



Année 2022

Thèse N° 211/22

LE CANCER BRONCHIQUE MÉTASTATIQUE CHEZ LE SUJET JEUNE

Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

(à propos de 40 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/05/2022

PAR

M. EL ALAOUI MOAD EL YAZID

Né le 07 Mai 1996 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer bronchique – Métastase – Sujet Jeune

JURY

M. FETOUHI MOHAMED	PRÉSIDENT
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BAZINE AZIZ	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. ZINEBI ALI	} JUGES
Professeur de médecine interne	
M. HASBI SAMIR	
Professeur agrégé de Chirurgie Viscérale	

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 :** Répartition des cas de cancer bronchique métastatique sur les années incluses dans l'étude
- Figure 2 :** Répartition des 40 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon les tranches d'âge
- Figure 3 :** Répartition des 40 cas du cancer bronchique en fonction du sexe
- Figure 4 :** Répartition des 30 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire et tabagiques selon le nombre de paquets/années consommés
- Figure 5 :** Répartition des 28 cancéreux tabagiques de notre étude selon le tabagisme et les tranches d'âge
- Figure 6 :** Répartition des 40 patients en fonction du performance status au diagnostic
- Figure 7 :** Fréquence des différents aspects objectivés à la radiographie thoracique
- Figure 8 :** Répartition des différents aspects scanographiques
- Figure 9 :** Répartition suivante résume les différents moyens diagnostiques utilisés pour confirmer le CBP dans notre série
- Figure 10 :** Répartition de cas en fonction du type histologique
- Figure 11 :** Répartition des carcinomes épidermoïde selon les résultats de l'IHC
- Figure 12 :** Répartition de l'effectif de l'étude en fonction du traitement reçu
- Figure 13 :** Répartition des patients avec adénocarcinomes bronchiques métastatiques en fonction du type de chimiothérapie reçu
- Figure 14 :** Répartition des patients selon le type de la chimiothérapie reçu
- Figure 15 :** Répartition des patients présentant un CBPC diffus en fonction du traitement reçu

Figure 16 : Répartition des patients atteints de CPC métastatique selon le type de chimiothérapie reçue

Figure 17 : Courbes de survie en fonction de la prise en charge thérapeutique

Figure 18 : Voies de signalisation cellulaire

Figure 19 : Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde bronchique

Figure 20 : Coupe histologique d'un adénocarcinome bronchique

Figure 21 : Coupe histologique d'un carcinome bronchique à grandes cellules

Figure 22: Coupe histologique d'un carcinome bronchique à petites cellules

Figure 23 : Opacité para- hilaire droite à contours irréguliers

Figure 24 : Atélectasie du poumon droit sur tumeur de la bronche souche droite

Figure 25 : Radiographie thoracique de face montrant une opacité apicale lobaire supérieure gauche excavée

Figure 26 : Radiographie thoracique de face montrant une opacité hilare gauche, hétérogène, spiculée, irrégulière avec une limite interne noyée dans le médiastin

Figure 27 : Reconstruction coronale et sagittale en fenêtre médiastinale objectivant un processus tumoral LSG

Figure 28 : Coupes tomодensitométriques en fenêtres parenchymateuses et médiastinales montrant un processus lésionnel apical de la bronche souche gauche avec atélectasie d'amont

Figure 29 : Masse hilare droite

Figure 30 : Masse excavée et à contours irréguliers et spiculés

Figure 31 : Reconstruction 3D d'une TDM montrant une lyse costale avec infiltration des parties molles en regard

- Figure 32 :** La fibroscopie visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire
- Figure 33 :** Aspect endoscopique du cancer bronchique
- Figure 34 :** Ponction trans-pariétale d'une tumeur périphérique sous guidage TDM
- Figure 35 :** Ponction biopsie trans-thoracique sous scanner d'une masse tumorale Périphérique
- Figure 36 :** La médiastinoscopie axiale
- Figure 37 :** TDM abdominale montrant des métastases hépatiques multiples
- Figure 38 :** La fixation du 18FDG est limitée à la tumeur, sans fixation ganglionnaire médiastinale ni fixation pathologique à distance (NB fixation colique ou vésicale non pathologique)
- Figure 39 :** IRM cérébrale montrant un processus expansif frontal droit nécrosé au centre
- Figure 40 :** Mise en évidence d'une métastase cérébrale unique fronto-temporale gauche
- Figure 41 :** 8 ème classification TNM du cancer du poumon (d'après [118])

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des 40 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon les tranches d'âge

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

Tableau 3 : Répartition des 28 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon le tabagisme et le sexe

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

Tableau 5 : Répartition des 40 patients en fonction du performance statuts au diagnostic

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

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

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

Tableau 9 : Répartition des cas selon le sexe dans différentes séries

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

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

Tableau 12 : répartition des métastases les plus fréquentes dans les différentes séries

Tableau 13 : Répartition des patients en fonction du performance statuts dans les différentes séries

Tableau 14 : les différents aspects de la radiographie standard dans les diverses séries de la littérature

Tableau 15 : Comparaison des moyens diagnostiques dans les différentes séries

Tableau 16 : Répartition histologique des cancers dans les différentes séries

Tableau 17 : Les modalités thérapeutiques utilisées dans les différentes séries

Tableau 18 : Résultats de la survie médiane de survie des autres séries

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK	: Adénocarcinome
CE	: Carcinome Epidermoïde
CGC	: Carcinome neuroendocrines a grande cellule
CPC	: Carcinome neuroendocrine a petite cellule
CBNPC	: Carcinome bronchique non a petite cellule
P-a	: Paquets-années
IHC	: Immunohistochimie
RCR	: Registre des cancers de rabat
SCR	: Silice cristalline respirable
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
EGFR	: Epidermal growth factor
ALK	: Anaplastic lymphome Kinase
CB	: Cancer bronchique
CBP	: broncho-pulmonaire
TBNA	: Trans Bronchial Needle Aspiration
EBUS	: Endo Bronchial Ultra Sonic
ITK	: Inhibiteur de tyrosine kinase
IASLC	: The International Association For The Study of Lung Cancer
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
TNM	: Tumor Nodes Metastasis
IP	: Indices de Performance
PS	: Performance statuts
NSE	: Neuron Specific Enolase
ACE	: Antigène Carcino-embryonaire

CYFRA 21	: Cytokeratin 21 Fragment
ADH	: Antidiuretic Hormone
BB	: Biopsie Bronchique
BP	: Biopsie Pleurale
BTP	: Biopsie Transparietale
MD	: Mediastinoscopie
TDM	: Tomodensitometrie
TEP	: Tomographie par émission de position
TTF1	: Thyroïde Transcription Factor
VEGF	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ESMO	: European Society For Medical Oncology
INCA	: Institut National du cancer
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
KRAS	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
PAH	: Hydrocarbure aromatique polycyclique
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
IFCT	: Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique

PLAN

INTRODUCTION	12
MATERIELS ET METHODES	14
I. Matériel d'étude	15
A. Objectifs de l'étude	15
B. Type d'étude	15
C. Durée et lieu de l'étude	15
D. Population d'étude	15
1. Critères d'inclusion	15
2. Critères d'exclusion	16
II. Méthode d'étude	16
A. Recueil des données	16
B. Analyse statistique	16
C. Considerations éthiques	17
RESULTATS	18
I. Données générales	19
II. Aspects épidémiologiques	20
A. Fréquence	20
B. L'Age	Erreur ! Signet non défini.
C. Le sexe	22
D. Les facteurs de risques	22
III. Aspects cliniques	25
A. Les signe d'appel	25
B. Les signes physiques	27
C. Performance statuts au diagnostic	28
IV. Examens paracliniques	29
A. Radiographie thoracique standard	29
B. TDM thoracique	30
C. Bilan d'extension.....	30
V. Aspects histologiques	31

