



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵓⵎⴰⵏ ⵏ ⵓⵎⴰⵔ  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⵓⵎⴰⵏ ⵏ ⵓⵎⴰⵔ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N°223/20

## CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES DIFFUS

Expérience de service d'Oncologie Médicale à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès  
(A propos de 20 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/12/2020

PAR

M. HOURRANE MARWANE

Né le 20 Octobre 1979 à KHEMISSAT

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Cancer - CBPC - Petites cellules - Métastases - Thérapies ciblées**

JURY

M. FETOHY MOHAMED .....	PRESIDENT
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BAZINE AZIZ .....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BOULAHROUD OMAR.....	} JUGES
Professeur agrégé de Neurochirurgie	
M. AFRICHA TAOUFIK .....	
Professeur agrégé de Radiologie	
M. TOREIS Mehdi .....	Membre Associé
professeur Assistant d'Oncologie médicale	

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>12</b>
I. Type d'étude.....	13
II. Objectifs de l'étude.....	13
III. Population cible .....	13
IV. Collecte de données.....	13
V. Analyse statistique.....	14
<b>RESULTATS</b> .....	<b>15</b>
I. Profil épidémiologique .....	16
A. Age .....	16
B. Le sexe.....	17
II. Facteurs de risque .....	18
A. Le tabac.....	18
B. L'alcool .....	19
C. Le cannabis .....	19
D. L'origine professionnelle.....	19
III. Données cliniques.....	20
A. Circonstances de découverte.....	20
B. Examen clinique .....	21
IV. Etude anatomopathologique .....	22
V. Données paracliniques .....	22
A. Radiographie du thorax face et profile.....	22
B. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM-TAP).....	22
C. Scintigraphie osseuse .....	22
D. Imagerie cérébrale .....	23
E. Classification .....	23

VI.	Bilan pré-thérapeutique.....	25
	A. Bilan biologique.....	25
	B. Bilan cardiologique .....	25
	C. Fonction respiratoire.....	26
VII.	Traitement.....	26
	A. CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE .....	26
	B. RADIOTHERAPIE.....	31
	C. TRAITEMENTS MODULATEURS DE L'OS .....	31
	D. Soins de support.....	32
<b>DISCUSSION</b>	<b>.....</b>	<b>33</b>
I.	ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.....	34
	A. Incidence et répartition géographique .....	34
	B. Répartition selon l'âge et le sexe.....	37
II.	FACTEURS DE RISQUE .....	38
III.	DIAGNOSTIC POSITIF .....	42
	A. Aspects cliniques .....	42
	B. Examen physique.....	50
	C. Paraclinique.....	50
	D. Anato-mo-pathologie .....	61
	E. Stades anatomocliniques .....	65
IV.	BILAN D'EXTENSION .....	66
V.	FACTEURS PRONOSTIQUES .....	72
VI.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	73
	A. TRAITEMENT DES CBPC DE STADES IV: .....	73
	B. TRAITEMENT DES CBPC DE STADE I A III:.....	77
VI.	Surveillance.....	79

VIII.Prévention .....	81
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>83</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>86</b>
<b>ANNEXE</b> .....	<b>92</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>96</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADK</b>	: Adénocarcinome
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>CAV</b>	: vincristine–adriamycine–cisplatine
<b>CBNPC</b>	: Cancer broncho–pulmonaire non à petites cellules
<b>CBPC</b>	: carcinome pulmonaire à petites cellules
<b>CHU</b>	: centre hospitalier universitaire
<b>CPC</b>	: carcinome à petites cellules
<b>HMMI</b>	: Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de santé
<b>SUVmax</b>	: Maximum Standard Unit Value
<b>TEP</b>	: La tomographie par émission de positons

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : répartition des cas selon le sexe.

Tableau 2 : répartition des patients selon leur statut tabagique.

Tableau 3 : répartitions des patients selon leur statut 'OMS.

Tableau 4: Répartition des tumeurs selon la classification T et N.

Tableau5 : répartition des patients selon leurs sites métastatiques

Tableau 6 : Incidence standardisée du cancer du poumon à Casablanca sur la période 2008 - 2012

Tableau 7 : Incidence du cancer du poumon à Rabat.

Tableau 8 : Répartition des CBPC selon l'incidence et l'âge

Tableau 9 : Risque relatif de cancer en fonction du : du nombre de cigarettes quotidiennes, de la durée du tabagisme, de l'âge de début du tabagisme, de la fréquence de l'inhalation

Tableau 10 : répartition des signes respiratoires au moment du diagnostic dans les différentes études.

Tableau 11 : résultats du bilan d'extension dans différents séries

Tableau 12 : Facteurs pronostiques pour le CBPC identifiés par niveau de preuve par l'IASLC

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge.
- Figure 2 : répartition des cas selon le sexe.
- Figure 3 : Répartition des patients selon leur statut tabagique.
- Figure 4 : la répartition des cas selon les facteurs de risque.
- Figure 5: Signes cliniques initiaux du CBPC chez nos patients.
- Figure 6 : répartition des patients selon leur statut OMS.
- Figure 7: Taux des différentes localisations métastatiques.
- Figure 8 : Chimiothérapie palliative de 1 ère ligne
- Figure 9 : Réponse à la chimiothérapie de première ligne.
- Figure 10 : Toxicités hématologiques de la chimiothérapie.
- Figure 11 : répartition de l'incidence du cancer bronchique primitif dans le monde.
- Figure 12 : Image clinique d'une femme avec œdème du visage présentant un syndrome cave supérieur
- Figure 13 : image montrant une circulation veineuse collatérale thoracique.
- Figure 14 : IRM cérébrale montrant des métastases cérébrales.
- Figure 15. Coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : volumineux processus tumoral proximal droit à double composante parenchymateuse et médiastinale, associé à des adénomégalies des chaînes médiastinales antérieures droite et gauche
- Figure 16. Coupe axiale en fenêtre parenchymateuse : processus tumoral périphérique linguale avec attaches pleurales
- Figure 17. a : coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : volumineux processus tumoral proximal médiastinopulmonaire droit envahissant et rétrécissant les bronches principale et lobaire supérieure homolatérales ; b : même patient, reconstruction coronale en fenêtre médiastinale : la tumeur envahit la carène et la bronche souche controlatérale
- Figure 18. Coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : masse centrale médiastinopulmonaire droite engainant l'artère pulmonaire homolatérale, réduite de calibre



- Figure 19. Coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : processus tumoral médiastinopulmonaire droit envahissant la veine cave supérieure réduite à un fin pertuis
- Figure 20. Coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : envahissement tumoral de l'oreillette gauche
- Figure 21 : carcinome (tumeur maligne épithéliale) neuroendocrine peu différencié
- Figure 22 – Arbre d'aide à la décision pour le bilan d'extension des cancers bronchiques (INCa, extrait de
- Figure 23: 8ème classification TNM du cancer du poumon
- Figure 24 : 8ème classification TNM du cancer du poumon
- Figure 25 : Cartographie ganglionnaire pour le CBPC.
- Figure 26 : Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules.

# INTRODUCTION

Le cancer bronchique est la 2ème cause de mortalité par cancer dans le monde chez la femme après le cancer du sein [1], tandis qu'il est classé au premier rang chez l'homme [1].

En effet, on distingue quatre grands types de tumeurs bronchiques primitives selon la classification histologique de l'OMS : les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes indifférenciés à grandes cellules et finalement les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) [2].

En matière d'incidence, le cancer du poumon à petites cellules représente 10 à 15% de tous les cancers du poumon. Il importe de signaler que son incidence a diminué à 13% [3] de l'ensemble de cancers bronchiques. Cependant, malgré cette faible incidence, ce type est considéré comme le plus agressif de tous les types du cancer pulmonaire, sachant que la survie à 5 ans est inférieure à 5% dans les formes métastatiques [6].

En outre, il est extrêmement important de signaler que le principal facteur étiologique dans le cancer pulmonaire à petites cellules est le tabac, étant donné qu'il est incriminé dans plus de 90% des cas. Ce risque augmente parallèlement avec la dose mais aussi avec la durée d'exposition au tabac (nombre de paquet-année). De plus, d'autres facteurs environnementaux ont été mentionnés, mais ces derniers agissent souvent en synergie avec le tabac [4].

Il convient de rappeler que le diagnostic positif du CBPC repose essentiellement sur une preuve histologique avec étude immuno-histochimique.

Par rapport aux autres cancers bronchiques les CBPC ont la particularité d'avoir un taux de doublement très rapide de l'ordre de 30 jours et par leur origine neuroendocrine [5].

Concernant le traitement, la chimiothérapie constitue la principale arme thérapeutique du CBPC. Actuellement, les recherches scientifiques se focalisent sur les thérapeutiques ciblées, vu leurs effets signalés dans la littérature.

Dans un but d'évaluer la prise en charge du cancer du poumon à petites cellules, au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, nous avons réalisé une étude rétrospective incluant vingt cas, durant une période de six ans, allant de janvier 2014 à décembre 2019. Et ceci en évaluant les aspects épidémiologiques, anatomopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de ce cancer bronchique puis les comparer avec ceux de la littérature.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective descriptive portant sur 20 cas de carcinomes à petites cellules pulmonaires colligés au service d'Oncologie Médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 6 ans allant du Janvier 2014 au Décembre 2019.

## **II. Objectifs de l'étude :**

On peut stratifier les objectifs de notre étude selon les points suivants :

- Déterminer la fréquence des carcinomes pulmonaires à petites cellules.
- Décrire leurs aspects cliniques, paracliniques et anatomo-pathologiques.
- Evaluer les moyens thérapeutiques.
- Evaluer les résultats du traitement.

Pour bien mener notre étude, nous avons établi une fiche d'exploitation ( **ANNEXE I** ).

## **III. Population cible :**

La population cible est constituée de tous les patients présentant un cancer pulmonaire à petites cellules pris en charge au sein du service d'Oncologie Médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 6 ans s'étalant du Janvier 2014 au Décembre 2019.

## **IV. Collecte de données :**

Notre source de données était :

- Le registre hospitalier du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire  
Moulay Ismail de Meknès.

- Les dossiers médicaux du service d'Oncologie Médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Dans une première étape, nous avons éliminé tous les dossiers ne répondant pas aux critères de l'inclusion dans notre étude, notamment les erreurs d'enregistrement, les patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules, les tumeurs secondaires du poumon et les cancers pulmonaires non confirmés histologiquement.

Finalement nous avons inclus dans notre analyse 20 patients colligés au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

## **V. Saisie et analyse des données :**

Les différentes données recueillies ont été codées et rapportées sur un document Excel (Windows). Les variables qualitatives ont été représenté en nombres ou en pourcentages alors que les variables quantitatives ont été représenté en moyenne +/- déviation standard pour les variables à distribution normale, et en tant que médiane pour les variables avec des distributions asymétriques.

# RESULTATS

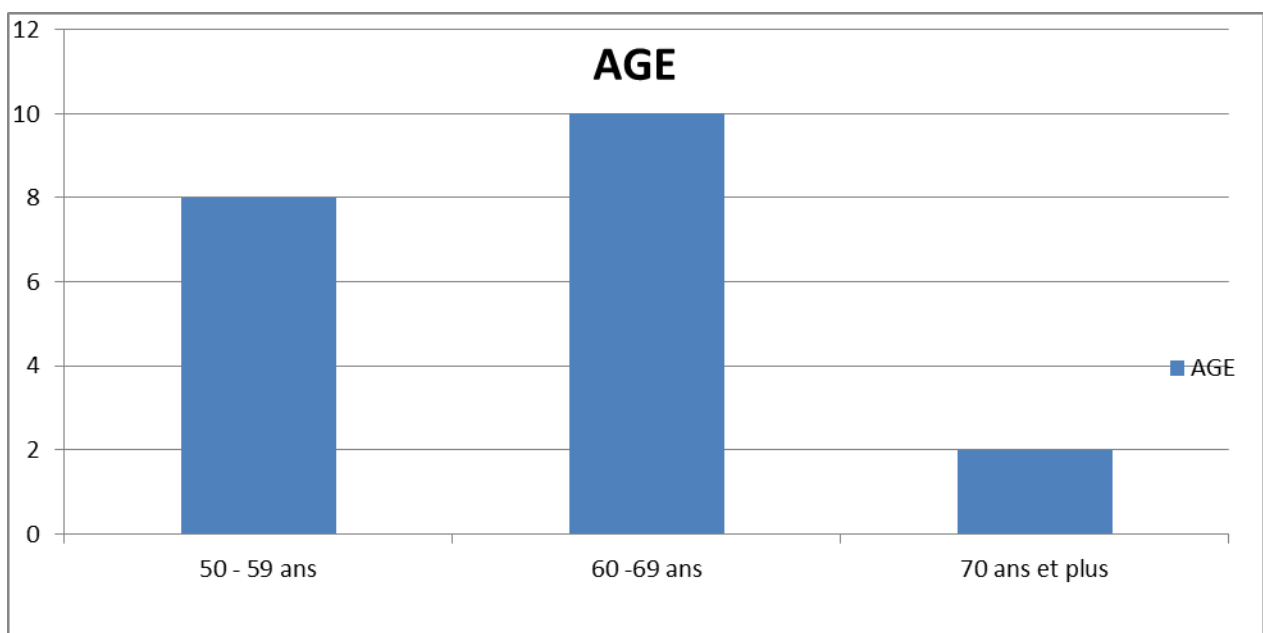


## I. Profil épidémiologique :

Entre Janvier 2014 et Décembre 2019, 20 patients ont été diagnostiqués avec un cancer du poumon à petites cellules au service d'oncologie médicale à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Ce taux représente 5% de l'ensemble des cancers bronchiques diagnostiqués au cours de cette période et il est important de noter que l'incidence du carcinome pulmonaire à petites cellules diminue progressivement au fil des années.

### A. AGE:

Dans notre série, on a noté un âge médian de 61 ans, les patients ayant un âge supérieur à 65ans dans 20% des cas soit quatre patients.



**Figure 1 :** Répartition des patients selon l'âge.

## B. Le sexe :

Le sexe masculin était prédominant, dans notre étude on a trouvé 19 patients de sexe masculin soit 95% des cas contre une seule femme soit 5% de la population étudiée (sexe ratio= 0,05).

Tableau 1 : répartition des cas selon le sexe.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Masculin	19	95%
Féminin	1	5%
Total	20	100%



**Figure 2 : répartition des cas selon le sexe.**

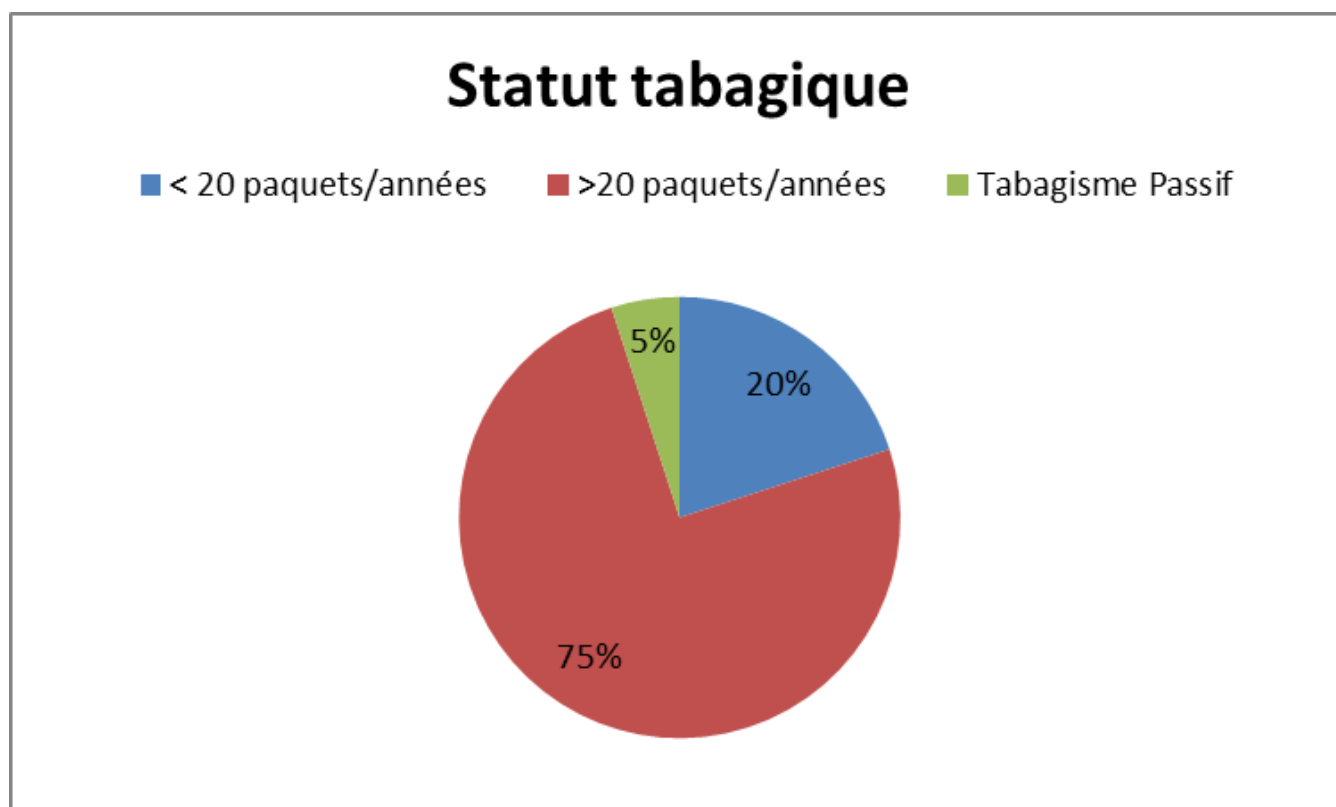
## II. Facteurs de risque :

### A. Le tabac :

Dans notre série, la notion du tabagisme actif chronique était retrouvée chez 19 patients, soit 95% des cas, tous de sexe masculin avec consommation tabagique moyenne de trente paquets/années dont la plus part étaient sevrés au moment de leur première consultation, cependant la notion de tabagisme passif a été rapportée par la seule patiente de sexe féminin.

**Tableau 2 : répartition des patients selon leur statut tabagique.**

Notion du Tabagisme	Nombre	Pourcentage
< 20 paquets/années	4	20%
>20 paquets/années	15	75%
Tabagisme Passif	1	5%



**Figure 3 : Répartition des patients selon leur statut tabagique.**

## B. L'alcool :

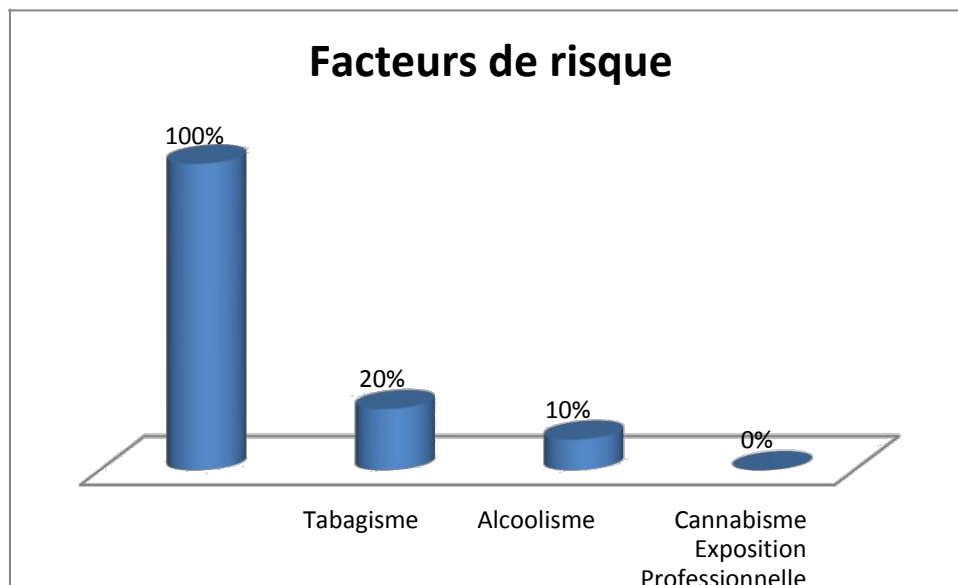
La notion d'alcoolisme a été rapportée par quatre patients soit 20% des cas.

