



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵓⴻⵍⵓⵎⴰⵏⴰⵢⴰ ⵏ ⵏⵓⵎⴰⵏⴰⵢⴰ ⵏ ⵏⵓⵎⴰⵏⴰⵢⴰ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 208/17

LE CANCER BRONCHIQUE MÉTASTATIQUE CHEZ LE SUJET ÂGÉ: Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (À propos de 50 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/10/2017

PAR

M. OUDANANE FAICAL

Né le 24 Novembre 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer bronchique - Métastase - Sujet âgé

JURY

M. HACHIMI MOULAY AHMED..... Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	PRÉSIDENT
M. FETOHI MOHAMED..... Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	RAPPORTEUR
M. OUARSSANI AZIZ Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie	} JUGES
Mme. EI BOUKHRISSI FATIMA..... Professeur agrégé de Biochimie	
M. ZINEBI ALI..... Professeur agrégé de Médecine interne	
M. BAZINE AZIZ Professeur assistant d'Oncologie Médicale	MEMBRE ASSOCIE

PLAN

ABREVIATIONS :	5
PARTIE THEORIQUE :	8
I. INTRODUCTION	9
II. LE SUJET AGE :	10
A. Le vieillissement	10
1. Définition :	10
2. Conséquences du vieillissement :	10
3. Comorbidités et polymédication	11
4. Pharmacologie chez le sujet âgé	11
B. Evaluation gériatrique standardisée (EGS)	13
1. Intérêt de l'EGS	13
2. Paramètres et outils d'évaluation	13
3. Evaluation gériatrique en Oncologie	14
III. LE CANCER DU POUMON METASTATIQUE	17
A. Définition	17
B. Epidémiologie	17
1. Epidémiologie descriptive	17
2. Facteurs de risque	19
C. ONCOGENESE:	21
D. HISTOLOGIE :	23
1. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules :	23
2. Le carcinome bronchique à petites cellules	27
3. Autres tumeurs	28
E. Diagnostic :	29
1. Clinique :	29
2. Imagerie thoracique :	33
3. Diagnostic histologique des cancers pulmonaires	37
4. Marqueurs tumoraux	42
F. Bilan d'extension :	44
1. Cancer bronchique non à petites cellules	44
2. Cancer bronchique à petites cellules	47
G. Classification :	47

1. Cancer bronchique non à petites cellules	47
2. Cancer bronchique à petites cellules :	47
H. Stratégies Thérapeutiques :	48
1. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	48
2. Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :	50
PARTIE PRATIQUE :	52
I. Objectifs de l'étude :	53
II. Patients et méthodes :	53
1. Type d'étude :	53
2. Durée et lieu de l'étude :	53
3. Sélections des patients :	53
a) Critères d'inclusion :	53
b) Critères d'exclusion :	54
4. Méthode de recueil des données :	54
5. Saisie et analyse des données :	55
6. Considérations éthiques :	55
III. Résultats :	56
A. Données générales :	56
B. Aspects épidémiologiques :	57
1. Fréquence.....	57
2. L'Age :	57
3. Le sexe :	59
4. Les facteurs de risque :	59
C. Aspects cliniques :	63
1. Les signes d'appel	63
2. Les signes physiques :	64
3. Performance status au diagnostic :	65
D. Aspects histologies :	66
1. Moyens diagnostics :	66
2. Type histologique :	68
3. Immunohistochimie :	69
4. Biologie moléculaire :	70

E. Evaluation onco-gériatrique :	70
F. Aspects thérapeutiques :	71
1. Carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) :	71
2. Carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) :	75
G. Survie :	77
IV. DISCUSSION :	78
A. Les Aspects épidémiologiques :	78
1. Fréquence.....	78
2. Age :	79
3. Le sexe :	80
4. Facteurs de risques :	80
a) Tabagisme.....	80
b) Facteurs professionnels :	82
c) Pathologies respiratoires :	82
B. Aspects cliniques :	83
1. Signes respiratoires :	83
2. Signes en rapport avec l'extension métastatique :	84
3. Indice de performance :	85
C. Aspects histologiques :	86
1. Moyens diagnostiques :	86
2. Types histologiques :	87
D. Aspects thérapeutiques :	88
1. Généralités.....	88
2. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC):.....	89
3. Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :	92
E. Survie :	93
F. Les Limites et Contraintes de notre Etude :	93
CONCLUSION :	94
RESUME :	96
ANNEXE :	102
BIBLIOGRAPHIE :	114

ABREVIATIONS

ACE :	Antigène carcino-embryonnaire
ADH :	Antidiuretic hormone
ADK :	Adénocarcinome
AJCC :	American Joint Committee on Cancer
ALK :	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO :	American Society of Clinical Oncology
BB :	Biopsie bronchique
BP :	Biopsie pleurale
BPCO:	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
BSC :	Best Supportive Care = Meilleurs soins de support
BTP :	Biopsie transparietale
CBNPC :	Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules
CBP :	Cancers Bronchique primitif
CE:	Carcinome Epidermoïde
CGC:	Carcinome à grandes cellules
CK :	Cytokeratine
CPC :	Cancers à Petites Cellules
CYFRA 21 :	Cytokeratin-21-Fragment
DHEA :	Déhydroépiandrostérone
EGFR :	Epidermal growth factor
EGFR-TKI :	Inhibiteur de Tyrosine Kinase ciblant l'EGFR
EGS _i :	Evaluation Gériatrique Standardisée
ELVIS :	Elderly Lung Vinorelbine Italian Study
ESMO :	European Society for Medical Oncology
EVSI :	Espérance de vie sans incapacité
FOG :	Filtre onco-gériatrique
GH :	Growth Hormon
HER2 :	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IASLC :	The International Association for the Study of Lung Cancer
IFCT :	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique
IGF : :	Insulin-like Growth Factor
IHC :	Immunohistochimie
Inca :	Institut National du cancer
KRAS :	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MD :	Mediastinoscopie
NSE :	Neuron specific enolase
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAH :	Hydrocarbure aromatique polycyclique

PS :	Score de Performance clinique
RCP :	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SEER :	Surveillance Epidemiology and End Results
SFCTCV :	Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
TDM :	Tomodensitométrie
TEP :	Tomographie par Emission de Positons
TKI:	Inhibiteur de Tyrosine--Kinase
TNM staging:	Tumor Nodes Metastasis staging
TTF1 :	Thyroid Transcription Factor--1
UCOG :	Unités de Coordination en OncoGériatrie
UICC :	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF :	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

PARTIE THEORIQUE

I. INTRODUCTION

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Selon les données des registres des cancers de la région du grand Casablanca et de Rabat CRC, le cancer du poumon est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme, il représente respectivement 22,1% et 19,8% de l'ensemble des cancers. L'incidence augmente régulièrement avec l'âge et passe chez l'homme de 4,2 à 154,6 pour 100 000 entre les tranches d'âges 35-39 ans et 75 ans et plus.

Longtemps, les soins de confort furent la référence en matière de prise en charge des sujets âgés devant le pronostic défavorable du cancer du poumon. Cependant, ces dernières années, il a été démontré qu'une prise en charge thérapeutique spécifique était réalisable et bénéfique chez ces patients quel que soit le stade diagnostique.

Au stade métastatique, l'étude ELVIS (Elderly Lung Vinorelbine Italian Study), en 2001, démontra pour la première fois une amélioration de la survie globale et de la qualité de vie chez les sujets de plus de 70 ans ayant reçu une monothérapie par vinorelbine en comparaison aux traitements symptomatiques seuls [1]. Plus récemment, en 2010, l'IFCT démontra la supériorité en survie globale d'une bithérapie par carboplatine et paclitaxel hebdomadaire par rapport à une monothérapie chez les sujets âgés [2,3].

L'objectif de notre travail est d'analyser les aspects épidémiologiques, histologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers bronchiques métastatiques chez le sujet âgé au sein du service d'oncologie de l'Hôpital militaire Molay Ismail De Meknès.

II. LE SUJET AGE : [5]

A. Le vieillissement

1. Définition :

Le vieillissement est l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge « mûr ». Il est la résultante de facteurs génétiques (vieillesse intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels l'organisme est soumis tout au long de sa vie. C'est un processus naturel et physiologique s'imposant à tous les êtres vivants qui doit être distingué des effets des maladies. Il induit une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme et en particulier une baisse de la faculté à s'adapter aux situations d'agression (stress, infection, traumatisme...). Le processus du vieillissement est très hétérogène au sein d'une population mais aussi au sein d'un même organisme.

L'âge auquel débute la vieillesse diffère selon les définitions : ainsi, l'OMS considère l'âge de 65 ans, mais, en France, les gériatres considèrent plutôt la population âgée de plus de 75 ans.

2. Conséquences du vieillissement :

Les conséquences du vieillissement sur les différentes fonctions physiologiques de l'organisme sont nombreuses et variées :

- Au niveau rénal : ralentissement fonctionnel entraînant une diminution de la perfusion sanguine du rein et de la filtration glomérulaire.
- Sur le système nerveux : altération des fonctions cognitives, intellectuelles et mnésiques : perturbations des rythmes biologiques et du sommeil.

- Sur le système respiratoire : diminution de la capacité respiratoire et de la diffusion de l'oxygène au sein de la barrière hémato-pulmonaire.
- Sur le métabolisme : insulino-résistance et baisse des sécrétions hormonales (GH, IGF 1, DHEA, hormones sexuelles).
- Sur le système cardio-vasculaire : hausse de la tension artérielle par vieillissement des fibres musculaires composant les vaisseaux.
- Sur les organes sensoriels : altération de la vue par presbytie ou cataracte, troubles de l'audition par presbyacousie, réduction du goût et de l'odorat et altération du toucher (élévation du seuil de la douleur au niveau cutané).

3. Comorbidités et polymédication

La comorbidité désigne la présence simultanée d'une autre pathologie que la maladie primaire.

Avec l'âge, on observe une augmentation du nombre de pathologies et les personnes âgées ont donc souvent plusieurs maladies chroniques associées interagissant avec leur état de santé, leur autonomie fonctionnelle et leur espérance de vie. Il en résulte une polymédication qui expose le sujet âgé aux effets indésirables des médicaments et aux interactions médicamenteuses.

4. Pharmacologie chez le sujet âgé

i. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses ne sont pas différentes chez le sujet âgé et le sujet jeune. Cependant, elles sont plus fréquentes en gériatrie du fait de l'augmentation des comorbidités dans la population âgée et donc de la polymédication.

Leurs mécanismes sont variés et associés (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) et leurs manifestations peuvent revêtir plusieurs aspects. Le plus souvent, elles restent potentielles et n'ont pas de manifestation clinique. Dans d'autres cas, elles peuvent cependant avoir des effets délétères et conduire à une inefficacité thérapeutique (association de bêtamimétique et de bêtabloquant) ou à des accidents graves dits « iatrogènes ».

ii. Pharmacocinétique

Les changements physiologiques intervenant chez le sujet âgé de plus de 65 ans sont à l'origine de modifications de la pharmacocinétique des médicaments.

Chez le sujet âgé ne présentant aucune pathologie particulière, ces variations peuvent concerner l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments. Parmi ces différentes étapes, celle qui est le plus modifiée par l'âge est l'excrétion rénale, conséquence de l'altération physiologique de la fonction rénale chez le sujet âgé. On observe donc une diminution de la clairance rénale qui concernera les médicaments métabolisés par voie rénale. Les variations des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament nécessitent donc son ajustement posologique afin d'éviter des phénomènes de toxicité ou au contraire une inefficacité thérapeutique. D'une manière générale, la posologie doit être réduite chez le sujet âgé du fait d'une diminution de nombreuses fonctions organiques.

B. Evaluation gériatrique standardisée (EGS)

1. Intérêt de l'EGS

L'approche gériatrique se caractérise par une prise en charge globale de la personne âgée reposant sur une "évaluation gérontologique multidimensionnelle standardisée". Elle consiste à dépister tous les éléments de fragilité de la personne âgée et à apprécier l'ensemble des aspects de son adaptation sur le plan physique, psychologique et socio- économique.

2. Paramètres et outils d'évaluation

L'évaluation globale de la personne âgée comporte, au cours d'une consultation gériatrique :

- la réalisation d'un examen clinique complet
- la collection des antécédents, des comorbidités et du traitement habituel
- l'évaluation de sa mobilité (test « Timed Up and Go », l'appui monopodal, test de Tinetti)
- l'évaluation nutritionnelle (Mini Nutritional Assessment, taux d'albumine et l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids} / (\text{taille})^2$))
- l'évaluation de l'état fonctionnel du patient ou autonomie (score ADL de Katz et le score IADL de Lawton).
- l'évaluation des fonctions cognitives (le Mini Mental State Examination de Folstein, le test de l'horloge, la Batterie Rapide d'Evaluation Frontale, l'épreuve des 5 mots de Dubois)
- l'évaluation de l'état thymique (Geriatric Depression Scale)
- une évaluation sociale (famille, entourage, revenus)

Elle fait appel à des outils scientifiques validés à l'échelle internationale

3. Evaluation gériatrique en Oncologie

i. Particularités

La notion d'évaluation gériatrique spécifique en oncologie est devenue de plus en plus importante depuis une quinzaine d'années du fait du poids démographique des personnes âgées dans la population générale et de l'augmentation des possibilités thérapeutiques en oncologie.

En effet, il existe une hétérogénéité au sein de la population âgée permettant à certains patients de bénéficier des traitements standards de la population plus jeune mais à d'autres de devoir bénéficier de thérapeutiques adaptées ou de soins de confort exclusifs. Comme vu au-dessus, la maladie cancéreuse et ses thérapeutiques sont un stress particulier pour l'organisme du sujet âgé capable de faire décompenser son équilibre.

La consultation onco-gériatrique a donc différents objectifs permettant de définir le meilleur choix thérapeutique pour le patient :

- Evaluer l'espérance de vie individuelle du patient
- Hiérarchiser l'importance pronostique des différentes pathologies dont souffre le patient, y compris le cancer
- Evaluer les réserves fonctionnelles du patient afin de prédire les toxicités des traitements
- Reconnaître et résoudre des pathologies ou des situations susceptibles d'altérer la qualité de vie du patient et de diminuer la tolérance au traitement.

ii. Algorithme décisionnel de Balducci et Extermann

Elle s'attache aussi, après évaluation gériatrique, à déterminer dans quel groupe le patient se situe et à quelle prise en charge il peut prétendre selon l'algorithme décisionnel de Balducci et Extermann (Figure 1).

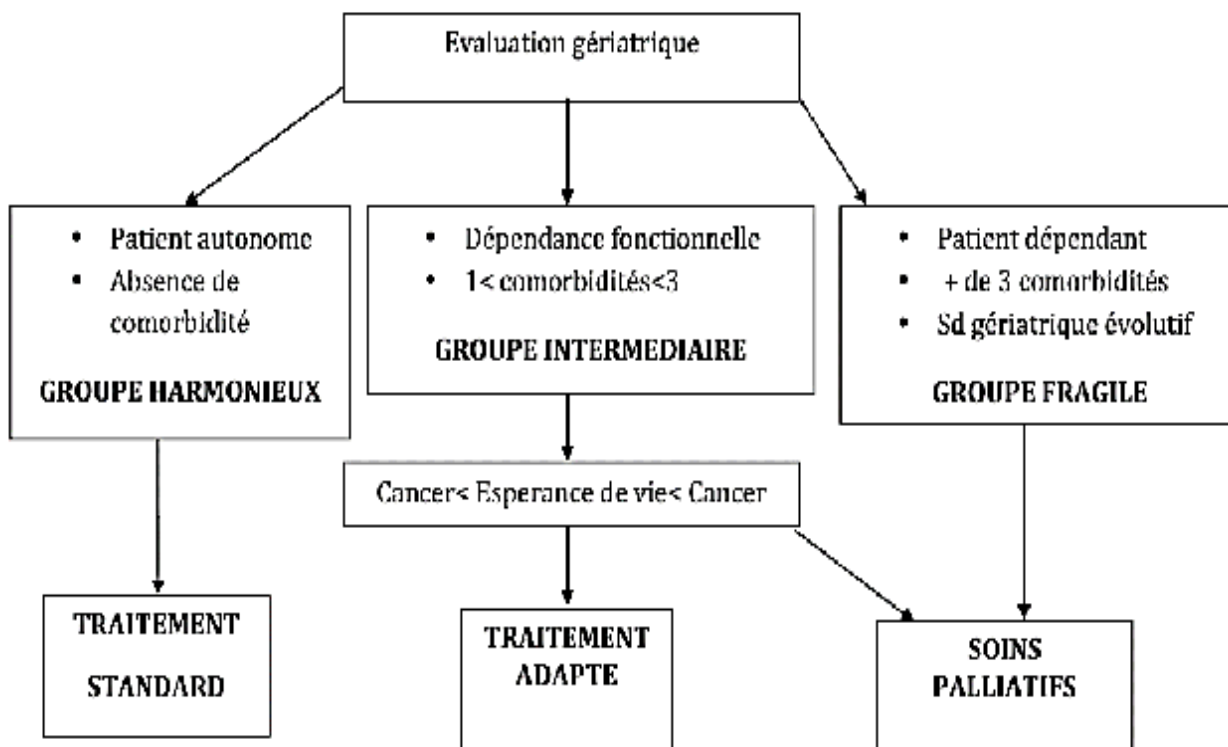


Figure 1 : Algorithme décisionnel de Balducci et Extermann

Ainsi, les patients appartenant au groupe 1 dit « harmonieux », parfaitement autonomes et sans comorbidité majeure, sont en situation de vieillissement réussi. Ces patients relèvent d'un traitement standard identique à la population plus jeune.

A l'inverse, les patients du groupe 3 dits « fragiles » sont des patients dépendants et/ou avec de nombreuses comorbidités, qui ne pourront supporter un traitement spécifique et pour lesquels il est souvent suggéré des soins de confort stricts.

Entre ces deux extrêmes, les patients du groupe 2 « intermédiaire » sont des patients pour lequel le choix thérapeutique est le plus compliqué. On sait que ces patients s'ils bénéficient d'un traitement spécifique devront bénéficier d'un traitement adapté afin de limiter les toxicités. Dans ce cas pour aider à la décision, il est proposé de prendre en considération l'espérance de vie spontanée de la personne âgée au regard du risque de décès induit par le cancer lui-même.

iii. Outils spécifiques

Du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence du cancer dans la population âgée, ainsi que de la reconnaissance du rôle important de la consultation d'oncogériatrie dans le choix de la prise en charge thérapeutique, les consultations spécialisées sont de plus en plus saturées dans ce contexte de déficit de personnel médical formé.

Il a donc été suggéré l'utilisation en RCP ou en consultation d'annonce de questionnaires tels que le filtre onco-gériatrique (FOG) ou l'échelle G8 afin d'effectuer un premier screening des patients devant bénéficier de cette consultation.

Ø Le FOG :(Annexe 1) permet d'évaluer 5 facteurs de risques (Autonomie, dénutrition, dépression, cognition et comorbidités) et conseille la réalisation d'une consultation onco-gériatrique systématique si 1 à 3 facteurs de risque sont retrouvés ou uniquement si un traitement est envisagé chez un patient avec 4 ou 5 facteurs de risque [7].

Ø L'échelle G8 :(Annexe 2) est un nouvel outil d'évaluation de l'état général de patients âgés validé dans le cadre de l'essai ONCODAGE [8] permettant de détecter de manière rapide si une évaluation gériatrique plus approfondie du patient est nécessaire avant la mise en place d'un traitement.

III. LE CANCER DU POUMON METASTATIQUE

A. Définition

La cancérogénèse bronchique évolue en plusieurs étapes avec des modifications génétiques et histologiques des cellules de la muqueuse bronchique précédant l'apparition d'un cancer invasif.

La grande majorité des cancers du poumon sont des carcinomes (99%) classés en deux types distincts : les carcinomes non à petites cellules (80%) et les carcinomes à petites cellules (20%). Les autres cancers du poumon sont des sarcomes, des tumeurs carcinoïdes et des tumeurs non classées de façon anecdotique [8].

B. Epidémiologie

1. Epidémiologie descriptive

a. Incidence et répartition géographique :

a.1. A l'échelle mondiale :

La nouvelle version de la base de données en ligne du centre international de recherche sur le cancer Globocan 2012 indique que le CBP est le cancer le plus fréquent dans le monde avec environ 1 825 000 nouveaux cas, soit 13% au total en termes d'incidence et la première cause de décès par cancer avec environ 1 600 000 de décès, soit 19,4% au total. Environ 60% des cas dans le monde se produisent dans les régions moins développées [10].

En Europe l'incidence du cancer bronchique est au troisième rang derrière le cancer colorectal et le cancer du sein et juste avant le cancer de la prostate, avec 391 000 cas soit 12,2 % du total des cancers. Il reste la première cause de mortalité par cancer avec un total de 342 000 décès, soit 19,9 % du total [11].

En France, l'incidence du CBP était estimée à 39495 cas en 2012, tous sexes confondus. Cette forme du cancer est au 4^{ème} rang juste après le cancer colorectal, ce qui représente 7,3% des cancers incidents en 2012 [12].

En Afrique : l'incidence du CBP était au 8^{ème} rang avec 30314 nouveaux cas, soit 3,58% du total des cancers en 2012 [10].

En Tunisie, l'incidence du cancer du poumon est de 21,9 %, avec une incidence standardisée de 30,2 cas sur 100 000 habitants [13].

a.2. A l'échelle nationale :

La base des données Globocan 2012 avait rapporté 3928 nouveaux cas de CBP au Maroc, c'est le 2^{ème} cancer en termes d'incidence tous sexes confondus après le cancer du sein, soit 11,21 % du total des cancers [10].

Le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) des années 2005_2007 (édition 2012) avait rapporté 1290 nouveaux cas de CBP, soit 12,3% du total des cancers (le premier rang chez le sexe masculin et 9^{ème} chez le sexe féminin) [14]. Le registre des cancers de Rabat (RCR) 2005 avait rapporté 87 nouveaux cas de CBP. C'est le cancer le plus fréquent chez le sexe masculin à Rabat avec une incidence 7 fois plus élevée que chez le sexe féminin (8^{ème} rang chez la femme) [15].

b. Répartition selon le sexe :

La prédominance masculine du cancer bronchique dans toutes les séries peut être expliquée par les habitudes tabagiques : l'âge précoce de début du tabagisme, la consommation excessive, les professions à risque... Malgré une stabilisation, voire une augmentation de l'incidence des cancers bronchiques en Europe comme aux États-Unis chez les femmes, la prédominance masculine reste classiquement notée dans le cancer bronchique [10].

c. Répartition selon l'âge :

L'âge médian de diagnostic du cancer bronchique varie selon les pays, le niveau des soins et les habitudes tabagiques des populations. Il se situe actuellement à 70 ans aux États-Unis et deux tiers des patients ont au moins 65 ans au moment du diagnostic [11]. L'incidence par âge en France montre qu'en 2012 le pic d'incidence était atteint chez les hommes de la classe d'âge 70-74 ans. Chez la femme, il existe un plateau de 50 à 80 ans sans véritable pic d'incidence [10].

2. Facteurs de risque [9]

a. Le tabac et le cannabis

Le principal facteur de risque du cancer du poumon est le tabac. Un homme fumeur a près de 10 fois plus de risque d'être atteint d'un cancer bronchique qu'une personne qui n'a jamais fumé. Ainsi, le tabagisme actif est responsable de 80% des cancers bronchiques. La durée du tabagisme et la quantité de tabac fumée sont des facteurs de risque indépendants. Ainsi, pour une même quantité de tabac fumée, celui qui aura la durée d'exposition la plus longue sera plus à risque de développer un cancer pulmonaire. L'âge précoce de début du tabagisme est aussi un facteur de risque. Le tabagisme passif entraîne lui aussi un risque plus élevé de développer un cancer pulmonaire. Ce sur-risque est proportionnel à la durée et à l'intensité de l'exposition.