A. Moyens diagnostics	31
B. Type histologique	32
C. Immunohistochimie	33
D. Biologie moléculaire	35
VI. Aspects thérapeutiques	35
A. Carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC)	36
B. Carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC)	38
VII. Survie	40
DISCUSSION	41
I. Rappels	42
II. Discussion des résultats	82
A. Les Aspects épidémiologiques	82
1. Fréquence	82
2. Age	83
3. Le sexe	83
4. Facteurs de risques	84
i. Tabagisme	84
ii. Facteurs professionnels	85
iii. Pathologies respiratoires	86
B. Les aspects cliniques	86
1. Signes respiratoires	87
2. Signes en rapport avec l'extension métastatique	88
3. Indice de performance	90
C. Les aspects paracliniques	91
1. Radiographie Thoracique standard	91
2. Tomodensitométrie thoracique	92
3. TEP	93
D. Aspects histologiques	94
1. Moyens diagnostics	94

2. Types histologiques	95
E. Aspects thérapeutiques	98
1. Stratégie	98
2. Modalités thérapeutiques	99
3. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	100
4. Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)	103
F. Survie	105
G. Prévention	107
H. Les Limites et Contraintes de notre Etude	108
CONCLUSION	109
RESUMES	111
ANNEXES	117
BIBLIOGRAPHIE.....	133

INTRODUCTION

Le cancer bronchique est une tumeur maligne originaire de la muqueuse tapissant les bronches, il représente près de 20% des cancers chez l'homme. C'est la première cause de mortalité par cancer dans le monde.

Le diagnostic se fait à un stade métastatique dans 70% des cas. Sa survenue est étroitement liée au tabagisme. Le risque de survenue augmente avec la dose mais surtout avec la durée d'exposition.

Dans les pays du Maghreb, le diagnostic se fait souvent à un stade métastatique. Il repose essentiellement sur l'imagerie et la fibroscopie bronchique qui permet le plus souvent de déterminer son type histologique.[1]

Schématiquement, on distingue : les cancers non à petites cellules (CNPC) et les cancers à petites cellules (CPC), deux entités ayant des caractéristiques cliniques et thérapeutiques différentes.

La prise en charge est pluridisciplinaire, basée sur des traitements locorégionaux et systémiques avec des stratégies adaptées en fonction du type histologique et des données de la biologie moléculaire.

Malgré un pronostic globalement mauvais, son traitement a connu des progrès majeurs et l'espoir réside actuellement dans les thérapies ciblées.

Notre travail de thèse est une étude rétrospective incluant les patients porteurs de cancer bronchique métastatique, colligés au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Il a pour but d'étudier le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique, radiologique, thérapeutique et pronostique en comparant nos résultats aux données de la littérature tout en insistant sur l'intérêt d'un dépistage précoce.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériel d'étude :

A. Objectifs de l'étude :

L'objectif de notre travail est d'analyser les aspects épidémiologiques, histologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers bronchiques métastatiques chez les sujets jeunes de moins de 50 ans au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

B. Type d'étude:

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

C. Durée et lieu de l'étude :

Cette étude s'est déroulée sur une période de 6 ans entre Janvier 2015 et décembre 2020 au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

D. Population d'étude :

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients âgés de 50 ans ou moins au moment de la date du diagnostic et porteurs d'un cancer bronchique métastatique diagnostiqué entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- ✓ Tous les patients âgés de plus de 50 ans.
- ✓ Tous les patients présentant un cancer bronchique non métastatique.
- ✓ Tous les patients présentant des localisations secondaires pulmonaires d'un autre cancer primitif bronchique.
- ✓ Les dossiers incomplets.

II. Méthode d'étude :

A. Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé sur un questionnaire préétabli (Annexe 3) comportant en résumé les paramètres suivants :

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

B. Analyse statistique :

L'étude statistique a été effectuée à l'aide du logiciel informatique de traitement des données Excel version 2020.

C. Considerations éthiques :

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

RESULTATS

I. Données générales :

Sur les 269 cas de cancer bronchique diagnostiqués entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020 et pris en charge au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, nous avons inclus 40 cas de cancer bronchique primitif métastatique âgés de 35 à 50 ans (âge médian : 46 ans) : 38 hommes (96%) et 2 femmes (4%).

Les sites métastatiques étaient par ordre de fréquence :

- Os (14 patients, 38%)
- Foie (9 patients, 32%)
- Poumons (7 patients, 24%)
- Plèvre (7 patients, 24%)
- Surrénales (6 patients, 16%)
- Cerveau (5 patients, 10%)
- Peau (3 patients, 6%)
- Lymphangite pulmonaire (1 patient, 2%)
- Péritoine (1 patient, 2%)

II. Aspects épidémiologiques :

A. Fréquence:

Notre étude a porté sur 40 patients colligés au service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 6 ans, du 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020.

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

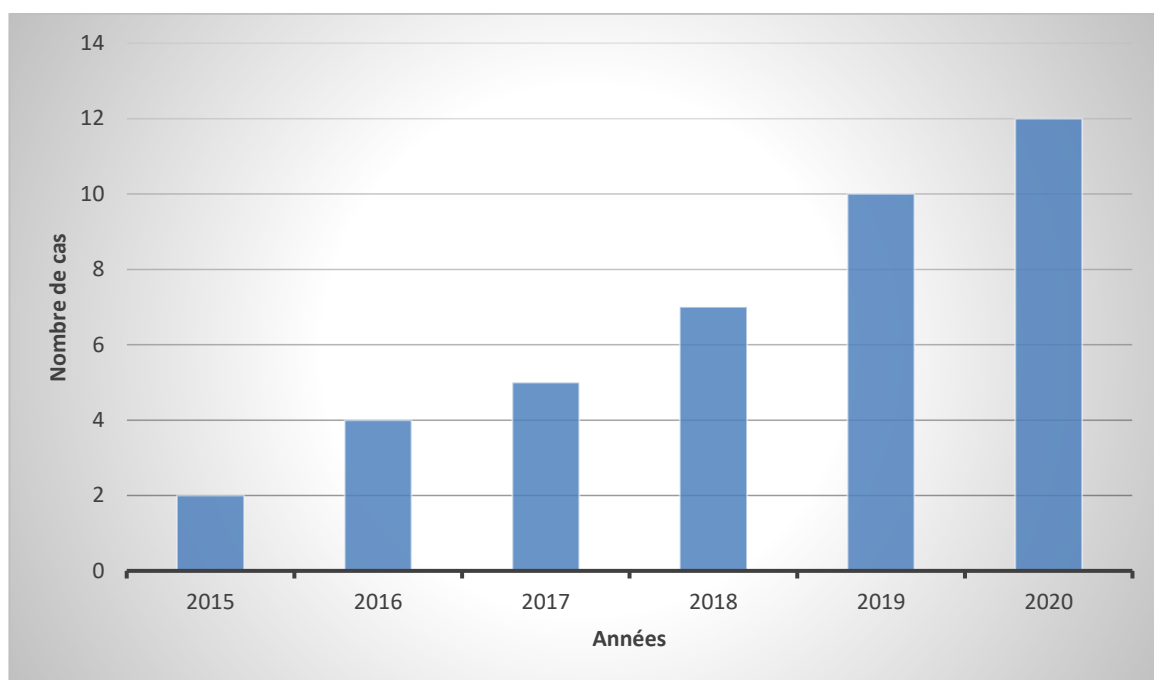


Figure 1 : répartition des cas de cancer bronchique métastatique sur les années incluses dans l'étude.