## C. Le cannabis :

La notion de cannabisme a été retrouvée chez deux patients soit 10 % des cas dont un était sevré au moment du diagnostic.

## D. L'origine professionnelle :

A noter que dans notre étude aucun patient dans notre série ne présentait une exposition professionnelle.



**Figure 4 :** la répartition des cas selon les facteurs de risque.

### III. Données cliniques

#### A. Circonstances de découverte :

19 de nos patients avaient présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic. Ces signes étaient

répartis comme suit : La présentation clinique initiale la plus fréquente était la douleur thoracique chez 11 des patients (55%), suivie par la dyspnée chez sept patients (35%), les hémoptysies chez quatre (20%), les douleurs osseuses chez trois patients (15%) et la toux chez deux patients (10%). et un seul patient s'est présenté avec un Syndrome de Guillain Barré soit (5%) sans aucune symptomatologie respiratoire.

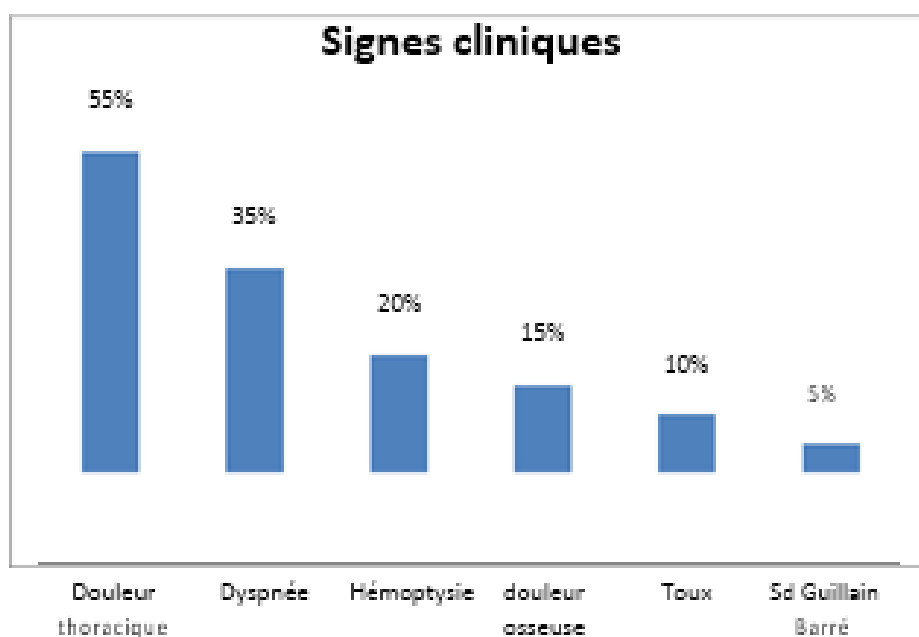


Figure 5: Signes cliniques initiaux du CBPC chez nos patients.

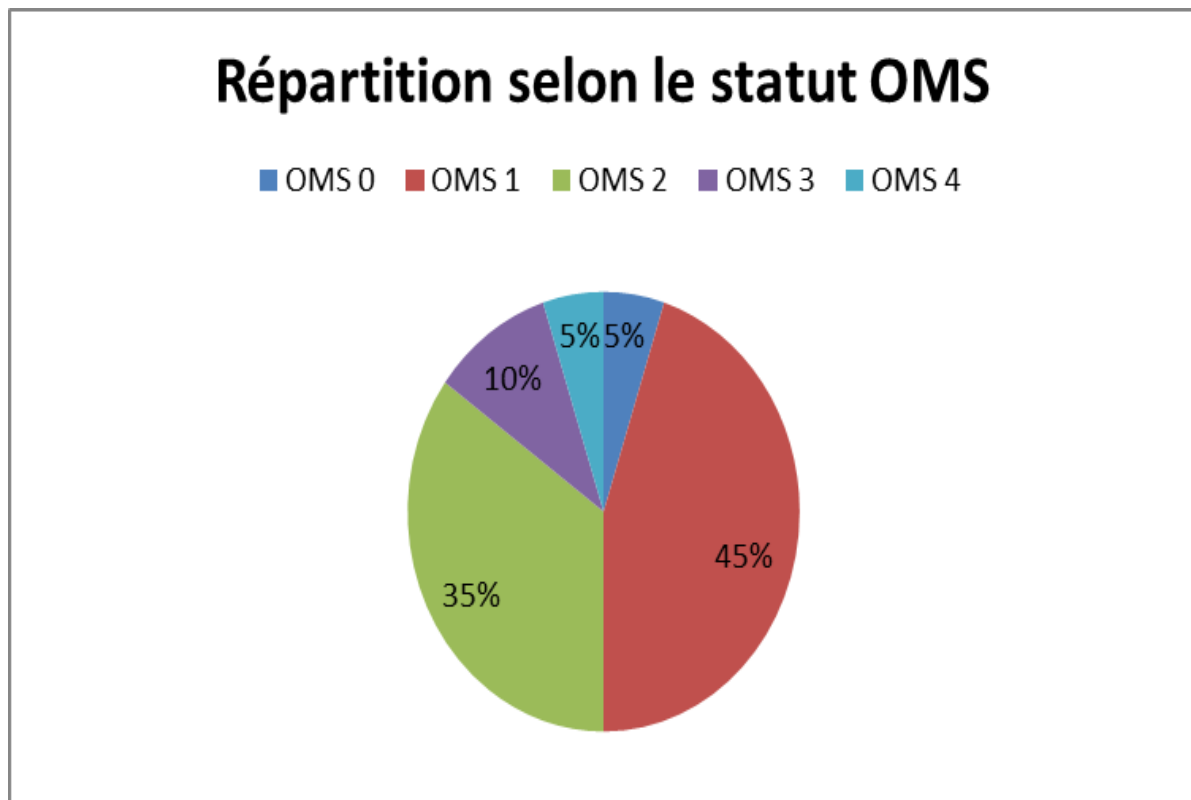
## B. Examen clinique :

### 1. Statut de l'OMS : ANNEXE II

Concernant le statu OMS 18 cas avaient un statut OMS inférieur ou égal à 2 soit 90% contre 2 patients avaient un statut OMS supérieur à 2 soit 10 % des cas.

Tableau 3 : répartitions des patients selon leur statut 'OMS.

Score	Nombre de cas	Pourcentage
0	1	5%
1	9	45%
2	7	35%
3	2	10%
4	1	5%



**Figure 6 : répartition des patients selon leur statut OMS.**

#### **IV. Etude anatomopathologique :**

Les patients dans notre études avaient tous comme diagnostique histologique un carcinome bronchique à petites cellules. Un complément immuno-histochimique était notamment réalisé chez tous les patients dans notre étude revenu confirmant le CBPC.

#### **V. Données paracliniques :**

##### **A. Radiographie du thorax face et profile :**

La radiographie de thorax (face et profil) est le premier examen complémentaire demandé aux patients mais il reste un examen de débrouillage, un examen de scannographie TDM-TAP est également prescrit a tous no patients.

Elle permet l'évaluation des atteintes pleurales surtout les pleurésies, lésions parenchymateuses, localisations médiastinales, une lyse costale ou autres métastases locales et le dépistage de troubles ventilatoires.

Tout nos patients ont bénéficié d'une radiographie standard.

##### **B. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelviene (TDM TAP) + PC**

Le scanner thoracique injecté constituait le bilan radiologique de première intention à demander, il a été réalisé chez tous les vingt patients de notre série. Il a un but diagnostique et permet aussiuun bilan d'extension locorégionale thoracique. Le complément tomographie abdomino-pelviene a été aussi réalisé chez tous nos patients de notre série.

### C. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse faisait partie du bilan d'extension chez tous nos patients, elle a montré des localisations osseuses secondaires chez 15% des cas dans notre série, la dissémination osseuse était diffuse et l'atteinte était plutôt axiale que périphérique.

### D. Imagerie cérébrale :

Une tomodensitométrie cérébrale a été faite chez tous les patients de notre série, il a montré des localisations secondaires cérébrales chez 20% des cas. Cinq de nos patients ont aussi bénéficié d'une IRM cérébrale

### E. Classification :

#### □ Tumeur primitive (T) et Adénopathies régionales (N)

Il a été constaté que les tumeurs étaient plutôt localement avancées dans la majorité des cas, ainsi, les tumeurs classées T4 représentaient plus de 60% des cas, l'envahissement ganglionnaire N2 a été objectivé chez 35% des tumeurs, et N3 chez huit de patients soit 40% des cas.

**Tableau 4:** Répartition des tumeurs selon la classification T et N.

T	Pourcentage%	N	Pourcentage
T1	0%	N0	20%
T2	15%	N1	5%
T3	35%	N2	35%
T4	60%	N3	40%

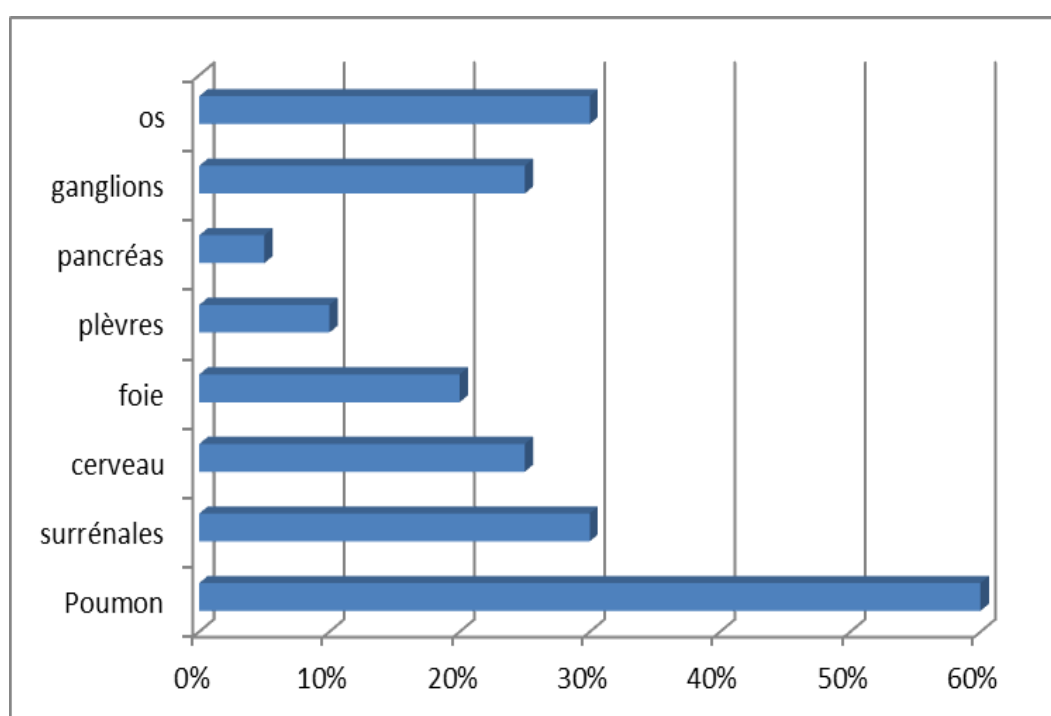


- **Métastases à distance :**

Tous nos patients ont été reçus à un stade métastatique avancé, La majorité avait plus d'un site métastatique objectivé lors du bilan d'extension. Les localisations métastatiques les plus fréquemment retrouvées étaient surtout au niveau du poumon, pleurales, osseuses, cérébrales, hépatiques et aussi les glandes surrénales. Le nombre de sites métastatiques chez nos patients était  $\geq$  à 2 dans 55%des cas.

**Tableau5 :** répartition des patients selon leurs sites métastatiques.

Site métastatique	Nombre	Pourcentage
Le poumon	12	60%
Les surrénales	6	30%
Le cerveau	5	25%
Le foie	4	20%
La plèvre	2	10%
Le pancréas	1	5%
Les ganglions	5	25%
L'os	6	30%



**Figure 7:** Taux des différentes localisations métastatiques.

## **VI. Bilan pré-thérapeutique :**

### **A. Bilan biologique :**

Chez tous nos patients candidats aux traitements, on a réalisé un bilan biologique pré thérapeutique comportant une numération formule sanguine (NFS), un bilan hépatique et rénal complets ainsi qu'un ionogramme sanguin complet.

Ce bilan a montré une anémie chez 10% de nos patients, une lymphopénie chez 5% de nos patients. Une hypo-albuminémie a été diagnostiquée dans 20 % des cas. Un taux élevé des lactates déshydrogénase chez 25% des cas, et un taux élevé de phosphatases alcalines a été retrouvé chez 40% des patients.

Une hypercalcémie a été objectivée chez 5% des cas et une altération de la clairance de créatinine a été retrouvée chez 2 autres patients soit 10% de l'ensemble de nos patients.

### **B. Bilan cardiologique :**

Un bilan cardiaque complet a été effectué chez tous nos patients, ce bilan cardiaque pré thérapeutique se base principalement sur un examen clinique cardiovasculaire complet et minutieux, un électrocardiogramme (ECG) ainsi qu'une échographie trans-thoracique (ETT).

Le résultat du bilan cardiologique a été satisfaisant chez la majorité des patients étudiés, cependant il a dû montrer des signes de cardiopathie hypertensive chez un patient (5%) sans retentissement sur la fraction d'éjection systolique, et une insuffisance cardiaque a été retrouvée chez un autre patient (5%).

## **C. Fonction respiratoire :**

Tous nos cas ont bénéficié d'une consultation au sein du service de pneumologie mais aucun patient dans notre étude n'a bénéficié d'une exploration de la fonction respiratoire vue le stade avancé de l'ensemble des cas étudiés au moment de leur première consultation.

Tous les patients de notre série ont bénéficié des soins bucco-dentaires avant l'instauration du traitement au biphosphonates de calcium pour prévenir la nécrose mandibulaire.

## **VII. Traitement :**

### **A. CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE :**

#### **1. La première ligne thérapeutique :**

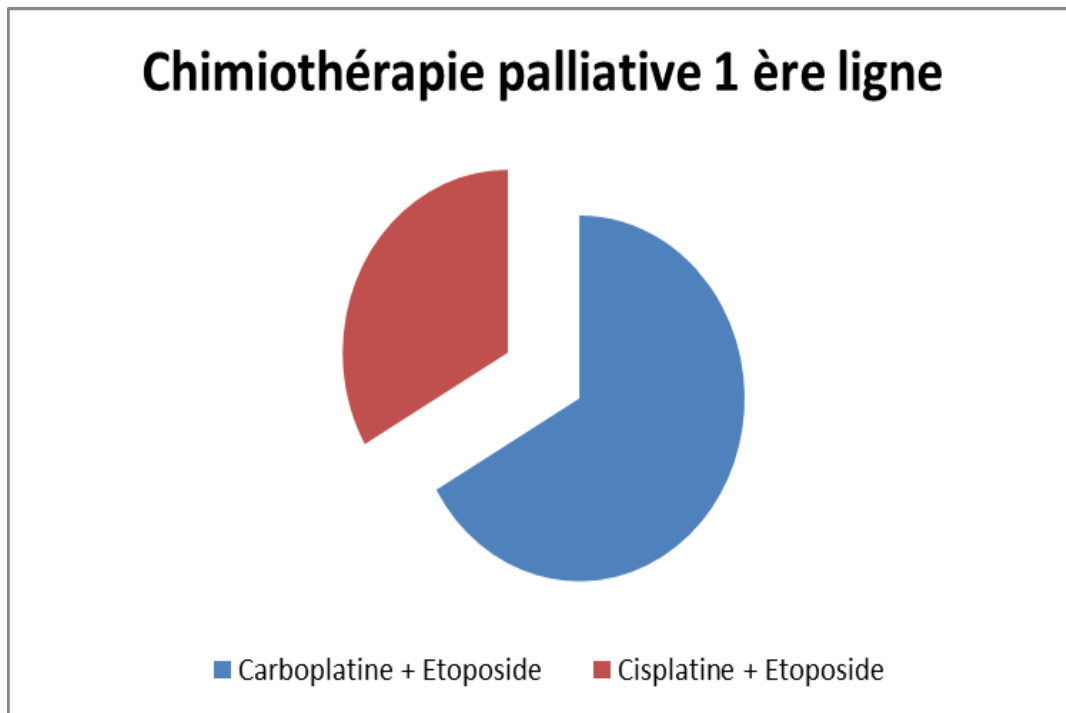
##### **❖ Traitements reçus :**

La chimiothérapie de première ligne a été prescrite chez 15 de nos patients soit 75%, cependant des soins palliatifs ont été préconisés d'emblée chez 5 autres patients (soit 25%) non éligibles à une chimiothérapie à cause soit de leur altération importante et/ou rapide de leurs statuts de performance (statut OMS) ou bien à cause d'une contre-indication à la chimiothérapie notamment d'ordre cardiologique ou hématologique.

La chimiothérapie choisie en première ligne est basée sur l'association d'un Sel de platine avec l'Etoposide. Juste 5 patients (33%) étaient éligibles à un traitement par Cisplatine, dix autres patients ont reçu la Carboplatine comme traitement de première ligne associée à l'Etoposide.

Le nombre des cycles de chimiothérapie palliative reçue par nos patients était entre 1 et 6 cycles avec en moyenne trois cycles. Parmi les patients ayant reçu la chimiothérapie de première ligne, 12 patients seulement ont été évaluables à la fin de leurs cycles de chimiothérapie de première ligne. Les autres patients ont été soit

perdus de vue au cours du suivi ou ont abandonné la chimiothérapie de première ligne.



**Figure 8 : Chimiothérapie palliative de 1 ère ligne**

□ **Evolution :**

Une nette amélioration clinique a été notée chez tous les patients pris en charge au sein de notre service d'oncologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, avec une nette amélioration sur la symptomatologie respiratoire et de l'état général. la réponse des patients à la chimiothérapie de première ligne était comme suite :

➤ **Une réponse complète :**

Ma réponse complète a été objectivée chez 3 malades soit 25% des 12 patients évalués après la chimiothérapie de première ligne.

