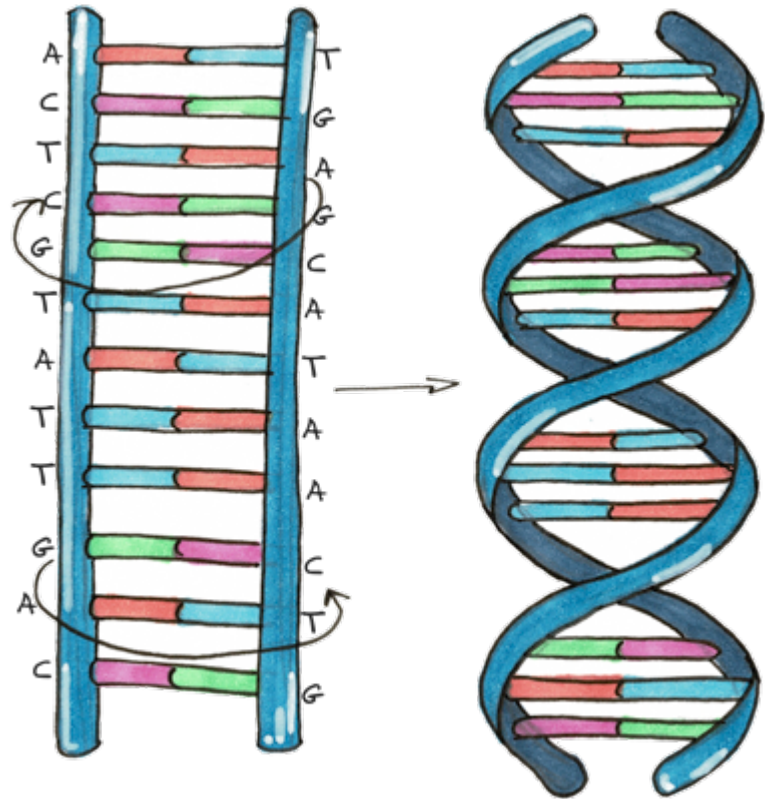


Comprendre les mutations

LE GENOME

Le matériel génétique de l'homme (son génome) est emmagasiné dans son ADN. La molécule d'ADN est constituée par **2 chaînes linéaires** de molécules assemblées en une double hélice semblable à un escalier en colimaçon.. Chacune de ces chaînes est une suite ininterrompue de bases (ou nucléotides), symbolisées par leurs initiales (A,C,G, et T pour Adénine, Cytosine, Guanine et Thymine) et appairées toujours de la même façon : A avec T et G avec C, ces paires formant les marches de l'escalier.

Un gène est un morceau de cet ADN. La suite de nucléotides qui le constitue correspond à une information génétique spécifique qui code pour une protéine unique. Aujourd'hui, on a identifié plus de 25000 gènes (ce qui ne représenterait que 2% de notre génome) et 30000 protéines différentes.



LES ALTERATIONS ONCOGENIQUES DANS LE CANCER DU POUMON

Tout au long de la vie, les cellules se divisent pour se reproduire à l'identique et remplacer les cellules qui meurent. Chaque fois que la cellule se divise, elle doit reproduire les 3 milliards de nucléotides A, C, G, T. Mais les cellules peuvent faire des erreurs en recopiant la chaîne d'ADN.

C'est ainsi qu'il peut y avoir :

MUTATION

C'est le remplacement d'un nucléotide par un autre.
Ex : AT GGC devient AA GGC.

DELETION - INSERTION

C'est la suppression d'un ou plusieurs nucléotides.
EGFR EXON 19 favorisant la prolifération cellulaire et EGRF EXON 20 -HER2

FUSION

Impliquant des gènes comme ALK, ROS1, RET, NTRK. Elle peut être associée à d'autres mutations comme TP53 ou EGFR, et constitue parfois un mécanisme de résistance.