B. L'Age:

La moyenne d'âge de notre population d'étude était de 46 ans, avec des extrêmes de 35 et 50 ans.

Une répartition des patients par classe d'âge de 5 ans indique une fréquence élevée dans la classe d'âge de 45 à 50 ans.

La moyenne d'âge était de 46 ans chez les hommes et de 44 ans chez les femmes.

Chez les femmes, la tranche d'âge comprise entre 45 et 50 ans comptait une patiente contre 23 patients chez les hommes pour la même tranche d'âge.

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

Tableau I : Répartition des 40 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon les tranches d'âge.

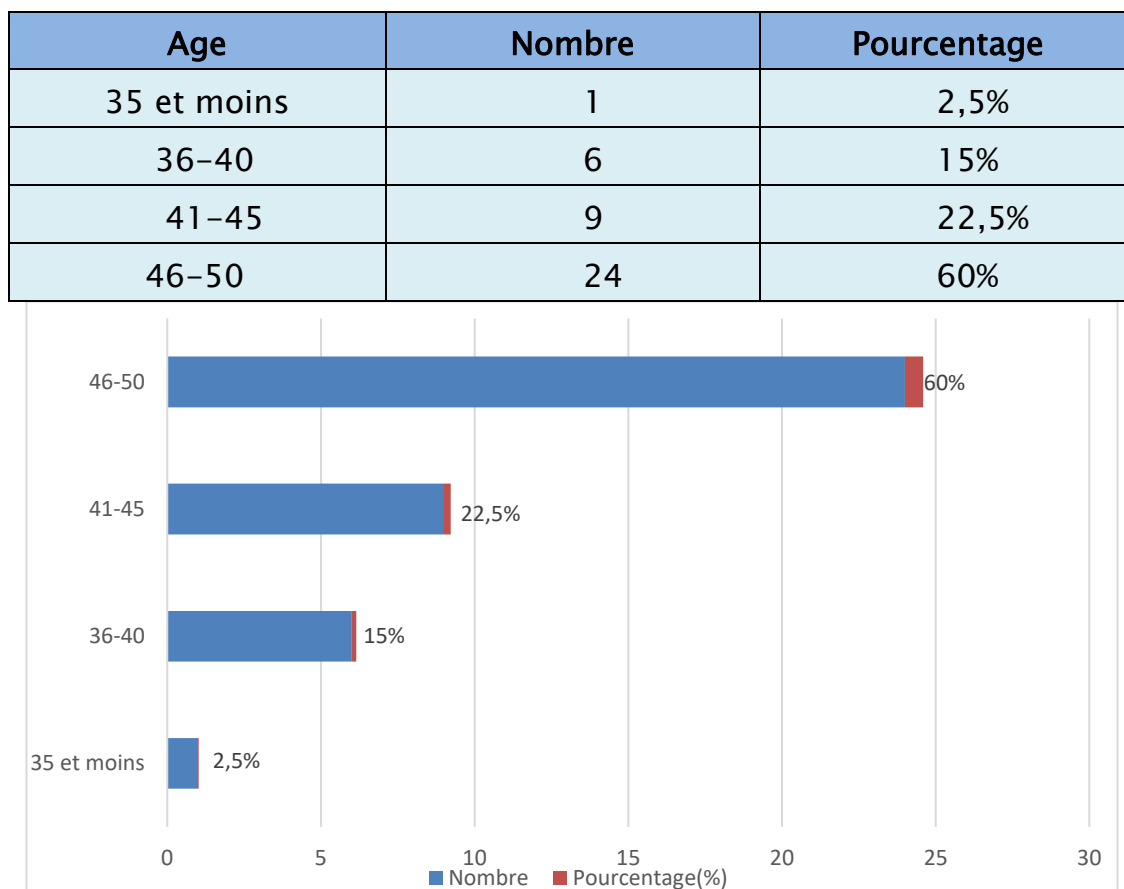


Figure 2 : Répartition des 40 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon les tranches d'âge.

C. Le sexe :

Sur les 40 patients de notre population d'étude, 38 étaient de sexe masculin, et 2 de sexe féminin, avec des pourcentages respectifs de 96% et 4%.

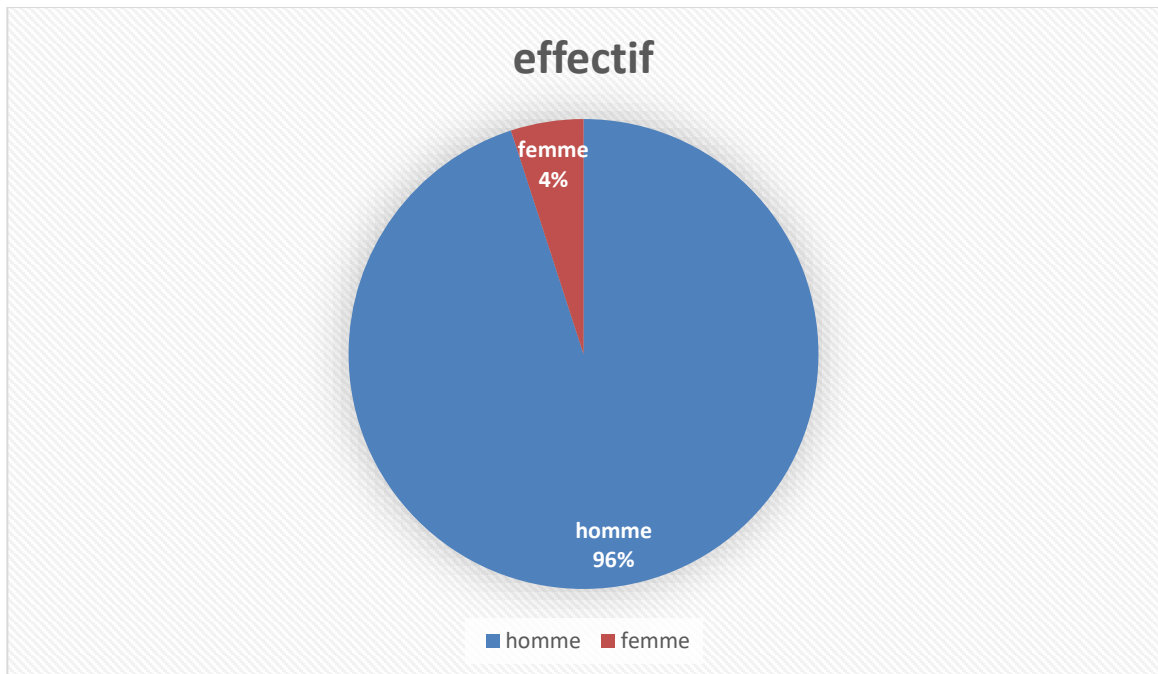


Figure 3 : répartition des 40 cas du cancer bronchique en fonction du sexe

D. Les facteurs de risques :

1. Le tabagisme :

Il a été retrouvé chez 28 patients, soit 70% de notre population d'étude, avec une consommation moyenne de 26 paquets-années (p.a), et des extrêmes de 15 p.a et de 40 p.a.

Les patients non tabagiques étaient au nombre de 10, soit 25% de notre population d'étude.