Concernant le cannabis, son lien avec le cancer bronchique est difficile à établir puisque la collecte d'information sur les drogues illégales souffre de nombreux biais. Par ailleurs, beaucoup de fumeurs de cannabis consommant également du tabac, il est difficile de savoir quelle est l'implication exacte de l'une ou de l'autre de ces substances. Le cannabis est donc, pour le moment, seulement considéré comme un facteur de risque probable de cancers bronchiques. On sait cependant que le

cannabis contient plus de goudron que la cigarette, que sa fumée est inhalée plus profondément et plus longtemps et qu'elle contient beaucoup de substances cancérigènes présentes également dans le tabac.

b. Facteurs professionnels

L'exposition professionnelle à certaines substances joue un rôle dans la cancérogénèse. En effet, il a été prouvé que certains produits favorisent la survenue plus précoce de certains cancers ou encore augmentent leur fréquence d'apparition. Ces substances peuvent être de nature chimique, physique ou biologique tels que l'amiante, l'arsenic, le radon, la silice cristalline respirable (SCR), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (goudrons, PAHs), le chrome, le nickel... Ces expositions professionnelles renforcent les effets nocifs du tabac.

c. Autres

Les autres facteurs de risques du cancer bronchique :

- Les maladies pulmonaires sous-jacentes : BPCO, tuberculose, maladie infectieuse pulmonaire, silicose, béryllose.
- Les radiations ionisantes : notamment après radiothérapie thoracique dans le cas de la Maladie de Hodgkin [16] ou du cancer du sein [17].
- La pollution atmosphérique : d'origine automobile et industrielle, facteur mineur comparé au tabac [18 -19] mais important car des dizaines de millions de personnes y sont exposées.
- L'alimentation comme montré par Albans et al. [20] pour le bêta-carotène.
- Les facteurs génétiques.

Ils sont tous majorés par un tabagisme associé.

C. ONCOGENESE [21] :

La carcinogène évolue en plusieurs étapes impliquant une série de modifications chromosomiques et de mutations entraînant l'activation d'oncogènes et ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs aboutissant à l'acquisition des propriétés fondamentales de la cellule cancéreuse.

Dans le cancer bronchique, le processus « multi-étages » est suggéré par la présence de nombreuses mutations et le fait que l'exposition a un agent tel que le tabac ou l'amiante a souvent eu lieu plus de 20ans avant le diagnostic ; L'ordre dans lequel surviennent les altérations n'est pas complètement élucidés.

Dans certains cas, les cancers bronchiques sont dépendants d'une seule mutation d'un oncogène : on parle alors « d'addiction oncogénique ».

C'est le cas pour les cancers porteurs d'une mutation du récepteur de l'Epidermal growth factor (EGFR) ou d'un réarrangement d'ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).

Les mutations d'EGFR sont principalement détectées dans les adénocarcinomes:

- chez les non ou petits fumeurs
- chez les femmes
- chez les asiatiques

Elles sont prédictives de la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase d'EGFR (EGFR-TK1 : gefitinib et erlotinib), ce qui justifie leur recherche en routine dans les adénocarcinomes relevant d'une chimiothérapie.

Les réarrangement chromosomique (EML4-ALK) se retrouvent dans environ 3 à 7% des tumeurs du poumon. Elles sont plus fréquentes chez le sujet jeune, le fumeur léger (<de 10 paquets années) ou non-fumeur, dans les adénocarcinomes avec composante acineuse ou en présence de cellules en bague à chaton.

Sur le plan thérapeutique, la présence de fusions d'EML4-ALK est associée à une résistance aux inhibiteurs de l'EGFR tyrosine kinase mais autorise la prescription d'anti-ALK.

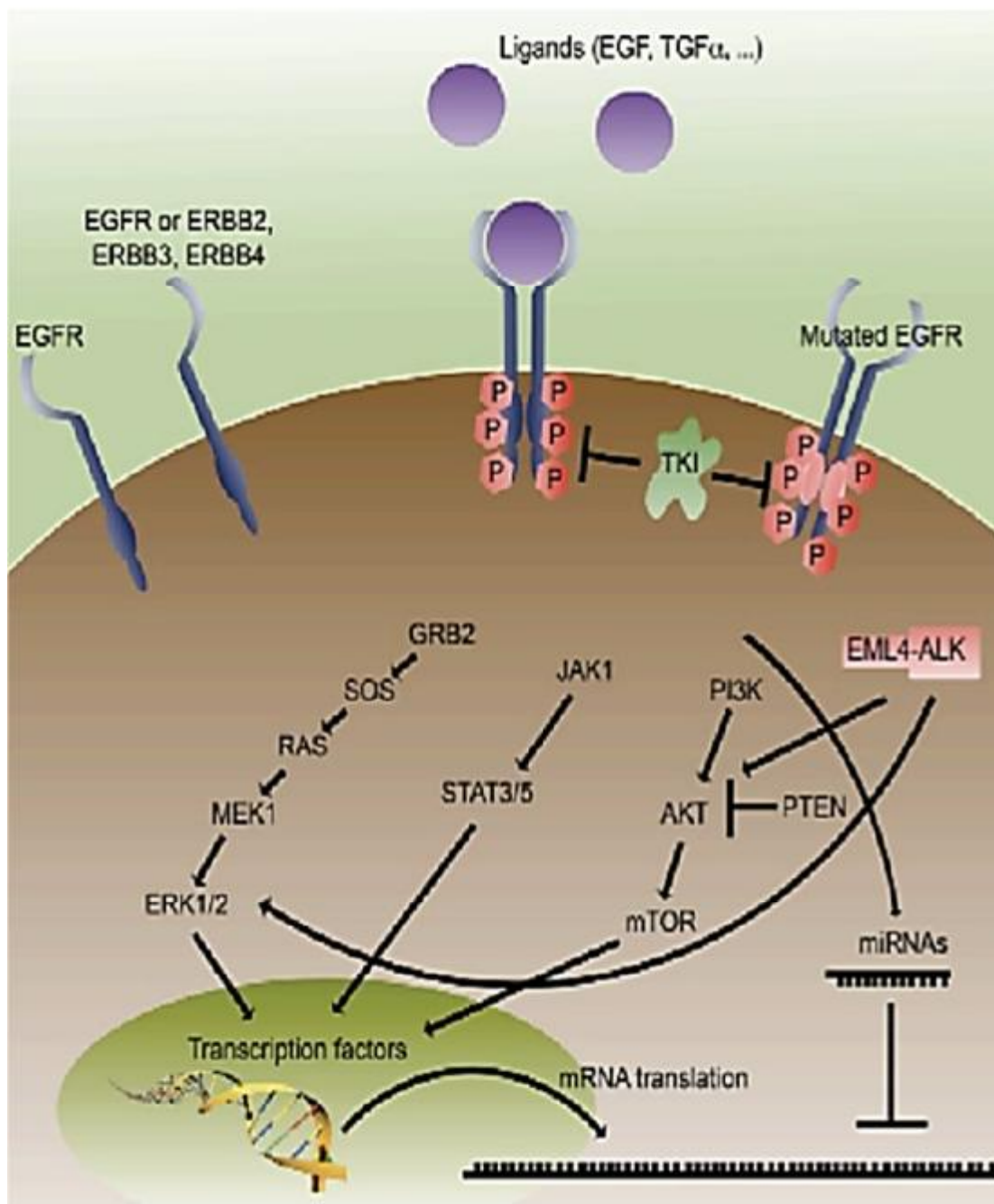


Figure 2 : Voies de signalisation cellulaire [21].

D. HISTOLOGIE :

Dans la classification OMS de 1999, on distingue 2 types histologiques de cancer bronchique : le cancer non à petites cellules et le cancer à petites cellules [21, 22].

1. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules :

Les cancers non à petites cellules regroupent le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome le carcinome bronchiolo-alvéolaire et le carcinome à grandes cellules.

a. Le carcinome épidermoïde

Il représente 20 à 30 % des cancers bronchiques en France, tous sexes confondus.

Il est lié au tabagisme. Il est plutôt de localisation proximale et souvent diagnostiqué par biopsie bronchique. Il s'agit d'une tumeur grise blanchâtre, friable avec une prolifération de cellules carcinomateuses ressemblant aux cellules malpighiennes normales avec des ponts intercellulaires de kératine. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes (Figure 3).

La chronologie des lésions préneoplasiques et néoplasiques est la suivante : lésions d'hyperplasie puis de métaplasie. Des lésions de dysplasie (légère, modérée à sévère) sont retrouvées au stade suivant. Ces lésions de dysplasie évoluent vers un carcinome in situ puis un carcinome invasif.

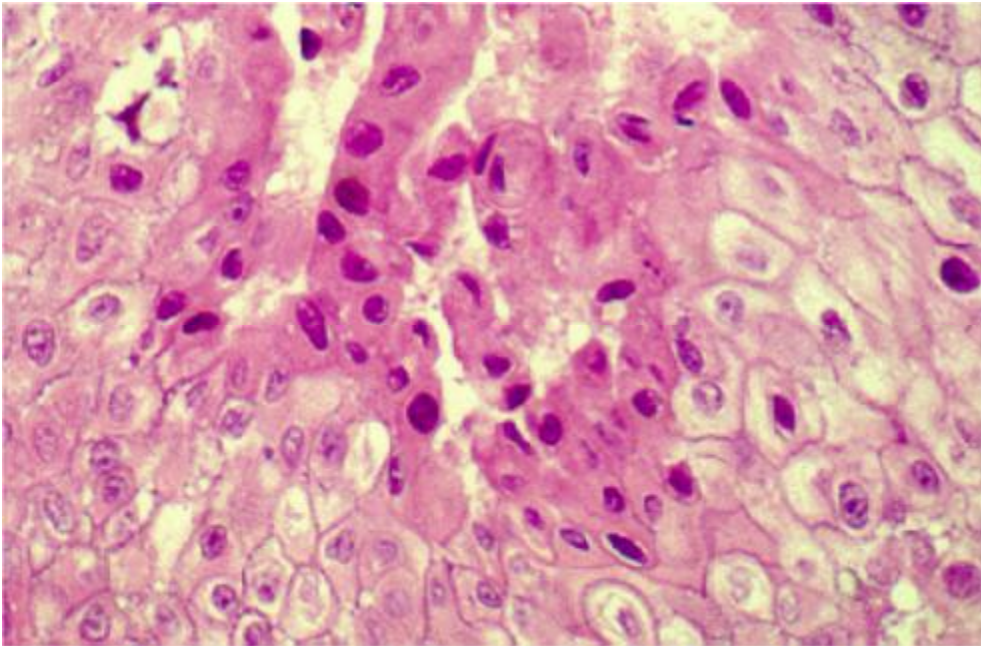


Figure 3 : Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde bronchique.

b. L'adénocarcinome

Il représente 30 à 40 % des cancers bronchiques en France. Il est de localisation périphérique. La méthode diagnostique la plus utilisée reste la ponction sous scanner. Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne à différenciation glandulaire. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes (Figure 4).

L'adénocarcinome peut-être de type acineux, papillaire ou mixte. La forme mixte représente 80 % des adénocarcinomes pulmonaires.

L'adénocarcinome est en augmentation, surtout aux Etats-Unis et il est le type histologique le plus fréquent dans les 2 sexes [23, 24, 25]. Chez les femmes et les non-fumeurs, l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent.

Plusieurs explications ont été formulées sur cette surreprésentation de l'adénocarcinome, comme l'augmentation de la consommation tabagique chez les femmes, l'augmentation des taux de nicotine et de nitrosamines contenues dans les cigarettes et l'usage accru des cigarettes à filtre mais aussi l'effet de l'alimentation, des expositions professionnelles et environnementales et certains facteurs individuels [24, 25].

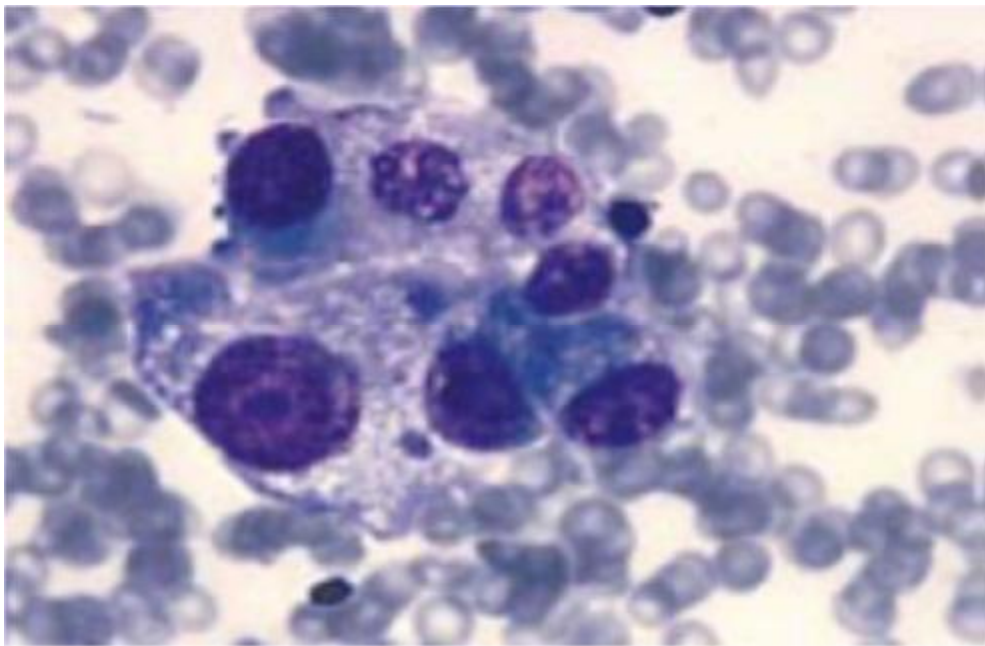


Figure 4 : Coupe histologique d'un adénocarcinome bronchique.

c. Le carcinome bronchiolo-alvéolaire

Il est représenté par une prolifération de cellules carcinomateuses le long des alvéoles sans invasion stromale, vasculaire ou pleurale, ni métastase ganglionnaire ou à distance.

d. Le carcinome à grandes cellules

Il représente 10 à 20 % des cancers bronchiques. Il s'agit d'une tumeur épithéliale indifférenciée dépourvue de composante épidermoïde ou glandulaire. Les cellules sont de grande taille avec de la nécrose. (Figure 5)

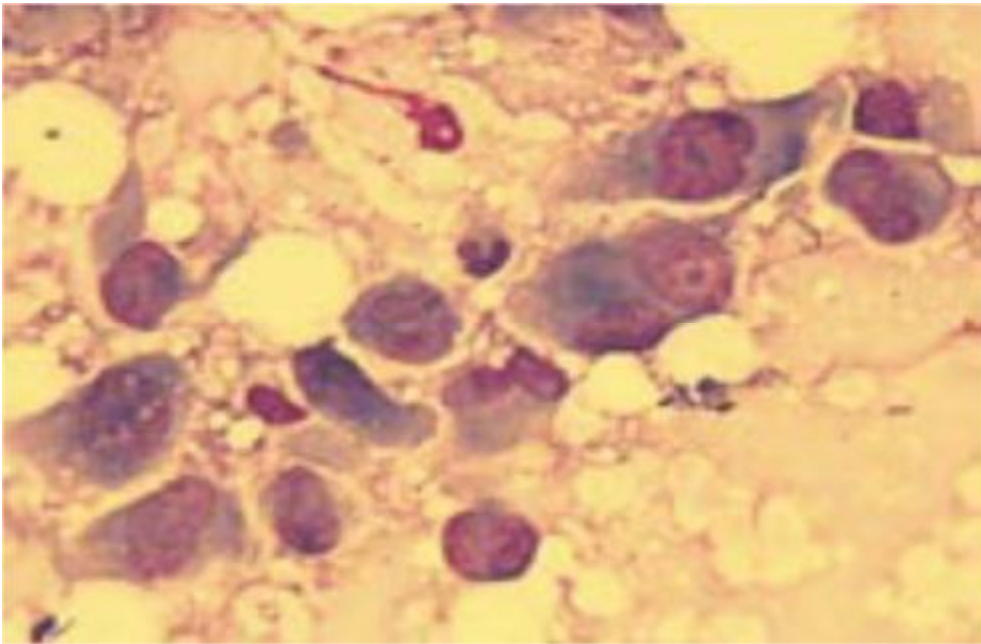


Figure 5 : Coupe histologique d'un carcinome bronchique à grandes cellules

2. Le carcinome bronchique à petites cellules

Il représente 20 % des cancers bronchiques en France et est formé de cellules de petite taille, en nappe, de forme ronde ou ovale, à index mitotique élevé. La nécrose est massive (Figure 6).

La proportion du cancer à petites cellules au sein des cancers bronchiques a diminué de 17.6 % à 12.95 % entre 1986 et 2002. Cependant, cette proportion tend à augmenter chez les femmes pendant la même période (28 % en 1973 et 50 % en 2002) [26].

Le cancer à petites cellules est le second type histologique voire le premier chez la fumeuse [27].

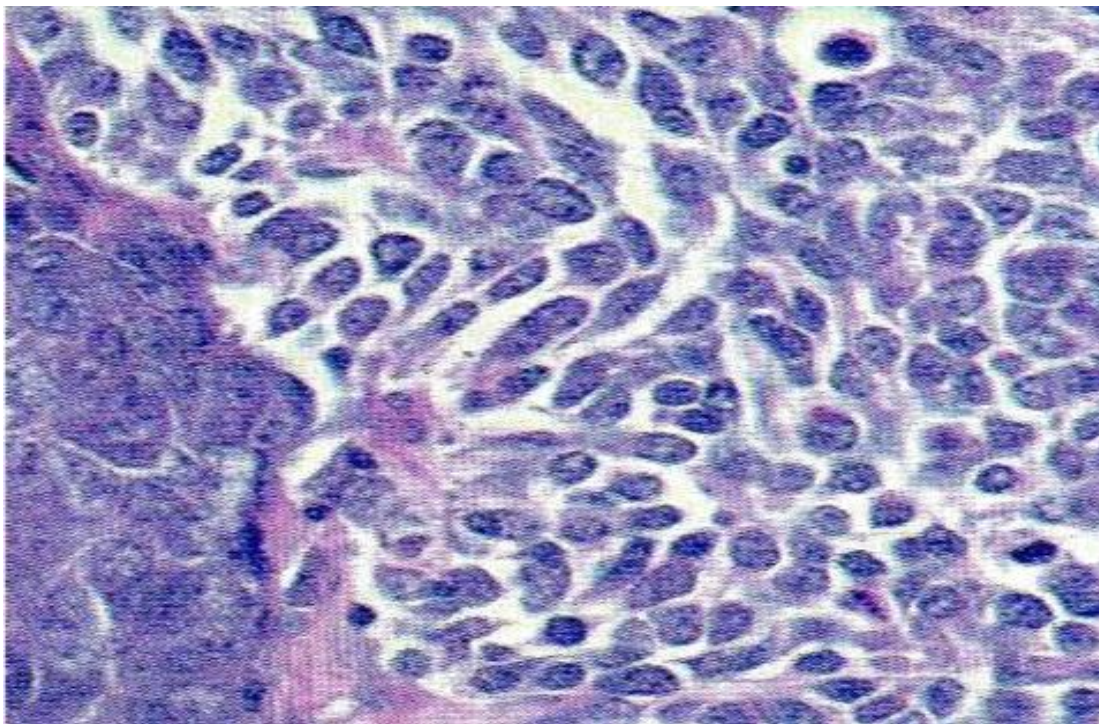


Figure 6 : Coupe histologique d'un carcinome bronchique à petites cellules

3. Autres tumeurs

a) Les tumeurs carcinoïdes

Elles représentent 1 à 2 % des tumeurs bronchiques. Il s'agit d'une prolifération de cellules groupées en cordons. Il y a des formes typique et atypique.

b) Lésions pré-invasives

Les métaplasies et les dysplasies légères sont des lésions de bas grade.

Les dysplasies modérée, sévère et les carcinomes in situ sont des lésions de haut grade.

Les dysplasies sont constituées de nombreuses atypies cellulaires. Selon l'importance de ces atypies, la dysplasie est légère, modérée ou sévère.

Le carcinome in situ est caractérisé par des atypies cellulaires et des mitoses concernant toute l'épaisseur de l'épithélium.

L'hyperplasie atypique alvéolaire est le précurseur des adénocarcinomes et des carcinomes bronchiolo-alvéolaires. Elle se caractérise par une prolifération de cellules épithéliales atypiques, avec des mitoses rares.

L'hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique est la lésion pré-invasive des carcinoïdes typique et atypique et est le siège d'une prolifération de cellules neuroendocrines [22].

E. Diagnostic :

1. Clinique :

a. Signes respiratoires [29,30] :

✓ La toux :

La toux est le signe le plus fréquent des symptômes

Inauguraux.

Cette toux est liée à la stimulation des récepteurs endos bronchiques par des phénomènes mécaniques (compression par la tumeur) ou des phénomènes inflammatoires.

Ces récepteurs sont moins fréquents en périphérie au niveau des bronchioles qu'au niveau des grosses bronches.

✓ L'expectoration :

L'apparition d'une expectoration purulente avec ou sans fièvre peut être due à une infection en amont d'une sténose ou à une nécrose tumorale.

Celle-ci est surtout le fait des carcinomes épidermoïdes.

✓ La dyspnée :

En cas de tumeur à développement central, la dyspnée sera liée à l'obstruction par un bourgeon néoplasique ou à la compression extrinsèque d'une grosse bronche.

En cas d'obstruction d'une grosse bronche on pourra entendre un ronchus fixe, un wheezing voire un cornage si la tumeur est située dans la trachée.

✓ L'hémoptysie :

Elle se résume parfois à un ou plusieurs crachats sanglants. Elle alerte davantage le patient.

b. Signes en rapport avec l'extension locorégionale [29,30] :**✓ Le syndrome cave supérieur :**

Associant des céphalées, une cyanose de la face, un œdème en pèlerine, une turgescence des jugulaires, une circulation collatérale thoracique antérieure est relativement fréquent et en rapport avec l'engrainement ou la compression de la veine cave supérieure par la tumeur ou par une adénopathie latéro-trachéale droite.

Dans notre étude 2 cas aveint présenté le syndrome cave durant l'évolution de leur maladie.

✓ Une compression œsophagienne :

Par la tumeur ou par une adénopathie sera à l'origine d'une dysphagie.

✓ Les épanchements pleuraux :

Sont généralement secondaires à l'envahissement de la plèvre viscérale et donc néoplasiques, mais parfois ils sont simplement liés à une atélectasie.

✓ Une tamponnade, une arythmie récente :

Signent l'envahissement péricardique par la tumeur ou ses extensions lymphatiques.

✓ Un hoquet ou une paralysie phrénique :

Sont en rapport avec une compression du nerf phrénique.

✓ Des douleurs pariétales thoraciques :

Lorsqu'elles sont fixées, insomniantes, évoqueront l'envahissement de la paroi par la tumeur.

✓ Une dysphonie :

Témoigne généralement d'une compression du nerf récurrent gauche sous la crosse de l'aorte, par une adénopathie ou par la tumeur.

▼ Une adénopathie sus-claviculaire :

Généralement de consistance dure, mobile ou fixée au plan profond peut révéler un cancer bronchique.