➤ **Une Réponse partielle :**

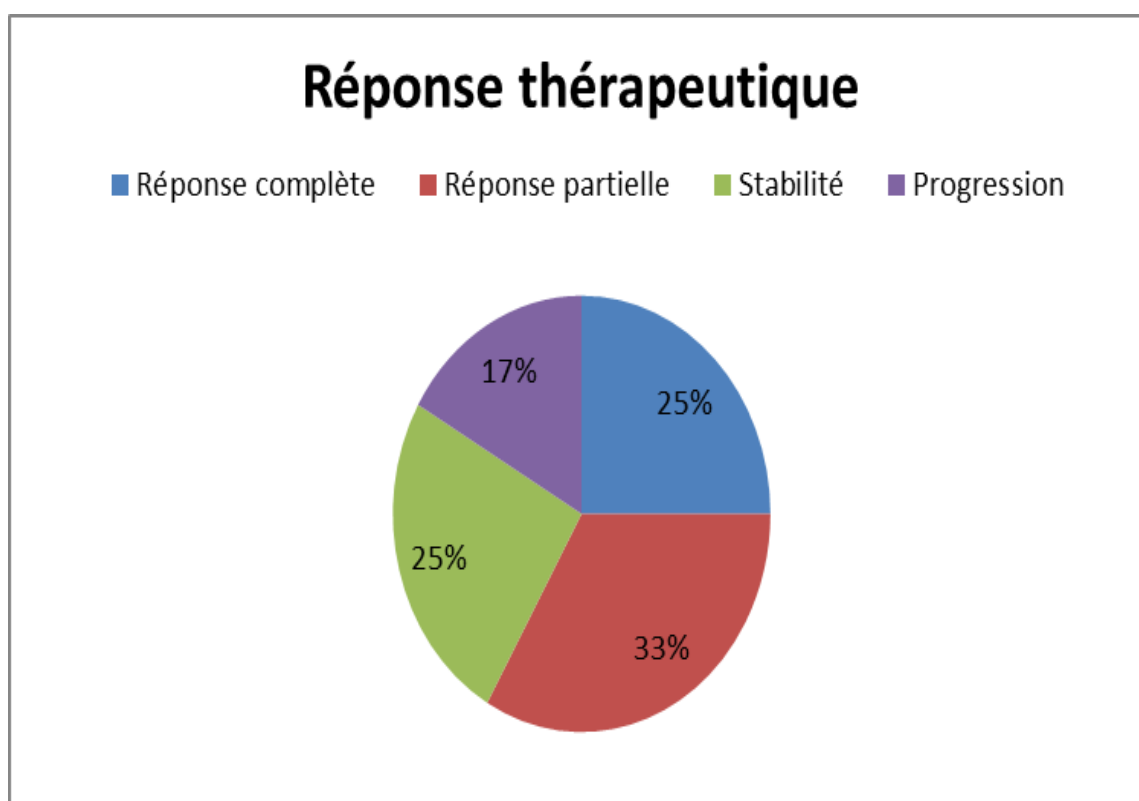
5 patients soit 33% des 12 patients évalués après la chimiothérapie de première ligne ont présenté une réponse partielle aux traitements.

➤ **Stabilité**

La stabilité radio-clinique a été maintenue chez 03 patients soit 25% des 12 patients évalués après la chimiothérapie de première ligne.

➤ **Progression**

Deux progressions rapides ont été objectivées au cours du suivi systématique des patients sous chimiothérapie (17%) des 12 patients évalués après la chimiothérapie de première ligne.



**Figure 9** : Réponse à la chimiothérapie de première ligne.

**2. La deuxième ligne thérapeutique :**

❖ **Traitement reçu :**

Un traitement de deuxième ligne a été prescrit chez cinq de nos patients. La chimiothérapie de deuxième ligne était à base de carboplatine + étoposide chez deux patients sensibles aux platinex (Progression < 3 mois) et à base d'Irinotécan

(deux patients et de **Paclitaxel** (un patient) pour trois patients résistants aux platines (Rechute > 3 mois).

❖ **Evolution :**

Les cinq patients ayant reçu une chimiothérapie de deuxième ligne ont progressé rapidement sous traitement et ceci dans les trois premiers mois du traitement de deuxième ligne.

**3. Toxicité de la chimiothérapie :**

**A. Toxicité hématologique :**

**a) Anémie :**

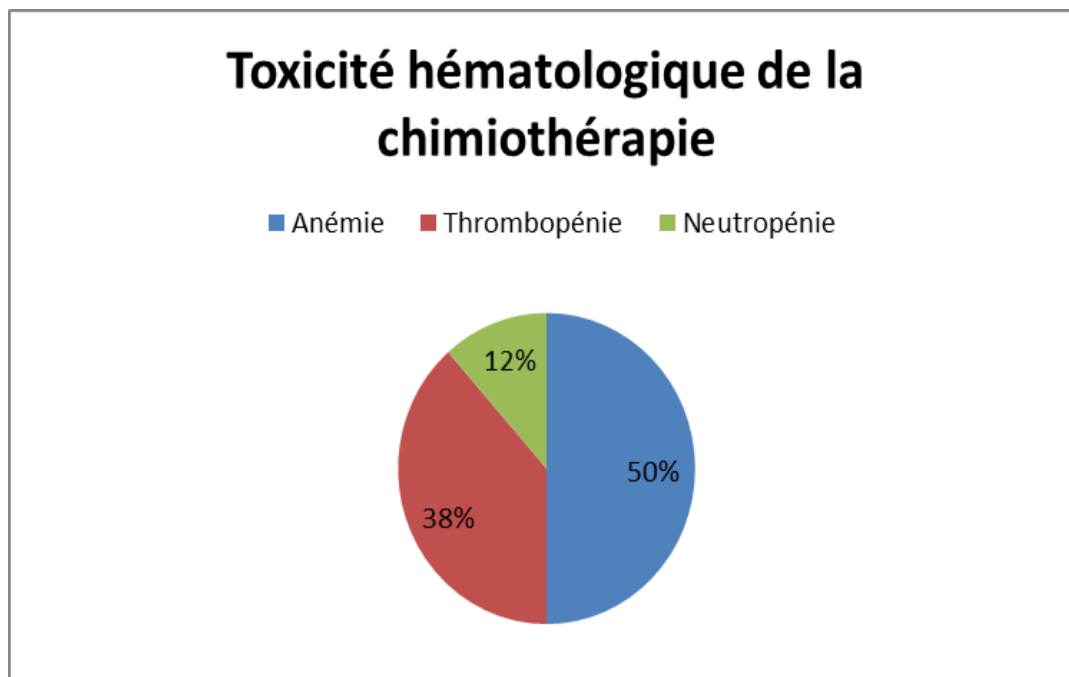
On a noté la survenue d'une anémie qui a été objectivée chez 13 de nos patients soit 65% des patients ayant reçu une chimiothérapie systémique, elle a été mal tolérée chez trois parmi eux qui ont par la suite étaient candidats d'une transfusion sanguine de culots globulaires.

**b) Neutropénie :**

Une neutropénie a été objectivée chez 10 cas (soit 50%) dont 2 cas (soit 20%) étaient en neutropénie fébrile.

**c) Thrombopénie :**

La survenue d'une thrombopénie a été révélée chez 3 cas (15%), alors qu'on n'a enregistré aucune hémorragie ou syndrome hémorragique.



**Figure 10 : Toxicités hématologiques de la chimiothérapie.**

### **B. Toxicité rénale :**

Deux de nos patients ont présenté une tubulopathie sous traitement par sel de platine avec une baisse significative de la clairance de créatinine, dont un patient a pu récupérer une fonction rénale satisfaisante.

### **C. Toxicité digestive :**

Dans notre série, 5 cas soit 25% des cas étudiés ont présenté des vomissements lors des cures de chimiothérapie malgré une prémédication adéquate nécessitant ainsi leur hospitalisation pour prévenir les troubles hydro-électrolytiques ainsi que la déshydratation.

Trois de nos patients avaient présenté une inflammation de la muqueuse buccale (mucite) et ont bénéficié d'un traitement adéquat et six autres patients avaient présenté une diarrhée nécessitant une prise en charge au sein de notre service.

#### **D. Toxicité neurologique :**

Parmi les patients étudiés dans notre série, 8 (soit 40%) avaient présenté des signes de neuropathie périphérique.

#### **E. Autres :**

Une asthénie généralisée était objectivée chez 14 patients soit 70% des cas, et aucune oto-toxicité n'a été révélée dans notre étude.

#### **B. RADIOTHERAPIE :**

La radiothérapie a été faite à titre palliatif chez les patients avec signes neurologiques ou risque métastatique élevé. Elle intéressait l'étage cérébral chez les patients ayant des métastases cérébrales soit 5 patients soit 25% des cas étudié.

La radiothérapie cérébrale prophylactique a été indiquée chez quatre patients dont les trois cas en réponse complète après chimiothérapie et un autre en réponse partielle avec un état général parfaitement conservé.

Une radiothérapie de l'étage thoracique a été proposée à deux patients dont un en réponse complète et un en réponse partielle après chimiothérapie.

#### **C. TRAITEMENTS MODULATEURS DE L'OS**

Le traitement modulateur de l'os a été administré chez tous les patients présentant des douleurs osseuses ou localisations secondaires osseuses. Il est basé sur un traitement par biphosphonates de calcium.

Une amélioration clinique des douleurs osseuses a été objectivée chez les six patients présentant des métastases osseuses symptomatiques, un seul cas de fracture osseuse pathologique a été enregistré dans notre série.



## **D. Soins de support :**

Tous nos patients ont reçu de soins de support tout au long de leur prise en charge au sein de notre service, cependant, 85% de nos malades ont nécessité un traitement antalgique (douleurs osseuses, céphalées intenses) dont 70% ont reçu des traitements à base de morphiniques d'emblée.

Un traitement antiémétique a été instauré à tous les patients de notre série avec la chimiothérapie, il était à base des antagonistes des récepteurs de la sérotonine (Ondansétron).

Quatre patients porteurs de métastases pleurales ont nécessité au moins une ponction pleurale évacuatrice avec étude du liquide pleural (bactériologique, chimique et cytologique). Et un patient a bénéficié d'un talcage.

Le conseil du sevrage du tabac a été demandé systématiquement à tous les patients qui n'ont pas été sevré au moment du diagnostic.

Aucun de nos patients n'a nécessité l'injection de facteurs de croissance concomitant aux de chimiothérapie.

Les patients qui ont été hospitalisés au sein du service d'oncologie médicale à l'HMMI au cours de leur prise en charge ont également bénéficié d'un suivi psychothérapeutique.

## **VIII. SURVIE :**

Dans notre étude, La médiane de survie globale était de 7,22 mois avec une survie à 1 an de 10 %.

# DISCUSSION

# **I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :**

## **A.Incidence et répartition géographique :**

### **1. A l'échelle mondiale :**

En 2020, on a révélé 19,3 millions de nouveaux cas de cancers qui ont été diagnostiqués dont 11,4% des cancers broncho-pulmonaire et malheureusement 10 millions de décès sont à cause des suites de cette maladie, selon des données publiées cette année (décembre 2020) par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC)[66]

Alors qu'en 2012, et selon centre international de recherche sur le cancer Globocan le cancer du poumon était le cancer le plus fréquent dans le monde avec environ 1,8 million de nouveaux malades, soit 13% au total en terme d'incidence et la première cause de décès par cancer avec environ 1,6 million de décès, soit 19,4% au total.

Environ 60% des cas dans le monde se produisent dans les régions peu développées [7].

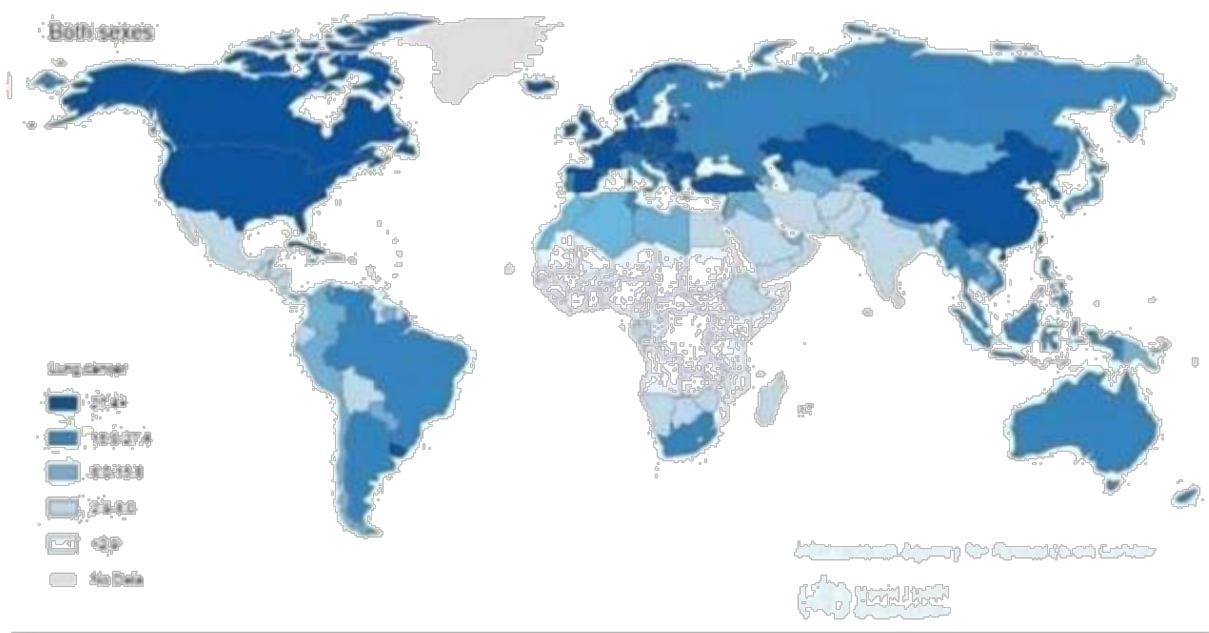
En Europe l'incidence du cancer broncho-pulmonaire vient au 3ème rang après les cancers colorectaux et le cancer du sein et juste avant le cancer de la prostate, avec 391 000 cas soit 12,2 % de tous les cancers. Mais le cancer du poumon reste de loin le plus fatal avec un total de 342 000 décès, soit 20 % de tous les cancers [8].

En France, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire était estimée à 39495 cas en 2012, tous sexes confondus. Cette forme du cancer est au 4ème rang après le cancer colorectal, avec 7,3% des cancers incidents en 2012 en France [9].

En Afrique : l'incidence du cancer broncho-pulmonaire était au 8ème rang avec 30314 nouveaux cas, ce qui présente 3,58% du total des cancers en 2012 [7].

Mais cette incidence peut-être due au manque de moyens de dépistage et de diagnostic des cancers en général et les cancers broncho-pulmonaires en particulier.

En Tunisie, l'incidence du cancer du poumon est de 21,9 %, avec une incidence standardisée de 30,2 cas sur 100 000 habitants [10].



**Figure 11** : répartition de l'incidence du cancer bronchique primitif dans le monde [7].

## **2. A l'échelle nationale :**

Dans le cadre national, le cancer pulmonaire à petites cellules représente 13% de l'ensemble des cancers bronchiques primitifs avec une incidence globale de l'ordre de 10 ,7 nouveaux cas/100000 habitants.

Il existe une nette diminution de l'incidence depuis quelques années, essentiellement liée au progrès en anatomopathologie [3].

Selon le Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca Années : 2008-2012 :

La proportion du cancer pulmonaire parmi les cas enregistrés était de l'ordre de 11,4% des cas en considérant les deux sexes. Chez les hommes le cancer du poumon représentait 22,8% des cas.

Un total de 2 762 cas de cancer pulmonaire a été enregistré durant cette période d'étude. L'incidence brute chez le sexe masculin était de 25 pour 100 000

Hommes contre 2,8 chez les Femmes. Le taux standardisé sur la population mondiale était de 32,8 chez les hommes et de 3,4 chez les femmes [11].

**Tableau 6 : Incidence standardisée du cancer du poumon à Casablanca sur la période 2008 - 2012.**

	Femmes	Hommes	Deux sexes
Nouveaux cas	288,0	2474,0	2762,0
Incidence brute	2,8	25,0	13,7
Incidence standardisée sur la population Maroc	2,7	25,9	13,9
Incidence standardisée sur la population Monde	3,4	32,8	17,4
Incidence cumulée 0-64 ans	0,3	2,4	1,3
Incidence cumulée 0-74 ans	0,4	4,2	2,2

Selon le registre des cancers de la Région de Rabat années 2006–2008 :

C'est le cancer le plus fréquent chez le sexe masculin à Rabat (19,8% des cas). Plus de 60% des cas sont diagnostiqués au stade de métastases et seuls 10% des cancers pulmonaires sont traités à visée curative [12].

**Tableau 7 : Incidence du cancer du poumon à Rabat.**

	Total المجموع	Hommes ذكور	Femmes إناث	
Nombre de cas	87	76	11	عدد الحالات
Incidence brute (pour 100 000)	13,7	24,8	3,4	معدل الإصابة الخام (في 100,000)
Incidence standardisée sur la population mondiale (IC à 95%)	14,1 (11,1 -17,1)	25,9 (20,0-31,8)	3,3 (1,3-5,3)	معدل الإصابة حسب القياس العمرى العالمي
Incidence standardisée sur la population marocaine (IC à 95%)	11,1 (8,8-13,4)	19,9 (15,4-24,4)	2,8 (1,1-4,5)	معدل الإصابة حسب القياس العمرى المغربي
Risque cumulé 0-74 ans (%)	1,7	3,0	0,4	الإختطار التراكمي 0-74 سنة (%)

L'incidence du cancer pulmonaire à Rabat, très proche de celle retrouvée dans les autres pays du Maghreb, mais reste de loin moins élevée que dans certains pays d'Europe et d'Asie ou en Amérique du nord.

Durant six ans, entre janvier 2014 et décembre 2019, on avait 20 cas de cancer pulmonaire à petites cellules au service d'Oncologie Médicale – Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, Ce taux représente 5% de l'ensemble des cancers bronchiques diagnostiqués au cours de cette période, une diminution de l'incidence a été notée au fil des années de notre étude.

## **B. Répartition selon l'âge et le sexe :**

L'âge médian de diagnostic du carcinome à petites cellules pulmonaire 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 [8].

L'incidence par âge en France montre que 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 [13].

Dans notre série la moyenne d'âge est de 61 ans avec des extrêmes allant de 50 ans à 80 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 60ans et 69 ans, avec prédominance masculine dans 95% des cas (sexe ratio= 0,05).

**Tableau 8: Répartition des CBPC selon l'incidence et l'âge.**

Série d'étude	Région	CBPC	AGE
Moussoki 2014[19]	France	19,12%	66 ans
A Ben Amar et al2005–2010 [20]	Tunisie	17 ,5%	60 ans
Ndiaye et al2010–2013 [22]	Sénégal	7,5%	54,56 ans
Cadelis et al2009–2010 [23]	Caraïbe	N/A	65 ans
RCRC [17] 2005–2007	Maroc	15%	59,5 ans
EL-ACHHAB D [21]	Fès	0,43%	59 ans
Notre Etude	Meknès	13%	61 ans

## II. Facteurs de risque :

### 1. Le tabac :

Le tabac est de loin le facteur de risque le plus incriminé and le cancer pulmonaire, et il est responsable selon L'International Agency for Research on Cancer (IARC) de plus de 90% des cas chez homme. Le tabac donne au fumeur un risque de 15 % de développer le cancer du poumon par rapport à un non-fumeur.

Les effets du tabagisme passif sur la santé des non-fumeurs sont prouvés scientifiquement, et le risque de cancer du poumon chez eux est de 26 % [14].

Dans toutes les études les risques de cancer du poumon augmentent avec la consommation quotidienne de tabac, la durée du tabagisme, l'intensité de l'inhalation de la fumée et la précocité du début du tabagisme.

**a. La consommation quotidienne de tabac :**

La consommation quotidienne de tabac, sous quelle forme que ce soit, constitue le facteur le plus incriminé des différents cancers pulmonaires [4] puisqu'il est responsable de 99% des cancers épidermoïdes, 95% des cancers bronchiques à petites cellules, 90% des carcinomes à grandes cellules et 70% des ADK broncho-pulmonaires.

**b. La durée du tabagisme :**

Il a été prouvé que l'accroissement du risque est 20 fois plus élevé après 30 ans de tabagisme qu'après 15 ans, et 100 fois plus élevé après 45 ans de tabagisme qu'après 15 ans. [15]

**c. L'âge de début :**

Le jeune âge de début du tabagisme apparaît nettement comme un facteur d'accroissement du risque, le risque relatif passant de 14 à 20 selon que la première cigarette a été fumée après l'âge 25 ans ou avant 16 ans.

**d. L'inhalation de la fumée :**

Le fait d'inhaler ou non la fumée change le risque d'un facteur important puisqu'il passe d'un facteur 12 à un facteur 20 selon que le sujet inhale la fumée ou justement la crapoter sans l'inhaler.