Le tableau 2 rapporte la répartition des patients tabagiques de notre étude selon le degré d'intoxication.

Tableau 2 : Répartition des 30 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire et tabagiques selon le nombre de paquets/années consommés

Nombre des paquets	Nombre des patients	Pourcentage
< 20 paquets/années	4	13,4%
20-29 paquets/ années	12	40%
30-39paquets/années	5	16,7%
40 paquets/années	6	20%
Tabagisme passif	2	6,6%
Indéterminé	1	3,3%
Total	30	100%

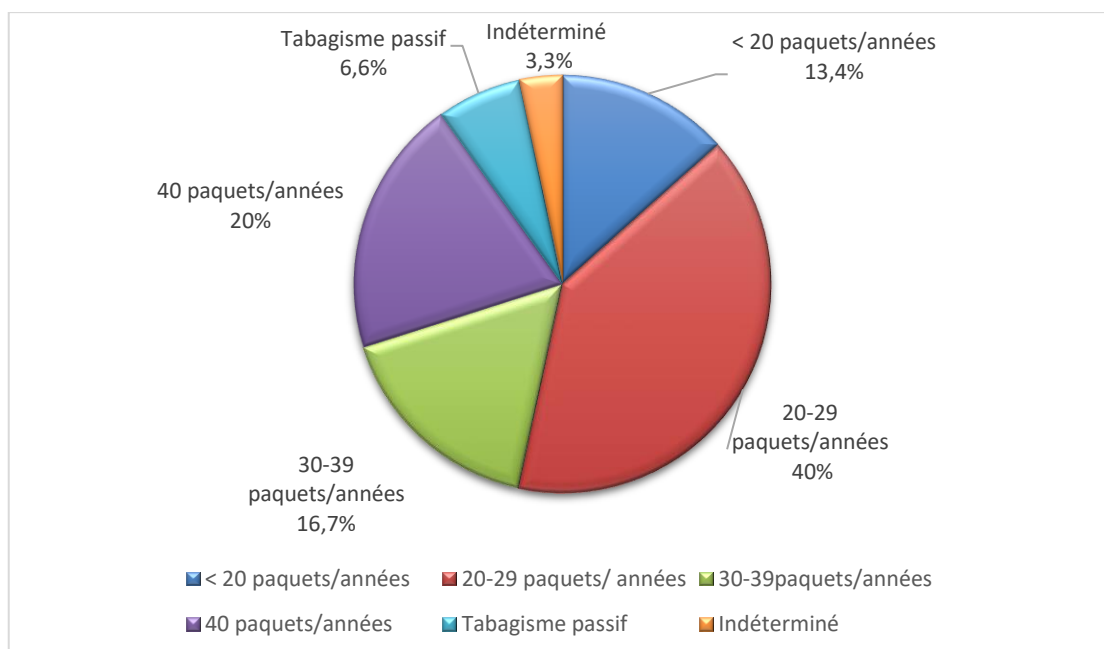


Figure 4 : Répartition des 30 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire et tabagiques selon le nombre de paquets/années consommés

Cette répartition montrait que 76,7 % de nos patients tabagiques avaient une consommation supérieure à 20 paquets-années.

i. Tabagisme et sexe :

Nous avons enregistré l'existence de tabagisme chez 27 hommes, et 1 seul cas de tabagisme féminin.

Le tableau 3 rapporte la répartition des 40 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon le tabagisme et le sexe.

Tableau 3 : Répartition des 28 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire selon le tabagisme et le sexe.

Sexe	Tabac +	Tabac -
Homme	27	11
Femme	1	1
Totale	28	12

ii. Tabagisme et âge :

Sur les 28 tabagiques cancéreux de notre étude, 16 avaient entre 45-50 ans, représentant ainsi un taux de 57 % de l'ensemble des tabagiques de l'étude.

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

Age (années)	Effectif
35 et moins	1
36 - 40	6
41 - 45	9
46 - 50	24
TOTAL	28

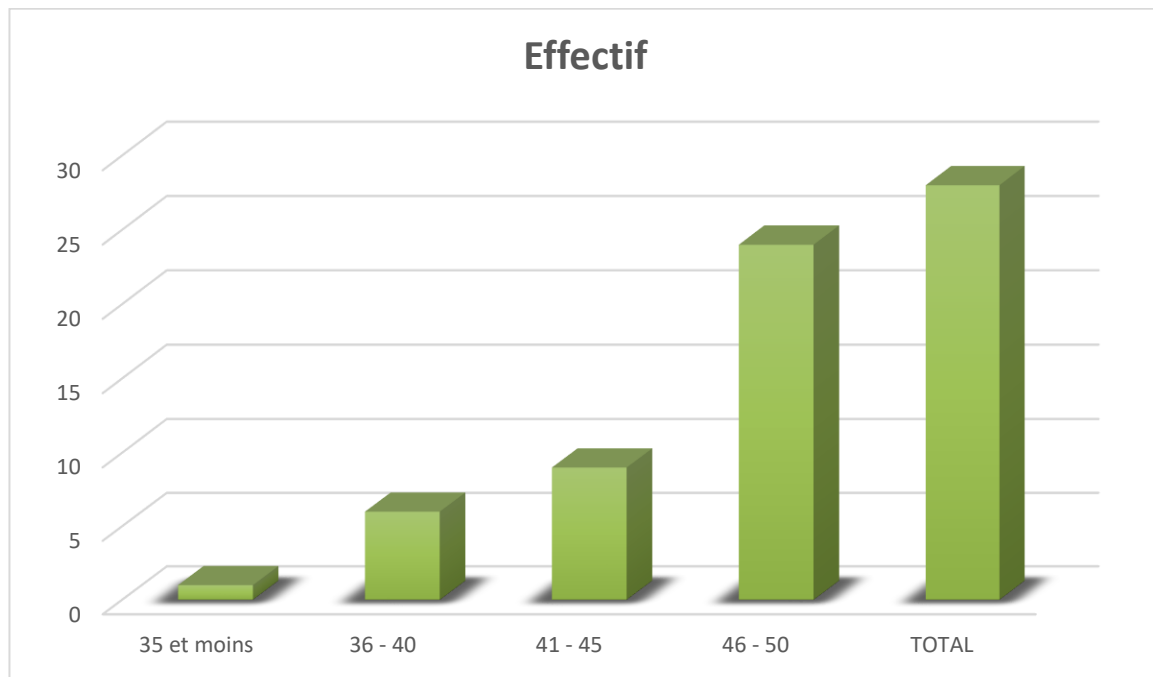


Figure 5 : Répartition des 28 cancéreux tabagiques de notre étude selon le tabagisme et les tranches d'âge.

2. Les autres facteurs de risques :

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

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

III. Aspects cliniques :

A. Les signe d'appel:

La symptomatologie d'appel était marquée par la prédominance des signes respiratoires (76%).

1. Signes respiratoires :

❖ La Toux

C'était le signe d'appel le plus retrouvé, il était présent chez 20 de nos patients, soit 50 % de notre population d'étude.

❖ Les douleurs thoraciques

Elles ont été présentes chez 28 patients soit dans 70 % des cas.

❖ L'hémoptysie

Elle a été retrouvée chez 14 patients, soit 35% des patients.

❖ Les infections broncho-pulmonaires

Elles ont été mises en évidence chez 12 patients, soit dans 30% des cas.

❖ La dyspnée

Elle a été retrouvée chez 16 patients soit dans 40 % des cas des cancers broncho-pulmonaire.