▼ Le syndrome de Pancoast-Tobias :

Reconnaît le plus souvent une étiologie cancéreuse et associe des douleurs scapulaires puis des douleurs de type radiculaire C8 - D1 irradiant jusqu'au 5e doigt, un syndrome de Claude Bernard Horner homolatéral (par lésions des fibres sympathiques médullaires au niveau de C8 et D1) avec myosis, enophtalmie, un blépharospasme.

Ces signes sont liés au développement d'un cancer de l'apex envahissant le plexus brachial, le ganglion stellaire sympathique et détruisant les 2 premiers arcs costaux.

c. Signes en rapport avec l'extension métastatique [29,30] :

Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, l'os et le système nerveux central. C'est ainsi qu'une hépatomégalie douloureuse parfois marronnée avec ou sans perturbation des fonctions hépatiques, des douleurs osseuses, des manifestations neurologiques (déficitaires ou épileptiques), des nodules sous-cutanés violacés peuvent révéler un cancer bronchique primitif. Les métastases surrenaliennes sont fréquentes mais ne s'accompagnent généralement pas de symptômes cliniques.

d. Les signes généraux [29,30] :

Ils ne sont pas spécifiques mais lorsqu'ils sont présents ils sont de mauvais pronostic : altération de l'état général et amaigrissement que l'on chiffrera.

e. Les syndromes paranéoplasiques [29,30] :

Il s 'agit des manifestations indirectes des cancers. Elles peuvent être la circonstance de découverte d'un néoplasie ; elles disparaissent lors de la rémission de la néoplasie causale et réapparaissent en cas de récurrence locale ou métastatique.

Certains syndromes ne sont rencontrés que dans le cancer bronchique non à petites cellules : syndrome de Pierre-Marie ou ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique qui associe une arthropathie douloureuse symétrique des poignets, chevilles et genoux, un hippocratisme digital et des troubles vasomoteurs des extrémités, avec sur le plan radiographique une apposition périostée sur les os longs alors que d'autres sont spécifiques du cancer bronchique à petites cellules :

- Hyponatrémie du syndrome de Schwartz-Bartter (ou sécrétion inappropriée d'antidiurétique hormone [ADH]) se traduisant par une hyponatrémie, avec augmentation de l'osmolalité urinaire responsable de troubles neurologiques allant de la bradypsychie jusqu'au coma ; son traitement consiste avant tout en une restriction hydrique.
- Syndrome de Cushing, syndrome de Lambert-Eaton. Les thrombophlébites paranéoplasiques sont fréquentes.

2. Imagerie thoracique [29,30] :

a. Radiographie standard

La radiographie thoracique face et profil est l'examen d'imagerie qui doit être réalisé en première intention devant toute suspicion clinique de CBP. Elle est d'accès facile et permet une première orientation rapide.

La traduction radiologique du CBP peut être multiple. Certains aspects peuvent orienter vers un diagnostic spécifique : un nodule périphérique évoque un adénocarcinome, une masse proximale péri hilare un carcinome épidermoïde et une opacité alvéolaire une composante bronchiolo-alvéolaire. Des opacités multiples à limite externe nette réalisant un aspect en « lâcher de ballon » peuvent correspondre à une dissémination métastatique d'un CBP, mais doivent également faire évoquer une évolution pulmonaire d'un cancer extra thoracique.

La probabilité de malignité augmente avec la taille, des limites irrégulières et spiculées ou lobulées, l'absence de calcifications, et l'évolutivité (mais leur temps de doublement peut aller de 7 à 465 jours !). Tous ces caractères sont inconstants.

Une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic de CBP.

La présence ou la persistance de symptômes respiratoires, en particulier chez un patient tabagique, impose la réalisation d'examens complémentaires (tomodensitométrie [TDM] thoracique, endoscopie bronchique).

L'existence de radiographies antérieures peut aider à préciser la date d'apparition et l'évolutivité des lésions.



Figure 7 : opacité para-hilaire droite à contours irréguliers [30].

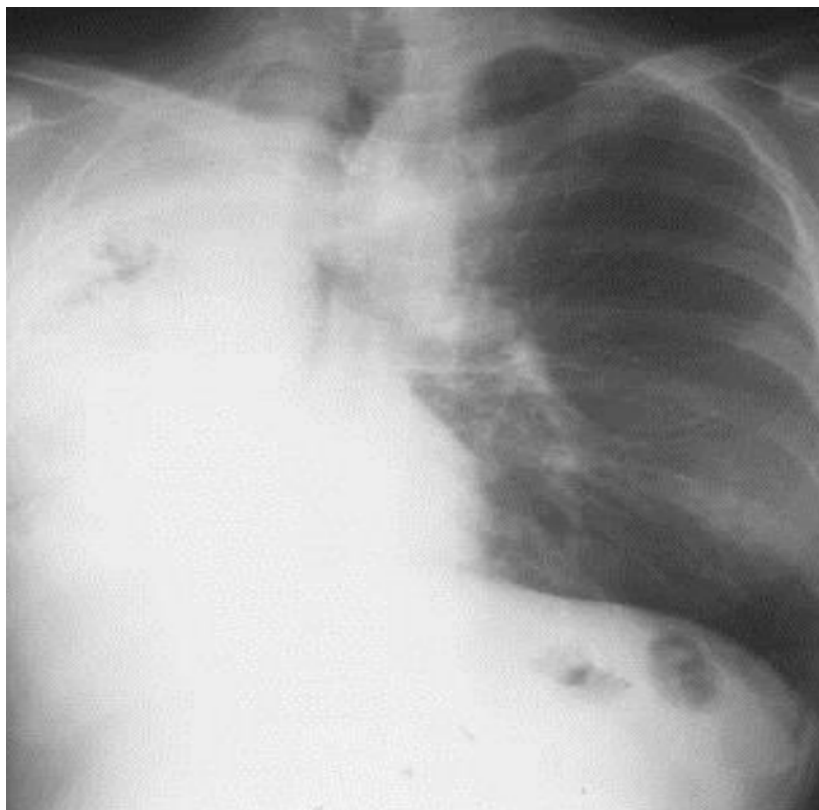


Figure 8 : atélectasie du poumon droit sur tumeur de la bronche souche droite [30].

b. TDM Thoracique :

La TDM thoracique doit être réalisée systématiquement avec injection d'un produit de contraste iodé sauf contre-indication.

Elle permet d'apprécier la taille de la tumeur, sa localisation, un éventuel envahissement médiastinal et ses contacts avec les structures adjacentes.

En fenêtres médiastinales, elle permet tout particulièrement de préciser les rapports de la tumeur avec la veine cave supérieure, les cavités cardiaques, les artères pulmonaires, l'aorte, l'œsophage et la paroi thoracique.

Des coupes abdominales hautes sont généralement réalisées dans le même temps afin d'anticiper le bilan d'extension, et d'explorer le parenchyme hépatique et les surrénales. Une TDM thoracique normale n'élimine pas formellement le diagnostic de CBP. En cas de persistance de signes cliniques (toux, hémoptysie), les investigations doivent être complétées par une bronchoscopie souple.

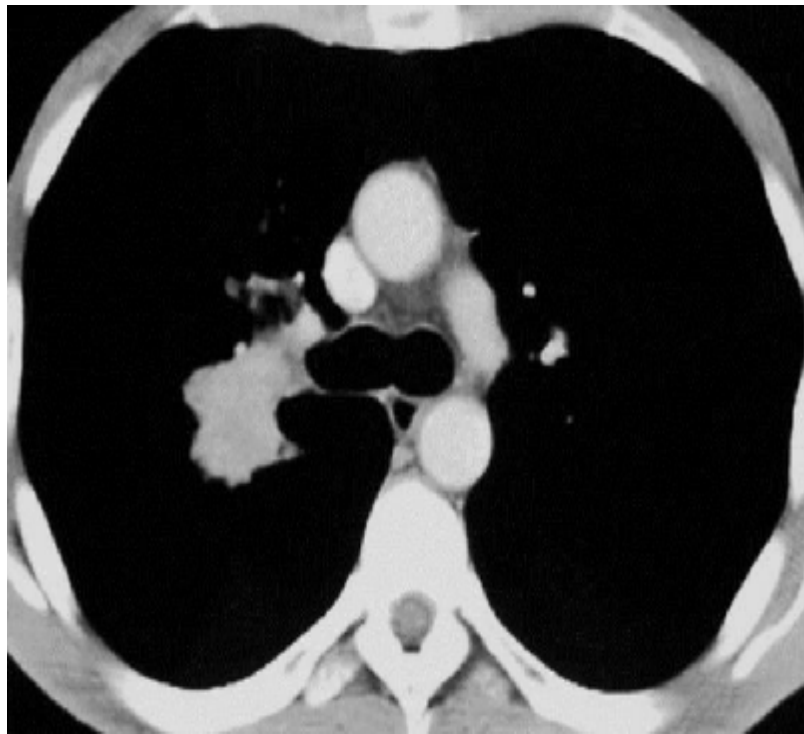


Figure 9 : masse hilare droite (correspondant à celle de la figure 5) [30].

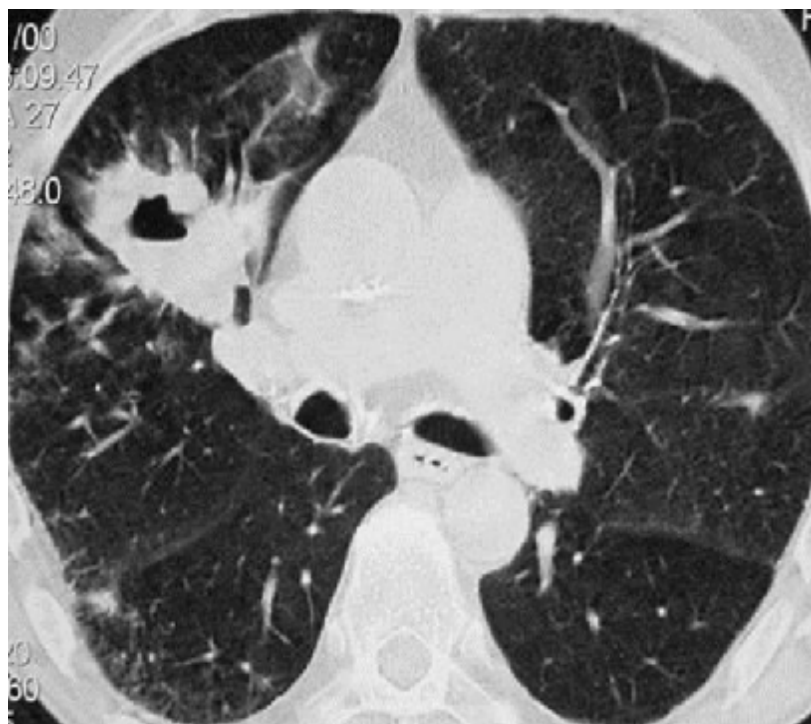


Figure 10 : masse excavée et à contours irréguliers et spiculés [30].

3. Diagnostic histologique des cancers pulmonaires

Le diagnostic de CBP doit toujours être confirmé par une analyse cytologique (cytobloc) ou histologique de la tumeur. Les prélèvements réalisés doivent être suffisamment importants en taille et en nombre afin de permettre une analyse histologique et des recherches complémentaires telles qu'une analyse immunohistochimique (TTF1, CK5-6, CK20, CK7) ou moléculaire.

Le choix de la technique utilisée pour réaliser le prélèvement dépend de la localisation de la tumeur et de l'état général du patient.

a. La fibroscopie bronchique

La bronchoscopie souple est l'examen de première intention, ce d'autant que la tumeur est proximale. Elle est réalisée sous anesthésie locale ou générale.

Dans les formes proximales, elle peut montrer un bourgeon endo-bronchique, une irrégularité de la muqueuse, une compression extrinsèque.

Il est recommandé de réaliser trois à cinq biopsies accompagnées d'un brossage, d'un lavage et d'une aspiration pour obtenir une rentabilité estimée 80 % [28].

Des biopsies d'éperons, notamment sus-jacents, peuvent être réalisées pour préciser l'extension tumorale et guider le choix thérapeutique.

Dans les formes distales, la fibroscopie bronchique est souvent normale, mais la rentabilité de l'examen peut être améliorée par un lavage broncho alvéolaire.

Si l'examen endo-bronchique ne permet pas d'obtenir un diagnostic cytologique ou histologique, des biopsies peuvent être réalisées par des techniques plus invasives.

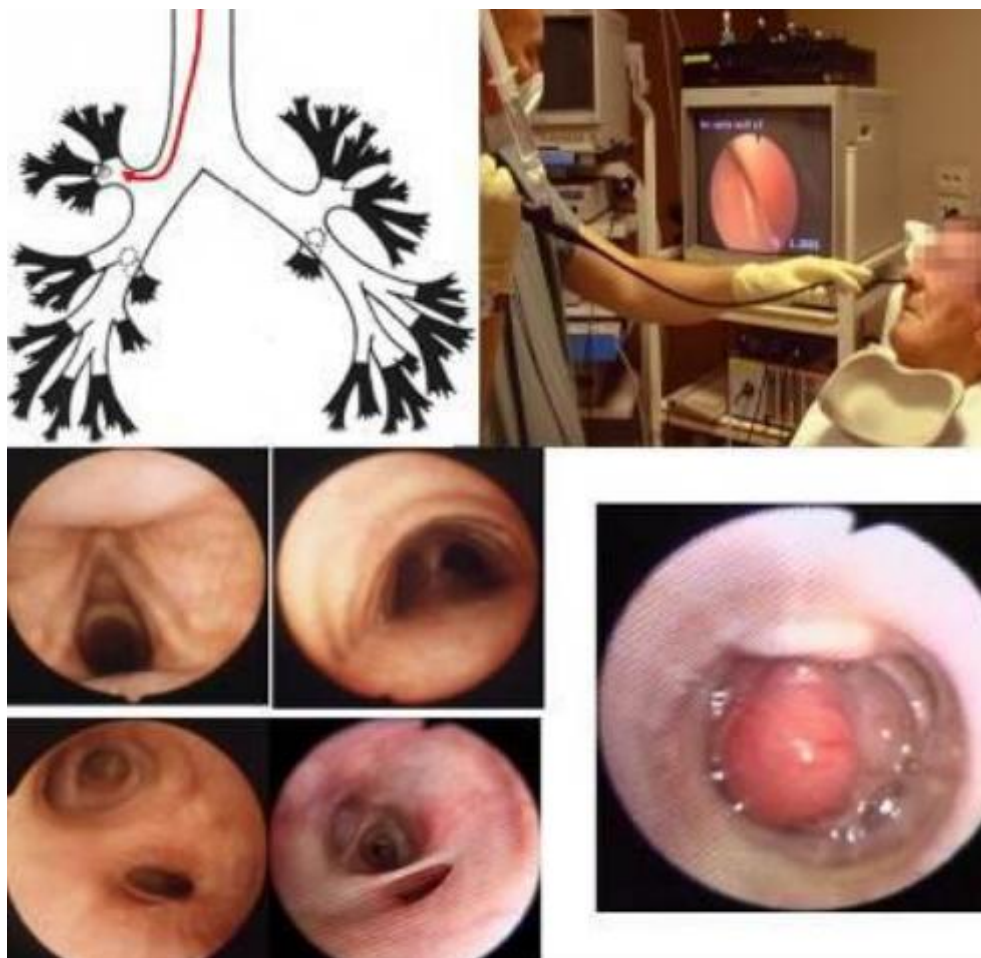


Figure 11 : La fibroscopie visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire.

Elle est réalisée sous anesthésie locale ou sédation. Des biopsies bronchiques sont réalisées sur les anomalies observées (bourgeon tumoral, infiltration) et les éperons sus-jacents. Les biopsies doivent être multiples [30].

b. Autre méthodes diagnostiques :

i. Ponction biopsie trans pariétale échoguidée ou scannoguidée [29]

Les ponctions pulmonaires sont le plus souvent réalisées à visée diagnostique en cas de :

- Lésion suspecte en cas de fibroscopie bronchique négative ou non contributive. Quand la lésion est très périphérique et que la fibroscopie a peu de chance d'être contributive, la ponction peut être réalisée d'emblée.
- Lésion unique ou multiple chez un patient ayant plusieurs primitifs potentiels ou considéré comme en rémission d'un premier cancer.
- Lésion résiduelle après chimio- et ou radiothérapie.
- Nodule(s) ou condensation(s) parenchymateuse(s) persistante(s) après enquête étiologique négative.

La ponction trans pariétales est le plus souvent guidée par scanner mais peut se faire sous guidage échographique si la lésion est périphérique, apicale ou basale. Elle intéressera les lésions pulmonaires, médiastinales, pleurales ou pariétales.

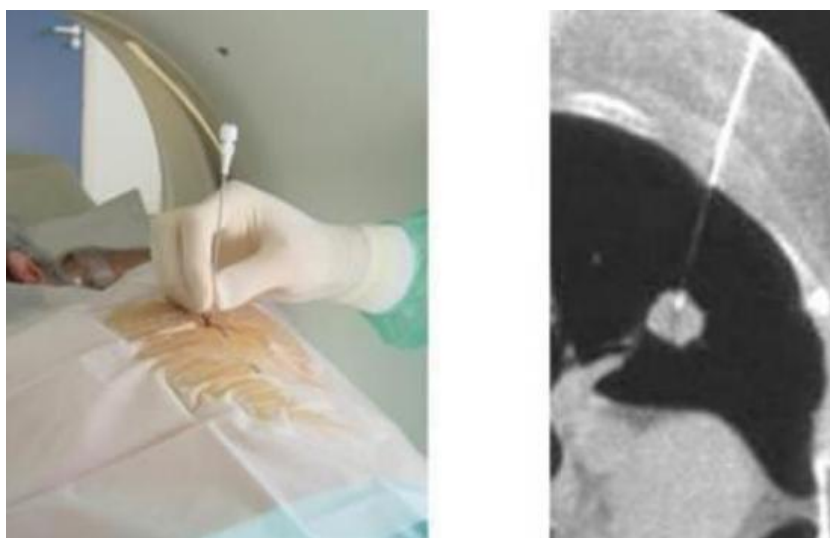


Figure 12 : ponction trans-pariétale d'une tumeur périphérique sous guidage TDM

[30].

ii. Diagnostic d'un épanchement pleural

v Thoracocentèse

Tout patient suspect d'être porteur d'un néoplasie pulmonaire et qui présente un épanchement pleural doit être l'objet d'une ponction pleurale, ou thoracocentèse. L'examen cytologique du liquide pleural est une méthode rapide et peu invasive pour différencier un épanchement pleural néoplasique (lié à un envahissement de la plèvre) d'un épanchement « paranéoplasique » (lié à d'autres facteurs comme une limitation du drainage lymphatique, une hypoprotéïnémie...).

La thoracocentèse peut être guidée par échographie pleurale, ce qui permet d'augmenter le taux de succès de la ponction et de diminuer l'incidence des pneumothorax iatrogènes [31].

Dans la mesure où les métastases pleurales sont fréquentes sur la plèvre viscérale et sont souvent focales lorsqu'elles envahissent la plèvre pariétale, la cytologie du liquide pleural est un test diagnostique plus sensible que La biopsie à l'aiguille (Castelain, Abrams) [32].

v Biopsie pleurale à l'aiguille

Le rendement diagnostique de cancer pulmonaire n'augmentait que de 7 % par rapport à celui de l'analyse du liquide pleural. La faible sensibilité dans le contexte des pathologies néoplasiques et les complications inhérentes à la technique ont largement contribué au passage au second plan de la biopsie à l'aiguille d'Abrams, laquelle est supplantée par les techniques vidéo-endoscopiques lorsqu'elles sont disponibles. L'utilisation du scanner pour guider la biopsie pleurale permet de réaliser des prélèvements dans des lésions focales. Cette technique améliore le rendement de la biopsie pleurale à l'aiguille dans le diagnostic du cancer pulmonaire puisqu'elle montre une sensibilité de 84% [33]. Le taux de pneumothorax de la technique guidée est de 5 %.

▼ Ponction ou biopsies des lésions suspecte d'allures secondaires :

Les métastases à distance sont retrouvées d'emblée dans 45 à 50% des CBNPC au moment du diagnostic, et dans 70% des CBP à petites cellules. Les organes les plus souvent atteints sont : le foie, les os, le cerveau, les ganglions et les surrénales.

La ponction ou biopsie de ses lésions d'allure secondaire peuvent constituer un moyen de diagnostic des cancers bronchique primitif. Dans notre étude le moyen utilise pour obtenir un prélèvement anatomopathologique était la biopsie d'une ADP périphérique dans un cas, et la biopsie d'une métastase osseuse dans un cas.

c. Méthodes diagnostiques chirurgicales

i. Médiastinoscopie et médiastinotomie antérieure

La médiastinoscopie donne accès, par une courte incision sus sternale, aux chaînes ganglionnaires pré et latéro-trachéales, pré-carénares, et, parfois, sous-carénares (aires 2, 4, et 7).

La médiastinotomie antérieure (gauche) permet l'exploration, par une courte incision para-sternale dans le 2^e ou 3^e espace intercostal antérieur, du médiastin antérieur et des chaînes pré- et para-aortiques (chaînes 5, 6, et 3a). Cette voie d'abord est de moins en moins utilisée.

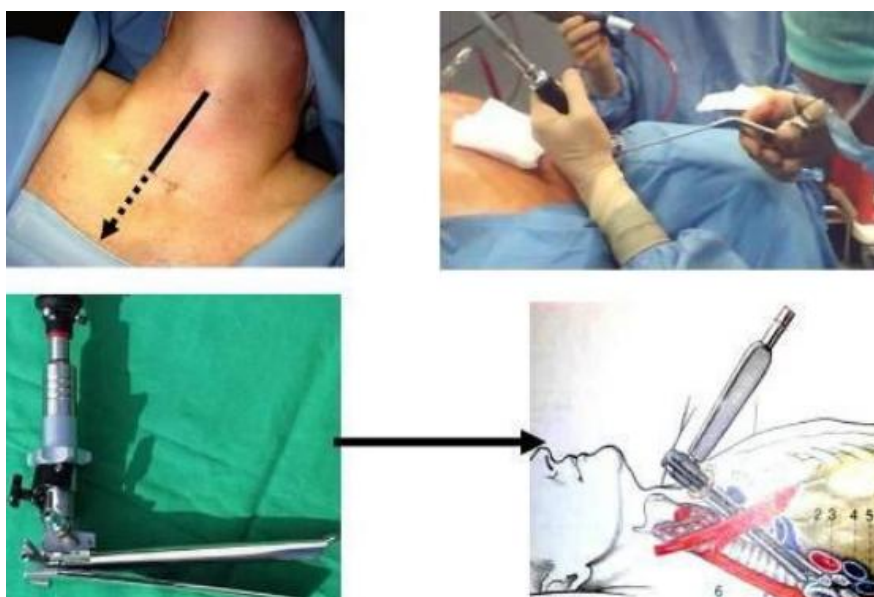


Figure 13 : La médiastinoscopie axiale [30].

ii. Thoracoscopie

La thoracoscopie, réalisée le plus souvent sous anesthésie générale avec ventilation à poumons séparés, permet l'exploration du médiastin, de la plèvre, et l'abord éventuel de nodules pulmonaires, notamment en cas de suspicion de métastase pulmonaire homo ou controlatérale à la tumeur principale. Il s'agit de la méthode de référence pour le diagnostic de pleurésie néoplasique.

iii. Thoracotomie (ou thoracoscopie) exploratrice suivie de résection

Dans un petit nombre de cas, le diagnostic histologique de cancer bronchique n'est apporté que lors d'un abord chirurgical. En pratique, ce type de chirurgie n'est recommandé qu'en cas de forte suspicion de cancer bronchique de stade clinique I ou II, et si une exérèse à visée curatrice paraît réalisable.