**Tableau 9 : Risque relatif de cancer en fonction du : du nombre de cigarettes quotidiennes, de la durée du tabagisme, de l'âge de début du tabagisme, de la fréquence de l'inhalation. [15]**

	Risque relatif
Non-fumeur	1
<b>Nombre de cigarettes par jour</b>	
1-9	6
10-14	11
15-20	17,6
21-39	26,4
≥ 40	28,8
<b>Durée du tabagisme (années)</b>	
1-25	6,4
26-35	17,5
36-45	20,3
>45	26,2
<b>Age de la première cigarette</b>	
≤ 16	20,1
17-19	16,7
20-24	16,3
≥ 25	14,3
<b>Fréquence de l'inhalation</b>	
Nulle	12,4
Modérée	14 ,5
Profonde	20,8

Dans notre série, 19 de nos patients étaient tabagiques chroniques dont 60% étaient sevrés au moment du diagnostic .Si ce risque concerne directement les fumeurs, les effets du tabagisme passif sur la santé des non-fumeurs sont aussi

prouvés scientifiquement, et le risque de cancer du poumon chez eux est de 26%. Dans notre série la notion de tabagisme passif a été rapportée chez la patiente de sexe féminin.

## **2. L'origine professionnelle :**

Chez les hommes, on estime à 15 % la proportion des cancers du poumon non lié à l'usage régulier du tabac, et essentiellement rattachés à certaines activités professionnelles.

Le nombre de cas est supérieur à la moyenne chez les professionnels en contact avec l'amiante, le radon (mines d'uranium), l'arsenic, le nickel, le chrome, les goudrons, etc. La synergie ou la combinaison des facteurs de risque (tabac + exposition professionnelle à l'amiante) multiplie considérablement la probabilité de développement de la maladie. [16].

Dans notre série aucun patient ne présentait une exposition professionnelle.

## **3. Autres facteurs de risque :**

L'usage régulier du cannabis est également un facteur de risque. La fumée de cannabis contient 4 fois plus de goudrons que celle du tabac et renferme d'avantage de cancérigènes. Enfin le principe actif du cannabis « le THC » dilate les bronches, ce qui facilite la pénétration de la fumée et de ses toxiques au poumon [16].

Dans notre série la notion d'alcoolisme a été retrouvée chez quatre patients, soit 20 % des cas et le cannabisme chez deux de nos patients soit 10 % des cas.

### III. DIAGNOSTIC POSITIF :

#### A. Aspects cliniques :

La principale partie de la lutte contre le cancer pulmonaire à petites cellules est de le diagnostiquer le plus précocement possible, ce qui impose de connaître les différentes modalités de présentation clinique de la maladie, et une conduite à tenir diagnostique standardisée et performante afin de commencer de prise en charge aussitôt que possible. Tout signe fonctionnel ou clinique persistant de plus de 15 jours chez un fumeur ou ex-fumeur, sans étiologie évidente, doit faire suspecter un cancer bronchique [17].

##### 1. Signes respiratoires : [18]

Ils ne sont pas spécifiques mais constituent souvent le motif de consultation initiale.

- **La toux** : soit par son aggravation ou sa modification récente, son allure quinteuse, ou sa persistance malgré les thérapeutiques habituelles, doit faire penser à un cancer du poumon.
- **La dyspnée** : inspiratoire avec ou sans wheezing doit attirer l'attention et faire suspecter une obstruction bronchique.
- **La douleur thoracique** : par son siège variable mais fixe et tenace, résistante souvent aux traitements antalgiques banaux.
- **L'hémoptysie** : il s'agit d'un symptôme alarmant qui, en l'absence de pathologie respiratoire connue chez le patient, est une indication d'endoscopie bronchique.

Les épisodes respiratoires aigus il faut signaler que tout épisode infectieux respiratoire inhabituel chez un fumeur ou ex-fumeur justifie un contrôle radiologique voire une bronchoscopie et un scanner thoracique en cas de résolution incomplète après traitements adéquats ou par des récurrences fréquentes.

Concernant notre étude, la douleur thoracique était de loin le premier motif de consultation avec un taux à 55%, ce qui confirme qu'au moment de la première consultation chez la majorité des cas, la maladie est déjà étendue et non pas à ses débuts.

**Tableau 10: répartition des signes respiratoires au moment du diagnostic dans les différentes études.**

Série	Région	Les signes respiratoires			
		Douleur thoracique	Toux	Hémoptysie	Dyspnée
EL-Achhab D. [21] 2017	Fès	47%	21%	9%	23%
Ndiaye et al [22]. 2010-2013	Sénégal	48%	40%	-	30%
Notre série	Meknès	55%	10%	20%	35%

## 2. Signes locorégionaux :

Quand l'atteinte est locorégionale, cela peut se traduire par un syndrome cave supérieur, une dysphonie ou une dysphagie:

### ➤ *L'atteinte veineuse : Le syndrome cave supérieur [21,22].*

Le syndrome veineux cave supérieur est d'origine néoplasique dans 90 % des cas, qui résulte d'une obstruction à la circulation sanguine au niveau de la veine cave supérieure, lié à une compression extrinsèque ganglio-tumorale, parfois à une invasion tumorale ou à une thrombose.

Les signes cliniques peuvent être regroupés en 3 groupes :

- Des signes hémodynamiques avec un Œdème de la face, des œdèmes des membres supérieurs, une turgescence des veines jugulaires et

une circulation veineuse collatérale thoracique.

- Des signes respiratoires à type de dysphagie, dyspnée, de toux, de dysphonie et de stridor

Des signes neurologiques peuvent être observés à type de syncope, de céphalée, de vertiges, ou de confusion voire obnubilation.

Dans notre série, un syndrome cave supérieur a été révélateur chez 3 patients, il était d'évolution favorable sous chimiothérapie chez deux patients, par contre, il a conduit au décès chez l'autre.



Figure 12 : Image clinique d'une femme avec œdème du visage présentant un syndrome cave supérieur [65].



**Figure 13** : image montrant une circulation veineuse collatérale thoracique [65].

➤ **L'atteinte nerveuse** : [18].

L'atteinte du nerf récurrent gauche résulte de la compression du nerf sous la crosse de l'aorte par une ADP ou la tumeur elle-même, cliniquement elle se manifeste par un enrouement, une voix bitonale ou par une dysphonie.

Dans notre série, la dysphonie a été rapportée chez un patient, soit 5%. Dans la série Loudadi [23] la dysphonie a été rapportée chez 4% des cas. Et dans l'étude de Bamba Salia [24] on a un taux de dysphonie de 2%.

Pour le nerf phrénique l'atteinte se manifeste cliniquement par un hoquet. Celle du nerf sympathique cervical qui se manifeste par le syndrome de Claude Bernard-Horner.

L'atteinte du plexus brachial se manifeste par une douleur au niveau de l'épaule irradiant à la face interne du bras et avant-bras correspondant. Le syndrome de Pancoast Tobias est souvent lié aux tumeurs bronchiques de l'apex pulmonaire qui envahit le dôme pleural, le plexus brachial (C8\_D1), le ganglion stellaire sympathique et l'arc postérieur des 2 premières côtes. Il associe des

douleurs scapulaires avec irradiation en C8\_D1 et un syndrome de Claude Bernard Horner [22].

➤ ***L'atteinte œsophagienne :***

Se manifeste surtout par une dysphagie et des vomissements [18].

Cette symptomatologie a été rapportée chez 3 de nos patients.

➤ ***L'atteinte cardiaque :***

Elle peut se traduire par des signes d'insuffisance cardiaque, ou un épanchement péricardique ou des troubles du rythme [18].

➤ ***L'atteinte pleurale :***

Elle se traduit par la présence d'une pleurésie de grande abondance associée à une douleur pariétale[18].

Une pleurésie a été objectivée chez quatre de nos patients dont la nature métastatique a été confirmée chez trois parmi eux soit 15% des cas étudiés.

➤ ***Une adénopathie sus-claviculaire :***

Généralement de consistance élastique, mobile ou fixée au plan profond : dans notre série, des adénopathies périphériques ont été notées chez un deux patient (10%). Loudadsi [23] avait trouvé 29% des cas des adénopathies périphériques dans sa série.

### **3. Signes en rapport avec l'extension métastatique:[25,26].**

Les localisations secondaires les plus fréquentes sont :

➤ Le foie (par une hépatomégalie)

➤ Les os (fracture pathologique, douleurs osseuses, hypercalcémie) : Les métastases osseuses sont d'emblée multiples dans 80 % des cas, les douleurs sont le principal symptôme révélateur.

Dans notre série : Le bilan d'extension avait objectivé des métastases osseuses chez 6 patients (soit 30%)

➤ Les surrénales : les métastases sont fréquentes mais le plus souvent asymptomatiques.

Dans notre étude les métastases surrénaliennes ont été objectivées chez 25% des cas.

Le système nerveux central : Les métastases cérébrales se manifestent de façon aiguë par des céphalées intenses, des convulsions partielles ou généralisées, une hypertension intracrânienne ou des pseudos accidents ischémiques transitoires, 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 asymptomatiques.

Des localisations secondaires cérébrales ont été objectivées chez 5 de nos patients soit 25%.



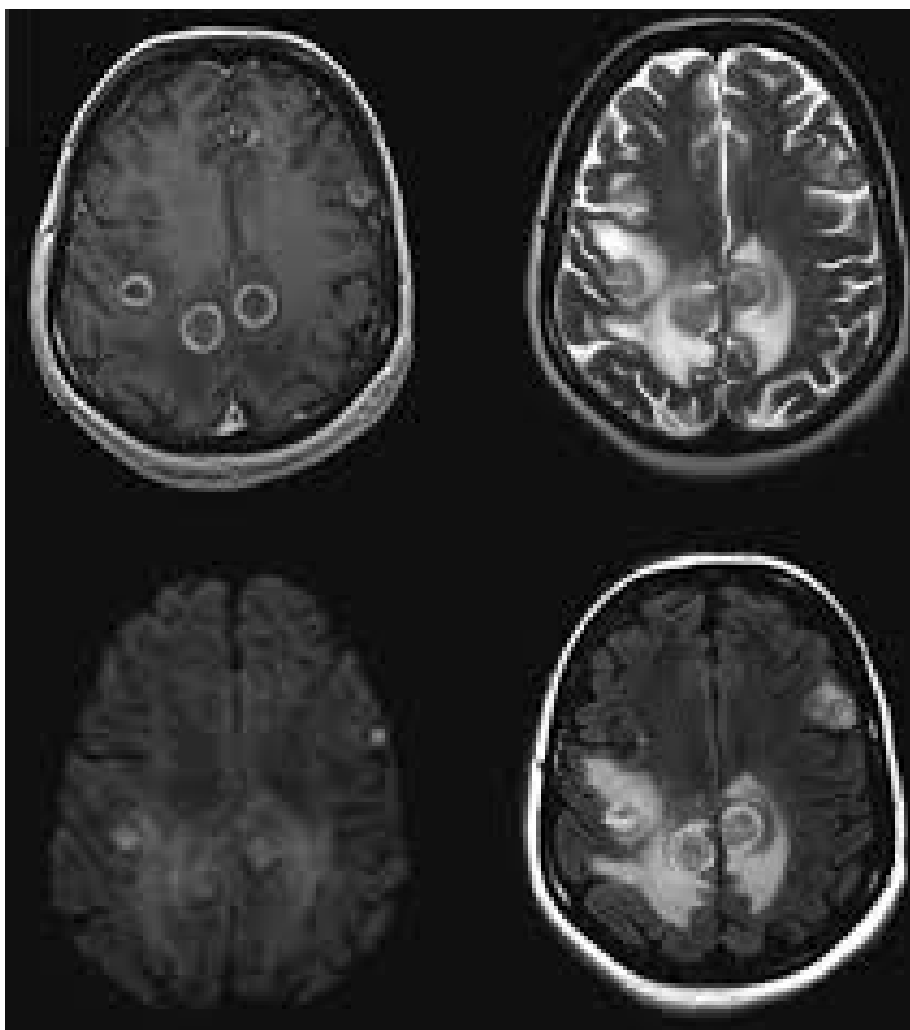


Figure 14 : IRM cérébrale montrant des métastases cérébrales.

#### 4. Signes généraux :

Les signes d'altération de l'état général : l'amaigrissement, l'anorexie, l'asthénie et la fièvre sont des signes généraux fréquents qui viennent souvent au premier plan et qui peuvent dévier à autre pathologie , ils ne sont pas spécifiques mais lorsqu'ils sont présents, ils sont de mauvais pronostic. L'état général peut être quantifié par l'indice performance statut de l'OMS.

Dans notre série, l'amaigrissement a été rapporté chez 8 patients (40%). 18 cas avaient un statut OMS inférieur ou égale à 2 soit 90% contre 2 patients avaient un statut OMS supérieur à 2 soit 10 %.

## **5. Syndromes paranéoplasiques [2]:**

Il s'agit de la survenue de signes cliniques ; biologiques ou radiologiques au cours de l'évolution d'un cancer mais qui peuvent être indépendants du processus métastatique ou en rapport avec le processus métastatique.

### **5.1. *Syndrome de SCWARTZ-BARTTER : SIADH***

Ce syndrome est une sécrétion élevée d'hormone antidiurétique. Cela entraîne une rétention hydrique se traduisant par une hyponatrémie sévère associée à une hyperhydratation intracellulaire.

Il peut se présenter de manière diverse, sur le plan général par une asthénie. Sur le plan digestif, on peut constater une anorexie, des nausées et des vomissements. Sur le plan neuropsychique, la symptomatologie peut aller de la simple irritabilité, aux céphalées, à la somnolence, la confusion mentale, à la désorientation temporo-spatiale jusqu'au coma.

Le traitement repose principalement sur la restriction hydrique, l'apport en sel, les diurétiques de l'anse avec surveillance des entrées et des sorties.

### **5.2. *Syndrome de CUSHING***

Il se caractérise par une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur extra-pituitaire. Cela représente environ 10 à 15 % des syndromes de Cushing ACTH-dépendant. Il peut précéder, accompagner ou suivre la découverte du cancer.

La clinique est diverse avec une présence d'une hypertension artérielle, d'une amyotrophie, d'une asthénie, de troubles psychiques, d'œdème des membres inférieurs, d'une hyperpigmentation cutanée.

Dans ce syndrome retrouve une hypokaliémie, une alcalose métabolique et une hyperglycémie.

### **5.3. Syndrome de LAMBERT-EATON**

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est une affection neuromusculaire paranéoplasique au cours de laquelle il existe une réponse auto-immune dirigée contre une tumeur pulmonaire à petites cellules et que celle-ci réagit de façon croisée avec des antigènes dans la jonction neuromusculaire. Il représente 2 % des CBPC qui en est la cause la plus fréquente. Dans la majorité des cas, ce syndrome précède le diagnostic de CBPC.

### **5.4. Syndrome des auto-anticorps anti-HU**

Ils sont regroupés sous le terme polyencéphalomyélites subaiguës (PEMS). Ils comprennent : l'encéphalite limbique, la rhombencéphalite, la dégénérescence cérébelleuse, la myélopathie subaiguë et la neuropathie sensitive de Denny-Brown.

Moins de 0,5 % des CBPC sont responsables de 80 % de ces syndromes. On retrouve la présence d'anticorps anti-épitopes communs à la tumeur et aux neurones.

Il précède souvent les manifestations cliniques et la découverte de la maladie. Le pronostic est mauvais. L'évolution est indépendante avec parfois des rémissions du syndrome grâce au traitement du CBPC.

Aucun syndrome paranéoplasique n'est spécifique d'un cancer particulier mais leur fréquence est nettement plus élevée dans les cancers pulmonaires à petites cellules.

## **B. Examen physique :**

Un examen clinique exhaustif est impératif devant une suspicion d'un cancer du poumon, il a surtout un intérêt pronostique, Il permet d'apprécier l'état général, le retentissement pondéral et l'état nutritionnel ; de rechercher des tares associées pulmonaires, cardiaques ou hépatiques et de rechercher des signes directes ou indirectes d'extension locorégionale ou métastatique.

## C. Paraclinique :

### 1. Examens à but diagnostique :

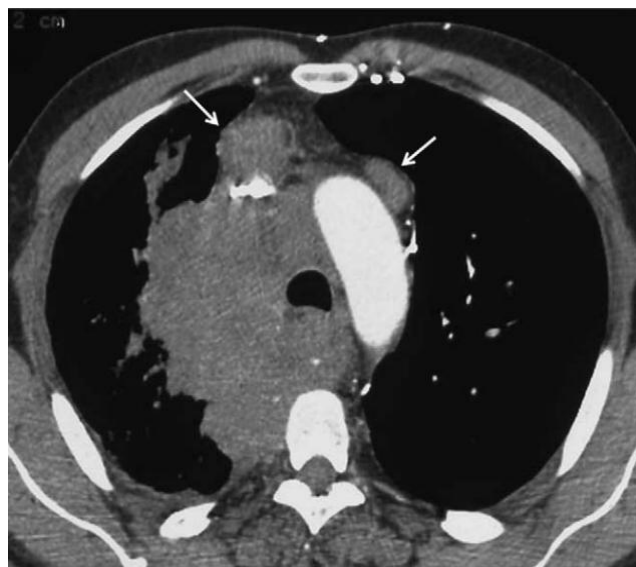
- **La radiographie thoracique: [21]**

La radiographie thoracique (Face + Profil) est l'examen d'imagerie initial, devant tout signe d'appel, qui permet de faire l'hypothèse d'un processus tumoral pulmonaire ; sa normalité n'exclut pas le diagnostic mais justifie la poursuite des explorations en cas de suspicion de malignité. Les tumeurs périphériques sont volontiers nodulaires, arrondies ou ovalaires. La probabilité de malignité augmente avec la taille, les limites irrégulières et spéculées ou lobulées, l'absence de calcifications et l'évolutivité. Les tumeurs centrales se révèlent souvent sous forme d'une opacité péri hilare polycyclique à limite interne confondue avec le médiastin et à limite externe arrondie mais irrégulière avec ou sans atélectasie. Tous ces caractères sont inconstants, d'autres aspects sont possibles tels que l'abcès en amont d'une sténose bronchique, la pleurésie, une excavation centrale à contours irréguliers.

- **Tomodensitométrie thoracique avec injection du produit de contraste [68]**

Le cancer broncho-pulmonaire est un problème de santé publique majeur, qui contribue considérablement à la mortalité et à la morbidité, spécialement dans la population des fumeurs. Le carcinome à petites cellules (CPC) représente 20 % de l'ensemble des tumeurs broncho-pulmonaires malignes primitives [71]. Il se singularise des autres cancers bronchiques primitifs par son temps de dédoublement très rapide, sa dissémination métastatique précoce, avec localisations secondaires dans plus de 70 % des cas au moment du diagnostic, contre 28 % dans les carcinomes non à petites cellules [72—74]. Les options thérapeutiques sont limitées à la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'association des deux. Malgré

l'avantage de ces méthodes thérapeutiques, la survie à cinq ans reste minime, avec une médiane de survie variant de huit à dix mois pour les formes disséminées et de 12 à 16 mois pour les formes localisées au thorax [75]. Malgré l'intérêt qu'il soulève dans la communauté médicale, peu de travaux ont été consacrés à l'imagerie du CPC. L'examen tomodensitométrique (TDM) est un outil très efficace pour détecter la tumeur, réaliser un bilan d'extension précis et établir une stadification dont dépendent les modalités thérapeutiques. La TDM est la méthode la plus utilisée dans la stadification tumorale. C'est l'examen de base qui permet d'étudier l'extension locorégionale de la tumeur et de détecter les adénomégalies intrathoraciques [75—78].



**Figure 15.** Coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : volumineux processus tumoral proximal droit à double composante parenchymateuse et médiastinale, associé à des adénomégalies des chaînes médiastinales antérieures droite et gauche (flèches).