TRANSLOCATION

Ex : Fusion anormale d'un segment du gène ALK avec le gène EML4 qui s'est retourné sur lui-même, formant un gène de fusion EML4-ALK.



Ces différentes altérations touchent le fonctionnement ou l'expression des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, en incitant la cellule à fabriquer une trop grande quantité de protéines, ou des protéines anormales ou encore une quantité insuffisante de protéines :

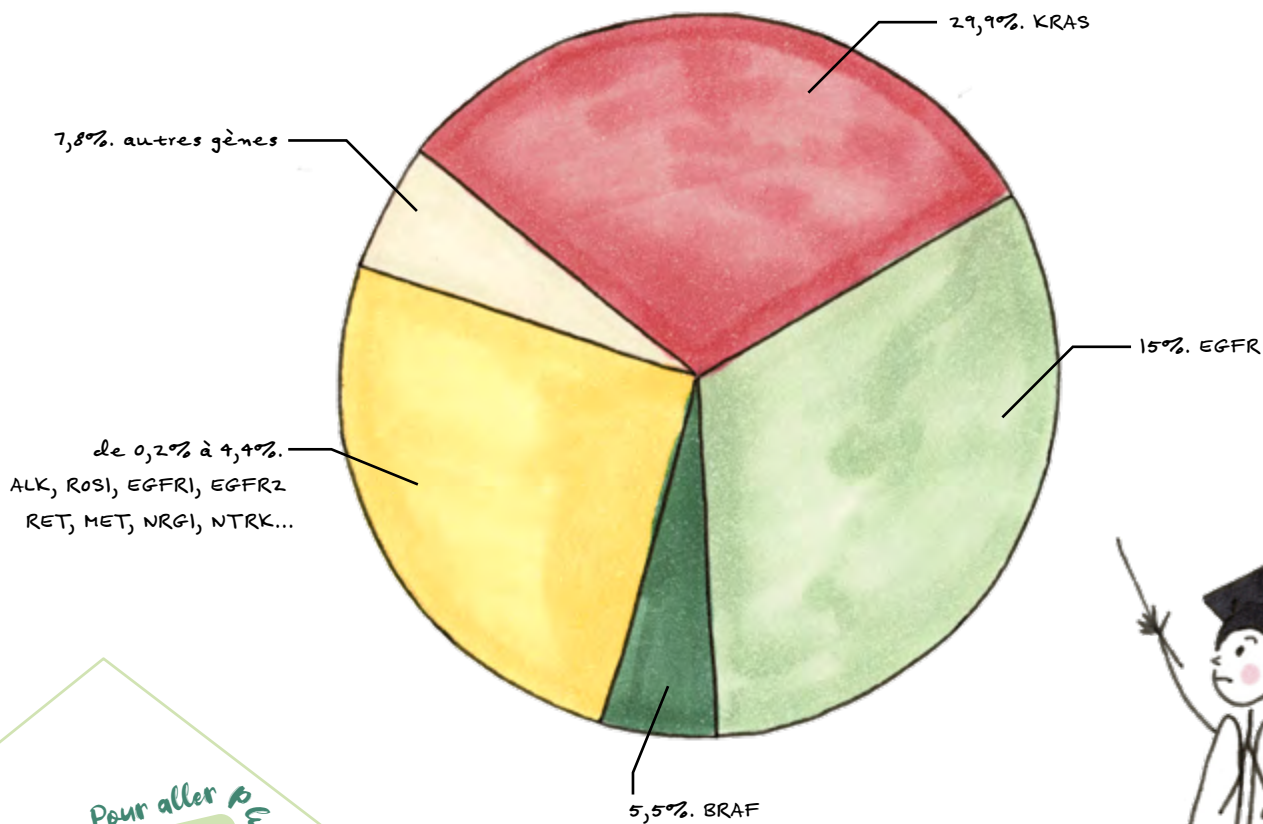
- Les Proto-oncogènes sont des **gènes normaux**, présents dans chaque cellule, qui codent pour des protéines impliquées dans la croissance et la division cellulaire. Ils **stimulent la prolifération cellulaire** de façon contrôlée.
- Les oncogènes qui sont des **gènes dérivés** de proto-oncogène ayant subi une altération conduisant à une activité de croissance excessive à l'origine du cancer.
- Les gènes supresseurs de tumeurs qui sont des gènes normaux qui inhibent la prolifération, ou favorise la mort cellulaire programmée (encore appelée apoptose) Ils contribuent à nous protéger contre le cancer. Ils empêchent les cellules de se diviser trop rapidement. Mais lorsque ces gènes subissent une altération, ils deviennent inactifs. Cela incite les cellules à **croître de façon désordonnée**, ce qui peut engendrer un cancer.
- Les gènes de réparation de l'ADN corrigent les erreurs qui peuvent se produire dans d'autres gènes lorsque l'ADN est copié. Quand les gènes de réparation de l'ADN subissent une mutation, ils ne peuvent plus réparer les erreurs dans les oncogènes et les gènes supresseurs de tumeur, et cela peut mener au cancer.