Dans ce cas, le premier temps de l'exploration chirurgicale est une biopsie ou exérèse de la tumeur, suivie, en cas d'examen extemporané confirmant le diagnostic de carcinome, et si une exérèse complète paraît possible, par une résection réglée (selon les cas : segmentectomie ou lobectomie, voire pneumonectomie) avec curage ganglionnaire médiastinal. La voie d'abord (thoracotomie ou thoracoscopie) est indifférente si elle permet la même résection dans les mêmes conditions de sécurité.

4. Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux (ACE, CYFRA, NSE...) ne sont ni sensibles ni spécifiques et n'ont donc aucune place dans le diagnostic de cancer bronchique [34].

L'ACE est surtout élevé dans les adénocarcinomes et en présence de métastases hépatiques. Le Cyfra 21-1 est surtout élevé dans les épithéliomas épidermoïdes.

La NSE est élevée dans plus de 70 % des cancers bronchiques à petites cellules et l'augmentation est assez bien corrélée avec l'extension de la maladie. Les marqueurs sont dans l'ensemble beaucoup plus utiles pour le suivi des patients car leur variation est parallèle à l'évolution de la maladie. La NSE a une valeur pronostique dans le cancer bronchique à petites cellules et le Cyfra 21-1 a une valeur pronostique indépendante dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Néanmoins les recommandations actuelles sont de ne pas doser ces marqueurs en routine.

F. Bilan d'extension :

Il permet de compléter l'imagerie initiale, lorsque le diagnostic de cancer est posé afin d'en connaître le stade précis en évaluant le statut tumoral (T), ganglionnaire (N) et métastatique (M) : stade TNM

La prise en charge thérapeutique dépendra alors de ce stade [35].

Le scanner thoracique et la fibroscopie bronchique réalisés lors du bilan initial permettent une évaluation de l'extension loco-régionale de la tumeur.

Le bilan d'extension est différent selon l'histologie du cancer bronchique :

1. Cancer bronchique non à petites cellules

Le bilan d'extension sera orienté par les résultats du bilan initial :

a. En cas de tumeur semblant accessible à un traitement locorégional :

Le statut tumoral est évalué par le scanner thoracique injecté (en l'absence de contre-indication) et la fibroscopie bronchique. En cas de tumeur de l'apex, le bilan peut être complété par une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).

L'évaluation du statut ganglionnaire est permise par le TEP (Tomographie par Emission de Positons) scanner qui permet également d'éliminer une métastase extra-cérébrale non visualisée sur le bilan scanographique. En cas d'hypermétabolisme ganglionnaire médiastinal, une ponction-biopsie doit être réalisée pour confirmer l'atteinte ganglionnaire en anatomopathologie du fait du taux élevé de faux positifs.

En cas de ganglions 4, 7, 10 et 11 selon la classification de Mountain, ils peuvent être ponctionnés à l'aiguille à l'aveugle de Wang par TBNA (Trans Bronchial Needle Aspiration) au cours d'une fibroscopie (figure 11) [36].

L'écho endoscopie bronchique (ou EBUS-TBNA : Endo Bronchial Ultra Sonic Guide Trans Bronchial Needle Aspiration) est maintenant une technique de référence pour le staging ganglionnaire en cas d'adénopathies médiastinales et s'applique aux adénopathies médiastinales des groupes 2, 4, 7, 10, 11 et 12 selon la classification de Mountain [37]. En pratique, elle est aussi utilisée en cas de diagnostic difficile après échec d'une fibroscopie bronchique standard pour les lésions parenchymateuses de localisation centrale.

En cas de résultat négatif avec les techniques précédentes, une médiastinoscopie est recommandée.

Un scanner abdominal pour une exploration hépatique et surrénalienne (les coupes abdominales hautes ont pu être réalisées avec le scanner thoracique initial) ainsi qu'un scanner cérébral avec injection de produit de contraste (IRM cérébrale en cas d'allergie au produit de contraste) viennent compléter le bilan afin de rechercher des métastases.

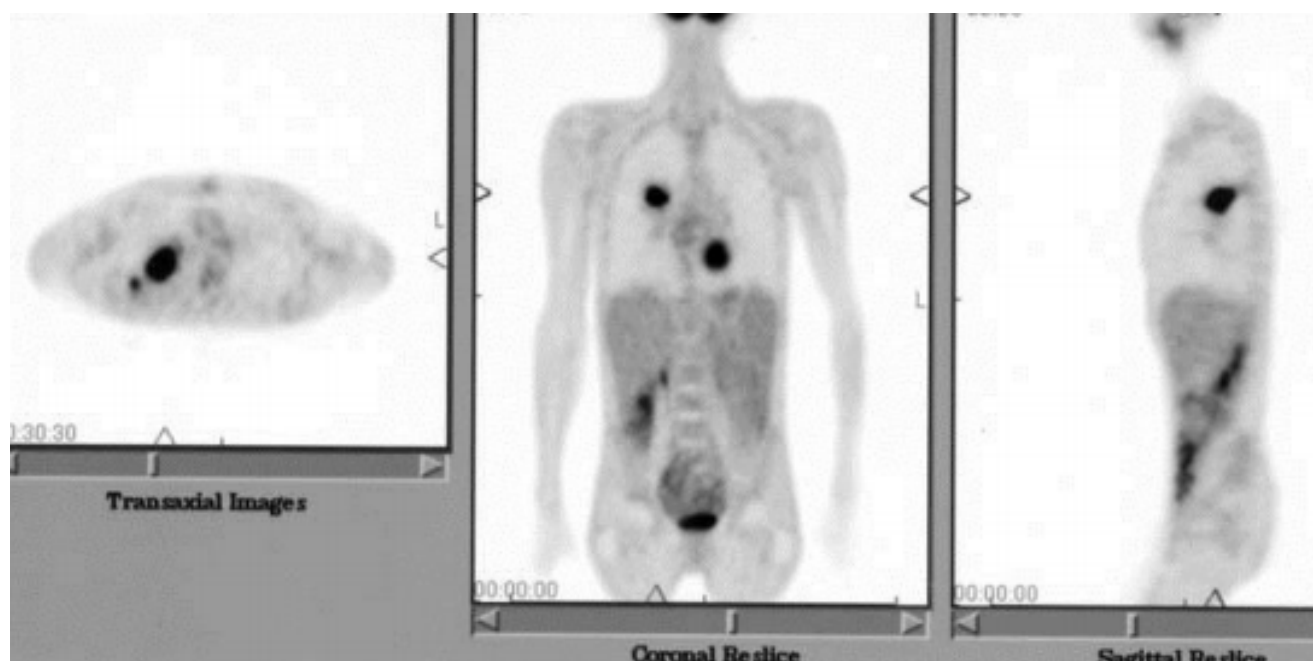


Figure 14 : La fixation du 18FGD est limitée à la tumeur, sans fixation ganglionnaire médiastinale ni fixation pathologique à distance (NB fixation colique ou vésicale non pathologique) [30].

b. En cas de tumeur étendue :

Des examens d'imagerie supplémentaires au bilan initial peuvent être réalisés en fonction de la symptomatologie du patient.

Un scanner cérébral est réalisé en cas de symptomatologie neurologique. En cas de douleurs du rachis, le scanner analysé en fenêtres osseuses peut être complété par une IRM ou une scintigraphie osseuse.

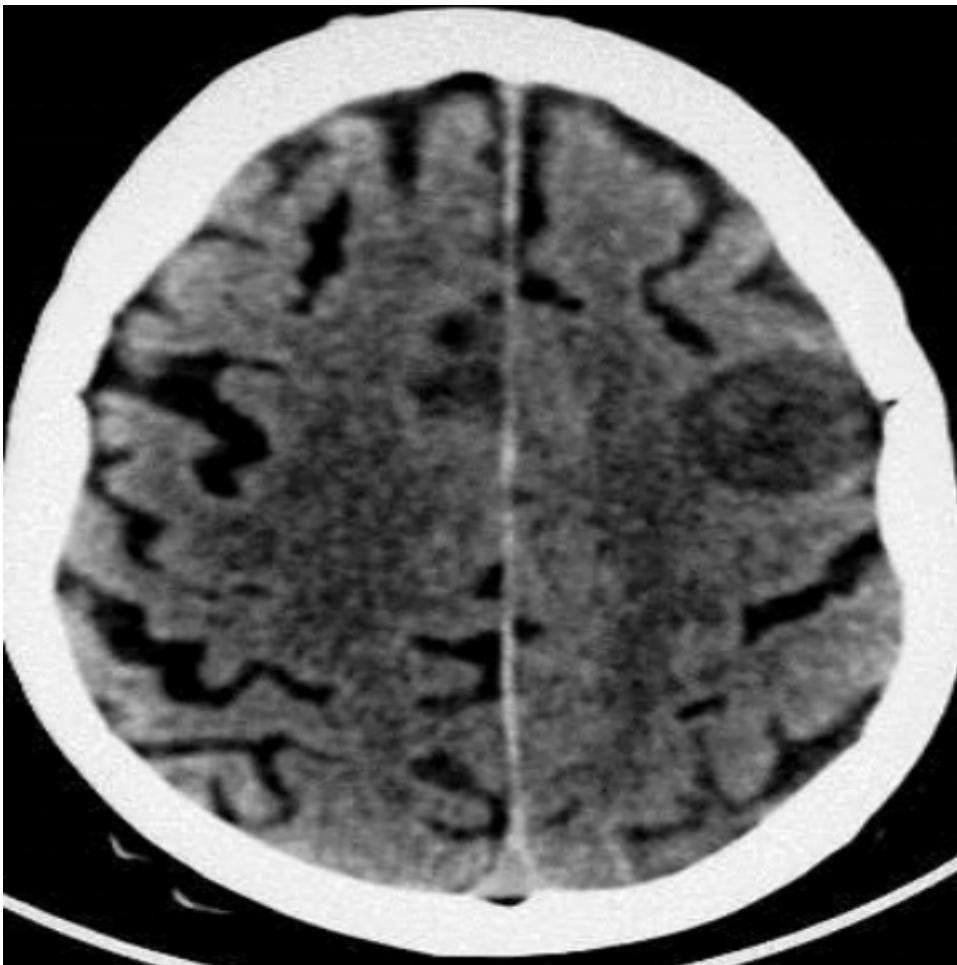


Figure 15 : mise en évidence d'une métastase cérébrale unique fronto-temporale gauche [30].

2. Cancer bronchique à petites cellules

Le bilan comporte un scanner abdominal et cérébral injecté.

Si la tumeur semble localisée, un TEP scanner peut-être réalisé pour définir le champ d'irradiation.

En cas d'anomalie de l'hémogramme non expliquée, une ponction ou biopsie ostéo- médullaire peut être réalisée à la recherche d'un envahissement médullaire.

G. Classification :

1. Cancer bronchique non à petites cellules

L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) publie depuis plus de 50 ans la classification TNM de tumeurs malignes qui est la référence internationale. La dernière classification TNM (9^{-ème} édition) du CBNPC a été révisée en 2016 par l'IASLC (The International Association for the Study of Lung Cancer), l'UICC et l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et résulte d'une étude rétrospective (annexe 3 et 4) [38,39].

2. Cancer bronchique à petites cellules :

La dernière classification TNM s'applique à la fois aux CBNPC et CBPC mais historiquement les CBPC étaient classés en 2 stades :

- Stade localisé : lorsque la tumeur est localisée à l'hémithorax, le médiastin et les ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux homo et controlatéraux et sus- claviculaires homolatéraux
- Stade disséminé : lorsque la tumeur est étendue au poumon controlatéral ou ganglions sus-claviculaires controlatéraux où présence de métastases.

Cette classification en 2 stades est toujours utilisée car elle a une valeur pronostique et permet de déterminer les indications thérapeutiques.

H. Stratégies Thérapeutiques [30] :

1. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

a) CBNPC résécables et opérables :

Ces cancers localisés (stades I et II) et certains stades IIIA représentent environ 20 % des cas. Chaque fois que possible, une chirurgie d'exérèse est proposée car elle représente la meilleure chance de guérison.

- La résection de référence est la lobectomie :
 - Parfois une bilobectomie ou exceptionnellement une pneumonectomie
 - Toujours associées à un curage ganglionnaire médiastinal complet homolatéral.
- Traitements complémentaires :

Une chimiothérapie adjuvante (doublet à base d'un sel de platine) +/- une radiothérapie adjuvante sont nécessaires dans certains cas.

b) CBNPC non-résécables ou patients inopérables :

Ils représentent environ 35 % des cas.

Certains stades IIIA deviennent opérables après une chimiothérapie néoadjuvante (doublet à base d'un sel de platine).

- Stades localement avancés non résécables (Stades IIIA, IIIB et IIIC)
 - Association radiothérapie + chimiothérapie, concomitante (si possible) ou séquentielle (chimiothérapie puis radiothérapie)
 - La chimiothérapie comprend un sel de platine et un autre médicament cytotoxique (doublet de chimiothérapie).
- Patients inopérables pour des raisons médicales
 - Une stratégie adaptée à l'extension tumorale et aux comorbidités doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

c) CBNPC métastatiques (stades IV)

Représentent environ 45 % des cas. Ces patients relèvent d'un traitement systémique exclusif.

Le choix du type de traitement de 1ère ligne dépend de la présence ou de l'absence des altérations moléculaires ciblables (EGFR, ALK et ROS1).

- Patients avec altération moléculaire ciblable :
 - On peut proposer dès la première ligne un traitement oral par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR (gefitinib, erlotinib, afatinib) ou de ALK / ROS1 (crizotinib). Le taux de réponse est de 80% et la médiane de survie globale est supérieure à 2 ans.
 - En cas de progression sous ITK : la stratégie thérapeutique repose soit sur une chimiothérapie (cf patients sans altération moléculaire ciblable), soit sur un ITK de nouvelle génération.
- Patients sans altération moléculaire ciblable :
 - §Si l'état général est conservé (indice de performance 0-2), on propose une Chimiothérapie intraveineuse par un doublet à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et d'une molécule dite de « 3ème génération » (gemcitabine, pemetrexed*, docetaxel, paclitaxel ou vinorelbine), à raison de 4 à 6 cures. Un médicament antiangiogénique, le bevacizumab* (anticorps monoclonal anti-VEGF), peut être ajouté à la chimiothérapie dans certains cas.
 - Taux de réponse en 1ère ligne : environ 30 % ; médiane de survie des patients traités par chimiothérapie : environ 12 mois.

- En cas de progression tumorale sous chimiothérapie de 1ère ligne et si l'état général est conservé, plusieurs médicaments peuvent être proposés en 2ème ligne :

§ Monochimiothérapie (pemetrexed*, docetaxel)

§ ITK de l'EGFR (erlotinib, afatinib#)

§ Immunothérapie (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab).

*: Carcinomes non-épidermoïdes exclusivement

#: Carcinomes épidermoïdes exclusivement

2. Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :

L'évolution sans traitement est rapide (temps de doublement cellulaire très court) aboutissant rapidement au décès, en mois de 3 mois.

La chimiothérapie est le traitement de référence du CBPC

§ La tumeur est souvent très chimiosensible ;

§ 60% de réponse objective en 1ère ligne 24 ;

§ Doublet de référence : cisplatine et étoposide ;

§ Mais rechutes fréquentes et rapides avec apparition d'une chimiorésistance.

En pratique, on distingue 2 situations : soit la maladie peut être incluse dans un champ d'irradiation (maladie limitée, endothoracique), soit elle ne peut pas l'être (maladie étendue, extra-thoracique).

- *Maladie étendue (2/3 des cas) :*
 - Chimiothérapie (4 à 6 cures)
 - Sauf en cas d'altération majeure de l'état général et/ou âge physiologique avancé ou souhait du patient.

- *Maladie limitée (1/3 des cas)*
 - Association d'une radiothérapie sur la tumeur et le médiastin (45 à 50 Gy).
 - Idéalement de manière concomitante à la chimiothérapie (cf supra) ; sinon, association séquentielle.
 - En cas de réponse complète à la chimiothérapie, on propose une irradiation prophylactique de l'encéphale.

En cas de rechute après le traitement de 1ère ligne, une chimiothérapie de 2ème ligne peut être proposée.

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude :

L'objectif de notre travail est d'analyser les aspects épidémiologiques, histologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers bronchiques métastatiques chez les sujets âgés de plus de 65 ans au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Molay Ismail De Meknès.

II. Patients et méthodes :

1. Type d'étude :

C'est une étude épidémiologique observationnelle rétrospective, par revue documentaire des dossiers cliniques des malades suivis dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Molay Ismail De Meknès.

2. Durée et lieu de l'étude :

Cette étude s'est déroulée sur une période de 5 ans entre Janvier 2012 et décembre 2016 au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Molay Ismail De Meknès.

3. Sélections des patients :

a) Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients âgés de 65 ans ou plus au moment de la date du diagnostic et porteurs d'un cancer bronchique primitif métastatique diagnostiqué entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016.

Le diagnostic était affirmé par un résultat anatomopathologique.

b) Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- Tous les patients âgés de moins de 65 ans.
- Tous les patients présentant un cancer bronchique non métastatique.
- Tous les patients présentant des localisations secondaires pulmonaires d'un autre cancer primitif que bronchique.
- Les dossiers incomplets.

4. Méthode de recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé sur un questionnaire préétabli

(Annexe 6) comportant en résumé les paramètres suivants :

- Données anamnestiques : identité du patient, ATCD médico-chirurgicaux personnels et familiaux ;
- Données cliniques : symptomatologie fonctionnelle, examen physique.
- Données paracliniques : imagerie, bilan d'extension et l'anatomopathologie.
- Classifications : TNM
- Prise en charge thérapeutique : chimiothérapie, thérapie cible, radiothérapie palliative.
- L'évolution et le suivi.

5. Saisie et analyse des données :

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour être analysées. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Les courbes de survie ont été construites en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

6. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Le comité d'éthique local de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès a donné son approbation et les données ont été recueillies de façon anonyme.

III. Résultats :

A. Données générales :

Sur les 141 cas de cancer bronchique diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016 et pris en charge au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, nous avons inclus 50 cas de cancer bronchique primitif métastatique (35%) âgés de 65 à 86 ans (âge médian : 69,16 ans) : 48 hommes (96%) et 2 femmes (4%).

Les sites métastatiques étaient par ordre de fréquence :

- Os (19 patients, 38%)
- Surrénales (16 patients, 32%)
- Poumons (12 patients, 24%)
- Plèvre (12 patients, 24%)
- Foie (8 patients, 16%)
- Encéphale (5 patients, 10%)
- Peau (3 patients, 6%)
- Lymphangite pulmonaire (1 patients, 2%)
- Péritoine (1 patients, 2%)

B. Aspects épidémiologiques :

1. Fréquence :

Notre étude a porté sur 50 patients colligés au service d'oncologie de l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès sur une période de 5 ans, du 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2016.

Le graphique montre la répartition des cas de cancer bronchique métastatique sur les années incluses dans l'étude.



Graphique 1 : répartition des cas de cancer bronchique métastatique sur les années incluses dans l'étude.

2. L'Age :

La moyenne d'âge de notre population d'étude était de 69 ans, avec des extrêmes de 65 et 86 ans.

Une répartition des patients par classes d'âge de 5 ans indique une fréquence élevée dans la classe d'âge de 65 à 70 ans.

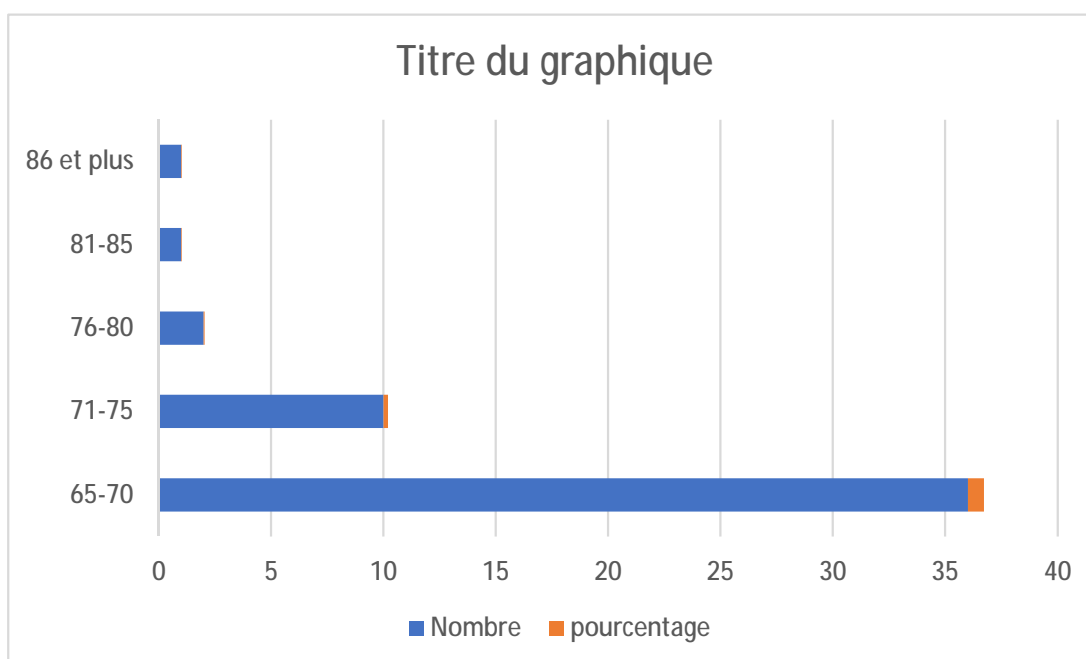
La moyenne d'âge était de 69,16 ans chez les hommes et de 65,00 ans chez les femmes.

Chez les femmes, la tranche d'âge comprise entre 65 et 70 ans comptait 2 patientes contre 34 patients chez les hommes pour la même tranche d'âge.

Le tableau 1 rapporte la répartition de nos patients selon les tranches d'âge.

Tableau I : Répartition des 50 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon les tranches d'âge.

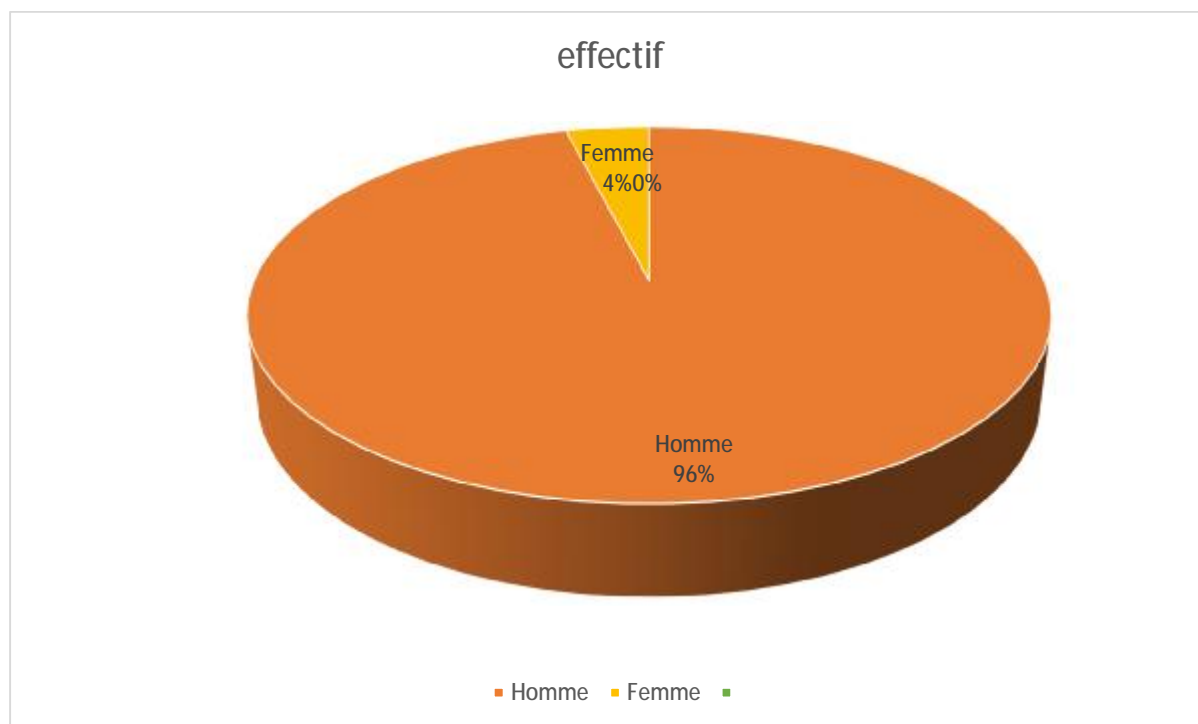
Age	Nombre	Pourcentage
65-70	36	72%
71-75	10	20%
76-80	2	4%
81-85	1	2%
86 et plus	1	2%



Graphique 2 : Répartition des 50 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon les tranches d'âge.