## Caractéristiques de la tumeur

La majorité des auteurs constatent qu'approximativement 90 à 95 % des CPC se présentent comme des tumeurs proximales, développées en amont d'une bronche segmentaire, avec une extension médiastinale (Fig. 1) [71,79]. Beaucoup plus rarement, il s'agit d'une tumeur périphérique développée en aval d'une bronche segmentaire. Dans une série de 38 cas de CPC publiée en 1999, 39 % des tumeurs étaient de siège périphérique, mais dans cette série, il a été tenu compte de l'ancienne classification anatomopathologique : ainsi, des tumeurs carcinoïdes atypiques y étaient incluses [10]. Quand la tumeur est périphérique, elle est souvent de siège sous-pleural, simulant ainsi un adénocarcinome, mais lorsqu'elle est associée à un épaissement péribroncho-vasculaire ou à des adénopathies hilaires ou médiastinales, le diagnostic de CPC doit être suggéré [80]. Les tumeurs présentent des contours irréguliers dans les localisations centrales et des contours lobulés dans les localisations péri-phériques [81]. Des signes de rétraction à type de convergence des vaisseaux pulmonaires ou d'image d'indentation pleurale sont rares. Cela est dû probablement à la rareté du tissu fibreux dans ce type histologique, comparativement aux carcinomes non à petites cellules [81] (Fig. 2). Les zones de nécrose et les calcifications sont rares au sein des CPC [81—84]. Une série de 33 cas de CPC publiée en 1984, incluant probablement des tumeurs carcinoïdes, rapporte des calcifications intratumorales dans 23 % des cas, ce que ne confirment pas des séries plus récentes [82]. Les zones de nécrose tumorale sont rarement observées, contrairement aux autres types histologiques du cancer bronchopulmonaire primitif, et notamment, le carcinome épidermoïde [81,82].

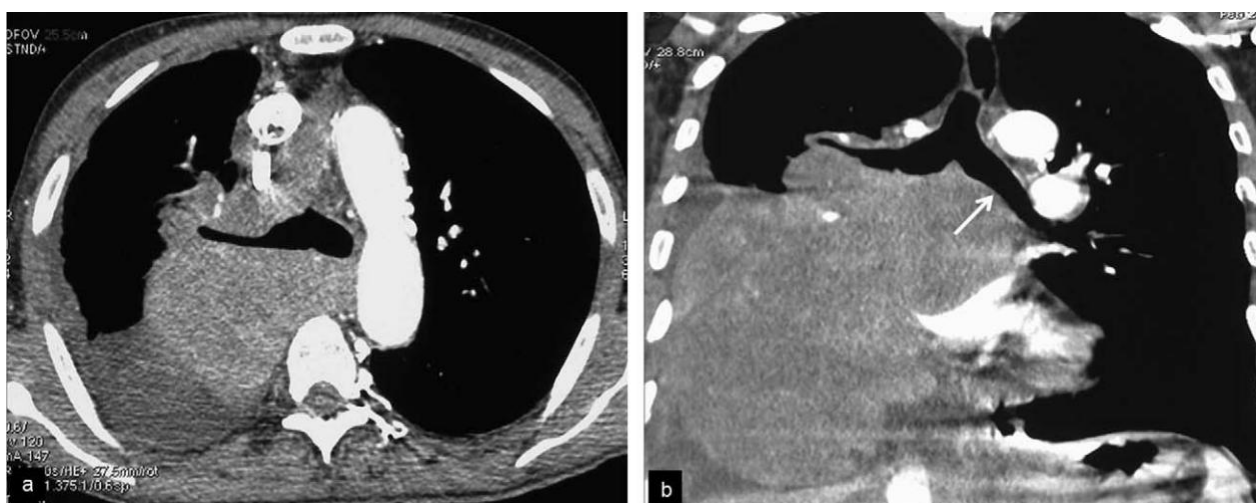


Figure 16. Coupe axiale en fenêtre parenchymateuse : processus tumoral périphérique lingulaire avec attaches pleurales (flèche).

### **Atteinte ganglionnaire**

L'envahissement ganglionnaire, dans les carcinomes broncho-pulmonaires primitifs, est un facteur pronostic plus important que la taille de la tumeur. Un ganglion hyper-trophié est considéré comme suspect de malignité si son plus petit axe est supérieur ou égal à 1 cm, en sachant qu'il existe de nombreux faux-positifs et de nombreux faux-négatifs. Le seul critère TDM absolu est l'infiltration péri ganglionnaire, traduisant un franchissement capsulaire [85]. Dans les CPC, cet envahissement ganglionnaire accompagne 0 à 30 % des tumeurs de moins de 1 cm, 17 à 36 % des tumeurs de 11 à 20 mm et 19 à 45 % des tumeurs de 21 à 30 mm [86,87]. L'atteinte ganglionnaire hilare ou médiastinale manque rarement. Sur la radiographie thoracique, 80 % des patients porteurs d'un CPC présentent des adénomégalies hilaires et/ou médiastinales. En TDM, l'atteinte des ganglions hilaires se voit dans 84 % des cas et celle des ganglions médiastinaux dans 92 % des cas. Cette proportion s'élève à 100 % sur des séries autopsiques [80]. Pearlberg et al. constatent, sur une série de 37 patients porteurs de CPC, que 92 % des tumeurs s'accompagnent d'adénomégalies médiastinales, associées ou non à des

adénomégalies hilaires. L'atteinte prédomine sur les chaînes sous-carinaire et latérotrachéale droite [18]. Les métastases ganglionnaires médiastino-hilaires dans les tumeurs périphériques seraient moins fréquentes que dans les formes centrales. À l'exception des adénomégalies adjacentes au processus tumoral initial, la tomographie par émission de positons (TEP) est nettement supérieure à la TDM dans la détection des adénopathies métastatiques, par la détection de leur activité métabolique. Sa sensibilité est de 100 % et sa spécificité de 98 %, contre respectivement 70 et 94 % pour la TDM [89,90]. Le TEP-scanner est utilisé dans l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie, surtout dans l'évaluation et la caractérisation des adénopathies persistantes [91].

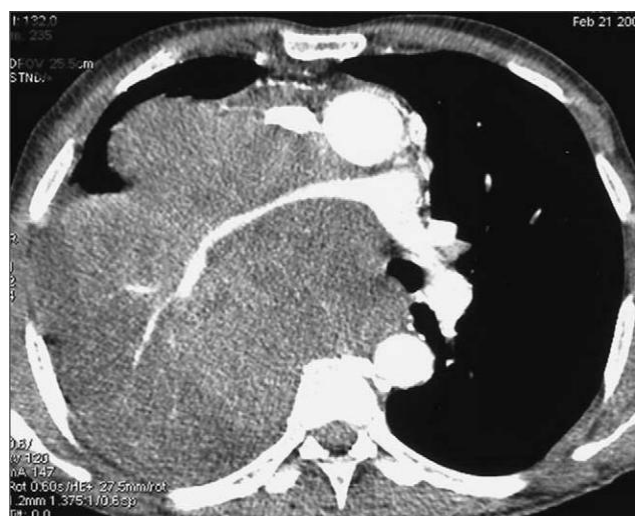


**Figure 17.** a : coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : volumineux processus tumoral proximal médiastinopulmonaire droit envahissant et rétrécissant les bronches principale et lobaire supérieure homolatérales ; b : même patient, reconstruction coronale en fenêtre médiastinale : la tumeur envahit la carène et la bronche souche controlatérale (flèche).

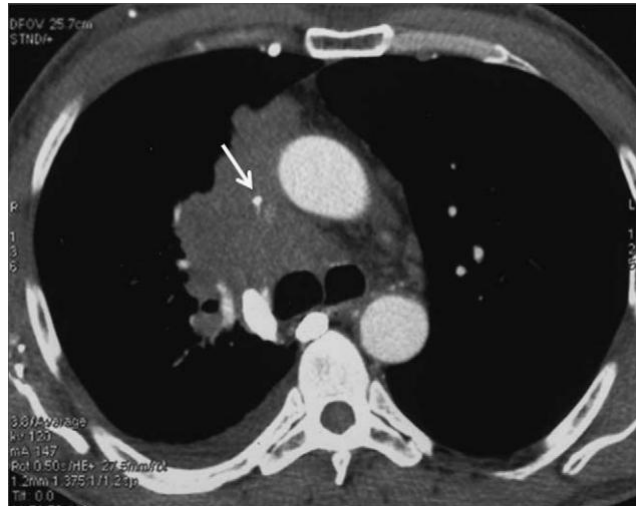


## Envahissement médiastinal

La TDM est l'examen clé du diagnostic de l'envahissement des structures médiastinales : sa sensibilité est de 50 % et sa spécificité de 97 % (voies aériennes et structures vasculaires). Ces performances dépendent étroitement des critères TDM utilisés [22]. Un envahissement de la bronche souche est retenu si la bronche est engainée sur toute sa circonférence par la masse tumorale, si elle est rétrécie ou si elle est le siège d'un bourgeonnement endoluminal. Le CPC se développe dans la majorité des cas aux dépens des bronches proximales, avec une extension tumorale péri-bronchique (Fig. 3a). Cette extension est mieux analysée sur des reconstructions coronales avec un appareil TDM multi-détecteur (Fig. 3b). Elle apparaît comme un épaissement péri bronchique et correspond à une infiltration tumorale sous-muqueuse à l'examen anatomopathologique. Ce type d'extension tumorale avec conservation de la lumière et de la paroi bronchique interne, contrastant avec un volume tumoral important, est caractéristique du CPC [80]. Cela explique le nombre important de biopsies bronchiques et de cytologies positives, alors que les anomalies endoluminales bronchiques sont parfois minimales, voire absentes.



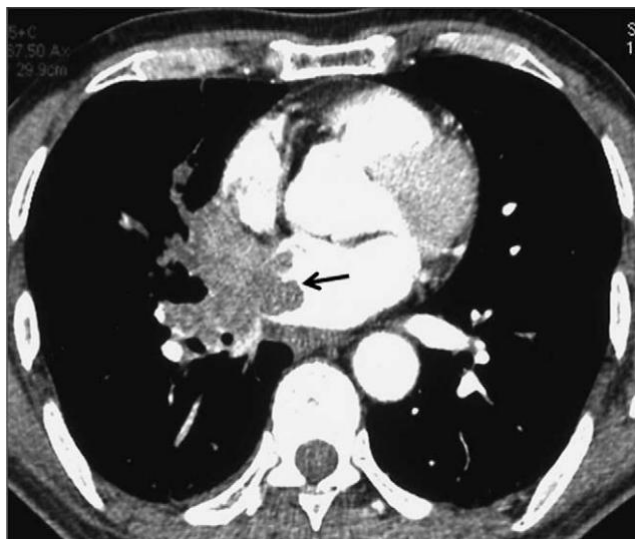
**Figure 18.** Coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : masse centrale médiastinopulmonaire droite engainant l'artère pulmonaire homolatérale, réduite de calibre.



**Figure 19.** Coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : processus tumoral médiastinopulmonaire droit envahissant la veine cave supérieure réduite à un fin pertuis (flèche).

La nature angio-invasive représente l'une des caractéristiques du CPC. L'envahissement vasculaire est secondaire soit à l'invasion directe par le processus tumoral, soit par les adénopathies médiastino-hilaires [81]. L'envahissement d'une structure artérielle est retenu si celle-ci était englobée sur plus de 180° de sa circonférence, sténosée, déformée ou en présence d'un bourgeon endoluminal. La veine cave supérieure est considérée comme envahie lorsqu'elle était obstruée ou siège d'un bourgeon endoluminal. Pearlberg et al. constatent, dans son étude, que 68 % des patients présentent une infiltration des gros vaisseaux au moment du diagnostic initial [88]. La structure vasculaire le plus souvent envahie est l'artère pulmonaire homolatérale au processus tumoral (Fig. 4), suivie par l'aorte thoracique et la veine cave supérieure (Fig. 5). L'envahissement œsophagien, défini par un engainement complet, surtout s'il s'y ajoute une dilatation sus-jacente, est inhabituel dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules, relativement plus fréquent dans les CPC en raison de son grand pouvoir invasif et infiltratif. L'envahissement cardiaque au cours des CPC n'est pas un phénomène exceptionnel

et représente un facteur de mauvais pronostic corrélé à une rechute précoce et à une plus faible espérance de vie [81]. Les signes TDM, en faveur d'une extension cardiaque, sont une compression déformante d'une cavité cardiaque, ou un bourgeon tumoral endocavitaire. Par ailleurs, le CPC peut s'étendre en intrapéricardique ou en intra-auriculaire gauche via la veine pulmonaire [81] (Fig. 6).



**Figure 20.** Coupe axiale après injection de PDC en fenêtre médiastinale : envahissement tumoral de l'oreillette gauche (flèche).

### **Signes pleuroparenchymateux**

La fréquence des troubles ventilatoires en aval du processus tumoral, conséquence de l'obstruction bronchique, est variable selon les auteurs, allant de 7,3 % dans la série de Kazawa à 30 % dans la série de Chong et al. [71,81]. La rareté des troubles ventilatoires au cours des CPC, comparativement aux autres tumeurs broncho-pulmonaires, est due au retentissement minime de cette tumeur sur la lumière bronchique.

La diffusion lymphangitique péri-tumorale est fréquente dans le CPC, sous forme de micronodules péri-tumoraux, d'un épaissement septal ou d'un épaissement péribroncho-vasculaire. Par ailleurs, et dans les formes périphériques, la diffusion sous-muqueuse bronchique est responsable d'un aspect

épaissi, rigide et déformé des parois bronchovasculaires. Il s'avère ainsi nécessaire d'inclure le CPC dans le diagnostic différentiel du nodule pulmonaire périphérique, en particulier, quand celui-ci s'associe à un épaissement péribronchovasculaire. Cet épaissement peut apparaître sous forme de nodules le long de l'axe bronchique [80].

L'envahissement pleural au cours du CPC se fait essentiellement par contiguïté. Il est noté dans 33 à 39 % des cas selon les séries [82,88].

#### Localisations secondaires extrathoraciques

Le CPC est une tumeur rapidement progressive, caractérisée par des métastases lymphatiques et hématogènes à distance au moment du diagnostic initial, nécessitant ainsi la réalisation d'un bilan d'extension exhaustif. L'atteinte métastatique, qu'elle soit symptomatique ou non, concerne un grand nombre de patients. La recherche de métastases doit comporter une imagerie cérébrale, une imagerie abdominale et une scintigraphie osseuse. Cette dernière doit être réalisée de façon systématique, même en l'absence de symptomatologie clinique. La TDM permet de réaliser une partie du bilan d'extension extra thoracique. Quand elle est couplée à une TEP, elle permet une meilleure détection des localisations secondaires extra thoraciques. L'analyse de différentes études montre une fréquence variable des formes étendues au moment du diagnostic initial, de 31 à 54 % des cas [73,80,93]. La plus fréquemment rapportée est hépatique, suivie par la localisation osseuse [73,81,88]. La TEP est nettement supérieure à la TDM dans la détection des métastases surrenaliennes et hépatiques. Elle est supérieure à la scintigraphie osseuse dans la détection des localisations secondaires osseuses et supérieure à la biopsie médullaire dans la détection de l'envahissement de la moelle osseuse. Cependant, la TDM, et surtout l'IRM, restent nettement supérieures à la TEP dans la détection des localisations secondaires cérébrales [91]. Plusieurs études montrent

que la TEP modifie la stadification tumorale de la forme limitée vers la forme extensive chez 8 à 27 % des patients [89,91]. Une étude réalisée par Brink et al., ayant porté sur 120 patients porteurs d'un CPC, montre la supériorité de la TEP dans la stadification tumorale comparativement à une batterie d'explorations complémentaires incluant une TDM thoraco-abdominale, une scintigraphie osseuse et une biopsie médullaire [19]. Ainsi, la TEP permet la réduction du nombre des explorations et un gain de temps. Cette étude propose, enfin, une stratégie dans la stadification des CPC incluant la combinaison d'une TDM thoracique, d'une IRM cérébrale et d'une TEP-FDG du corps entier.

présence de métastases hépatiques, surrénaliennes, costales ou vertébrales.

## **2. Examens pour confirmation anatomo-pathologique :**

Le diagnostic de certitude du repose sur une preuve histologique.

Cette preuve histologique pourrait être obtenue par plusieurs moyens, dont la sélection sera faite au mieux de manière multidisciplinaire en RCP [35].

Fibroscopie bronchique avec biopsie bronchique.

Ponction sous scanner pour les lésions distales de topographie sous pleurale,

La ponction biopsie par voie trans pariétale sous TDM présente une très bonne sensibilité (90 %) et une très bonne spécificité (97 %) et a permis de porter le diagnostic de carcinome pulmonaire à petites cellules chez 25% des cas [98].

-Biopsie pulmonaire par mini-sonde.

L'écho-endoscopie bronchique avec biopsie trans-bronchique ou la médiastino-scopie chirurgicale :

Ces 2 méthodes permettent de réaliser des prélèvements ganglionnaires quand la fibroscopie bronchique ne permet pas le diagnostic.

Chirurgie thoracique d'une lésion suspecte unique peut être le mode de révélation de la maladie.

Chirurgie ou biopsie d'une métastase à distance si seul accès au diagnostic.

La ponction biopsie sous TDM présente un risque élevé de pneumothorax (20%) mais un drainage est rarement nécessaire [99]

#### **D. Anatomicopathologie :**

L'étude anatomopathologique est une étape fondamentale dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires. Devant toute lésion suspecte, ce sont les prélèvements biopsiques ou cytologiques qui permettent le diagnostic positif de cancer pulmonaire primitif et par conséquent l'élimination des diagnostics différentiels (métastase, lésion inflammatoire).

L'anatomicopathologie, en permettant aussi la différenciation entre CBPC et CBNPC possède également un caractère pronostique. L'étude tumorale par biologie moléculaire permet éventuellement d'identifier d'éventuelles cibles spécifiques accessibles à un traitement par une thérapie ciblée.

La plus part des cancers broncho-pulmonaires primitifs correspondent à des carcinomes, les autres types histologiques (lymphomes, sarcomes) ne représentent que moins de 1% des cas [30].

La dernière classification anatomopathologique en date [31] est essentiellement basée sur l'étude des caractéristiques tumorales en microscopie optique. Elle s'aide également de l'immunohistochimie.

#### **Apport de l'anatomicopathologie :**

En cas de CBPC médiastino-pulmonaire, le diagnostic anatomopathologique est le plus souvent réalisé par fibroscopie plus rarement par médiastinoscopie ou

biopsie ganglionnaire périphérique. En raison de l'absence de bourgeon tumoral, l'endoscopie bronchique doit comporter de multiples biopsies étagées et être associée à des prélèvements cytologiques.

Une thoracotomie ou une vidéochirurgie exploratrice à visée diagnostique est parfois nécessaire en cas d'échec des examens précédemment cités. Un examen extemporané est souhaitable pour s'assurer que les prélèvements ont bien été effectués en zone tumorale.

L'analyse anatomopathologique et cytologique a également un intérêt pronostique et permettra aussi de préciser les effets sur la tumeur d'une éventuelle chimiothérapie ou radiothérapie première.

### **3. Formes macroscopiques :**

Le CBPC est une tumeur à développement proximal, hilaires avec extension médiastino-pulmonaire. Beaucoup plus rarement elles est sous la forme d'un nodule pulmonaire périphérique.

**Le CBPC hilaire** : se développe à partir de la muqueuse des troncs bronchiques et s'étend le long des axes bronchiques de façon hilifuge, infiltrant les parois avec rétrécissement irrégulier des lumières. Il a une extension ganglionnaire ce qui explique l'élargissement des éperons bronchiques et les aspects de compression extrinsèque observés lors de l'endoscopie bronchique.

**Le CBPC périphérique** : c'est la variante nodulaire des CBPC. Il tend à combler les espaces alvéolaires sans entraîner de lésions septales. A la coupe, les tumeurs sont blanchâtres et très friables.