2. Signes locorégionaux

❖ Un syndrome cave supérieur a été noté chez 8 patients.

❖ Un syndrome de Pancoast Tobias associé à un syndrome de Claud Bernard Horner a été noté chez 4 patients.

❖ La dysphonie a été révélatrice chez 5 patients, associée à une dysphagie chez 3 patients.

3. Signes en rapport avec une extension métastatique :

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

❖ Une hémiparésie a été révélatrice chez 3 patients.

❖ Une masse inguinale gauche tuméfiée dure de grande de taille associée des douleurs de la hanche gauche ont été notées chez un seul patient.

❖ Des lésions cutanées ont été notées chez 2 patients, au niveau du cuir chevelu chez 2 patients et une lésion frontale ulcérée chez un patient.

4. Signes généraux :

- ❖ La notion de fièvre a été rapportée chez 14 patients (35 %).
- ❖ L'amaigrissement (non chiffré) a été rapporté chez 38 patients (95 %).
- ❖ L'altération de l'état général a été retrouvée chez 34 de nos patients, représentant ainsi 85 % des cas.

B. Les signes physiques :

Les signes physiques ayant fait objet d'une mention dans notre série sont :

1. Signes pleuropulmonaires :

- ❖ La condensation pulmonaire

Elle a été mise en évidence chez 18 patients, représentant ainsi 45 % des cas de cancers.

- ❖ L'épanchement liquidien

Ce syndrome a été retrouvé chez 7 patients, soit dans 17.5 % des cas.

2. Signes neurologiques :

- ❖ Une hémiparésie 1 patient (2,5 %).
- ❖ Une paralysie faciale chez 1 patient (2,5 %).
- ❖ Une paraparésie des deux membres inférieurs chez 2 patients (5 %).

3. Signes cutanéomuqueux :

Des lésions cutanées chez 3 patients (7,5%) :

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

4. Signes ostéo-articulaires :

- ❖ Un hippocratisme digital marqué chez 10 patients (25 %).
- ❖ Une douleur provoquée à l'examen de la hanche gauche chez un patient (2,5%).

C. Performance statuts au diagnostic :

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

Tableau 5 : répartition des 40 patients en fonction du performance statuts au diagnostic.

PS	Effectif
0	4
1	8
2	15
3	2
4	1
Données manquantes	10
Total	40

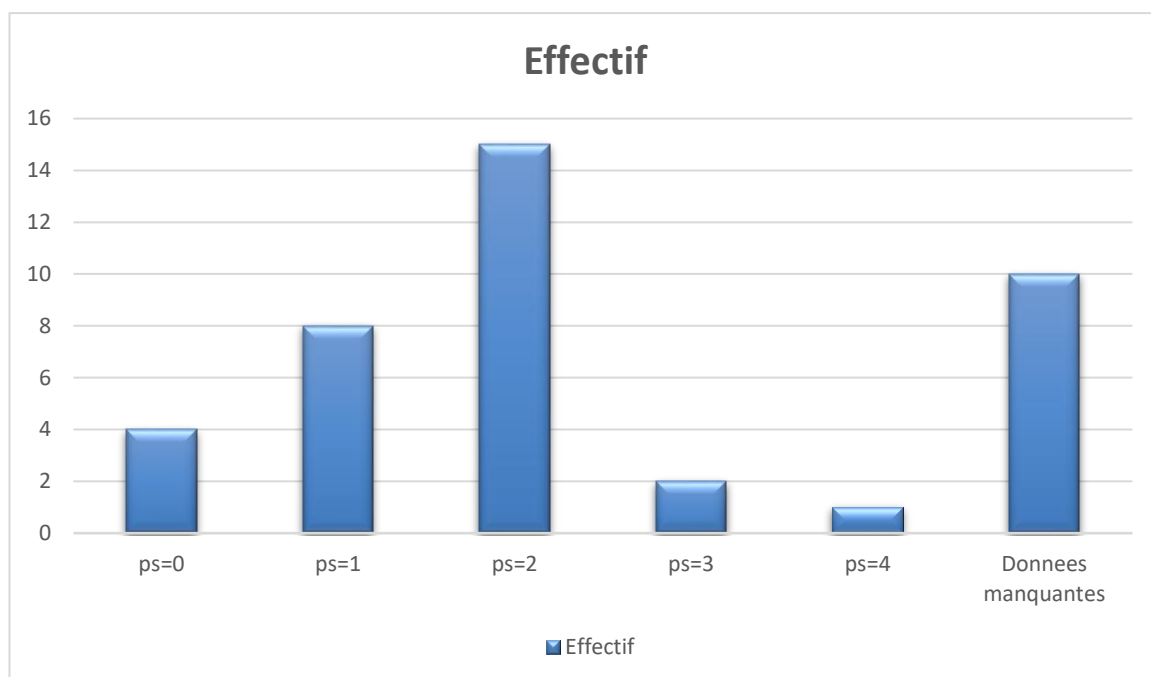


Figure 6 : répartition des 40 patients en fonction du performance statuts au diagnostic.

IV. Examens paracliniques :

A. Radiographie thoracique standard :

Tous nos patients ont bénéficié d'une radiographie du thorax, qui était pathologique dans tous les cas. Les opacités parenchymateuses isolées ou associées à d'autres images, constituaient l'aspect radiologique le plus fréquemment rencontré, présent chez 11 patients soit 27,5%, viennent ensuite les opacités médiastino-pulmonaires, présentes chez 8 patients soit 20%, l'épanchement pleural était retrouvé chez 6 patients soit 15%, les images de lyse costale ont été notées chez 4 patients soit 10%, les opacités excavées chez 4 patients soit 10%, les images d'atélectasie chez 3 patients soit (7,5%), le syndrome interstitiel, l'épanchement péricardique a été retrouvé chez 3 patients soit (7,5%), et l'image cavitaire chez un seul patient.

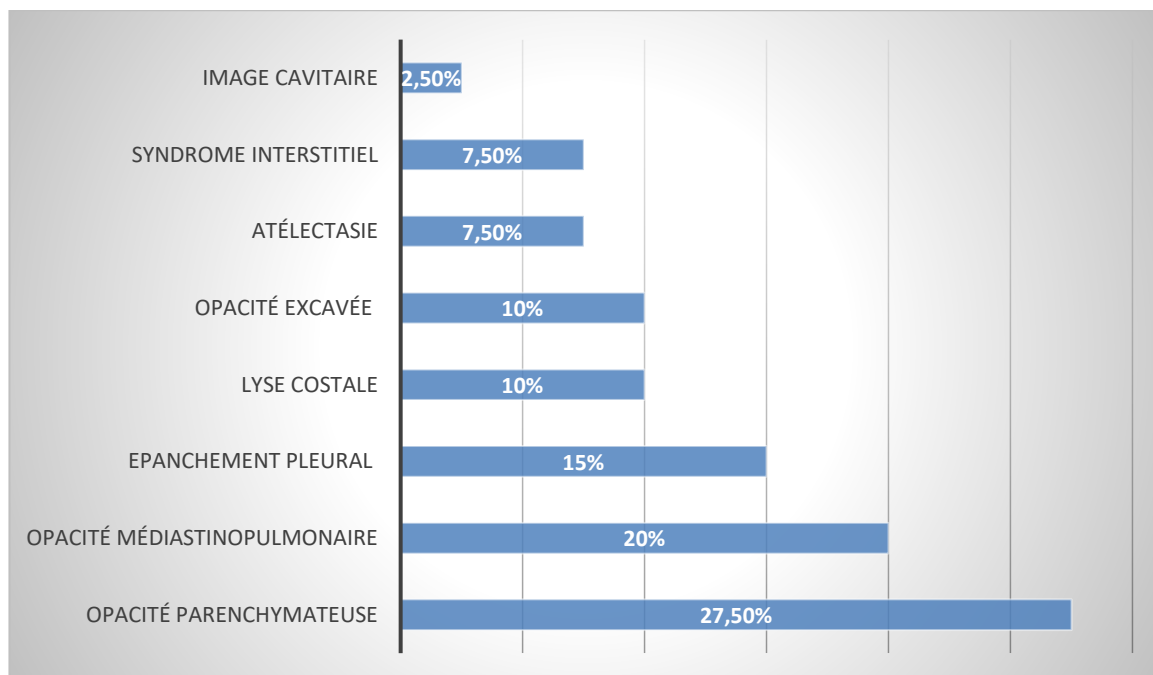


Figure 7 : Fréquence des différents aspects objectivés à la radiographie thoracique.