La recherche de ces altérations et de ces protéines anormales (biomarqueurs) est l'un des pilier de la médecine de précision qui, contrairement à la chimiothérapie conventionnelle, ne repose pas seulement sur le type de tumeur (à petites cellules ou non à petites cellules), mais également sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur. Dans un cancer, plusieurs anomalies génétiques peuvent se cumuler. Mais parfois, une mutation précise, dans un gène comme EGFR, HER2, BRAF, ALK devient le principal moteur du cancer. La cellule tumorale devient alors « addicte » à cette voie pour continuer à survivre. (On parle d'addiction oncologique).



LES BIOMARQUEURS QUE L'ON RECHERCHE

À mesure que les chercheurs découvrent de nouveaux biomarqueurs du cancer du poumon, on développe de nouveaux médicaments ciblés et de nouvelles immunothérapies.



Pour aller plus loin...



Les techniques d'analyses moléculaires

Il existe deux types principaux de cancer du poumon :

- Les cancers bronchiques à petites cellules, dont la prise en charge associe la chimiothérapie à la radiothérapie ou l'immunothérapie, mais n'implique pas de thérapies ciblées.
- Les cancers bronchiques NON à petites cellules (CBNPC), qui représentent 80 à 90 % des cas. C'est dans cette catégorie que l'on retrouve les altérations moléculaires dont l'identification permet l'accès aux thérapies ciblées.

Ici, on distingue trois principaux sous-types suivant l'endroit dans le poumon, le type et l'apparence des cellules au microscope :

LES ADÉNOCARCINOMES

qui se développent dans les cellules épithéliales glandulaires (qui sécrètent du mucus ou autres liquides). C'est le type le plus courant de cancer du poumon chez les personnes qui n'ont jamais fumé de tabac.

LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES

qui se produisent dans les cellules qui tapissent les voies respiratoires. Ils sont plus fortement associés au tabagisme que les autres CBNPC.

LES CARCINOMES

à grandes cellules peuvent se retrouver n'importe où dans le poumon.

Les biopsies

L'analyse moléculaire du matériel génétique (ADN ou ARN) nécessite tout d'abord une biopsie, c'est-à-dire une intervention durant laquelle un échantillon de tissu est prélevé, afin de demander un dépistage des biomarqueurs. D'autres fois, les médecins utilisent une analyse sanguine appelée « biopsie liquide ».

Il existe plusieurs types de biopsie dite « solide ».

Les interventions suivantes sont des types de biopsie à l'aiguille :

- Lors d'une biopsie à l'aiguille fine (BAF), on utilise une aiguille très fine et une seringue pour prélever une petite quantité de cellules, de tissu ou de liquide dans le poumon.
- Lors d'une biopsie par forage, on utilise une aiguille creuse pour prélever du tissu.
- Lors d'une ponction de la moelle osseuse, on utilise une aiguille pour prélever une petite quantité de moelle osseuse dans l'os de la hanche.
- Lors d'une ponction lombaire, on utilise une aiguille pour prélever du liquide céphalorachidien dans la colonne vertébrale.