#### **4. Aspects microscopiques et immuno-histochimiques :**

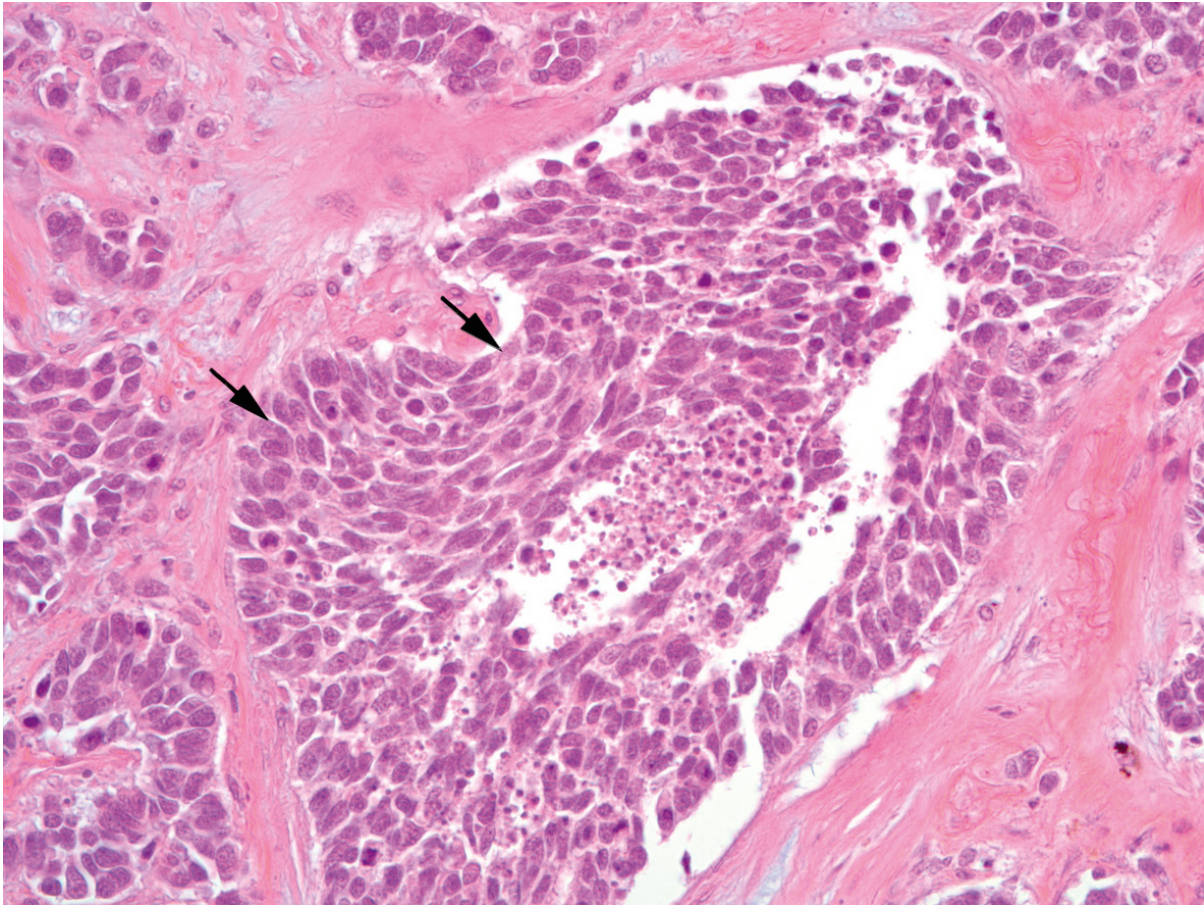
Les CBPC sont définis comme des tumeurs développées à partir des cellules neuroendocrines qui à l'état normal sont dispersées au niveau de la muqueuse bronchique.

Sur le plan macroscopique, il s'agit souvent de tumeurs de développement proximal, péri-hilaires avec fréquemment une extension ganglionnaire.

**Critères histologiques, histochemiques, immunohistochemiques et ultrastructuraux des CBPC définis par l'OMS (2004)**

- Architecture endocrinoïde : nids, travées, massifs palissadiques, formation de rosette ou sous forme de nappes
- Cytoplasme étroit
- Chromatine finement granuleuse
- Nucléoles non visibles
- Index mitotique élevé
- Coloration de Grimelius positive
- Immunohistochemie : chromogranine +, synaptophysine +, CD56 + et TTF1 +
- Microscopie électronique : grains neuroendocrines intra cytoplasmiques





**Figure 21 : carcinome (tumeur maligne épithéliale) neuroendocrine peu différencié**

**5. Place des cancers pulmonaires à petites cellules dans la classification de l'OMS (1999) :**

Les CBPC ne doivent pas être confondus avec d'autres tumeurs neuroendocrines : carcinomes neuroendocrines à grandes cellules CNEGC ou carcinoïdes typiques et atypiques.

**La Classification OMS simplifiée**

- 1. Carcinome épidermoïde**
- 2. Carcinome à petites cellules**
  - Variante : CPC composite : CPC + CBNPC
- 3. Adénocarcinome**
- 4. Carcinome à grandes cellules**
  - Variante : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC) :

Architecture endocrinoïde, chromatine claire, marqueurs neuroendocrines positifs

- Variante : CNEGC composite : CNEGC + adénocarcinome ou carcinome épidermoïde. Un CNEGC avec composante de CPC est considéré comme un CPC.

## 5. Tumeurs carcinoïdes

- Carcinoïde typique : avec des mitoses inférieures à 2/10 champs (G= $\times$ 400), pas de nécrose, absence de pléomorphisme des noyaux (5 à 15 % de métastases ganglionnaires).
- Carcinoïde atypique : avec des mitoses supérieures à 2/10 et inférieures à 10/10 champs (G=400), nécrose focale, pléomorphisme des noyaux (40 à 50 % de métastases ganglionnaires, 20 % métastases à distance).

## E. Stades anatomocliniques :

Contrairement aux cancers bronchiques non à petites cellules CBNPC, la classification TNM est généralement utilisée, car on n'a pas recours à la chirurgie dans le traitement des CBPC.

On distingue deux formes : celles limitées au thorax (susceptible de bénéficier d'un traitement local, la radiothérapie) et autres formes dites disséminées (où le traitement local n'a pas d'intérêt). Cette classification repose en fait sur la possibilité technique de réaliser un traitement par radiothérapie ou non :

- **Stade limité au thorax (1/3 des cas)** : Tumeur limitée au thorax avec adénopathie hilare homolatérale, adénopathies médiastinale homo- ou controlatérales, adénopathies sus-claviculaires homo- ou

controlatérales. L'ensemble des lésions peut être pris en charge en un seul champ de radiothérapie. Le traitement repose sur l'association radiothérapie et chimiothérapie.

- **Formes disséminées (2/3 des cas)** : Lésions hilaires ou pulmonaires bilatérales, envahissement des plèvres et/ou métastases. Le traitement repose sur la chimiothérapie palliative.

#### **IV. Bilan d'extension :**

Le bilan doit inclure :

- Un examen clinique,
- Un bilan biologique (ionogramme, bilan hépatique, LDH, NFP, bilan de coagulation),
- Une fibroscopie bronchique,
- Un scanner thorax et abdomen, une IRM ou un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse,
- Une TEP devrait être réalisée lorsqu'un traitement local est envisagé.
- OPTION : exploration médullaire, si tous ces sites sont négatifs.
- Le bilan peut s'arrêter dès l'identification d'un premier site métastatique. L'ordre des examens sera orienté par la clinique, la pénibilité, la facilité d'accès des examens complémentaires et la fréquence des sites métastatiques (moelle, cerveau, foie, os...). Par contre, le bilan pourra être exhaustif en cas de possibilité d'inclusion dans un essai clinique.
- Lorsqu'une radiothérapie thoracique est envisagée, un bilan respiratoire associant EFR et DLCO est recommandé.

Il n'est pas nécessaire de doser un marqueur tumoral pour le diagnostic, le pronostic ou le suivi du patient. Evaluation gériatrique : la détermination du score G8 est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge du patient.

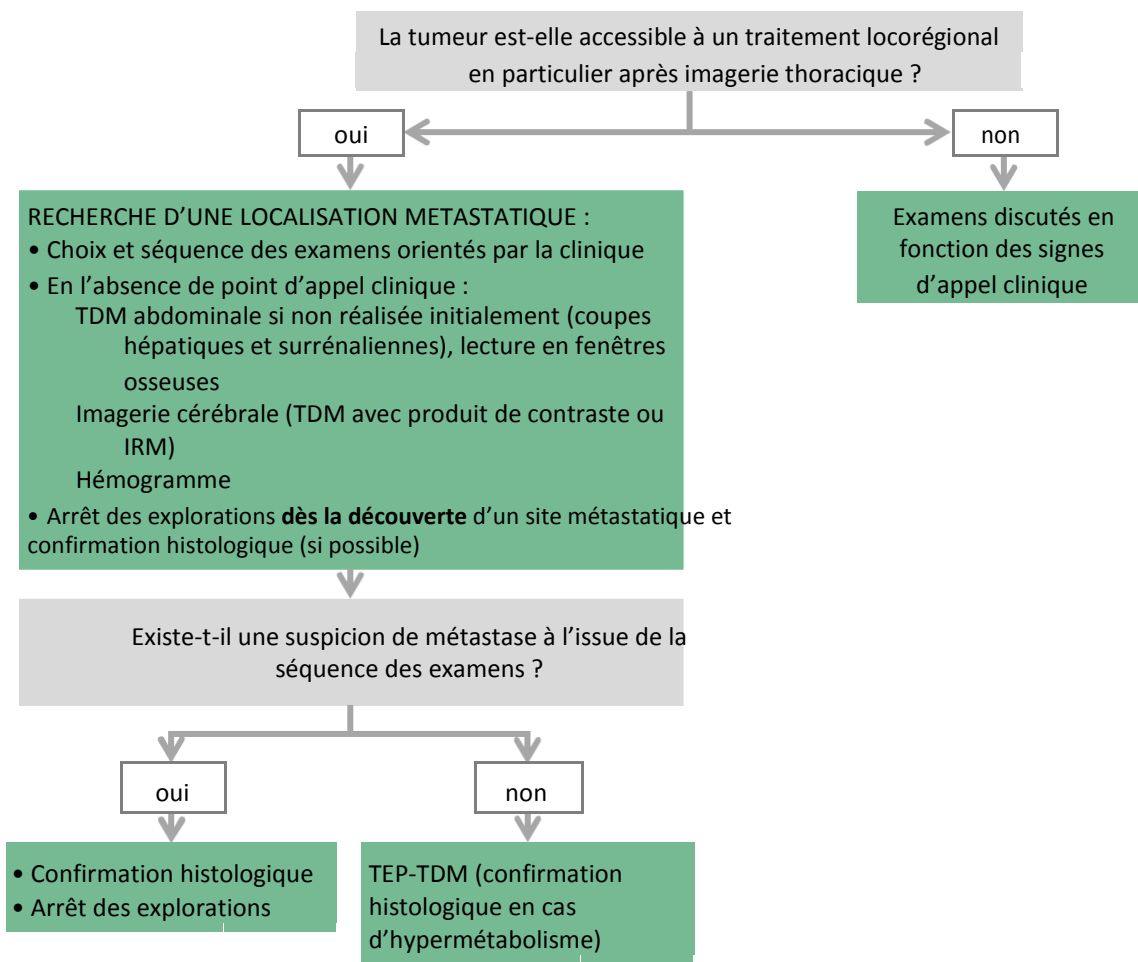


Figure 22 – Arbre d'aide à la décision pour le bilan d'extension des cancers bronchiques (INCa, extrait de (96))

**Tableau 11:** résultats du bilan d'extension dans différents séries

	CBPC diffus	CBPC localisé
Nassaf et al	5 patients	23 patients
Hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès entre 2004–2015 [64]	23 patients	6 patients
Notre série	18 patients	2 patients

**Classification TNM :**

La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît actuellement 3 grands types histologiques de carcinome broncho-pulmonaires dont les adénocarcinomes, les carcinomes malpighiens et les tumeurs neuroendocrines. Parmi ces tumeurs neuroendocrines on distingue le carcinome à petites cellules, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et les tumeurs carcinoïdes. Le diagnostic repose avant tout sur l'histologie ou la cytologie. L'examen immuno-histo chimique est facultatif mais peut aider au diagnostic différentiel en confirmant la nature épithéliale (AE1/AE3), le phénotype neuroendocrine des cellules (chromogranine, synaptophysine et CD56) et la positivité avec le TTF1. Dix pourcent des CBPC ont des marqueurs neuro-endocrines négatifs et un TTF1 négatif.

**Incidence :** le CBPC représente environ 15 % des tumeurs bronchiques primitives.

**Les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques** favorables connus restent toujours le stade I à III, le *Performans Status* (PS 0 ou 1) et le sexe féminin.

## CLASSIFICATION TNM 8<sup>EME</sup> EDITION [69]

<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
<b>T1a</b>	≤ 1 cm
<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm</b> OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm
<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de moins de 7 cm</b> , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(aux).
<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
<b>M1</b>	Existence de métastases :
<b>M1a</b>	Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
<b>M1b</b>	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
<b>M1c</b>	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

**Figure 23: 8<sup>ème</sup> classification TNM du cancer du poumon (d'après [95])**

La taille tumorale est celle de la plus grande dimension

### Remarques :

La classification TNM est une classification clinique.

En postopératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment. dès traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

### CLASSIFICATION PAR STADE

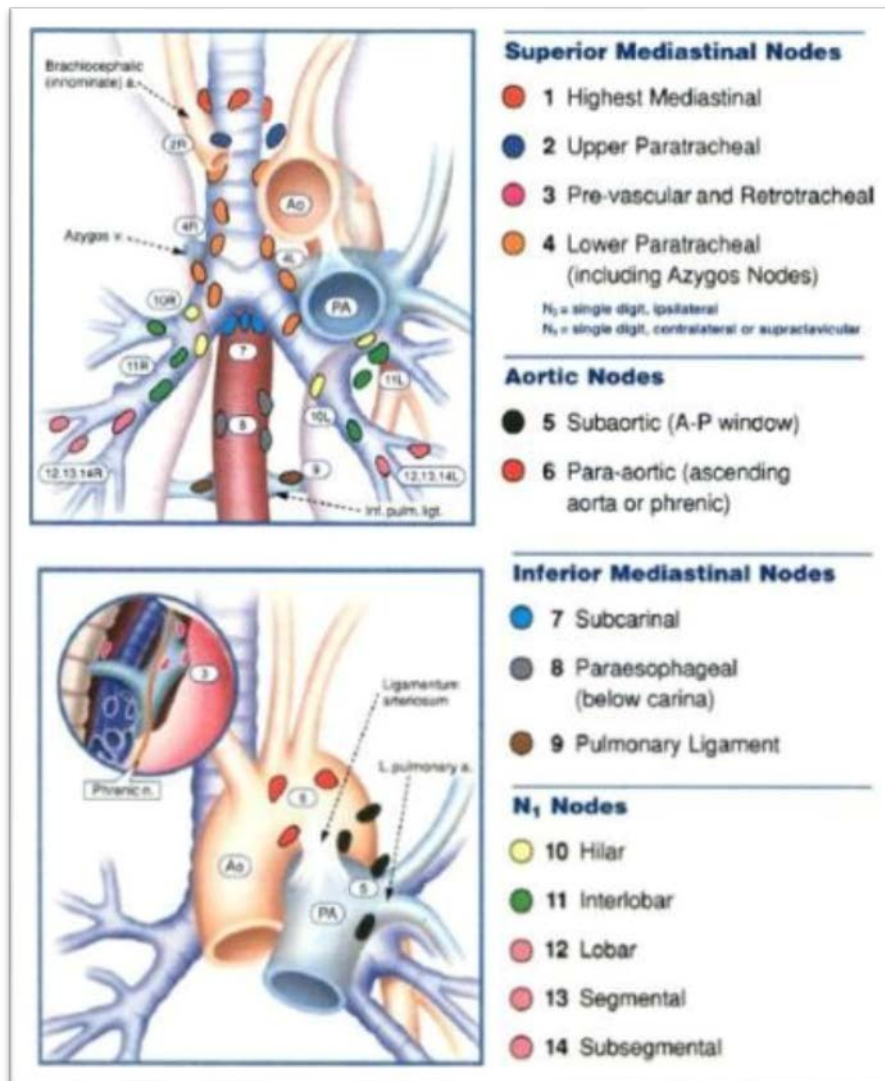
<b>Carcinome occulte</b>	Tx N0 M0	<b>Stade IIIA</b>	T1,2 N2, M0
<b>Stade 0</b>	Tis N0 M0		T3 N1 M0
<b>Stade IA-1</b>	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	<b>Stade IIIB</b>	T1,2 N3 M0
<b>Stade IA-2</b>	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
<b>Stade IA-3</b>	T1c N0 M0	<b>Stade IIIC</b>	T3,4 N 3 M0
<b>Stade IB</b>	T2a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

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

**Figure 23: 8<sup>ème</sup> classification TNM du cancer du poumon**

Les TisN0M0 correspondent au stade 0 – Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-





**Figure 25 : Cartographie ganglionnaire pour le CBPC.**

– **Métastases à distance (M)**

- ❖ MX : La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée.
- ❖ 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 épanchement pleural (ou péricardique) malins.
  - ✓ M1b : Métastase extra-thoracique unique dans un seul organe.
  - ✓ M1c : Métastases extra-thoraciques multiples dans un seul ou plusieurs organes.



## V. Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques pré thérapeutique favorables sont connus et restent toujours le stade I à III, le Performans Status (PS = 0 ou PS = 1) et le sexe féminin.

La classification TNM joue un rôle important dans le choix de la thérapeutique adaptée et sur le pronostic post thérapeutique ainsi qu'un indice de performance ( PS de l'OMS). Suivant la population étudiée (CBPC opéré ou non), d'autres facteurs ont été résumés pour bien pouvoir compléter la prédiction du pronostic [62].

Pour la 7ème édition de la classification TNM, les facteurs pronostiques avaient été étudiés sur la base des données de l'IASLC. Il y avait été proposé certains facteurs qui ont un rôle pronostique très important, et sont résumés comme suit : le stade clinique du malade (localisé ou diffus), l'indice de performance (PS de l'OMS), l'âge de survenue, le sexe masculin, et dans certains cas, le type histologique, le SUVmax à la TEP et certains paramètres biologiques : la natrémie et l'albuminémie surtout [63].

**Tableau 12: Facteurs pronostiques pour le CBPC identifiés par niveau de preuve par l'IASLC.[63]**

Variable	CPC
Stade clinique	++++
Indice de performance	+++
Age	++
Sexe masculin	++
Calcémie	-
Albuminémie	+
Natrémie	+
Leucocytose	-
Hémoglobulinémie	-

## **VI. Prise en charge thérapeutique :**

### **A. TRAITEMENT DES CBPC DE STADES IV:**

Le traitement des CBPC diffus repose essentiellement sur la chimiothérapie et l'immunothérapie. Il est palliatif, ne permettant qu'exceptionnellement une survie supérieure à 2 ans. Sans traitement, la survie est brève (3 à 6 mois) ; avec un traitement, la médiane de vie est autour de 10-12 mois avec une amélioration nette de la qualité de vie.

#### **1.Chimiothérapie de première ligne**

Les essais IMPower-133 (Carboplatine-Etoposide +/- Atezolizumab) et CASPIAN (platine-Etoposide +/-durvalumab) ont démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans progression à ajouter une immunothérapie à la chimiothérapie standard dans les cancers à petites cellules étendus [98-99].

Après réponse partielle ou complète, l'intérêt de réaliser une chimiothérapie au-delà de 6 cycles n'est pas démontré.

Recommandations – Chimiothérapie de 1ère ligne / Stades IV:

–carboplatine (AUC 5, formule de Calvert<sup>1</sup>) J1, etoposide (100mg/m<sup>2</sup>) J1, J2, J3, et atezolizumab (1200 mg ) J1 (IV) toutes les 3 semaines, 4 cycles puis maintenance par atezolizumab (1200mg) toutes les 3 semaines, si PS 0 ou 1 et dans le cadre d'un dispositif post-ATU à la date de rédaction de ce document.