Plusieurs associations ont été retrouvées dans notre série, les plus fréquentes étaient les opacités parenchymateuses ou médiastino-pulmonaires associées toutes les deux à la pleurésie.

B. TDM thoracique :

Un scanner a été réalisé chez 39 patients soit 97,5% des cas.

Les tumeurs de l'apex ont été retrouvées chez 6 patients soit 9 % de l'ensemble des patients étudiés dans cette série. L'atteinte médiastinale a été objectivée chez 23 cas soit 34,8%, les processus tumoraux isolés ont été retrouvés chez 18 cas soit 27,3%, l'atteinte pleurale chez 7 cas soit 10,6% des cas, le complexe ganglio-tumoral retrouvé chez 4 patients soit 6%, la lyse costale chez 5 patients soit 7%, la lymphangite carcinomateuse chez 3 patients soit 4,5%, et l'emphysème chez 2 patients soit 3%.

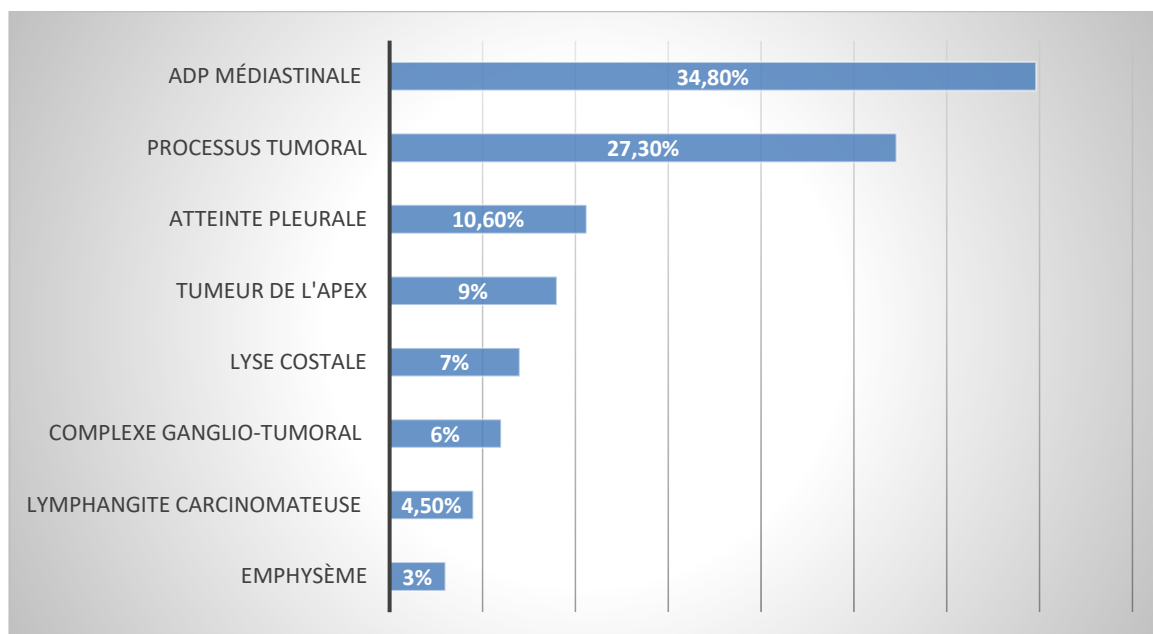


Figure 8 : Répartition des différents aspects scanographiques.

C. Bilan d'extension :

La recherche systématique de métastases fait partie intégrante du bilan pré-thérapeutique des cancers bronchiques. Tous les patients de notre étude ont bénéficié d'une échographie abdomino-pelvienne et d'un scanner cérébral. Une scintigraphie osseuse a été réalisée chez les patients ayant des signes osseux soit 14 patients de notre série. Le reste du bilan d'extension comprenant une TEP réalisée chez 3 patients et une IRM a été réalisée en cas de nécessité.

V. Aspects histologiques :

A. Moyens diagnostiques :

1. L'endoscopie bronchique :

La fibroscopie bronchique était réalisée chez 30 de nos patients (75%). 5 patients n'avaient pas pu en bénéficier devant l'existence d'un mauvais état général.

Elle avait permis à l'aide des biopsies bronchiques de confirmer le diagnostic de cancer bronchique chez 16 de nos patients soit 40 %.

2. Ponction biopsie transpariétale à l'aiguille :

Cette méthode diagnostique avait permis de confirmer le diagnostic chez 12 patients de notre série soit 30 % des cas.

3. Biopsie pleurale :

Dans notre série, la biopsie pleurale avait permis d'établir le diagnostic chez 3 patients soit 7,5 % des cas.

4. Biopsie des métastases :

La biopsie d'un site métastatique à distance avait permis de poser le diagnostic dans 19% des cas :

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

5. Autre :

La métastasectomie d'une métastase cérébrale avait permis d'établir le diagnostic chez 2 patients (5 %).

Une médiastinoscopie dans le cadre du diagnostic positif chez un seul patient (2,5%).