La biopsie endoscopique est une biopsie pratiquée au cours d'une bronchoscopie, une intervention pendant laquelle le médecin utilise un instrument mince semblable à un tube au bout duquel est fixée une source lumineuse (un endoscope) pour observer l'intérieur de certaines cavités du corps. Ce dernier peut aussi prélever un échantillon de tissu en profondeur dans les bronches et les poumons afin qu'il soit examiné.



Il est aussi possible d'effectuer un dépistage des biomarqueurs sur les tissus prélevés lors d'une chirurgie.

- Lors d'une résection tumorale, on enlève l'entièreté de la tumeur ou du tissu anormal ainsi qu'une marge de tissu tout autour.
- Lors d'une biopsie tissulaire, on enlève un petit échantillon de la tumeur ou du tissu anormal.
- Lors d'un curage ganglionnaire, on enlève une région de ganglions lymphatiques.



Les méthodes d'analyses

1. EXAMEN HISTOLOGIQUE (MICROSCOPIE CLASSIQUE)

L'examen histologique est l'analyse de base réalisée après avoir prélevé un échantillon de tissu tumoral. L'échantillon est coloré à l'aide de colorants spéciaux et observé au microscope pour identifier la présence de cellules anormales.

Utilité : Cette analyse permet de confirmer la présence de cellules cancéreuses, d'étudier leur apparence, et de poser un diagnostic de type de cancer (par exemple carcinome épidermoïde, adénocarcinome, etc.)

2. IMMUNOHISTOCHIMIE (IHC)

Le test IHC (pour immunohistochimie) permet de visualiser et de localiser directement la protéine anormale dans les cellules tumorales par microscopie. Cette technique est simple, rapide et peu coûteuse. Elle repose sur l'utilisation d'anticorps qui se lient à des protéines ou à des marqueurs moléculaires particuliers présents sur les cellules cancéreuses.

Utilité : L'IHC est utilisée pour classer le type de cancer en fonction des protéines spécifiques exprimées par les cellules (par exemple, identifier un carcinome pulmonaire épidermoïde vs. un adénocarcinome).



3. FISH (FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION)

La FISH permet d'identifier et de compter les cellules cancéreuses porteuses de l'anomalie moléculaire par observation au microscope.

Utilité : La FISH est particulièrement utile pour détecter des translocations de gènes (comme ALK, ROS1) et pour observer des amplifications géniques (comme MET ou HER2).

4. ANALYSE GÉNÉTIQUE ET MOLÉCULAIRE

SÉQUENÇAGE DE L'ADN (NEXT-GENERATION SEQUENCING, NGS)

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) est une méthode avancée qui permet d'analyser simultanément plusieurs dizaines à centaines de gènes.

Utilité : Le NGS permet de découvrir des mutations rares ou multiples et de choisir des thérapies ciblées adaptées. Par exemple, les inhibiteurs de l'EGFR ou les thérapies ciblées contre ALK, ROS1, ou RET.

PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION)

La PCR est une méthode plus ancienne mais toujours utilisée pour détecter des mutations génétiques spécifiques ou des réarrangements de gènes.

Utilité : La PCR est souvent utilisée pour rechercher des mutations spécifiques et est plus rapide et plus ciblée que le séquençage de nouvelle génération.

5. ANALYSE DES ARN

L'analyse des ARN permet d'étudier les gènes exprimés dans la tumeur, ce qui peut aussi fournir des informations sur l'activité biologique de la tumeur et la présence de certaines altérations.

Utilité : L'analyse de l'ARN est utilisée pour détecter des réarrangements de gènes qui peuvent ne pas être visibles avec d'autres techniques (par exemple, les fusions RET, NTRK, etc.).