3. Le sexe :

Sur les 50 patients de notre population d'étude, 48 étaient de sexe masculin, et 2 de sexe féminin, avec des pourcentages respectifs de 96% et 4%.



Graphique 3 : répartition des 50 cas du cancer bronchique en fonction du sexe

4. Les facteurs de risque :

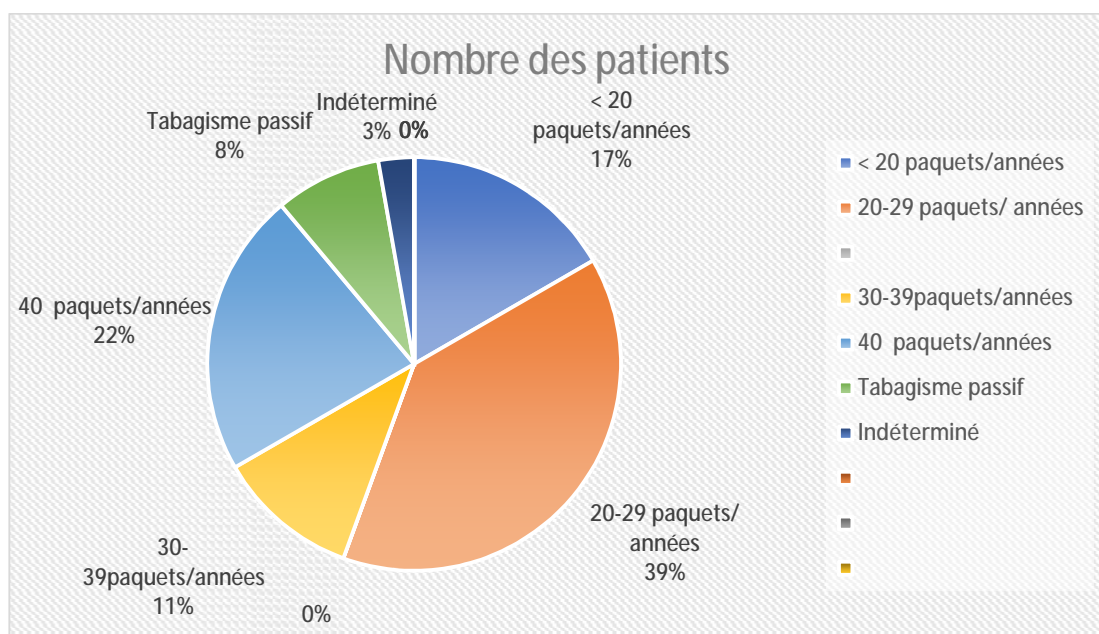
a) Le tabagisme :

Il a été retrouvé chez 34 patients, soit 68% de notre population d'étude, avec une consommation moyenne de 26 paquets-années (p.a), et des extrêmes de 15 p.a et de 40 p.a.

Les patients non tabagiques étaient au nombre de 14, soit 28 % de notre population d'étude. Le tableau 2 rapporte la répartition des patients tabagiques de notre étude selon le degré d'intoxication.

Tableau 2 : Répartition des 36 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire et tabagiques selon le nombre de paquets/années consommés :

Nombre des paquets	Nombre des patients	Pourcentage
< 20 paquets/années	6	16,7 %
20-29 paquets/ années	14	38,9%
30-39paquets/années	4	11,1%
40 paquets/années	8	22 ,2%
Tabagisme passif	3	8,3%
Indéterminé	1	2,8%
Total	36	100%



Graphique 4 : Répartition des 36 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire et tabagiques selon le nombre de paquets/années consommés

Cette répartition montrait que 72,2% de nos patients tabagiques avaient une consommation supérieure à 20 paquets-années.

i. Tabagisme et sexe :

Nous avons enregistré l'existence de tabagisme chez 34 hommes, et aucun cas de tabagisme féminin.

Le tableau 3 rapporte la répartition des 50 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon le tabagisme et le sexe.

Tableau 3 : Répartition des 32 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon le tabagisme et le sexe.

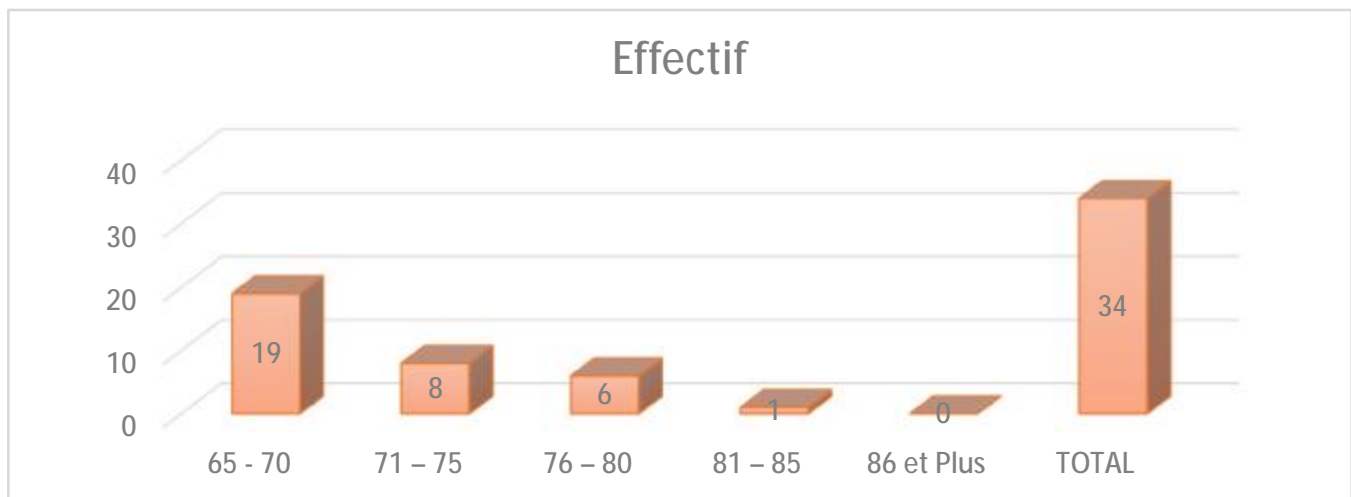
Sexe	Tabac +	Tabac -
Homme	34	14
Femme	0	2
Totale	34	16

ii. Tabagisme et âge

Sur les 34 tabagiques cancéreux de notre étude, 19 avaient entre 65 70 ans, représentant ainsi un taux de 55% de l'ensemble des tabagiques de l'étude.

Le tableau 4 : Répartition des 34 cancéreux tabagiques de notre étude selon le tabagisme et les tranches d'âge.

Age (années)	Effectif
65 - 70	19
71 - 75	8
76 - 80	6
81 - 85	1
86 et Plus	0
TOTAL	34



Graphique 5 : Répartition des 34 cancéreux tabagiques de notre étude selon le tabagisme et les tranches d'âge.

b) Les autres facteurs de risque :

En dehors du tabagisme, aucun autre facteur de risque n'a pu être mis en évidence dans notre étude.

Nous n'avons noté ni facteur nutritionnel, ni facteur environnemental ou exposition professionnelle à des carcinogènes bronchiques.

C. Aspects cliniques :

1. Les signes d'appel

La symptomatologie d'appel était marquée par la prédominance des signes respiratoires (78%).

a) Signes respiratoires :

✓ La toux

C'était le signe d'appel le plus retrouvé, il était présent chez 23 de nos patients, soit 46% de notre population d'étude.

✓ Les douleurs thoraciques

Elles ont été présentes chez 33 patients soit dans 66% des cas.

✓ L'hémoptysie

Elle a été retrouvée chez 17 patients, soit 34% des patients.

Les infections broncho-pulmonaires

Elles ont été mises en évidence chez 15 patients, soit dans 30% des cas.

✓ La dyspnée :

Elle a été retrouvée chez 13 patients soit dans 26% des cas des cancers broncho-pulmonaire.

b) Signes locorégionaux :

✓ Un syndrome cave supérieur a été noté chez 9 patients (3,95%).

✓ Un syndrome de Pancoast Tobias associé à un syndrome de Claud Bernard Horner a été noté chez 4 patients (1,75%).

✓ La dysphonie a été révélatrice chez 5 patients (2,20%), associée à une dysphagie chez 2 patients.

c) Signes en rapport avec une extension métastatique :

✓ Des crises convulsives en rapport avec des métastases cérébrales ont été notées chez 4 patients.

✓ Une hémiparésie a été révélatrice chez 2 patients.

- ✓ Une masse inguinale gauche tuméfiée d'une grande taille associée à des douleurs de la hanche gauche ont été notées chez un seul patient.
- ✓ Des lésions cutanées ont été notées chez 3 patients, au niveau du cuir chevelu chez 2 patients et une lésion frontale ulcérée chez un patient.

d) Signes généraux :

- ✓ La notion de fièvre a été rapportée chez 15 patients (30%).
- ✓ L'amaigrissement (non chiffré) a été rapporté chez 48 patients (96 %).
- ✓ L'altération de l'état général a été retrouvée chez 45 de nos patients, représentant ainsi 90% des cas.

2. Les signes physiques :

Les signes physiques ayant fait objet d'une mention dans notre série ont été

a) Signes pleuro-pulmonaires :

- ✓ La condensation pulmonaire :

Elle a été mise en évidence chez 26 patients, représentant ainsi 52% des cas de cancers.

- ✓ L'épanchement liquidien :

Ce syndrome a été retrouvé chez 9 patients, soit dans 18% des cas.

b) Signes neurologiques :

- ✓ Une hémiparésie 2 patients (4%).
- ✓ Une paralysie faciale chez 1 patient (2%).
- ✓ Une paraparésie des deux membres inférieurs chez 2 patients (4%).

c) Signes cutanéomuqueux :

Des lésions cutanées chez 3 patients (8%) :

- ✓ Un nodule cutané au niveau du cuir chevelu chez 2 patients
- ✓ Une lésion frontale ulcéro-nécrotique chez un patient.

d) Signes osteo-articulaires :

✓Un hippocratisme digital marqué chez 10 patients (20%).

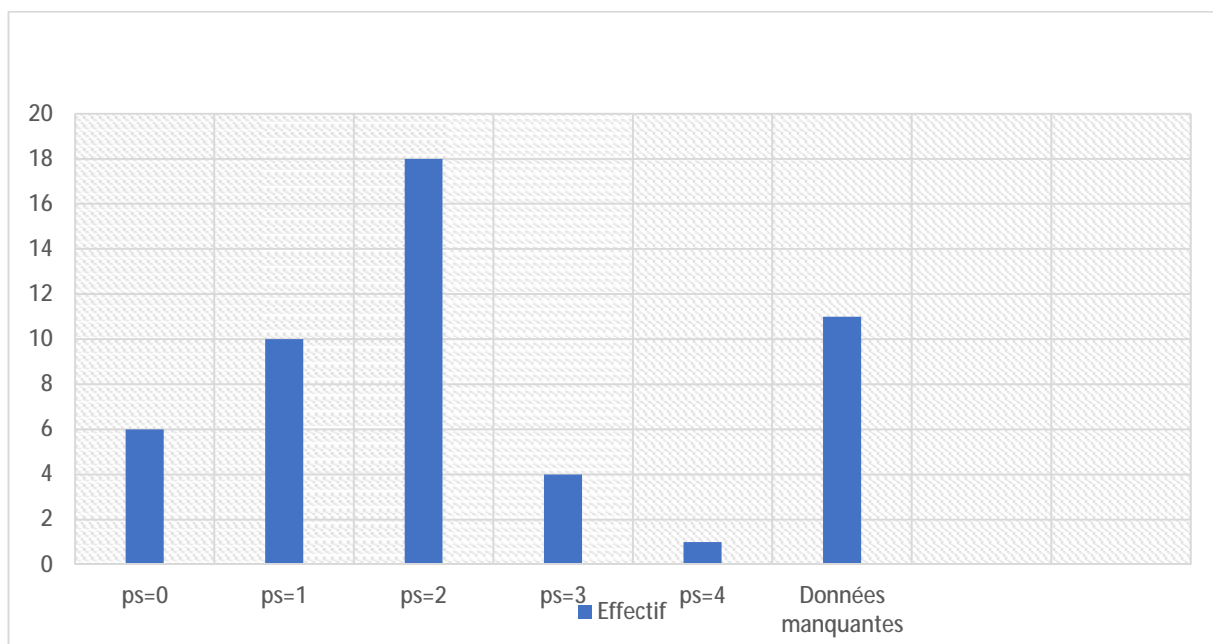
✓Une douleur provoquée à l'examen de la hanche gauche chez un patient (2%).

3. Performance status au diagnostic :

Le tableau 5 résume la répartition de nos patients en fonction de leur performance status au moment du diagnostic.

Tableau 5 : répartition des 50 patients en fonction du performance status au diagnostic.

PS	Effectif
0	6
1	10
2	18
3	4
4	1
Données manquantes	11
Total	50



Graphique 6 : répartition des 50 patients en fonction du performance status au diagnostic.

D. Aspects histologies :

1. Moyens diagnostics :

a) L'endoscopie bronchique :

La fibroscopie bronchique était réalisée chez 35 de nos patients (70%). 6 patients n'avaient pas pu en bénéficier devant l'existence d'un mauvais état général.

Elle avait permis à l'aide des biopsies bronchiques de confirmer le diagnostic de cancer bronchique chez 20 de nos patients soit 40 %.

b) Ponction biopsie transpariétale à l'aiguille :

Cette méthode diagnostique avait permis de confirmer le diagnostic chez 16 patients de notre série soit 32% des cas.

c) Biopsie pleurale :

Dans notre série, la biopsie pleurale avait permis d'établir le diagnostic chez 3 patients soit 6 % des cas.

d) Biopsie des métastases :

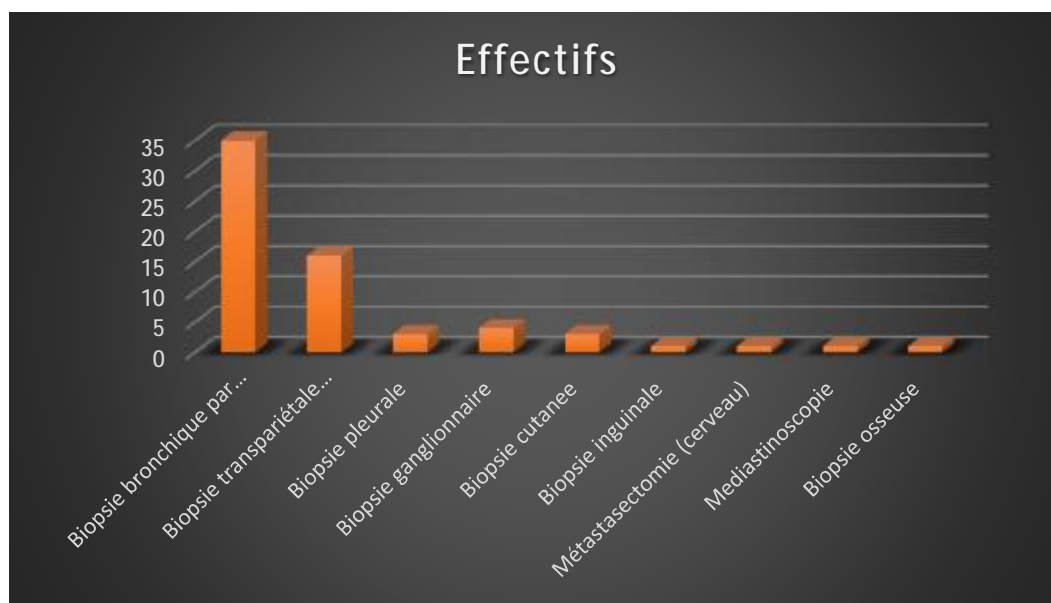
La biopsie d'un site métastatique à distance avait permis de poser le diagnostic dans 18 % des cas :

- Une biopsie ganglionnaire : chez 4 patients.
- Une biopsie des métastases cutanées chez 3 patients.
- Une biopsie osseuse chez 1 patient.
- Une biopsie d'une masse inguinale chez un seul patient.

e) Autres :

La métastasectomie d'une métastase cérébrale avait permis d'établir le diagnostic chez 1 patients (2%).

Une médiastinoscopie dans le cadre du diagnostic positif chez un seul patient (2%).

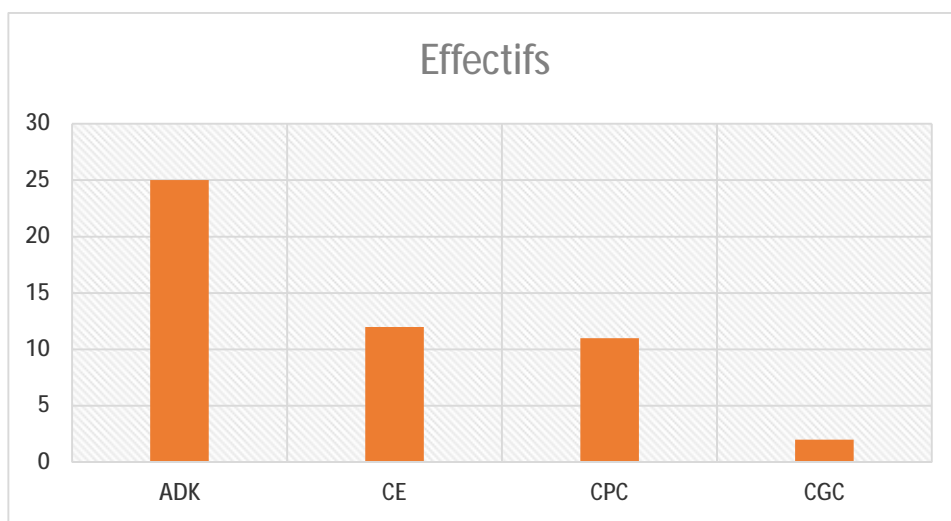


Graphique 7 : Répartition suivant résume les différents moyens diagnostiques utilisés pour confirmer le CBP dans notre série :

2. Type histologique :

Sur le plan histologique, il y avait :

- 39 carcinomes bronchiques non à petites cellules (78%) :
 - 25 adénocarcinomes (50%).
 - 12 carcinomes épidermoïdes (24%).
 - 2 carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (4%).
- 11 carcinomes neuroendocrines à petites cellules (22%).



Graphique 8 : répartition de cas en fonction du type histologique :

3. Immunohistochimie :

L'immunohistochimie était réalisé chez 40 patients de notre étude soit 80 % des cas.

a) L'adénocarcinome :

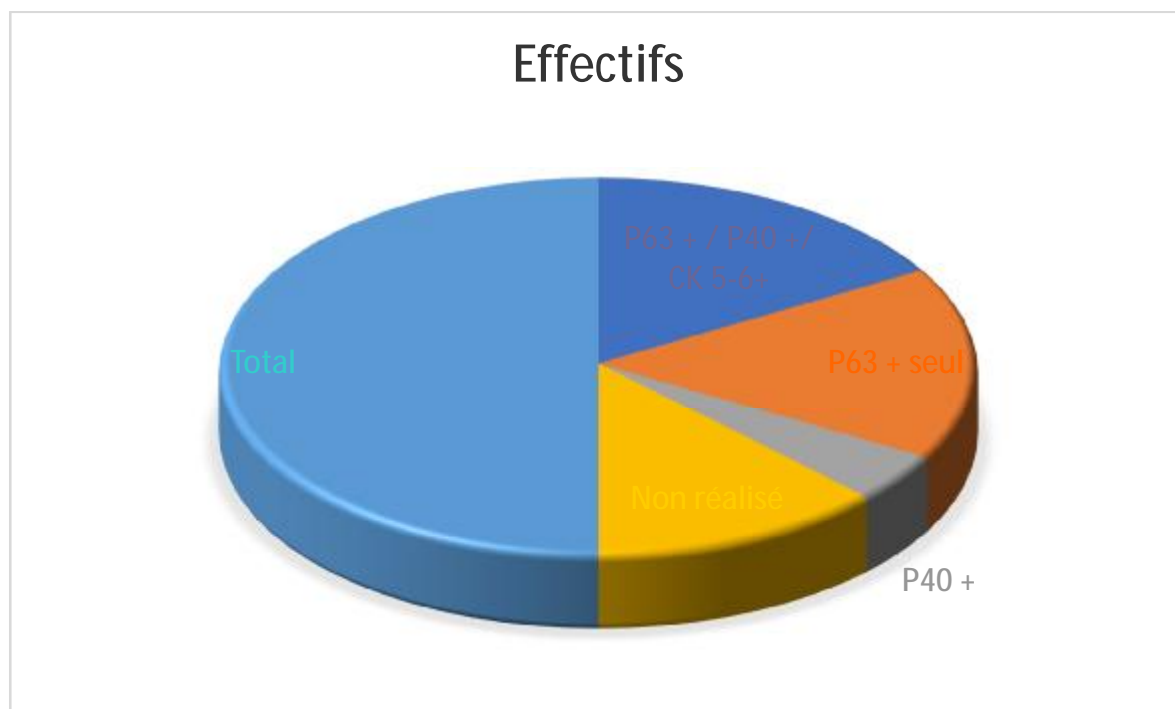
Parmi les 25 prélèvements d'adénocarcinome, 16 expriment l'antigène TTF1 contre 6 ne l'exprimant pas. Le statut TTF1 n'a pu être précisé dans 3 cas.

b) Le carcinome épidermoïde :

Le tableau 6 résume la répartition des carcinomes épidermoïde selon les résultats de l'IHC.

Tableau 6 : répartition des carcinomes épidermoïde selon les résultats de l'IHC

IHC	Effectifs
P63 + / P40 + / CK 5-6+	4
P63 + seul	4
P40 +	1
Non réalisé	3
Total	12



Graphique 9 : répartition des carcinomes épidermoïde selon les résultats de l'IHC

c) Le carcinome à grande cellule :

Les 2 prélèvements du carcinome à grandes cellules exprimaient la chromogranine A, synaptophysine et CD56.

d) Le carcinome à petites cellules :

Les 9 prélèvements du carcinome à petites cellules exprimaient le marqueur de la kératine : pan cytokératine+, avec de la synaptophysine et la chromogranine.

4. Biologie moléculaire :

Au sein de notre population, la recherche des mutations n'a pas été réalisée dans 48 cas, soit 96% des cas.