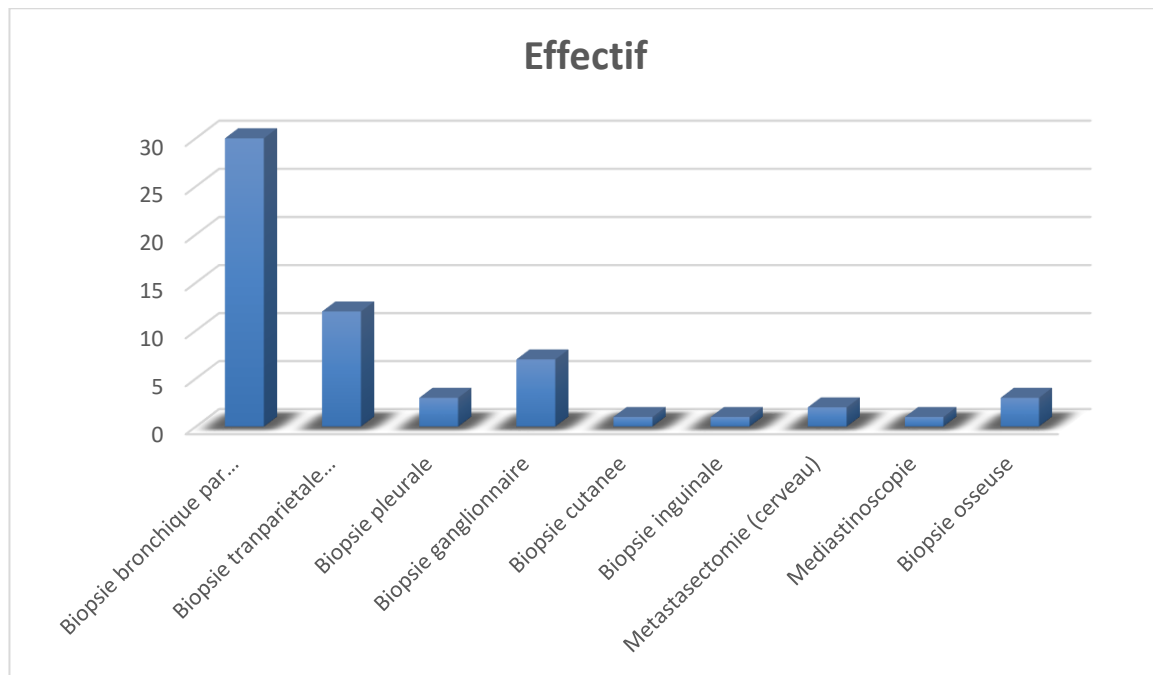


Figure 9 : Répartition suivante résume les différents moyens diagnostiques utilisés pour confirmer le CBP dans notre série

B. Type histologique :

Sur le plan histologique, il y'avait :

- 30 carcinomes bronchiques non à petites cellules (75 %) :
 - 19 adénocarcinomes (47,5 %).
 - 9 carcinomes épidermoïdes (22,5 %).
 - 2 carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (5 %).
- 10 carcinomes neuroendocrines à petites cellules (25 %).

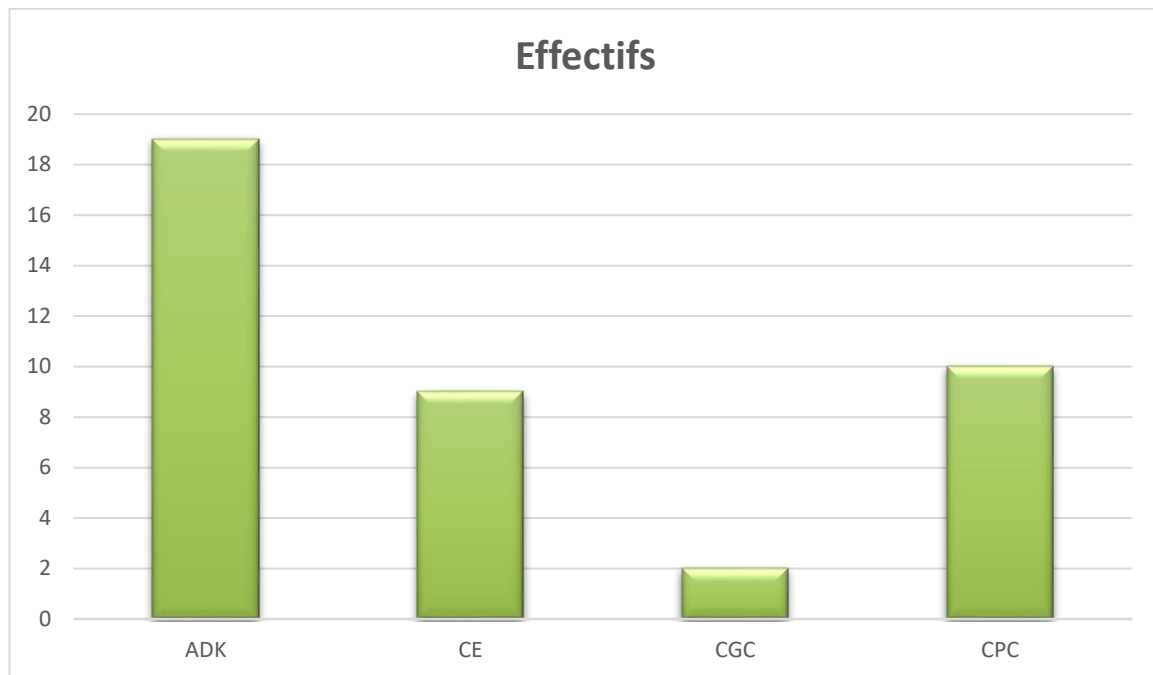


Figure 10 : répartition de cas en fonction du type histologique

C. Immunohistochimie

L'immunohistochimie était réalisée chez 32 patients de notre étude soit 80 % des cas.

1. L'adénocarcinome :

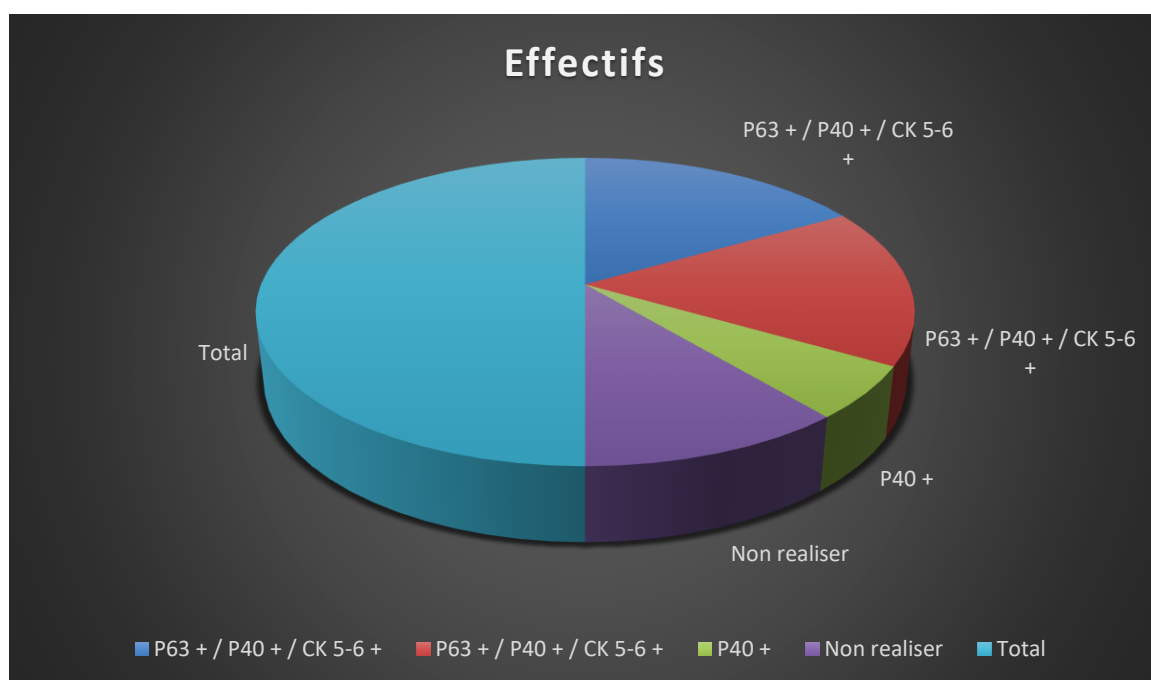
Parmi les 19 prélèvements d'adénocarcinome, 12 expriment l'antigène TTF1 contre 5 ne l'exprimant pas. Le statut TTF1 n'a pu être précisé dans 2 cas.