6. BIOPSIE LIQUIDE

La biopsie liquide est une alternative non invasive à la biopsie tissulaire traditionnelle. Elle consiste à analyser l'ADN tumoral circulant (ADNct) dans le sang ou d'autres fluides corporels, ce qui permet de détecter des mutations et des réarrangements génétiques.

Utilité : La biopsie liquide est utilisée pour détecter des mutations sans avoir besoin de prélever un échantillon de tissu tumoral. Elle est également utile pour surveiller la progression de la maladie ou les mutations de résistance.



7. ANALYSE DES MARQUEURS TUMORAUX

Certaines biopsies peuvent être analysées pour rechercher des marqueurs tumoraux spécifiques qui permettent de guider le traitement. Ces marqueurs sont souvent des protéines ou des molécules exprimées par les cellules cancéreuses.

Exemples de marqueurs :

PD-L1 : Exprimé par certaines tumeurs, il peut prédire la réponse aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1 (immunothérapie).







L'analyse des biopsies est une étape cruciale dans le diagnostic et le traitement du cancer du poumon. En combinant des techniques classiques comme l'examen histologique avec des méthodes plus avancées telles que l'immunohistochimie, la génétique moléculaire et la biopsie liquide, les médecins peuvent établir un diagnostic précis et définir un plan de traitement pour chaque patient. Ces analyses permettent également de suivre l'évolution de la maladie et de détecter les mutations de résistance au traitement, offrant ainsi une gestion plus ciblée du cancer du poumon. Ces mutations et translocations ne sont présentes que dans les cellules du cancer des personnes malades. Elles ne sont pas transmissibles aux enfants de cette personne. Ce n'est pas une maladie génétique.

Conclusion

La Biologie moléculaire a révolutionné le traitement du cancer en permettant le développement de tests diagnostiques et de thérapies ciblées pour une médecine de précision.

Elle s'affine pour apporter toujours plus de précisions, grâce à la recherche constante de nouveaux biomarqueurs, afin de développer des nouveaux traitements et de comprendre les résistances aux thérapies ciblées. On peut espérer qu'elle permettra, sinon de guérir le cancer du poumon, tout au moins de le transformer dans une prochaine étape en une maladie chronique.

Nous pouvons en attendre aussi une accélération dans le diagnostic pour que les traitements innovants puissent être initiés dans de meilleurs délais. C'est sans doute ce que permettra dans un avenir plus ou moins proche la biopsie liquide. Mais il existe aujourd'hui une grande disparité de pratiques d'un laboratoire d'anatomopathologie à l'autre, et il est à souhaiter une meilleure équité dans l'accès au testing moléculaire.



Crédits

Contributeurs au livret sur les biomarqueurs.

Ce livret est le fruit d'une collaboration précieuse entre professionnels de santé et patientes engagées, réunis autour d'un objectif commun : rendre accessible et compréhensible le rôle des biomarqueurs en oncologie.

Professionnel de santé

Professeur Paul Hofman, spécialiste en pathologie moléculaire

Patientes engagées

Sophie Seror • Marie Morillon • Valérie Montagny • Véronique Lefebvre †

Nous souhaitons rendre un hommage particulier à Véronique Lefebvre, disparue pendant la rédaction de ce livret. Sa contribution éclairée et son regard de patiente ont enrichi ce travail d'une valeur scientifique et humaine inestimable. Ce livret lui est dédié, en reconnaissance de son engagement et de son courage.

Partenaires techniques

Conception graphique

Agence Buchet Création



Illustration

Jeanne Perrenot

Jeanne Perrenot

Décoration & Illustration

GO! GO! GO!
LA RECHERCHE

Chercheurs et soignants,
les membres de l'association ALK ROS1
cancers du poumon à mutations de gènes vous disent

Merci !

Lilly A MEDICINE COMPANY

ALK+
CANCER
POUMON
FRANCE **ROS1**

Avec le soutien institutionnel des laboratoires LILLY
N° ISBN : 978-2-488810-00-5

Alkros | france.com