Sur les 2 échantillons où l'analyse d'EGFR a été réalisée, il n'a été détecté aucune mutation du gène de l'EGFR.

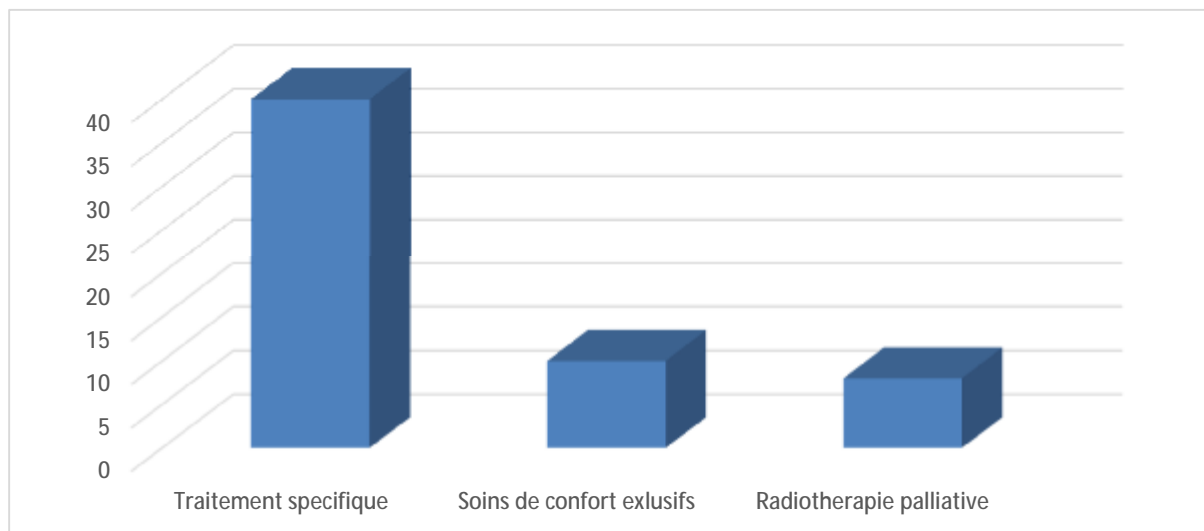
E. Evaluation onco-gériatrique :

Le score du questionnaire G8 a été calculé seulement pour 12 patients (22%) dont 5 avaient un score > 14 et ont bénéficié alors du traitement spécifique habituel et 7 autres avaient un score $G8 \leq 14$ ce qui devrait indiquer une consultation gériatrique mais vu que cette consultation n'est pas disponible dans notre formation, on s'est basé sur l'OMS pour le choix thérapeutique. Ces 8 patients avaient un OMS de 3 à 4, ils ont bénéficié alors de soins palliatifs exclusifs.

F. Aspects thérapeutiques :

Sur les 50 patients diagnostiqués au stade métastatique :

- 40 patients (80%) ont bénéficié d'un traitement spécifique.
- 10 patients (20%) ont bénéficié de soins de confort exclusifs.
- 8 patients ont bénéficié d'une radiothérapie palliative (cérébrale et osseuse).



Graphique 9 : répartition de l'effectif de l'étude en fonction du traitement reçu

1. Carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) :

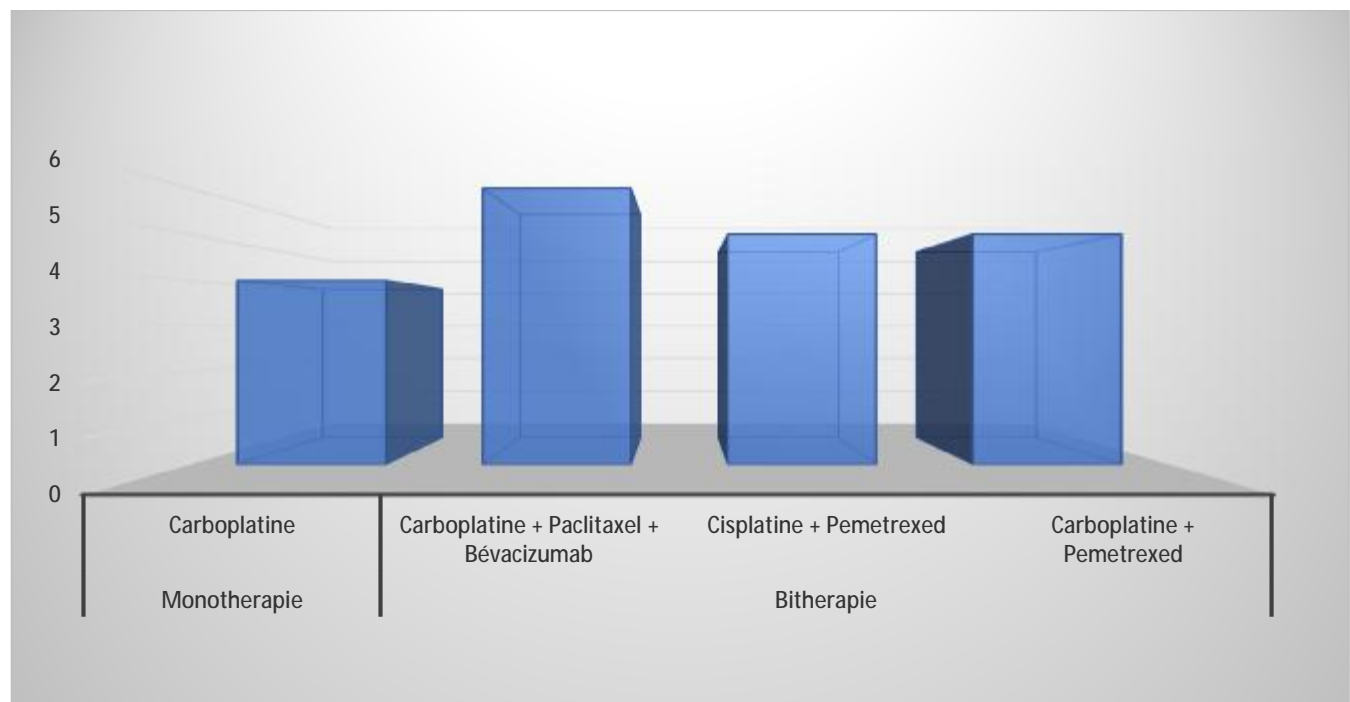
a) Première ligne de traitement :

Sur les 39 patients atteints de CBNPC métastatique, 32 patients (64%) ont reçu un traitement spécifique en première ligne et les autres des soins de confort exclusifs

i. Adénocarcinomes :

25 patients présentaient des adénocarcinomes bronchiques métastatiques ; 20 patients (40%) ont reçu un traitement spécifique :

- Chimiothérapie à base d'un doublet de platine +/- bévacizumab chez 16 patients (32%) :
 - Carboplatine + Paclitaxel + Bévacizumab chez 6 patients (12%).
 - Cisplatine + Pemetrexed puis maintenance par Pemetrexed chez 5 patients (10%).
 - Carboplatine + Pemetrexed puis maintenance par Pemetrexed chez 5 patients (10%).
- Monothérapie à base de carboplatine chez 4 patients (8%).

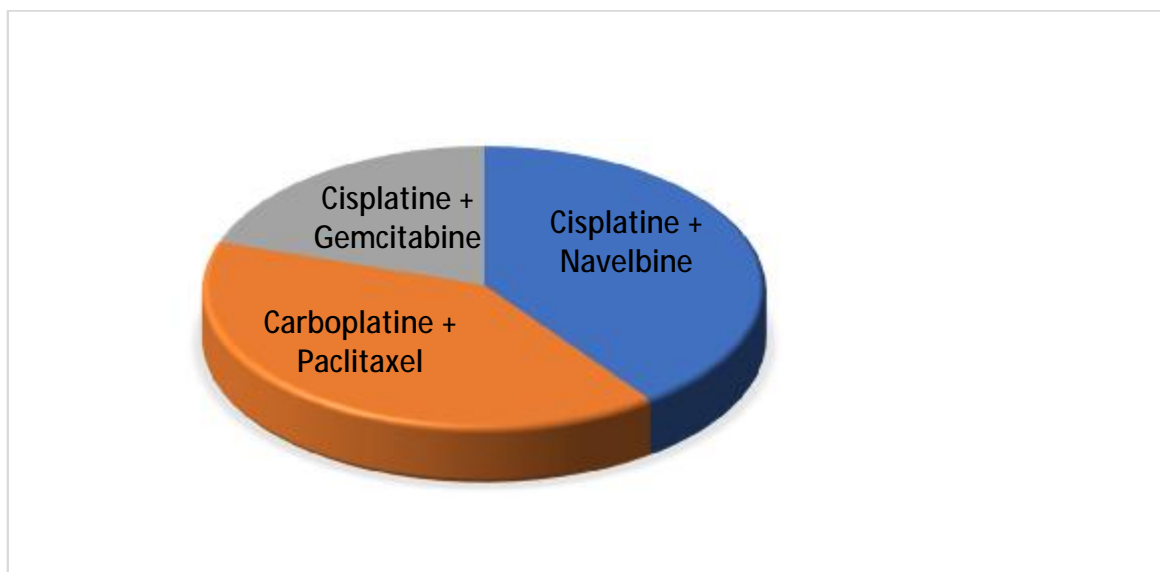


Graphique 10 : Répartition des patients avec adénocarcinomes bronchiques métastatiques en fonction du type de chimiothérapie reçu

ii. Carcinomes épidermoïdes :

Sur les 12 patients présentant des carcinomes épidermoïdes bronchiques métastatiques, 10 patients (20%) ont reçu une chimiothérapie à base de platine :

- Cisplatine + Navelbine dans 4 cas (8%).
- Carboplatine + Paclitaxel dans 4 cas (8%).
- Cisplatine + Gemcitabine dans 2 cas (4%).



Graphique 11 : répartition des patients selon le type de la chimiothérapie reçue

iii. Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CGC) :

2 patients présentaient un CGC bronchiques métastatiques, ils ont reçu une chimiothérapie à base de cisplatine + étoposide pour un patient et de carboplatine + paclitaxel pour l'autre.

b) Au-delà de la première ligne de traitement :i. Adénocarcinomes :

En 2° ligne de traitement, seulement 10 patients (20%) parmi les 20 patients qui ont reçu une première ligne ont bénéficié d'un traitement spécifique :

- Pemetrexed chez 4 patients.
- Docetaxel chez 4 patients.
- Erlotinib chez 2 patients.

En 3° ligne de traitement, seulement 2 patients ont bénéficié d'un traitement par erlotinib.

ii. Carcinomes épidermoïdes :

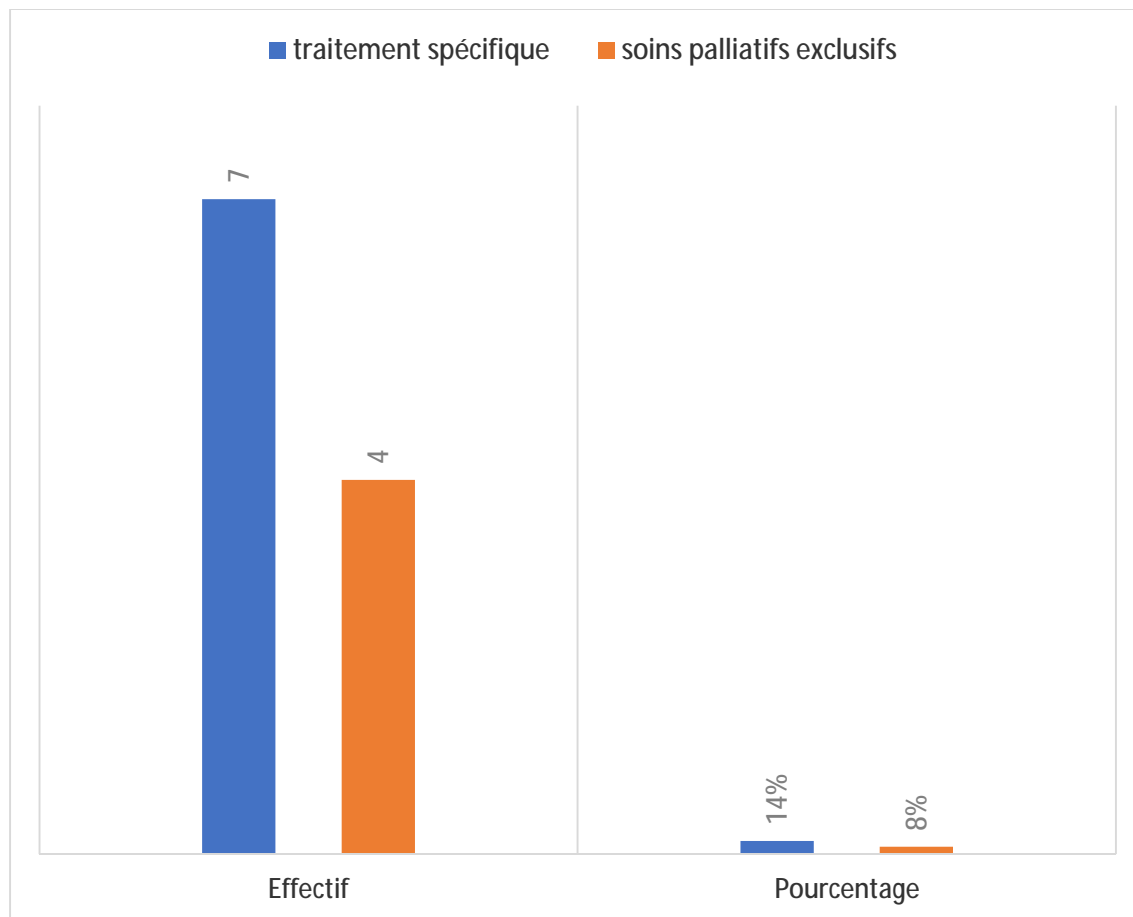
Seulement 4 patients ont bénéficié d'un traitement à base de docetaxel en 2° ligne.

iii. Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CGC) :

Aucun des 2 patients n'a bénéficié d'un traitement en 2° ligne vu leur état général altéré.

2. Carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) :

Parmi les 11 patients présentant un CBPC diffus, 7 patients (14%) ont reçu un traitement spécifique et 4 autres (8%) des soins palliatifs exclusifs.

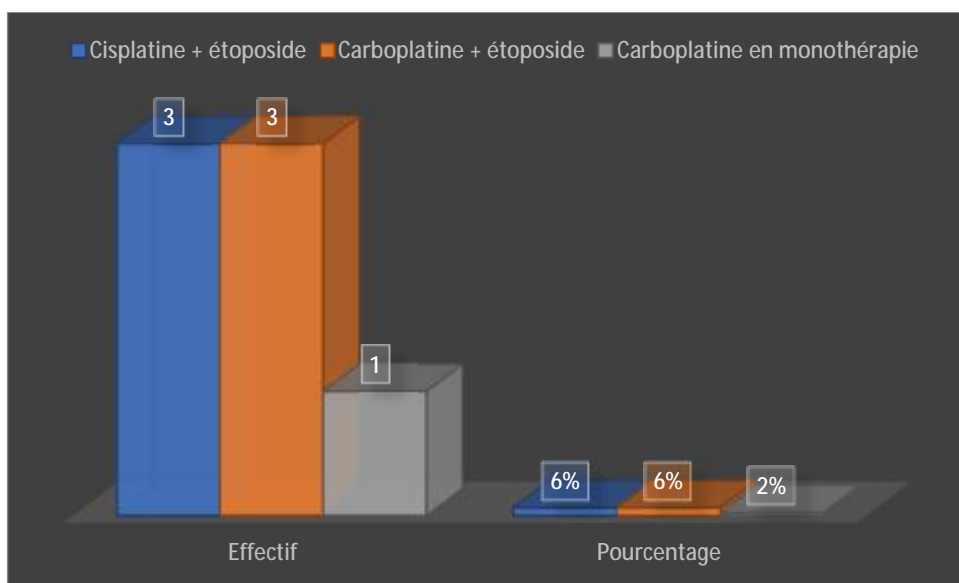


Graphique 12 : répartition des patients présentant un CBPC diffus en fonction du traitement reçu

a. Première ligne de traitement :

Le traitement en première ligne chez nos patients atteints de CPC bronchiques métastatiques consistait en :

- Cisplatine + étoposide chez 3 cas (6%).
- Carboplatine + étoposide chez 3 cas (6%).
- Carboplatine en monothérapie chez un seul cas (2%).



Graphique 13 : Répartition des patients atteints de CPC métastatique selon le type de chimiothérapie reçu

b. Deuxième ligne de traitement :

Parmi les 7 patients qui ont reçu une chimiothérapie en première ligne, seulement 3 patients ont reçu une 2^e ligne à base de :

- Carboplatine + étoposide chez un patient sensible aux platines.
- Irinotécan en monothérapie chez 2 patients résistants aux platines.

G. Survie :

Dans notre étude, le taux de survie à un an était de 43%. La médiane de survie globale était de 11,2 mois.

Dans le sous groupe des patients ayant bénéficié de soins de confort exclusifs, la survie médiane était de 4,6 mois alors qu'elle était de 13,9 mois chez les patients ayant bénéficié d'un traitement spécifique.

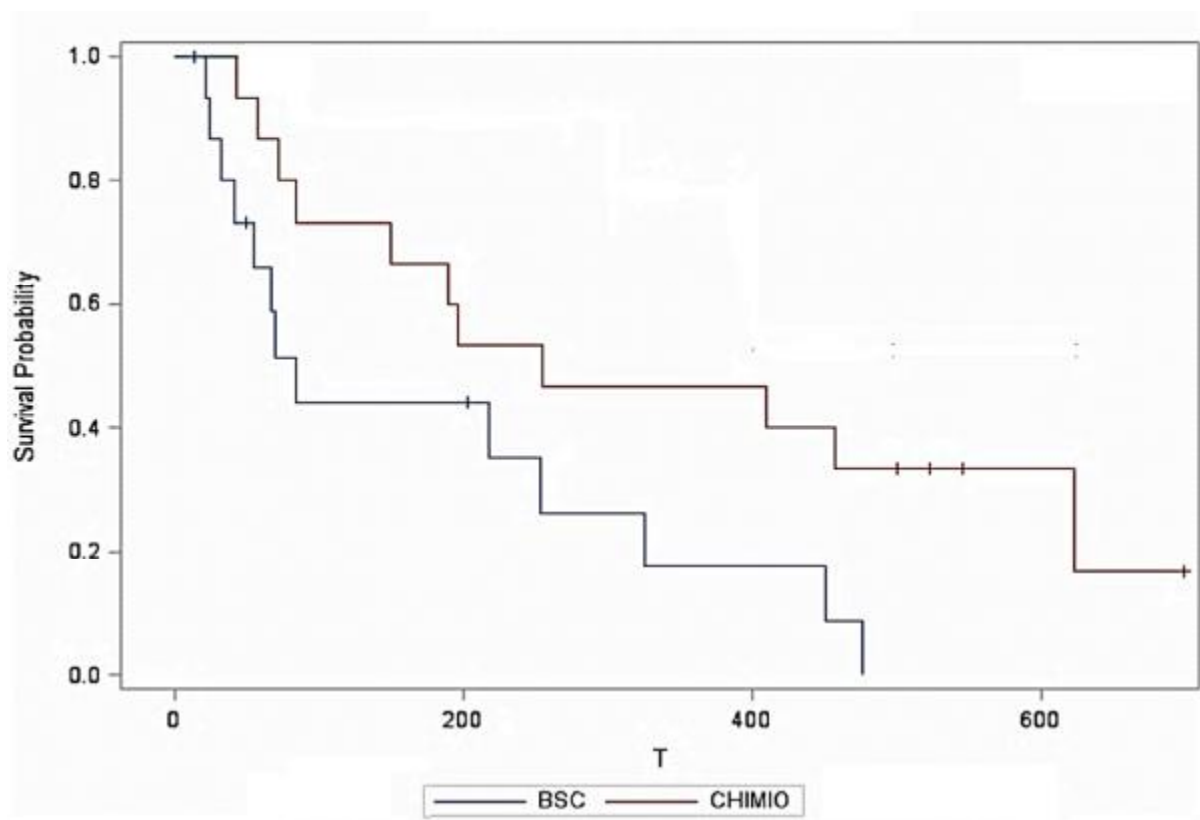


Figure 16 : Courbes de survie en fonction de la prise en charge thérapeutique.

IV. DISCUSSION :

A. Les Aspects épidémiologiques :

1. Fréquence

Notre étude nous a permis de colliger en 5 ans dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, 50 cas de cancers bronchiques métastatiques chez des patients de 65 ans et plus ce qui représentaient 35% des cancers bronchiques pris en charge pendant la même période dans le même service.

Dans la littérature, d'autres travaux ont étudié les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques ainsi que la prise en charge des patients âgés atteints d'un cancer bronchique.

Le tableau 7 nous renseigne sur la fréquence des cancers bronchiques dans de nombreuses études et compare les taux observés avec celui de notre étude .

Tableau 7 : la fréquence des cancers bronchiques dans de nombreuses études

Série	Durée	Région	Effectif
SEER [69]	15 ans	USA	316682
ELVIS 1999 [70]	1 an	Italie	161
KBP-2000-CPHG [71]	1 an	France	5664
Laribleclaire [5]	2 ans	France	79
Ebongue [102]	3 ans	Maroc	354
Guermazi [103]	10 ans	Tunisie	33
Notre étude	6 ans	Maroc	50

2. Age :

L'âge médian de diagnostic du CBP varie selon les pays, le niveau des soins et les habitudes tabagiques des populations. Il se situe actuellement à 70 ans aux États-Unis et deux tiers des patients ont au moins 65 ans au moment du diagnostic [72].

L'incidence par âge en France montre qu'en 2012 le pic d'incidence était atteint chez les hommes de la classe d'âge 70-74 ans. Chez la femme, il existe un plateau de 50 à 80 ans sans véritable pic d'incidence [73].

L'âge moyen de survenue du CBP est variable d'une série à l'autre.

Dans notre série l'âge moyen est de 69 ans, avec des extrêmes allant de 65 ans à 86 ans. La tranche d'âge comprise entre 65 et 70 ans totalise 72 % des cas.

Tableau 8 : Répartition du CBP dans la littérature selon l'âge.

Série	Région	Effectif	Age moyen
ELVIS 1999 [70]	Italie	161	74
KBP- 2000-CPHG [71]	France	5664	76,8
Laribleclaire [5]	France	79	80
Guermazi [103]	Tunisie	33	72
Notre série	Maroc	50	69

3. Le sexe :

La prédominance masculine dans toutes les séries peut être expliquée par les habitudes tabagiques : l'âge précoce de début du tabagisme, la consommation excessive, les professions à risque...

Malgré une stabilisation, voire une augmentation de l'incidence des cancers bronchiques en Europe comme aux États-Unis chez les femmes, la prédominance masculine reste classiquement notée dans le cancer bronchique.

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine (96% des cas).

Tableau 9 : répartition des cas selon le sexe dans différentes séries.

Série	Région	Homme %	Femme%
KBP-2000-CPHG [71]	France	82,6	17,4
Laribleclair [5]	France	68%	32%
Ebongue [102]	Maroc	97%	3%
Notre série	Maroc	96%	4%

4. Facteurs de risques :

a) Tabagisme :

L'Agence International de Recherche sur le Cancer estime que dans les populations avec une consommation tabagique prolongée, la proportion des cancers du poumon dus au tabagisme était de plus de 90 %. Selon des études menées en Europe, au Japon et en Amérique du Nord, 91 % des cancers du poumon chez les hommes et 69 % chez les femmes étaient attribuables au tabagisme [74], La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont les éléments principaux, et la notion de « paquets-années » tient compte de ces deux paramètres.