- sel de platine (carboplatine AUC 5 –6 ou cisplatine 75 – 80 mg/m<sup>2</sup>) J1, etoposide (80–100mg/m<sup>2</sup>) J1, J2, J3 et durvalumab (1500 mg) J1 (IV) toutes les 3 semaines, 4 cycles puis maintenance par durvalumab (1500 mg) toutes les 4 semaines, si PS 0 ou 1 (dans le cadre d'une ATU de cohorte).
- cisplatine 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 OU carboplatine AUC 5, (formule de Calvert ) et etoposide 80 à 120 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3semaines, 4 à 6 cycles.

**NB** : Ne pas dépasser 400mg/m<sup>2</sup> de carboplatine

## **2.Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure**

Les patients qui rechutent après une réponse initiale sont qualifiés de :

- "hautement sensibles" si la ré-évolution survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne,
- «sensibles» entre 3 et 6 mois,
- «résistants» en cas de rechute avant 3 mois,
- ou "réfractaires" en cas de progression sous traitement.

Ces patients bénéficient d'une chimiothérapie de deuxième ligne, qui dépend de l'état du patient, de la réponse à la première ligne et de ses comorbidités [100,101}.

Récemment la Lurbinectédine, à la posologie de 3,2 mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 3 semaines a permis d'obtenir en deuxième ligne une médiane de survie sans récurrence de 3,9 mois et une médiane de survie globale de 9,3 mois.

### **2.1. Chez les patients «hautement sensibles» et «sensibles»**

Reprise du schéma cisplatine ou carboplatine et étoposide.

Chez les patients pour lesquels la reprise de la chimiothérapie à base de sels de platine et étoposide n'est pas appropriée, le topotecan a démontré son efficacité. Les associations CAV et carboplatine–paclitaxel peuvent aussi être utilisées.

### **2.2. Chez les patients «résistants»**

Il n'y a pas de traitement standard. Les options possibles sont le topotecan ou le CAV.

#### **Recommandations – Chimiothérapie de 2ème ligne / Stades IV:**

##### **Patients sensibles et hautement sensibles :**

- cisplatine 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 (doit dépendre de la dose déjà reçue en première ligne) ou carboplatine (AUC 5) (Formule de Calvert)
- ET étoposide 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1, J2, J3 (IV)
- Si cisplatine–étoposide non approprié :
  - topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15 et reprise à J28
  - topotecan 2,3 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5 per os tous les 21 jours

##### **Patients résistants :**

- Topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15 reprise à J28
- Topotecan per os 2,3 mg/m<sup>2</sup> J1 à 5 tous les 21 jours
- CAV (cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup>, adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> sans dépasser 2 mg)

**OPTION** : carboplatine et paclitaxel après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

**OPTION** : Lurbinectédine (3,2mg/m<sup>2</sup> IV toutes les 3 semaines) en monothérapie et en seconde ligne ou au-delà dans le cadre d'une ATU nominative.

### **2.3. Chez les patients «réfractaires»**

En l'absence de traitement standard, la thérapeutique devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### **3. Soins de support**

L'utilisation dès la première cure de chimiothérapie de G-CSF est optionnelle en prophylaxie primaire (prévention de la leuco-neutropénie dès la première cure) et recommandée en prophylaxie secondaire (prévention de la leuco-neutropénie pour les cures suivant une neutropénie). En cas de facteurs de risque de neutropénie (PS mauvais (> 2), hypo-albuminémie, âge élevé, envahissement médullaire, antécédent de cancer traité, lymphocytes < 0,7 giga/l), l'utilisation de GCSF en prophylaxie primaire est recommandée.

L'utilisation d'un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) est utile pour améliorer la qualité de vie des patients dès la chute du taux d'hémoglobine inférieure ou égale à 10 g, avec un taux cible à 12 g. Le traitement doit être suspendu ou modifié au-delà de 12 g. L'utilisation d'un ASE doit être réservée aux patients traités par chimiothérapie.

## **B. TRAITEMENT DES CBPC DE STADE I A III:**

### **1. Traitement radio- et chimiothérapique**

Le traitement des cancers à petites cellules de stade I à III repose sur l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une radiothérapie thoracique. Seuls les patients ayant un cancer de stade I à III, peuvent espérer une survie de 15 à 25 % à 5 ans. Le traitement doit donc être abordé dans un esprit curatif, notamment en cas de faible masse tumorale (102).

Le traitement préconisé consiste en une association d'une chimiothérapie de 4 cures et d'une radiothérapie thoracique délivrant au minimum 60 Grays avec un fractionnement conventionnel (ou équivalent de dose).

Le traitement préconisé est une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie (110). Chez les patients âgés et/ou avec PS > 2 une association séquentielle est licite.

#### **1.1. Chimiothérapie**

La chimiothérapie est une association de Cisplatine et Etoposide.

Il est possible de réduire les doses de 20% pour les cycles de chimiothérapie délivrés de façon concomitante à la radiothérapie.

Recommandation : Chimiothérapie des stades I à III

cisplatine 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> J1 et étoposide 80 à 120 mg/m<sup>2</sup>, IV, J1 à 3 tous les 21 jours (carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre-indication au Cisplatine)  
– 4 cycles.

#### **1.2. Radiothérapie thoracique**

La radiothérapie débute au plus tard à la 6ème semaine du programme thérapeutique : radiothérapie mono- ou bi-fractionnée délivrant une dose biologique équivalente à au moins 60 Gy (104). Un essai récent de phase III ne montre aucune différence en terme de réponse, survie sans progression et survie

globale entre une radiothérapie débutant au 1er cycle de chimiothérapie et celle débutant lors du 3ème Cycle (105). La radiothérapie de conformation doit être utilisée. Les critères de qualité de la radiothérapie ont été remis à jours en 2016 (106).

## **2.Irradiation cérébrale prophylactique**

A l'issue du bilan d'évaluation, les patients de moins de 75 ans, PS 0 à 2, et traitement doivent bénéficier précocement, après le bilan d'évaluation, Prophylactique (ICP) (107).

Dose : 25 Gy en 10 fractions (Option : 30 Gy en 15 fractions de 2 Gy).

En réponse complète après le d'une Irradiation Cérébrale, elle doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état clinique du patient. Il est recommandé de ne pas réaliser une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie cérébrale.

Les patients en Réponse Partielle peuvent bénéficier d'une ICP.

Les rechutes seront traitées comme décrit dans le paragraphe précédent.

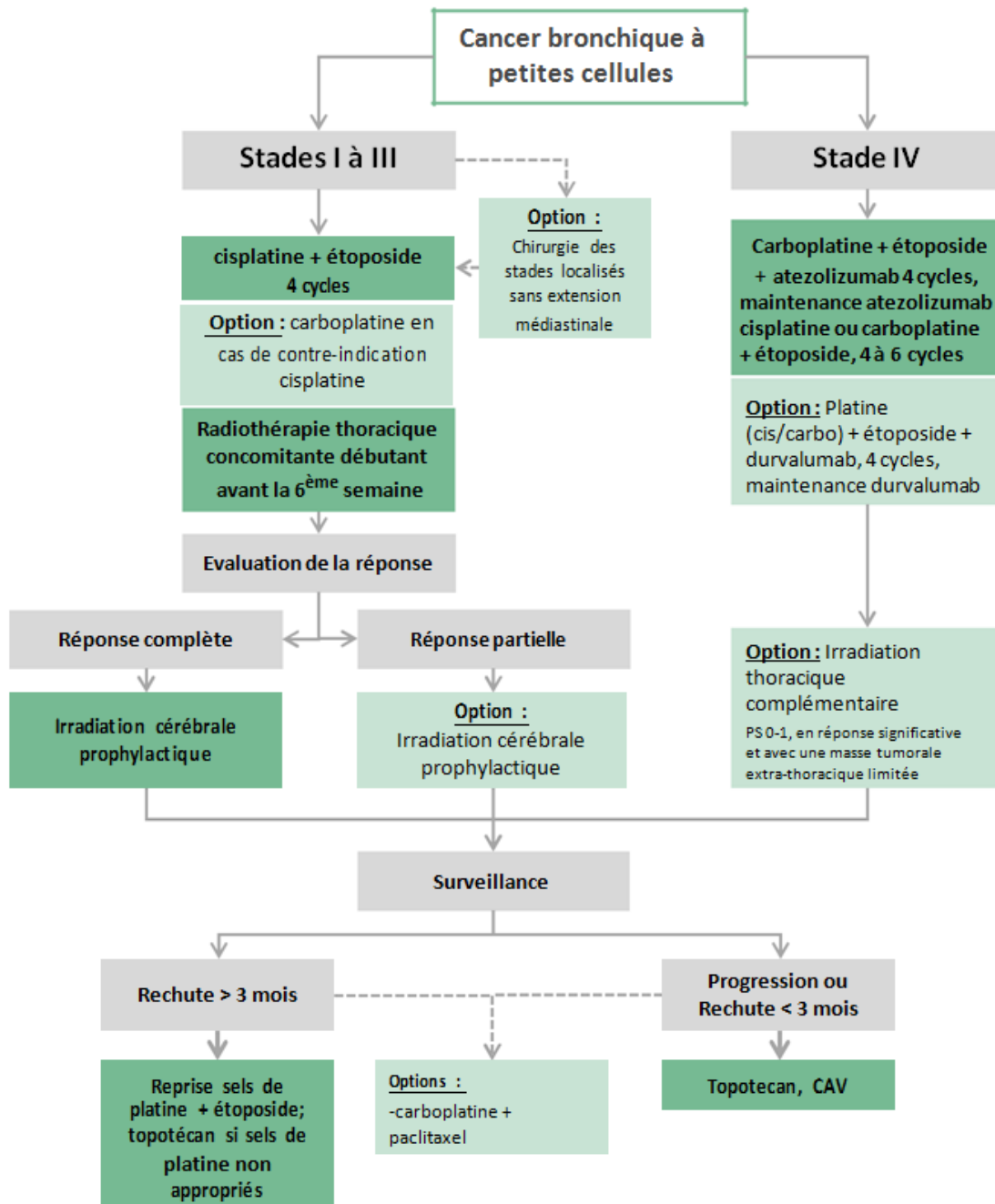
## **3. Traitement chirurgical**

Les exceptionnelles formes très localisées de cancers à petites cellules, sans extension médiastinale prouvée à la médiastinoscopie ou autre technique, peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale de première intention. Chirurgie d'exérèse complète large (lobectomie minimum), comportant un curage ganglionnaire complet. Une lymphadénectomie complète emportant tout le tissu ganglionnaire est recommandée.

Il est recommandé que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté dans une structure hospitalière pouvant assumer des suites post-opératoires compliquées. La décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La chirurgie doit être suivie d'une chimiothérapie (104) et la radiothérapie thoracique doit être discutée en RCP, et suivie d'une ICP comme pour les formes limitées au thorax.

**ARBRE D'AIDE À LA DECISION :**



Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules.

Figure 26 : Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules.



## VII. Surveillance :

### A. Objectifs du suivi : [34].

- Détecter précocement les rechutes et récurrences locales ou à distance.
- Lutter contre le tabagisme et détecter précocement un second cancer.
- Détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement chimiothérapie surtout.
- Organiser les soins de confort. Veiller à la qualité de vie des patients.
- Permettre un accompagnement social et une aide à la réinsertion professionnelle lorsque cela est possible.

### B. Modalités [18] :

#### Suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement curatif :

TDM thoracique en postopératoire ou post traitement adjuvant qui servira d'examen de référence.

- Examen clinique exhaustif, bilan biologique complet et des radiographies standards tous les trois mois.
- TDM thoracique et abdominale supérieures (foie et surrénales) tous les six mois pendant deux ans puis espacé pour les patients ayant un CBPC localisé non métastatique traités dans une stratégie curative.
- La scintigraphie osseuse et la TDM cérébrale ne sont pas prescrites pour les patients asymptomatiques.
- La fibroscopie bronchique tous les six avec biopsies si lésions douteuses pour les patients chez qui le diagnostic de rechute ou récurrence peut déboucher sur un nouveau projet curatif (stade I ou II opéré par lobectomie et susceptible de bénéficier d'une

pneumonectomie en cas de récurrence homolatérale)

- La TEP-FDG : pas de place dans la surveillance des malades opérés.
- Pas d'intérêt de doser marqueurs tumoraux.
- La surveillance devient semestrielle à partir de 2 ans puis annuelle à partir de 5 ans

#### **Suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement palliatif :**

- Examen clinique tous les trois mois.
- Scanner thoracique avec coupes abdominales hautes +/- scintigraphie osseuse et autres examens ciblés en fonction des cibles initiales tous les trois ou six mois.

Examens adaptés aux comorbidités.

## **VIII. Prévention**

La prévention des CBPC passe sans aucun doute par la lutte contre le tabagisme. Il faut signaler ici que les bénéfices du sevrage tabagique existent quel que soit l'âge du fumeur et sont d'autant plus importants que le sevrage est précoce. La diminution du risque de CBPC est de 40 à 90 % dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du tabac et aussi il faut encourager les efforts menés par les centres addictifs pour leur contribution dans la lutte contre le tabac surtout mais aussi contre l'alcoolisme et le cannabis qui font partie des facteurs de risque des CBPC.

**La prévention primaire** : repose sur l'augmentation significative des taxes sur les ventes et du prix de vente des cigarettes, l'interdiction de la vente aux mineurs de moins de 16 ans, l'application stricte de l'interdiction de fumer dans les lieux publics et aussi interdire la publicité de tous les types de cigarettes. Sans oublier les mesures de protection dans les professions à risque (manipulation d'amiante) [64].

**La prévention secondaire :** Elle a comme but le dépistage précoce des lésions pré néoplasiques et des patients encore asymptomatiques, des études récentes proposent qu'une aide soit mise en place avant ou au moment de l'examen tomodensitométrique du thorax, réalisé dans le cadre du dépistage du CBPC ou lors du bilan initial du cancer.

**La prévention tertiaire :** Destinée directement aux malades pour sevrer le tabac : actuellement, les recommandations concernant la prise en charge du cancer pulmonaire à petites cellules placent le sevrage tabagique passe au premier plan, et ce, quel que soit le stade (avancé ou non).

# CONCLUSION

Le cancer pulmonaire à petites cellules constitue un fardeau de santé publique. Son incidence va continuer d'augmenter dans notre pays compte tenu des habitudes tabagiques actuelles chez des sujets de plus en plus jeunes, mais il reste un cancer très largement évitable par l'association de mesures de lutte anti tabagique et d'exposition en milieu professionnel.

Le diagnostic du cancer pulmonaire à petites cellules repose sur l'association d'une symptomatologie clinique évocatrice, une imagerie thoracique suspecte et se base sur une preuve histologique. Le délai diagnostique est généralement long, en effet les patients consultent souvent à un stade tardif d'où intérêt de la non négligence de tous symptômes respiratoires persistants ou rebelles aux traitements habituelles surtout chez un patient fumeur ou ex-fumeur et la nécessité d'un examen pleuro-pulmonaire exhaustif et d'une radiographie thoracique face et profil au moindre doute.

La grande majorité des patients se présentent avec un stade diffus d'emblée et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire.

La chimiothérapie systémique représente la principale arme thérapeutique des formes disséminées ; l'association d'un Sel de platine et Etoposide est un standard thérapeutique en première ligne dans les formes métastatiques, le taux de réponse atteint 35% dans notre série.

Malgré le pronostic globalement mauvais, des progrès indiscutables ont été réalisés dans la standardisation de sa prise en charge avec une meilleure codification du traitement et d'autres recherches à base de thérapie ciblée laisse espoir contre ce fardeau.

Sur la base des résultats de notre étude et à la lumière de l'étude bibliographique, il nous paraît indispensable de :

- Mettre en place une véritable politique de lutte contre le cancer en

général, le cancer broncho-pulmonaire primitif en particulier soit par la lutte contre les facteurs de risque surtout tabagisme ou le dépistage du cancer à un stade précoce.

- Assurer une formation continue aux personnels médicaux et paramédicaux notamment aux services d'oncologie au maroc.
- La prise en charge des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif ne pourrait s'améliorer que par :
  - Un dépistage et un diagnostic précoce.
  - Une décision thérapeutique émanant de réunions de concertations pluridisciplinaires.
- Diminuer les prix pour faciliter l'accès aux antimitotiques et les rendre disponible à tous les patients.
- Amélioration de la qualité des soins de support par la formation des personnels spécialisés dans ce domaine.
- La prévention primaire par la lutte contre le tabagisme.
- Mettre en place un véritable registre des cancers régional et national afin de pouvoir apprécier de manière simple le profil épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire.

# RESUME

# RESUME

Le cancer du poumon représente la première cause de mortalité par cancer dans le monde chez les hommes, et, après le cancer du sein, chez les femmes. Les deux catégories de cancer du poumon sont le carcinome à petites cellules et le carcinome non à petites cellules (ADK bronchique, carcinome épidermoïde, carcinome neuroendocrine à grandes cellules).

Les CBPC sont fortement liés à la consommation du tabac et leur diagnostic sur une preuve histologique. Avec une clinique aspécifique. Mais dans la majorité des cas les patients se présentent sous un tableau bruyant.

Le cancer du poumon à petites cellules représente 10 à 15 % de tous les cancers du poumon. Son incidence a diminué à 13% de l'ensemble de cancers bronchiques.

L'objectif de notre étude est d'étudier le profil épidémiologique clinique, para clinique, thérapeutique, évolutif et pronostique du cancer pulmonaire à petites cellules métastatique au sein de service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique étalée sur une période de six ans (de Janvier 2004 à décembre 2019) à propos de 20 cas au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Malgré la chimio-sensibilité prouvée des CBPC, leur mauvais pronostic est dû à la précocité des rechutes locales et à distance. Les localisations métastatiques sont fréquentes au moment du diagnostic. La chimiothérapie systémique représente la principale arme thérapeutique des formes disséminées ; L'association d'un sel de platine et l'Etoposide est un standard thérapeutique en première ligne dans les



formes métastatiques, le taux de réponse complète atteint 25% dans notre série. La médiane de survie globale était de 7,22 mois avec une survie à 1 an de 10 %.

Les soins palliatifs s'intègre systématiquement dans le projet thérapeutique de chaque patient atteint de carcinome bronchique et tous nos patients ont bénéficié de soins palliatifs de support au cours de leur prise en charge ainsi qu'un soutien psychologique adéquat.

## **ABSTRACT**

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide in men, and, after breast cancer, for women. The two categories of lung cancer are small cell carcinoma and non-small cell carcinoma.

SCLC are strongly linked to tobacco consumption and their diagnosis on histological evidence. With a non-specific clinic. But in the majority of cases the patients present themselves under a noisy picture.

Small cell lung cancer accounts for 10–15% of all lung cancers. Its incidence has decreased to 13% of all lung cancer.

The objective of our study is to study the clinical, para-clinical, therapeutic, progressive and prognostic epidemiological profile of metastatic small cell lung cancer in the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes.

This is a retrospective descriptive analytical study spread over a period of six years (from January 2004 to December 2019) concerning 20 cases in the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes.

Despite the proven chemosensitivity of SCLC, their poor prognosis is due to the precocity of local and distant relapses. Metastatic locations are frequent at the time of diagnosis. Systemic chemotherapy represents the main therapeutic weapon for disseminated forms; the combination of a platinum salt and Etoposide is a first-line therapeutic standard in metastatic forms, the complete response rate reached 25% in our series. The median overall survival was 7.22 months with a One year survival of 10%.

Palliative care is systematically integrated into the therapeutic plan of each patient with bronchial carcinoma and all of our patients have benefited from supportive palliative care during their care as well as adequate psychological support.