Tableau 10 : répartition des cas selon la consommation du tabac dans différentes séries.

Série	Région	Tabagique +	Tabagique -	P/A
KBP-2000-CPHG [71]	France	88,8	11,2	46,7
Laribleclair [5]	France	91%	8%	-
Ebongue [102]	Maroc	95%	5%	-
Guermazi [103]	Tunisie	93%	7%	-
Notre série	Maroc	68%	32%	26

En effet 68 % de nos patients étaient des fumeurs, tous de sexe masculin. Cette prédominance masculine est due d'après certaines séries à la limitation culturelle et économique du tabagisme féminin, les femmes sont en revanche exposées aux conséquences néfastes du tabagisme passif lorsque le conjoint est tabagique.

Le tabagisme retrouvé dans notre étude était actif. Le tabagisme passif non recherché situerait mieux la place de l'inhalation de la fumée de cigarette.

La consommation tabagique moyenne dans notre série était de 26 paquets/année et dépasse 20 paquets/année dans toutes les séries sauf dans l'étude de Cadelis et al. où la consommation tabagique moyenne était de 17 Paquets/année [75].

b) Facteurs professionnels [76] :

Les facteurs professionnels représentent la seconde cause de CBP chez l'homme. Après ajustement du tabagisme, le risque attribuable à l'ensemble des expositions professionnelles pour le CBP a été estimé à 9,2 % aux États Unis et 25 % en Europe, en population générale, toutes expositions professionnelles confondues.

De nombreuses expositions professionnelles ont été spécifiquement associées au risque de CBP : L'amiante, la silice, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'arsenic et le nickel.

Aucun facteur professionnel de CBP n'a été retrouvé dans notre série.

c) Pathologies respiratoires [76] :

Plusieurs affections respiratoires ont été associées à un excès de risque de CBP.

L'incidence du CBP parmi les sujets atteints d'une fibrose interstitielle diffuse est multipliée par 8,25 [77], plus spécifiquement la fibrose asbestosique.

L'existence d'une bronchite chronique obstructive est un facteur de risque du CBP. Le risque relatif, varie de 2,5 à près de 5, dépendant du degré d'obstruction bronchique [78].

B. Aspects cliniques :

Une partie de la lutte contre le CBP passe par un diagnostic le plus précoce possible, imposant de connaître les différentes modalités de présentation de la maladie, et une conduite à tenir diagnostique standardisée et performante afin de réduire le délai de prise en charge.

Tout signe fonctionnel ou clinique persistant plus de 15 jours chez un fumeur ou ex-fumeur, sans explication patente, doit faire suspecter un cancer bronchique [79].

1. Signes respiratoires [80] :

Ils sont aspécifiques mais constituent souvent le motif de consultation initiale.

- ✓ La toux : son aggravation ou sa modification récente, son allure quinteuse, sa résistance aux thérapeutiques habituelles doit attirer l'attention.
- ✓ La dyspnée : inspiratoire avec Wheezing doit attirer l'attention et faire suspecter une obstruction d'un gros tronc.
- ✓ La douleur thoracique : de siège variable mais fixe et tenace, résistantes aux traitements antalgiques habituels.
- ✓ L'hémoptysie : il s'agit d'un symptôme qui, en l'absence de pathologie connue chez le patient, est une indication d'endoscopie bronchique.
- ✓ Les épisodes respiratoires aigus d'allure infectieuse constituent un mode de début fréquent : un épisode infectieux respiratoire inhabituel chez un fumeur justifie un contrôle radiologique voir une bronchoscopie et un scanner thoracique en cas de résolution incomplète ou de récurrence.

Tableau 11 : Répartition des signes respiratoires au moment du diagnostic dans les différentes séries.

Série	Région	Les signes respiratoires			
		Toux	Douleurs Thoraciques	Hémoptysie	Dyspnée
Ebongue [102]	Maroc	43%	46%	32%	45%
Djeddi [81]	Algérie	58,13%	23,25%	18,6%	55,81%
Guermazi [103]	Tunisie	51,51%	66,68%	15%	30,43%
Notre Série	Maroc	46%	66%	34%	26%

La douleur thoracique était le premier motif de consultation dans notre série (66%), ce qui confirme qu'au moment de la première consultation chez la plupart des patients, la maladie n'est plus à ses débuts.

2. Signes en rapport avec l'extension métastatique [82,83] :

Les métastases sont retrouvées d'emblée chez tous les patients de notre étude. Les localisations les plus fréquentes par ordre sont : l'os (38%) les surrénales (32%), les poumons (24%), la plèvre (24%), le foie (16%), l'encéphale (10%) et la peau (6%).

Les métastases osseuses sont d'emblée multiples dans 80 % des cas, le cancer du poumon est la première cause de compression médullaire, de fracture pathologique et d'hypercalcémie.

Les métastases cérébrales se manifestent de façon aiguë par des convulsions partielles ou généralisées, une hypertension intracrânienne, d'autres symptômes plus progressifs peuvent en être les signes révélateurs tels que les céphalées, les nausées ou vomissements, les signes neurologiques focaux, les troubles cognitifs ou encore l'altération des fonctions supérieures, dans 10 % des cas, elles sont totalement asymptomatiques.

Tableau12 : répartition des métastases les plus fréquentes dans les différentes séries.

Série	Types de métastases				
	Osseuses	Surrénales	Cérébrales	Hépatiques	Pleurales
Ebongue [102]	17%	20%	11%	29%	18%
Djeddi [81]	27,90%	20,93%	11,62%	9,30%	_
Notre série	38%	32%	10%	16%	24%

3. Indice de performance :

L'état fonctionnel est plus souvent dégradé après 70 ans et plus. Cette notion a déjà été établie dans d'autres études. Ainsi, au sein d'une population gériatrique de patients de plus de 70 ans, composée de 129 malades atteints d'un cancer bronchique, la dégradation de l'état fonctionnel était corrélée à la sévérité des symptômes, à l'état physique antérieur et à l'âge [84].

Dans notre série, 68% Des patients avaient un Ps inférieur ou égale à 2.

Le tableau suivant compare les données de notre série par rapport aux PS au moment du diagnostic des autres études.

Tableau13 : Répartition des patients en fonction du performans status dans les différentes séries.

Performance status au diagnostic	Séries			
	KBP-2000-CPHG [71]	Larible claire [5]	Guermazi [103]	Notre série
PS 0 – 1	38%	70%	36%	32%
PS 2	26%	17%	33%	36%
PS 3 – 4	36%	7,5%	31%	10%
Données manquantes	0%	4%	0%	22%

C. Aspects histologiques :

1. Moyens diagnostiques :

Le diagnostic de certitude du CBP impose une preuve histologique. Celle-ci.

Pourra être obtenue par divers moyens complémentaires, dont la sélection sera faite au mieux de manière multidisciplinaire [79].

Tableau 14 : comparaison des moyens diagnostiques dans les différentes séries.

Série	Région	Les moyens diagnostiques				
		BB	BTP	BP	MD	BM
Ebongue [102]	Maroc	42%	24%	4%	-	9%
Djeddi [81]	Algérie	51%	27%	-	-	-
KBP-2000-CPHG [71]	France	68,2%	14,5%	3%	1,8%	11,6%
Guermazi [103]	Tunisie	69%	15%	9%	-	6%
IFCT [85]	France	95%	21%	-	-	4%
Notre série	Maroc	70%	32%	6%	2%	18%

BB : biopsie bronchique ; BTP : biopsie transpariétale ; BP : biopsie pleurale ; MD : médiastinoscopie ; BM : biopsie des métastases.

2. Types histologiques :

Tableau 15 : Répartition histologique des cancers dans les différentes séries

Séries	Région	Les types histologiques			
		ADK	CE	CGC	CPC
Ebongue [102]	Maroc	38%	40%	10%	12%
KBP-2000-CPHG [71]	France	27,2%	44,5%	11,7%	-
Guermazi [103]	Tunisie	27,27%	33%	-	9%
Laribleclaire[5]	France	61%	27%	10%	-
Notre série	Maroc	50%	24%	4%	22%

ADK : adénocarcinome ; CE : carcinome épidermoïde ; CGC : carcinome à grandes cellules ; CPC : carcinome à petites cellules.

De façon comparable à l'étude KBP-2010-CPHG [84, 72], l'adénocarcinome est le sous- type histologique le plus fréquent au sein de notre population %) alors que les études de l'IFCT 02--02 [85] et KBP--2000--CPHG [71], réalisées au début de la dernière décennie, retrouvaient une nette majorité de carcinomes épidermoïdes au sein de la population de plus de 70 ans.

Cela confirme l'évolution histologique du cancer du poumon y compris au sein de la population âgée. Plusieurs explications sont évoquées : le changement de composition des cigarettes [86], l'ajout de filtres entraînant une inhalation plus profonde de la fumée au niveau des bronches périphériques [87], mais aussi l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques spécifiques (TTF1, P63, CK 5--6) par les anatomopathologistes augmentant de facto le nombre d'adénocarcinomes diagnostiqués [88, 89]. Il sera, à cet égard, intéressant de suivre l'impact de la cigarette électronique sur l'évolution des histologies à l'avenir.

La fréquence des non et petits fumeurs au sein de notre population et la part importante de femmes peuvent aussi expliquer une partie de cette prédominance puisque plusieurs études ont montré que les adénocarcinomes étaient plus fréquents dans ces deux groupes bien que l'étude KBP-2010-CPHG montre que l'augmentation était indépendante du genre, du statut tabagique ou de l'âge [84, 72].

D. Aspects thérapeutiques :

1. Généralités :

La prise en charge du cancer bronchique primitif (CBP) chez la personne âgée (PA) se heurte à plusieurs difficultés. La définition même de la PA est débattue : la limite de 65 ans est généralement utilisée par les épidémiologistes alors que celle de 70 ans est préférée dans les essais cliniques de chimiothérapie. L'âge n'est cependant pas le critère essentiel de l'approche décisionnelle quelle que soit la modalité thérapeutique. La sous-représentation des PA dans les essais cliniques rend difficile l'établissement de recommandations spécifiques. Les conséquences sont multiples : leur prise en charge thérapeutique est souvent suboptimale et leur pronostic plus sombre. Même si le pourcentage d'études n'excluant pas les personnes âgées et si l'âge médian des patients inclus dans les essais ont augmenté lors des dernières décennies, les études réellement dédiées aux PA restent peu fréquentes : dans les 100 essais de phase III les plus cités entre 1980 et 2010, l'âge médian des patients était de 61 ans pour les essais ayant inclus des PA... contre 60,9 ans pour ceux ayant exclu les PA ! Par ailleurs, les PA pâtissent d'un biais médical et/ou familial concernant le diagnostic et le traitement de la maladie, lié à la fausse croyance d'une relative indolence des cancers chez les personnes âgées et à la crainte des toxicités des traitements.

Il est donc impératif de disposer d'outils d'évaluation reproductibles et maniables pour apprécier le retentissement de l'âge et des comorbidités et optimiser la prise en charge globale de ces PA ayant un CBP [92-96].

Tableau 16 : les modalités thérapeutiques utilisées dans les différentes séries

Série	Modalités thérapeutiques		
	Chimiothérapie	Thérapie ciblée	Trt symptomatique
Elvis [70]	49%	-	51%
KBP-2000-CPHG [71]	46,6%	-	16,9%
IFCT [85]	67%	-	16%
Ebongue [102]	75%	-	25%
Aniked [98]	76%	-	24%
Larible claire [5]	35%	23%	42%
Guermazi [103]	60%	-	36%
Notre série	80%	-	20%

2. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) [94,97] :

a. En cas de CBNPC métastatique et en l'absence de mutation de l'EGFR :

Les patients âgés doivent être traités par chimiothérapie, avec un protocole prenant en compte leur Évaluation Gériatrique Globale. Il est cependant à noter que dans un essai (Esogia) comparant l'attribution d'un doublet ou d'une monothérapie ou encore de soins de support seuls en fonction du PS et de classes d'âge ou en fonction d'une évaluation gériatrique globale, le devenir n'a pas été différent. Quoiqu'il en soit, les patients indépendants (Balducci I) et en bon état général bénéficieront d'un doublet à base de carboplatine [35], alors qu'on privilégiera une monothérapie chez les patients vulnérables (Balducci II), les agents les plus fréquemment utilisés étant la vinorelbine, la gemcitabine ou encore les taxanes.

L'ajout du bévacizumab au doublet carboplatine-paclitaxel n'allonge pas la survie chez les PA et augmente fortement les toxicités ainsi que la mortalité. Le bévacizumab n'est donc pas à recommander chez la PA. Le nombre de cycles à administrer chez la personne âgée n'est pas l'objet d'un consensus. Le nombre de 4 semble se dégager au travers des différents essais. Chez les patients plus jeunes, une maintenance suivant ces quatre cycles dans le cas des adénocarcinomes a permis de montrer un bénéfice de survie par rapport à une stratégie de « stop-and-go ». Même si la faisabilité de la maintenance par pémétréxed a été établie dans une phase II chez la PA, son rôle n'est pas encore démontré.

Un essai en cours réalisé au sein de l'IFCT, dont le recrutement est quasiment terminé, devrait permettre de répondre à cette question.

Dans notre série, 64% des patients atteints d'un CBNPC métastatique ont reçu une chimiothérapie à base d'un doublet de platine dans la majorité des cas (56%) alors que seulement 4 patients (8%) ont reçu une monothérapie à base de carboplatine. Ce doublet était à base cisplatine ou de carboplatine associé à une drogue de 3^e génération. Le pemetrexed et le bévacizumab étaient associées dans le sous type non épidermoïde.

b. En présence d'une mutation activatrice de l'EGFR :

Un inhibiteur de tyrosine-kinase (TKI) devra être utilisé en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR qui doit être recherchée systématiquement en cas de type histologique non épidermoïde. Ce traitement semble bénéficier autant aux PA qu'aux personnes plus jeunes. On sera cependant particulièrement vigilant sur le risque de diarrhée notamment dans les premiers jours de traitement.

Une étude a évalué en première ligne l'efficacité et la faisabilité d'un traitement par géfitinib chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR et récusés pour une chimiothérapie standard, du fait de leur mauvais état

général ou de leur âge avancé (patients de 20 à 74 ans et ECOG PS 3-4, 75 à 79 ans et PS 2-4, \geq 80 ans et ECOG PS 1-4) [42]. Chez les 30 patients inclus, le taux de réponse globale était de 66 %, la médiane de SSP de 6,5 mois et la médiane de SG de 17,8 mois. Les auteurs soulignaient aussi l'amélioration clinique (PS 3-4 à 0-1) observée pour 68 % des patients traités par l'ITK. Suite à ces résultats, l'amélioration spectaculaire de l'état clinique de ces patients a été qualifiée de « syndrome de Lazare ».

Dans notre série, la mutation de l'EGFR a été recherchée seulement chez 2 patients qui n'avaient pas de mutation activatrice. L'erlotinib, un TKI anti-EGFR a été prescrit chez quatre patients dont deux en 2° ligne et deux autres en 3° ligne.

c. Immunothérapie :

Qu'en est-il des thérapeutiques modernes et notamment des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité ? Il n'y a pas, à notre connaissance, d'études dédiées dans l'immédiat.

Une analyse en sous groupe de l'essai randomisé comparant docétaxel à nivolumab en deuxième ligne a été réalisée. Quatre-vingt-onze patients parmi 272 soit 33 % étaient âgés de 65 à 75 ans et 29 étaient âgés de plus de 75 ans.

Les bénéfices en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale étaient les mêmes que ceux observés chez les patients plus jeunes. Encore une fois, il peut s'agir d'un biais de sélection et seules des études dédiées permettront de répondre définitivement.

d. Les soins de support :

Enfin, les soins de support (prise en charge d'une malnutrition, d'une anémie, ou des autres symptômes fréquents dans cette tranche d'âge) doivent être introduits dès le diagnostic afin d'améliorer la qualité de vie des patients, qu'ils reçoivent ou non un traitement systémique.

Tous les patients de notre série ont reçu des soins de confort exclusifs ou associés aux traitements spécifiques.

3. Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) [94, 98-100] :

Très peu d'études ont été réalisées concernant les CBPC chez la PA et ces études sont déjà anciennes. La combinaison carboplatine-étoposide semble avoir le meilleur rapport bénéfices/risques. La quadruple association cisplatine, doxorubicine, vincristine et étoposide a cependant été utilisée chez des patients âgés de plus de 65 ans ayant soit une forme disséminée soit une forme localisée (l'irradiation étant délivrée concomitamment au deuxième cycle qui ne comporte alors que le cisplatine et l'étoposide).

Dans notre série, 7 patients (14%) ont reçu un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associé à l'étoposide.

E. Survie :

La médiane de survie dans notre étude pour tous groupes confondus était de 11,2 mois. Elle est globalement similaire à celle rapportée par les données de la littérature.

Tableau 17 : Résultats de la survie médiane de survie des autres séries

Séries	Médiane de survie
IFCT 05-01 [3, 4]	10,3 mois
Ebongue [102]	11 mois
Guermazi [103]	9 mois
Notre série	11,2 mois

Comme attendu, le groupe avec soins de confort exclusifs avait une survie médiane plus faible (4,6 mois) par rapport à celui ayant bénéficié de traitements spécifiques associés. Mais rappelons que ces patients étaient plus âgés, en moins bon état général et avaient plus de comorbidités. L'analyse univariée réalisée dans l'étude de l'IFCT 02-02 retrouvait aussi l'âge, le PS et l'index de Charlson comme facteurs prédictifs d'une très courte survie [85].

F. Les Limites et Contraintes de notre Etude :

Le caractère rétrospectif explique que l'étude de certains paramètres sur les complications de la pathologie, la survie et la mortalité des patients soit limitée.

La population étudiée était composée de malades provenant d'un seul service d'oncologie exclusivement. Les résultats ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble des malades.

CONCLUSION

Le cancer bronchique est un problème de santé publique majeur avec une prévalence de 40000 nouveaux cas par an, et représente de ce fait la première cause de mortalité dans le monde ; sa survie relative à 5 ans est de 14% ; son principal facteur de risque est clairement : le tabac.

Son diagnostic positif repose sur l'obtention d'une preuve cytologique ou histologique obtenu par ponction ou biopsie ; plus de 75 % des cancers bronchiques sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique. Le type histologique le plus fréquent est le cancer bronchique non à petites cellules avec prédominance des adénocarcinomes.

Longtemps, les soins de confort furent la référence en matière de prise en charge des sujets âgés devant le pronostic défavorable du cancer du poumon. Cependant des progrès indiscutables ont été réalisés dans la standardisation de sa prise en charge avec une meilleure codification du traitement, à la fois plus efficace et moins toxique. L'espoir réside actuellement dans les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

Les résultats obtenus dans notre travail concernant les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques sont comparables aux résultats des études antérieures et confirment l'intérêt d'une prise en charge adaptée en tenant compte des outils de l'évaluation oncogériatrique.

RESUMES

Résumé

Le cancer bronchique métastatique chez le sujet âgé : à propos de 50 cas
Expérience du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Objectif : Analyser les aspects épidémiologiques, histologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers bronchiques métastatiques chez les sujets âgés de plus de 65 ans au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Molay Ismail De Meknès.

Matériel et méthodes : C'est une étude épidémiologique observationnelle rétrospective, étalée sur une période de 5 ans entre Janvier 2012 et décembre 2016, par revue documentaire des dossiers cliniques de tous les patients âgés de 65 ans ou plus au moment de la date du diagnostic et porteurs d'un cancer bronchique primitif métastatique.

Résultats : Il s'agissait de 48 hommes et 2 femmes. L'âge moyen était de 69 ans, avec des extrêmes allant de 65 à 86 ans. 68 % de nos patients étaient des fumeurs et la notion de tabagisme passif a été rapportée chez toutes les femmes. La plupart de nos patients avaient présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic, ils étaient dominés par les douleurs thoraciques (46%) et des signes d'extension métastatique. Les sites métastatiques les fréquents était : l'os (38%), les surrénales (32%) et les plèvres (24%). La fibroscopie bronchique était réalisée chez 70 % de nos patients. Elle avait permis de poser le diagnostic positif dans 46% des cas.

Dans les autres cas, le diagnostic positif était porté par la biopsie transpariétale scannoguidée dans 32 %, la biopsie des sites métastatiques dans 18 % et la biopsie pleurale dans 6 % des cas. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (50 %), le carcinome épidermoïde représentait (24 %) et le carcinome à petites cellules représentait (22 %). Tous nos patients étaient métastatiques au moment du diagnostic.

Le traitement palliatif était indiqué dans 20 % des cas, Le reste avait reçu un traitement par chimiothérapie (80 % des cas). Le taux de survie à un an était de 43%. La médiane de survie globale était de 11,2 mois.

Conclusion : A la lumière de ce travail, La prise en charge de nos patients de plus de 65 ans atteints de cancer bronchique primitif reste satisfaisante en comparaison avec les résultats de survie des autres séries mais la majorité de nos patients n'ont pas bénéficié d'une évaluation onco-gériatrique et il se peut que certains aient été sous ou sur-traités.

Abstract:

Metastatic Lung cancer in the elderly: about 50 cases Experience in the oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes.

Objective: To analyze the epidemiological, histological, clinical and therapeutic aspects of metastatic lung cancers in subjects over 65 years of age in the Oncology Department of The Moulay Ismail Military Hospital in Meknes.

Materials and methods: A retrospective observational epidemiological study, spread over a 5-year period from January 2012 to December 2016, by documentary review of the clinical records of all patients aged 65 years or older at the time of diagnosis and carriers of primary metastatic lung cancer.

Results: The study included 48 men and 2 women. The average age was 69 years, with extremes ranging from 65 to 86 years. 68% of our patients were smokers and the concept of passive smoking has been reported on all women of the study. Most of our patients had respiratory symptoms at diagnosis, they were dominated by chest pain (46%) and signs of metastatic extension. the frequent metastatic sites were bone (38%), adrenals (32%) and pleural (24%). Bronchoscopy was performed in 70% of our patients. It had helped to confirm the positive diagnosis in 46% of cases. In the other cases, the positive diagnosis was justified by the transparietal scanguided biopsy in 32%, the biopsy of the metastatic sites in 18% and pleural biopsy in 6% of the cases. The most common histological type was adenocarcinoma (50%), squamous cell carcinoma (24%) and small cell carcinoma (22%). All our patients were metastatic at the time of diagnosis.

The palliative treatment was indicated in 20% of the cases. The rest had received chemotherapy treatment (80% of the cases). The one-year survival rate was 43%. The median overall survival was 11.2 months.

Conclusion: In the light of this work, the management of our patients over 65 years of age with primary lung cancer remains satisfactory in comparison with the survival results of the other series but the majority of our patients did not benefit from an onco-geriatric assessment and some may have been under or over-treated.