## ملخص

سرطان الرئة هو السبب الرئيسي للوفاة من السرطان في جميع أنحاء العالم عند الرجال ، وبعد سرطان الثدي لدى النساء. فننا سرطان الرئة هما سرطان الخلايا الصغيرة وسرطان الخلايا غير الصغيرة

يرتبط سرطان الخلايا الصغيرة بقوة باستهلاك التبغ وتشخيصهم على الأدلة النسيجية. مع علامات المرض غير محددة. لكن في معظم الحالات ، يقدم المرضى أنفسهم تحت صورة صاخبة. يمثل سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة 10-15٪ من جميع سرطانات الرئة. انخفض معدل حدوثه إلى 13 ٪ من جميع حالات سرطان الرئة.

الهدف من دراستنا هو دراسة الملامح الوبائية السريرية وشبه السريرية والعلاجية والتقدمية والإنذارية لسرطان الرئة صغير الخلايا النقيلي في قسم الأورام الطبية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس.

هذه دراسة تحليلية وصفية بأثر رجعي امتدت على مدى ست سنوات (من يناير 2004 إلى ديسمبر 2019) بخصوص 20 حالة في قسم الأورام الطبية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس.

على الرغم من الحساسية الكيميائية المؤكدة لسرطان الخلايا الصغيرة ، فإن التشخيص السيئ لها يرجع إلى سرعة الانتكاسات المحلية والبعيدة. المواقع المنتشرة متكررة في وقت التشخيص. يمثل العلاج الكيميائي النظامي السلاح العلاجي الرئيسي للأشكال المنتشرة ؛ مزيج الملح البلاتيني والإيتوبوسيد هو معيار علاجي من الدرجة الأولى في الأشكال النقيلية ، وقد بلغ معدل الاستجابة الكاملة 25 ٪ في سلسلتنا. كان متوسط البقاء الإجمالي 7.22 شهرًا مع بقاء لمدة عام واحد بنسبة 10 ٪.

يتم دمج الرعاية التلطيفية بشكل منهجي في الخطة العلاجية لكل مريض مصاب بسرطان الشعب الهوائية ، وقد استفاد جميع مرضانا من الرعاية التلطيفية الداعمة أثناء رعايتهم بالإضافة إلى الدعم النفسي المناسب.

# ANNEXES

# ANNEXE I

**Cancer bronchique à petites cellules disséminé**

**Expérience du service d'oncologie médicale**

**Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès**

## **Fiche d'exploitation**

-Numéro de dossier

-NOM

-TEL

-AGE

-POIDS

### **-Facteurs de risque :**

Tabac

Sevrage            oui            non

Alcool

Exposition professionnelle

Cannabisme

Sevrage            oui            non

### **-Antécédents Médicaux**

### **-Antécédents Chirurgicaux**

#### **-SYMPTOMES**

Douleur thoracique            oui    non

Dyspnée                            oui    non

Hémoptysie                        oui    non

Toux                                    oui    non

Autres :

#### **-HISTOLOGIE**

## **-BILAN PRACLINIQUE**

TDM thoraco-abdomino-pelvienne

Scintigraphie osseuse

TDM cérébrale

### **-Classification TNM**

#### **-Métastase :**

Poumon      os    cerveau      plèvre    surrénales      foie    pancréas    GG

## **BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :**

### **CHIMIOOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE**

#### **1ère ligne**

:

Type

Nombre de cure

Réponse

Stabilité

Complete

Progression

Toxicité

#### **2ème ligne :**

Type

Nombre de cure

Réponse Stabilité

Complete

Progression

**Radiothérapie : Oui :**

**Non :**

**Traitements modulateurs de l'os**

**Traitements de support**

## ANNEXE II

### Echelle de performance statut (PS) de l'OMS

Score	Activité
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. Incapable de travailler et alité <50 % de son temps.
3	Capable de seulement quelques soins personnels ou activités. Alité ou chaise >50 % du temps.
4	Incapable de prendre soin de lui-même. Alité ou en chaise en permanence.



# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]Ferlay J et al. <<Incidence du cancer et profils de mortalité en Europe: estimations pour 40 pays sur 2012>>.European journal of cancer 49.6 (2013) :1374–1403.
- [2]HYBIAK Coraline these N° 2015–105, FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS <<<Evaluation de la chimiothérapie en 2ème ligne du cancer bronchique à petites cellules entre 2004 et 2014 en Picardie>>>.
- [3]Govindan R. et al. <<Évolution de l'épidémiologie du cancer du poumon à petites cellules aux États–Unis au cours des 30 dernières années: analyse de la base de données de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux>> Journal of clinical oncology 24.28 (2006) :pages 4539–4544.
- [4]Nathan R Foster et al. <<<Tumor response and progression–free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage SCLC:findings on the basis of North Central Cancer Treatment>>> Group trials.Cancer 2011 ;117 :pages 1262–1271
- [5]William D Travis & al.: <<<La classification 2015 de l'Organisation mondiale de la santé des tumeurs pulmonaires: impact des progrès génétiques, cliniques et radiologiques depuis la classification de 2004>>>Journal of Thoracic Oncology 10 .9 (2015) :pages 1243–1260.
- [6]Pesch B. et al. <<Cigarette smoking and lung cancer & relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case–control studies>>
- [7]Centre International de Recherche sur le Cancer: <<<Incidence et mortalité du cancer dans le monde en 2012>>>. Site web: [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr)
- [8]E. Quoix et al.: Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. Revue des Maladies Respiratoires – Volume 28, Issue 8, Oct 2011, Pages 1048–1058

- [9]M. Locatelli-Sanchez, S. Couraud, P.-J. Souquet : Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, V 7, Issue 4, Nov 2015,Pages 285–289.
- [10]F Chermiti Ben Abdallah, et al. Revue des maladies respiratoire volume 31 Numero 3 pages 214–220 (2014)
- [11]Haut- commissariat au plan <<<Annuaire statistique de la région du Grand Casablanca>>>.site web : [www.hcp.ma](http://www.hcp.ma) .
- [12]Mohammed A. Tazi et al. <<Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: Result of a National Survey>>, 2000. Journal of Hypertension, 2003, 21: 897–903.
- [13]J. Mazières: <<Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l’aspect moléculaire>>. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, pages 305–310.
- [14]E. Quoix, E. Lemarié, <<<Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés>>>, Revue des Maladies Respiratoires 2011, volume 28 : pages 1048– 1058
- [15]MILLERON B. <<<Cancer bronchique :épidémiologie et facteurs étiologiques du cancer bronchique.>>Paris, Laboratoire Sandoz,1995 .258p
- [16]LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER :BRK005 – Septembre 2009 – Réalisation graphique site :[www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)
- [17]F. Barlesi, P. Tomasini, C. Fournier L. Greillier and al. <<<Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique>>>.Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6,Pages 341–345 .
- [18]J. mazières et al.<<< Les tumeurs du poumon primitives et secondaires>>> . faculté de medecine de toulouse item 157 site : [www.medecine.upstlse.fr](http://www.medecine.upstlse.fr).

- [19]KAPTUE Y. :<<< Problématique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le service de pneumologie de l'hôpital du point G>>> .thèse de médecine 2005.faculté de médecine de Bamako. Mali.
- [20]E.M. Ndiaye, N.O. Touré, K. Thiam, M.F. Cissé, A. Diatta <<<Difficultés diagnostiques et de prise en charge des cancers broncho pulmonaires primitifs dans le service de pneumologie du CHNU de Fann>>>.Revue des Maladies Respiratoires, Volume 32, Supplement, Janvier 2015, Page A92.
- [21]Mellas N EL-ACHHAN D. : <<< Le cancer du poumon à petites cellules CHU Fes>>> .thèse 210/17.
- [22]S. Bellefqih, et al. : Mise au point <<<syndrome cave supérieur d'origine malignes>>>. Service de radiothérapie, institut national d'oncologie, université Mohammed-V Souissi, revue de pneumologie clinique 2014.
- [23]F. Loudadsi, M. Elbiaze, A. Bakhatar, N. Yassine et al/ :<<< Les carcinomes bronchiques primitifs>>>. Revue des Maladies Respiratoires, Volume 23, Issue 4, partie 2, 2006, la Page 115.
- [24]BAMBA Salia DIAKITE Mahamane Talphi : <<<Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'Est algérien>>>. Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie 2015.
- [25]F. Goldwasser : <<<Les métastases osseuses au cours des cancers bronchopulmonaire>>>. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2013) 5, pages 538-546.
- [26]A. Roche <<< Métastases cérébrales des cancers bronchiques>>>. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, pages169-172.
- [27]M.-A. Cornetto,<<<comment faire le diagnostic du cancer bronchique ?>>> revue des maladies respiratoires Actualité,volume 6,issue 2, Mai 2014, p74-75.

- [28]V. Westeel, L. Verdoni : <<<Recommandations nationales INCa-SPLF sur le bilan initial d'un cancer du poumon>>>. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2012) 4, pages 474-478.
- [29]Steinfort DP,: <<<Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: a randomized pragmatic trial>>>. Respir Med revue 2011;105:1704-11.
- [30]Dr Thomas Montpréville VT. <<<PATHOLOGIE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES>>>.2010.
- [31]I. Rouquette, <<<La classification anatomopathologique des cancers bronchopulmonaires>>> . Revue des maladies respiratoires Actualités. 2009;1(4)(La classification anatomopathologique des cancers bronchopulmonaires .)pages de 280 à 291.
- [32]M.-A. Cornetto.<<< Comment faire le bilan d'extension du cancer bronchique ? BILAN INITIAL DU CANCER DU POUUMON,LES RECOMMANDATIONS INCa-SPLF>>>. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, pages 76-79.
- [33]P. Girard et al : <<<Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan d'extension>>>. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2013) 5, pages 410-418.
- [34]La 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. Site web e-cancer.fr
- [35]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 Maladi es respiratoires Volume 23, Supplement 1, January 2006, Page 67

- [36]Stahel R,Ginsberg R,Havermann K et al .<<<Staging and pronostic factors in small cell lung cancer>>> :a consensus report.Lung cancer 1989 ;5 :119-126 .
- [37]Lad Thomas ,et al . <<< A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to cimbination chemotherapy>>>CHEST Journal 106.6\_Supplement (1994) :320S-323S.
- [38]Fox W,Scadding JG (1973) <<<Medical Research Council comparative trial of surgery anad radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus.Ten-yearfollow-up>>>.Lancet 2 :Pages 63-65
- [39] D De Ruyscher et al.<<<Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer>>>.Ann Oncol 2006 ;17 :pages 543-552
- [40]Pijls-Johannesma M. et al.<<<Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer :a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials>>>.Cancer Treal Rev 2007 ; issue 33 : pages 461-473 .
- [41]Minoru Takada et al.<<Étude de phase III sur la radiothérapie thoracique concomitante versus séquentielle en association avec le cisplatine et l'étoposide pour le cancer du poumon à petites cellules de stade limité: résultats de l'étude 9104 du Japan Clinical Oncology Group>>
- [42]Pijls-Johannesma M. and al. <<Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer>>.Cochrane DtabaseSystRev 2005 ;issue 1 :CD004700.
- [43]Daniel B Fried 1, David E Morris, Charles Poole, Julian G Rosenman, Jan S Halle, Frank C Detterbeck, Thomas A Hensing, Mark A Socinski <<Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality

therapy for limited-stage small-cell lung cancer>>.J Clin Oncol 2004 ;22 :pages4837-4845 .

[44]Stephen G Spiro et al. <<Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis>>.J Clin Oncol 2006 ;24 : pages3823-3830.

[45]Langer CJ.et al.<< Étude de phase I de l'irinotécan (Ir) et du cisplatine (DDP) en association avec la radiothérapie toracique (RT), soit deux fois par jour (45Gy) soit une fois par jour (70 Gy), chez des patients atteints d'un carcinome pulmonaire à petites cellules limité (CPC): analyse précoce de RTOG>> 0241.ASCO meeting Abstracts .2006 ;24(18\_suppl) :7058.

[46]Kevin S Roof et al.<<Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer>>.Int J RadiatOncolbiol Phy.2003 ;57(3) :pages701- 708 .

[47]Takada M,et al.<<Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combinaison with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer :results of the Japan Clinical Oncology Group>> Study 9104.JClin Oncol.2002.20(14) :P 3054-3060.

[48]Gregor ,A,et al.<<Alternating versus sequential chemo/radiotherapy in small cell lung cancer (SCLC).Phase III trial of theEORTC Lung Cancer>>7 (1991) :151.a

[49]Sundstrom S,etal.<<<Cisplatin and etoposid regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer :results from a randomized phase III trial with 5 year's follow-up>>>.J Clin Oncol 2002 ;20 :P4665-4672 .

[50] L Pujol, L Carestia, J P Daurès.<<<Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent>>>.Br J Cancer 2000 ;83 :page8-15.

- [51]Mascaux C. et al. <<<A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and metaanalysis>>>.European Lung Cancer Working Party.Lung cancer 2000 ;30 :pages23–26
- [52]PA.Kosmidis et al.<<<cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer :A randomized phase III study>>>. »Lung cancer 112(1995) :146–147
- [53]Lara P.N.et al.<<<Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small cell lung cancer : clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124>>> J Clin Oncol 2009 ; 27 :2530–2535
- [54]Fink TH , et al.<<<Topotecan/cisplatin compared with cisplatin/etoposide as first-line treatment for patients with extensive disease small cell lung cancer :final results of a randomized phase III trial>>>.J ThoracOncol 2012 ;7 :pages1432–1439
- [55]Bozcuck H, et al.<<<Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer ?>>> A meta-Analysis of the publishedcontrolled trials.Cancer 2005 ;104 :-p2657 .
- [56]Giaccone G. et al. <<<Maintenance chemotherapy in small cell lung cancer : long-term results of a randomized trial.European Organization of research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group>>>.J Clin Oncol 1993 ;11 :pages 1230–1240.
- [57]Schiller JH, et al.<<<Topotecan versus observation, after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer :E7593ra phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group>>>.J Clin Oncol.2001 ;19(8) :2114–2122 .



- [58] J. von Pawel et al. <<<Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer>>> J Clin Oncol 1999 ;1and 427 :pages658–667
- [59] Eckardt JR, et al. <<<Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer.>>> Clin Oncol 2007 ;25 :2086–2092
- [60] Shilpen Patel MD et al. <<<Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer>>>. 115. 4 (2009) :842–850 .
- [61] Berend J Slotman et al. <<<Prophylactic cranial irradiation in extensive small cell lung cancer>>>. » Cancer 115 .4(2009) :842–850
- [62] Paesman M :<<< facteurs pronostiques du cancer bronchique>>> . Rev Maladies Respiratoires 2005,22 Pages 8576–8580.
- [63] M. Underner, G. Peiffer, J. Perriot:<<< Prise en charge du tabagisme>>>. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, pages 320–334.
- [64] Ouarsani A. Ait ali ben alla S <<<LE CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF : à propos de 228 cas Expérience du service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès>>>

Thèse référence 953 année 2016.

- [71] Chong S, Lee KS, Chung MJ, et al. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging finding. Radiographics 2006;26:41—58.
- [72] Lassen U, Osterlind K, Hansen M, et al. Long term survival in small-cell lung cancer: post-treatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years: an analysis of 1714 consecutive patients. J Clin Oncol 1995;13: 1215—20.
- [73] Lebeau B, Chouaid C, Urbain T, et al. Carcinome bronchopulmo-naire à petites cellules. In: EMC pneumologie. Paris: Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 2003, 6-002-H-18, p. 10.

- [74] Earnest F, Ryu JH, Miller GM, et al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection—pilot study. *Radio-logy* 1999;211:137—45.
- [75] Martini N, Heelan R, Westcott J, et al. Comparative merits of conventional, computed tomographic, and magnetic resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:639—48.
- [76] Bonomo L, Ciccotosto C, Guidotti A, et al. Lung cancer staging: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 1996;23:35—45.
- [77] Gay SB, Black WC, Armstrong P, et al. Chest CT of unresectable lung cancer. *Radiographics* 1988;8:735—48.
- [78] Hauber HP, Bohuslavizki KH, Lund CH, et al. Positron emission tomography in the staging of small-cell lung cancer: a preliminary study. *Chest* 2001;119:950—4.
- [79] Forster BB, Müller NL, Miller RR, et al. Neuroendocrine carcinoma of the lung: clinical, radiologic, and pathologic correlation. *Radiology* 1989;170:441—5.
- [80] Hashimoto M, Heianna J, Okane K, et al. Small cell carcinoma of the lung: CT findings of parenchymal lesions. *Radiat Med* 1999;17:417—21.
- [81] Kazawa N, Kitaichi M, Hiraoka M, et al. Small cell lung carcinoma: eight types of extension and spread on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:653—61.
- [82] Whitley NO, Fuks JZ, McCrea ES, et al. Computed tomography of the chest in small cell lung cancer: potential new prognostic signs. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:885—92.
- [83] Paillas W, Moro-Sibilot D, Lantuejoul S, et al. Imagerie des tumeurs carcinoïdes bronchiques : diagnostic et bilan d'extension locorégional. *J Radiol* 2004;85:1711—9.
- [84] Zidi A, Douira W, Hantous-Zannad S, et al. Imagerie des tumeurs carcinoïdes bronchiques 20 cas. *Rev Pneumol Clin* 2006;62:380—5.
- [85] Frija J, Bourrier P, Zagdanski AM, et al. Le diagnostic d'un ganglion tumoral. *J Radiol* 2005;86:113—25.
- [86] Lemarié E, et al. Dépistage radiologique du cancer bronchique. *Rev Mal Respir* 2005;22:8S9—18S.

- [87] Chen MY, Chiles C, Choplin RH, et al. Bronchogenic carcinoma: a survey of CT protocols for staging disease. *Acad Radiol* 1997;4:687—92.
- [88] Pearlberg JL, Sandler MA, Lewis JW, et al. Small-cell bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:265—8.
- [89] Brink I, Schumacher M, Mix M, et al. Impact of [<sup>18</sup>F] FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1614—20.
- [90] Ohtsuka T, Nomori H, Ebihara A, et al. FDG-PET imaging for lymph node staging and pathologic tumor response after neo-adjuvant treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12:89—94.
- [91] Kut V, Spies W, Spies S, et al. Staging and monitoring of small cell lung cancer using [<sup>18</sup>F] fluoro-2-desoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Am J Clin Oncol* 2007;30:45—50.
- [92] Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, et al. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. *Radiology* 1994;190:841—6.
- [93] Ihde DC, Makuch RW, Carney DN, et al. Prognostic implications of stage of disease and sites of metastases in patients with small cell carcinoma of the lung treated with intensive combination chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:500—7.
- [94] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51.
- [95] Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Nov;10(11):1515-22.
- [96] Cancer du poumon Bilan initial [Internet]. INCA; 2011. Available from: <http://www.ecancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>
- [97] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Oct;S0140673619322226.

- [98] Horn L, Mansfield AS, Szczerba A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Sep 25;
- [99] Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 3;385(9962):36-42.
- [100] von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):658-67.
- [101] Song Z, Shao L, Lin B, Zhang Y. Single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment in extensive-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Transl Oncol*. 2013 Oct;15(10):843-8.
- [102] Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management
- [103] of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e400S-19S.
- [104] Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992 Dec 3;327(23):1618-24.
- [105] Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999 Jan 28;340(4):265-71.
- [106] Sun J-M, Ahn YC, Choi EK, Ahn M-J, Ahn JS, Lee S-H, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2088-92.
- [107] Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother*. 2016 Sep;20 Suppl:S147-156.

- [108] Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002805.
- [109] Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1057-64.

## سرطان الخلايا الصغيرة للرئة

تجربة قسم الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس

( بصدد 20 حالة )

### الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/12/28

من طرف

السيد مروان حوران

المزداد في 1979/10/20 بالخميسات

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان - CBPC - رئة - الخلايا الصغيرة - العلاج الموجه

### اللجنة

الرئيس	السيد محمد الفتوحى
	أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
المشرف	السيد عزيز بازين
	أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
الأعضاء	السيد عمر بولهرود
	أستاذ مبرز علم جراحة الأعصاب
	السيد توفيق أفريشة
	أستاذ مبرز في علم الأشعة
عضو مشارك	السيد مهدي طوريس
	أستاذ مساعد في الأنكولوجيا الطبية