مطى

سوط ان الشعالهوائىة نقىلى للأشخص بة ل السن: 50 الة ذرة صلللة كلو جى بهس تشفى العكوى مولالىم اعىل فى ذ نلس

العوادوا طرق: لدرىة وبائىة الودىة، واللى ممت على مة 5 سنوك من ىناىر 2012 إلى دىسمبر 2016، من خلال لستعظو ثائقى للمسجلات السررىة لجمىع المرصفا لذىن تتراوح لعمارهم بىن 65 سنة أو أكثر فى وق الشخولنا قلىن لسرطان المشعالهوائىة لنقىلى الأسلسى

النتائج: همت درلستنا 48 حلوامر أتان. وىبلغ متوسطا لمر 69 سنة، و تتراوح لعمارهم بىن 65 و 86 سنة. كان 68% من مرضانا مدخنىن، و أفالط لتقاربر عن لتدخىن السلبى فى جمىع حالالنساء، وهى معظم مرضانا لظلل لجهازا لتنفسى ثناء وق الشخص، وهى من عللها لم فى الصدر 46% بالإضافة إلى علامطا لتعدلا لنقىلى. و قد لجون فى بر وسكوبى المشعالهوائىة فى 70% من مرضانا. تم الحصول على شخصى إجابى فى 46% من الحالك. فى حالك أوى تم لجراء الشخصى الإجابى من قىل ذرة عبر المستعص سكانهوىو فى 32% وهى ذرة من لموا قع لنقىلى فى 18% من الحالك والذرة لذبى فى 6%. و كانا لنوعا لنسىجى الأ أكثر شىها هو سرطان لعدىة ممثلا ب 50%، وسرطانا لخلاىا لحرشفىة 24% وسرطانا لخلاىا لصغىرة فى 22% من لجمالى الحالك

كان جمىع مرضانا فى حال لورم لنقىلى وق الشخصى. و لشر إلى الةلاج للملظ فى 20% من الحالك، ألملابا قون فقد تلقوا الةلاج لكىمىائى 80% من الحالك. و كان مظلالبقاء على قىل لىاة لدة عام واحد هو 43%. و كان مظلالبقاء على قىل لىاة لعام 11.2 شهرا

الخلاصة: فى ضوء هذا العمل، لا تزالا لرىاة لطفىة لمرضانا لذىن تزد لعمارهم عن 65 سنة و لمصابون بسرطان المشعالهوائىة الأسلسى مرضىةا لمقارنة مع نتائج البقاء على قىل لىاة من سلسل الأوى و لكىا لىة مرضانا لم تستفد من تقىم المسنن لأمرط المشىخوخة، و بعضها قد لكون تحت أو فوق مستوى الةلاج

ANNEXES

Annexe 1 : Le FOG [5].

5 RISQUES	10 QUESTIONS		RESULTAT *
AUTONOMIE	Le patient a-t-il présenté une chute dans les 3 derniers mois ?	OUI	
		NON	
	Le patient nécessite-t-il une aide dans les activités de la vie quotidienne (toilette, habillage, déplacement, communication, courses, préparation des médicaments, gestion de l'argent) ?	OUI	
		NON	
DENUTRITION	Sur les 6 derniers mois, la perte de poids est-elle ³ à 10% ?	OUI	
		NON	
	L'albuminémie est-elle < 35 g/l	OUI	
		NON	
DEPRESSION	Le patient se sent-il triste ou déprimé ?	OUI	
		NON	
	Le patient évoque-t-il une perte d'intérêt dans l'une de ses activités habituelles ?	OUI	
		NON	
COGNITION	Le patient est-il dans l'incapacité de donner la date du jour ?	OUI	
		NON	
	Le patient présente-t-il une plainte mnésique (oublis répétés plusieurs fois par jour) ?	OUI	
		NON	
CO-MORBIDITES	Le patient présente-t-il une ou plusieurs co-morbidités non équilibrées ou non traitées ?	OUI	
		NON	
	Le patient prend-il plus de 4 médicaments ?	OUI	
		NON	
NOMBRE TOTAL DE RISQUES			

* UN RISQUE est défini POSITIF dès lors qu'une réponse affirmative est retenue pour une des deux questions."

ALGORITHME DECISIONNEL

- 0 RISQUE = Pas d'évaluation gériatrique (EGS)
- **1, 2 ou 3 RISQUES + = EGS systématique**
- 4 ou 5 RISQUES + = Pas d'EGS sauf si un traitement spécifique

Annexe 2 : L'échelle G8 [5].

Il s'agit d'un questionnaire comportant 8 items qui permettent de calculer un score compris entre 0 et 17 et une évaluation gériatrique est recommandée lorsque le score est inférieur ou égal à 14.

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) ²	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Score total		/17
Interprétation	> 14 = Prise en charge standard ≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée	

Annexe 3 : CLASSIFICATION TNM 2017 [30].

Tumeur primitive (T)

Tx : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ

T1 : Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c-à-d pas la bronche souche)

T1a : Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension

T1b : Tumeur > 1 cm mais ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1c : Tumeur > 2 cm mais ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension

T2 : Tumeur > 3 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes * :

- Atteinte de la bronche souche, sans atteinte de la carène
- Invasion de la plèvre viscérale
- Présence d'une atélectasie (ou d'une pneumopathie obstructive) lobaire ou pulmonaire.

T2a : Tumeur > 3 cm mais ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension

T2b : Tumeur > 4 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est ≤ 4 cm ou si leur dimension ne peut être déterminée, et T2b si leur dimension est > 4 cm mais ≤ 5 cm.

T3 : Tumeur > 5 cm mais ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes :

- présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans le même lobe

- envahissement direct d'une des structures suivantes : paroi thoracique (y compris la plèvre pariétale et les tumeurs de l'apex), nerf phrénique, péricarde

T4 : Tumeur > 7 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes :

- présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans un lobe homolatéral (différent de celui de la tumeur primitive)

- envahissement direct d'une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène.

Envahissement ganglionnaire (N)

Nx : L'envahissement ganglionnaire n'a pas pu être évalué

N0 : Absence d'envahissement ganglionnaire

N1 : Métastase aux ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux

N2 : Métastase aux ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou aux ganglions sous-carénaux

N3 : Métastase aux ganglions médiastinaux controlatéraux et/ou aux ganglions sus-claviculaires, homo et controlatéraux.

Métastases à distance (M)

Mx : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

M1a : Nodule(s) tumoral (aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux (ou péricardiques) ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b : Métastase extra-thoracique unique

M1c : Métastases extra-thoraciques multiples, intéressant un ou plusieurs organes.

La maladie pourra être classée en quatre stades qui déterminent le pronostic (Annexe 2).

Annexe 4 : les 4 stades du CBNPC et la survie à 5 ans [30].

Stade	T	N	M	Survie à 5 ans cTNM	Survie à 5 ans pTNM
IA1	T1a	N0	M0	92%	90%
IA2	T1b	N0	M0	83%	85%
IA3	T1c	N0	M0	77%	80%
IB	T2a	N0	M0	68%	73%
IIA	T2b	N0	M0	60%	65%
IIB	T1	N0	M0	53%	56%
	T2	N0	M0		
	T3	N0	M0		
IIIA	T1	N2	M0	36%	41%
	T2	N2	M0		
	T3	N1	M0		
	T4	N0-1	M0		
IIIB	T1	N3	M0	26%	24%
	T2	N3	M0		
	T3-4	N2	M0		
IIIC	T3-4	N3	M0	13%	12%
IVA	Tout T	Tout N	M1a-b	10%	-
IVB	Tout T	Tout N	M1c	0%	-

Annexe 5 : Index de performance (PS) selon le score ECOG

Indice de performance status de l'OMS

0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.

1 : Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.

2 : Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % du temps.

3 : Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.

4 : Incapable de prendre soin de lui-même. Alité ou en chaise en permanence.

Annexe 6 : Fiche d'exploitation : Le cancer Bronchique Métastatique chez le Sujet âgé

Fiche d'exploitation : Le cancer Bronchique Métastatique chez le Sujet âgé

Identité

Nom :

Prénom :

numéro du dossier :

Sexe :

Profession :

Age :

Motif de consultation :

Toux :

oui :

non :

Douleur thoracique :

oui :

non :

Troubles respiratoires :

oui :

non :

Hémoptysie :

oui :

non :

Asthénie :

oui :

non :

Syndrome paranéoplasique :

oui :

non :

Autres :

ANTECEDENTS :

Pathologiques :

-cancer bronchopulmonaire :

oui :

non :

-Autres cancers

Toxiques :

-Tabagisme : actif :

nombre de paquets :

Passif :

nombre d'années :

-Exposition professionnelle :

Type :

Nombre d'années :

Traitement antérieur :

oui :

non :

TDM thoracique :

Autres :

Bilan d'extension :

TDM Thoraco-Abdominale : att homolatéral : atteintecontrolatérale :
 M. Surrénalienne, M .hépatique atteinte GG

TDM cérébrale :

Scintigraphie osseuse :

Marqueurs Tumoraux : ACE : Cyfra 21 :
 NSE :
 Autres :

Diagnostic histologique

Examens contributifs au diagnostic histologique :

Fibroscopie bronchique :	oui :	non :
Thoracoscopie	oui :	non :
Mediastinoscopie	oui :	non :
Ponction sous scanner	oui :	non :
Chirurgical	oui :	non :

Types histologique :

Petites cellules :	oui :	non :
Epidermoïde :	oui :	non :
Adénocarcinome :	oui :	non :
Grandes cellules :	oui :	non :
Autres :	oui :	non :

Etude immunohistochimique : oui non

	Si oui, TTF-1 positif	oui	non	
	Recherche d'une mutation génomique : EGFR	oui	non	
Classification TNM:				
T :	T1	T2	T3	T4
N :	N1	N2	N3	
M :	M0	M1		
Stades au moment du diagnostic :				
I A	I B			
IIA	II B			
IIIA	IIIB			
	IV			
Traitement				
Type de traitement propose :				
Chirurgie curative :		oui :	non :	
Chimiothérapie :				
Neoadjuvante		oui :	non :	
Adjuvante		oui :	non :	
Palliative		oui :	non :	
	--Molécule :			
	--Protocole :			
	-- Nombre de cycle :			
Radiothérapie :				
Exclusive curative :		oui :	non :	
Péri-opératoire :		oui :	non :	
Autres :				

Thérapie cible :

EGFR Tkis oui : non :Anti-angiogénique (bevacizumab) oui : non :

Thérapie non cible :

Sels de platine oui : non :Cisplatine oui : non :Carboplatine oui : non :

Drogues de 3ème génération

Docetaxel : oui : non :Gemcitabine : oui : non :Paclitaxel : oui : non :Vinorelbine : oui : non :

Traitement symptomatique :

- Antalgique palier .. ; corticothérapie ; neuroleptique- RxIII : métastase invalidante ; / compression médullaire/Meta osseuses : M. Cérébrale/

M hépatique

Décès :Patient décédé : oui : non :

BIBLIOGRAPHIE

1. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2001 (1): 4-7.
2. E.Quoix, J.Oster, V.Westeel, E.Pichon, G.Zalcman, L.Baudrin, A.Lavole, J.Dauba, M.Lebitasy, B.J. Milleron, on behalf of IFCT Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)." *J Clin Oncol* 2010.
3. E. Quoix , G. Zalcman, J-P. Oster, V. Westeel , E.Pichon, A.Lavole, J.Dauba, D.Debieuvre, P-J Souquet, L. Bigay-Game , E. Dansin, M. Poudenx , O. Molinier, F. Vaylet, D. Moro-Sibilot, D. Herman , J. Bennouna, J. Tredaniel, A. Ducoloné, M-P. Lebitasy, L.Baudrin, S. Laporte, B. Milleron, on behalf of IFCT. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2011; 378(9796): 1079-88.
4. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000; 5: 224-37
5. Larible claire : Prise en charge thérapeutique des patients âgés de plus de 75 ans atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : Rétrospective Poitevine en 2011 et 2012. Thèse de médecine. Université de Poitiers. Année universitaire 2014.

6. Balducci L. Guidelines for the management of the older cancer patient. *Cancer Treat Res* 2005; 124:233-56
7. Valero S, Migeot V, Bouche G, Raban N, Roullet B, Dreyfus B, Paccalin M, Tourani JM. Who needs a comprehensive geriatric assessment A French Onco-Geriatric Screening tool (OGS). *JGO* 2011; 2: 130-136.
8. P. Soubeyran et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. ASCO Annual Meeting 2011.
9. Site de l'INCa : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/67-facteurs-risque-protection-cancer-poumon.html> consulté le 17/10/2013.
10. International Agency for Research on Cancer: Cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Disponible sur : <http://globocan.iarc.fr/>.
11. E. Quoix, E. Lemarié : Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Revue des Maladies Respiratoires - Volume 28, Issue 8, Oct 2011, Pages 1048-1058.*
12. M. Locatelli-Sanchez, S. Couraud, P.-J. Souquet : Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités, Volume 7, Issue 4, Novembre 2015, Pages 285-289.*

13. F. Chermiti Ben Abdallah, G. Ben Ali, M. Sadok Boudaya, [et al] : Traitement et pronostic du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. *Revue des Maladies Respiratoires* (2014) 31, 214—220.
14. Le Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005-2007.
15. Le registre des cancers de Rabat 2005.
16. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 :182-192.
17. Prochazka M, Hall P, Gagliardi G, Granath F, Nilsson BN, Shields PG, Tennis M, Czene K. Ionizing radiation and tobacco use increases the risk of a subsequent lung carcinoma in women with breast cancer: case-only design. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23(30):7467-74.
18. Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. Expertises collectives. Inserm 2005.
19. Avis cancers et environnement, Afsset 2009.
20. Albanes et al. α -Tocopherol and β -Carotene Supplements and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: Effects of Base-line Characteristics and Study Compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21): 1560-1570.

21. Pathologie cervico-thoracique. Le fascicule extrait du Mémento de Pathologie. Collection dirigée par Adem C et Petit T. Edition Vernazobres Greco, 2006, 109 pages.
22. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18:1059-1068.
23. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, Thun MJ, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:675-690.
24. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75:191-202.
25. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995 ;103 :143-148.
26. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:4539-4544.
27. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1580-1586.

28. Cancer du poumon : bilan initial. Collection recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne-Billancourt, juin 2011. Téléchargeable gratuitement sur <http://www.ecancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>.
29. N. Cherif Idrissi El Ganouni, D. Basraoui, A. Benhammoud, A. Nadir, M. Ouali Idrissi, M. El Hajjam. Imageries. In : A. Tahiri, editors. Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules Connaissances et pratique. France : John Libbery Eurotext ; 2016. P.53.
30. http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_306_CANCE_1-3-17.pdf ; consulté le : 30/09/2017.
31. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009; 64: 139—43.
32. Rimmelink M, et al. Techniques et stratégie de prise en charge des prélèvements anatomopathologiques dans le cadre de l'approche diagnostique et thérapeutique du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.12.007>.
33. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ;361 :1326—30.

- 34.P. Girarda, R. Caliandroa, J.-B. Sterna, D. Natalia, S. Lenoirb, P.Validirec, D. Gossota. Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan d'extension. Rev Mal Resp 2013 ;5(5), 410-418.
- 35.INCa. Cancer du poumon, Bilan initial. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer ; 2011. 46 p. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr>. Consulté le 16 Avril 2014.
- 36.Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. CHEST J. 1997;111(6):1718-23.
- 37.Douadi Y, Dayen C, Lachkar S, Fournier C, Thiberville L, Ramon P, et al. Échoendoscopie endobronchique (EBUS) : le point de la question. Rev Mal Respir. 2012 ;29(4) :475-490.
- 38.Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2008 ;3(5) :457-66.
- 39.Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2009 ;4(5) :568-77.

- 40.MILLERON B. L'essentiel de l'oncologie thoracique : méthodes d'évaluation morphologique de la maladie cancéreuse et de son évolution. Montpellier , Sauramps medical,1997.327p.
- 41.DOCTEUR G.B. Plan antiradon.Impact médecin,1998, n°395,Fevrier,p22.
- 42.ETTINGER Dc., S., FINKELSTEIN MD., SARMA R Et al. Phase II study of taxol in patients with extensive stage small cell carcinoma. An eastern cooperative oncology group study. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;9:329.
- 43.CHARPIN D., KLEISBAUER J., VESCO D. Cancer du poumon : données épidémiologiques récentes. Revue de pneumologie clinique,1987, n°43, p .75-84.
- 44.ECKARDT J., DEPIERRE A., ARDIZZONI A Et al. Pooled analysis of topotecan in the second-line treatment of patients with sensitive small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;16: 452.
- 45.QUOIX E. Cancer bronchique : facteurs pronostiques de survie dans le cancer bronchique primitive. Paris, laboratoire Sandoz, 1995. 258p.
- 46.TREDANIEL J., HIRSCH A.Tabagisme. La revue du praticien, 1998, 48, n° 4, p.433-435.

- 47.HAMMOND E., HORN D. Smoking and death rates. Report on forty-four months of follow-up of 187783 men. JAMA1958; 66: 1159- 72 et 1294 -308.
- 48.DILLMAN RO., SEAGREN SL., PROPERT KJ., et al. A Randomized Trial of Induction Chemotherapy Plus High-Dose Radiation Versus Radiation Alone in Stage III Non-Small-Cell Cancer. N Engl J Med 1990; 323: 940-945.
- 49.Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. New Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.
- 50.Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAIL. J Clin Oncol. 2009;27(8):1227-34.
- 51.Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. Int J Clin Oncol. 2006;11(3):190-8.
- 52.Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. New Engl Med. 2009 ;361(10) :958-67.

53. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi L-A, Yeap BY, Jänne PA, Riely GJ, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res.* 2009;15(16):5267-73.
54. Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL . Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 ;135(11) :1483-93.
55. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res.* 2009;15(13):4493-8.
56. Cancer du poumon, Bilan initial. Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2011.
57. DEPIERRE A., BOSSET J et JACOULET P. Principes et traitements par chimiothérapie et radiothérapie des cancers bronchiques primitifs. *Encycl. Méd Chir (Elsevier, Paris). Pneumologie, 6-002- L- 10, 1998, 19p.*
58. DAUTZENBERG B., CHOUKROUN C. Cancers broncho-pulmonaires primitifs non à petites cellules et tumeurs à malignité réduite. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-002-H-20, 1998, 16p.*

59. CHRETIEN J, MARSAC J, PAOILLON F, t HUCHON C, HIRCH A. Abrégés de Pneumologie 1990 ; 3 :113-6.
60. VIAU F., GRENIER P.A., LODOCGU C.Y. PARIENTER Hémoptyxies. Principales étiologies et conduite à tenir. Encycl. Méd. Chir.(Paris, France), Poumon nO 1983.
61. TRUMP B.F., Mc DOWELL IE. GLAXIN F. The respiratory epithelium III. Histogenesis of epidenoid metaplasia and carcinoma in situ in the human. J. Natl. Cancer Instmst. 1978 ; 6) 563- 75.
62. SCHULLER M.P, URBAN T. LEBEAU B. Carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules. Encycl. Méd. Chir. (E1sevier, Paris), Pneumologie, 6-002-G-61, 1996, p.
63. Barlesi et al. Abstract 8000 actualisé ASCO 2013.
64. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor under lying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350:2129-2139.
65. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27:6251-66.
66. Felip E, Gridelli C, Baas P, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. Ann Oncol 2011; 22:1507-19.

67. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009; 374(9699): 1432-40.
68. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. ;13(3):247-55.
69. Owinikoko T., Ragin C., Belani C., Oton A., Gooding W., Taioli E., et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5570-5577.
70. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2001 (1): 4-7.
71. Piquet J., Blanchon F., Grivaux M., Collon T., Zureik M., Barbieux H., et al. Primary lung cancer in elderly subjects in France. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 8S70-8S78.

72. Locher C, Debieuvre D, Leveiller G, Le Tinier JY, Bernier C, Blanchon F, Grivaux M. Le cancer bronchopulmonaire en France : quels changements en 10 ans. La Lettre du Pneumologue ; 2013.
73. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. Nature 2008; 455:1069-1075.
74. Barlesi et al. Abstract 8000 actualisé ASCO 2013.
75. P. Ulivi et al. Predictive molecular markers for EGFR-TKI in non-small cell lung cancer patients: new insights and critical aspects, Journal of Nucleic Acids Investigation 2010.
76. Riely et Ladanyi. KRAS mutations: an old oncogene becomes a new predictive biomarker. J Mol Diagn. 2008; 10(6): 493-5.
77. Shaw et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol. 2009; 27(26): 4247-53.
78. Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. Arch Pathol Lab Med. 2012; 136(10): 1201-4.
79. F. Barlesi ,P. Tomasini, C. Fournier, L. Greillier : Présentation clinique et Diagnostic du cancer bronchique. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 341-345.

80. Julien mazières, christophe hermart : Les tumeurs du poumon primitives et secondaires. Faculté de médecine de Toulouse item 157 : www.medecine.upstlse.fr.
81. Djeddi Esmaa: cancer broncho_pulmonaire. Thèse de de médecine. Université Abou Beker Belkaid.Faculté de Médecine « Dr. Benzerdjeb ». année universitaire2012_2013.
82. F. Goldwasser : Les métastases osseuses au cours des cancers bronchopulmonaires. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2013) 5, 538-546.
83. Roche, G. Robinet : Métastases cérébrales des cancers bronchiques. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 169-172.
84. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, Dayen C, Le Treut J, Asselain B, Martin F, Blanchon F, Grivaux M. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer. 2013; 81(1): 32-8
- 85.Quoix et al. Management and outcome of French elderly patients with lung cancer: An IFCT survey. Rev Mal Respir. 2010; 27(5):421-30.
- 86.Hoffmann et al. The changing cigarette, 1950-- 2000. J Toxicol Environ Health 1997; 50 :307-64.

87. Djordjevic et al. Self-regulation of smoking intensity. Smoke yields of the low-nicotine, low-« tar » cigarettes. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2015--21.
88. Travis et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic society/European Respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 244-85.
89. Nicholson et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol* 2010; 5(4): 436-41.
90. Nesbitt JC, Putman JB, Walsh GL: Survival in early stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 54: 594-606.
91. Riquet M, Medioni J, Manac'h D, Dijon A, Souilamas R, Le Pimpec Barthes F, Hubsch JP : Cancer pulmonaire non à petites cellules : particularités chirurgicales en fonction de l'âge. *Revu Mal Respire* 2001 ; 18 : 173-84.
92. Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.
93. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:6251-66.

94. Felip E, Gridelli C, Baas P, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011; 22:1507-19.
95. Leduc, C., Mennecier, B., Ducoloné, A., Matau, C., Fraise, P., & Quoix, E. Les populations particulières : les personnes âgées atteintes d'un cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2016, 8(5), 404-410.
96. Quoix E. Therapeutic options in olders patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2012; 4(5): 247-254.
97. Haute autorité de la santé. Institut national de la santé, guide du parcours des soins : tumeurs malignes ; affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, les cancers bronchopulmonaires. Juillet 2013. Disponible sur www.e-cancer.fr.
98. S. Aniked, N. Amangar, S. Ebongue, I. Rhorfi et al : La prise en charge descancers bronchiques primitifs : expérience du service de pneumologie à l'HMIMV de Rabat. *Revue des Maladies Respiratoires, Volume 30, Supplement1, January 2013, Page A82.*
99. M. Nassaf, H. Afif, W. El Khattabi, B. El Bied, A. Aichane,N.Trombati, Z. Bouayad.Carcinome bronchogénique à l'hôpital 20 août de Casablanca. *Revue des Maladies respiratoires Volume 23, Supplément 1, January 2006, Page 67.*

100. Lichman et al. SIOG recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007; 43:14 34.
101. Shayne et al. Dose intensity et hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 1611-20.
102. S.A. Ebongue, M. Aharmime, A. El Merini, Y. Gharbaoui, I.A. Rhorfi, A. Abid , K. Alaoui-Tahiri. Hopital militaire Med V, Rabat, Maroc. *Revue des Maladies respiratoires* Volume 29, Supplément 1, 2012, Page 151.
103. E Guermazi, H. Kwas, I. Zendah, K. Ayed, A. Khattab, I. Khouaja, H. Ghédira . Service de pneumologie I, hôpital Abderrahmen Mami , Ariana, Tunisie 19e Congrès de pneumologie de langue française —Lille, 30 janvier—1er février 2015, Page 115.