2. Le carcinome épidermoïde :

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

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

IHC	Effectifs
P63 + / P40 + / CK 5-6 +	3
P63 +	3
P40 +	1
Non réalisés	2
Total	9

**Figure 11 : répartition des carcinomes épidermoïdes selon les résultats de l'IHC****3. Le carcinome à grande cellule :**

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

4. Le carcinome à petite cellule :

Les 10 prélèvements du carcinome à petites cellules exprimaient le marqueur de la kératine : pan cytokératine+, avec de la synaptophysine et la chromogranine.

D. Biologie moléculaire :

Au sein de notre population, la recherche des mutations n'a pas été réalisée dans 36 cas, soit 90 % des cas.

Sur les 4 échantillons où l'analyse d'EGFR+ALK a été réalisée, il n'a été détecté aucune mutation du gène de l'EGFR.

VI. Aspects thérapeutiques :

Sur les 40 patients diagnostiqués au stade métastatique :

- 28 patients (70 %) ont bénéficié d'un traitement spécifique.
- 12 patients (30 %) ont bénéficié de soins de confort exclusifs.
- 8 patients ont bénéficié d'une radiothérapie palliative (cérébrale et osseuse).

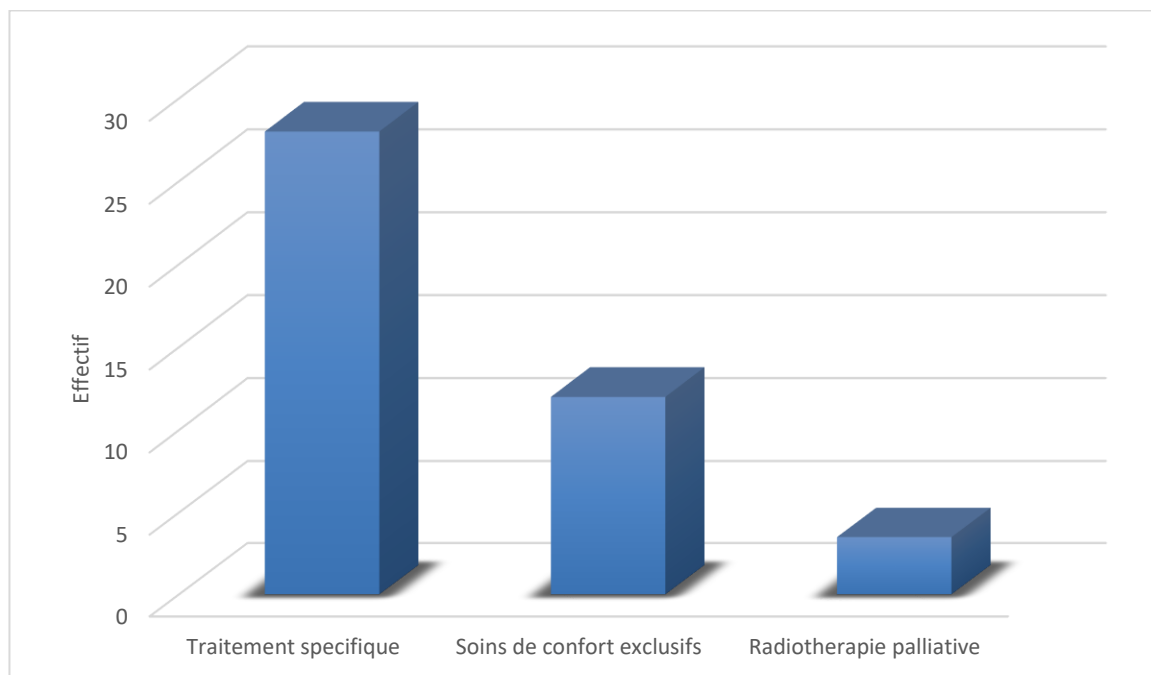


Figure 12 : répartition de l'effectif de l'étude en fonction du traitement reçu

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

1. Première ligne de traitement :

Sur les 30 patients atteints de CBNPC métastatique, 25 patients (62,5%) ont reçu un traitement spécifique en première ligne et les autres des soins de confort exclusifs.

i. Adénocarcinomes :

19 patients présentaient des adénocarcinomes bronchiques métastatiques ; 16 patients (40%) ont reçu un traitement spécifique :

- Chimiothérapie à base d'un doublet de platine chez 13 patients (32,5%) :
 - Carboplatine + Paclitaxel chez 5 patients (12,5%).
 - Cisplatine + Pemetrexed puis maintenance par Pemetrexed chez 4 patients (10%).
 - Carboplatine + Pemetrexed puis maintenance par Pemetrexed chez 4 patients (10%).
- Monothérapie à base de carboplatine chez 3 patients (7,5%).

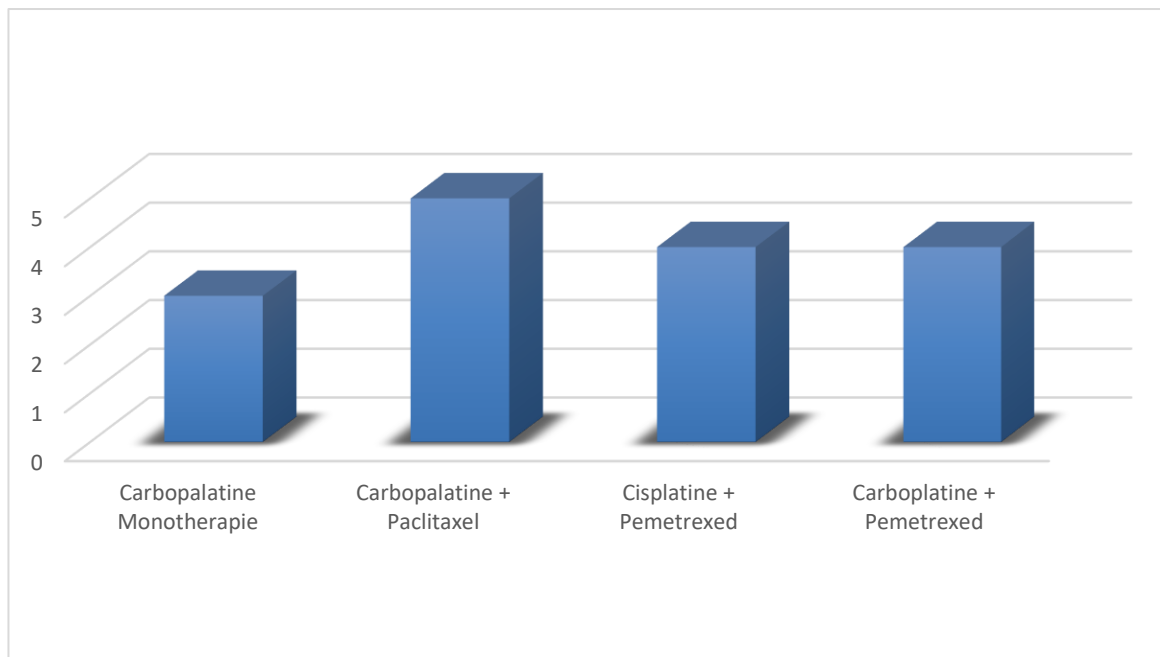


Figure 13 : Répartition des patients avec adénocarcinomes bronchiques métastatiques en fonction du type de chimiothérapie reçue

ii. Carcinome épidermoïde :

Sur les 9 patients présentant des carcinomes épidermoïdes bronchiques métastatiques, 7 patients (17,5%) ont reçu une chimiothérapie à base de platine :

- Cisplatine + Navelbine dans 3 cas (7,5%).
- Carboplatine + Paclitaxel dans 3 cas (7,5%).
- Cisplatine + Gemcitabine dans 1 cas (2,5%).

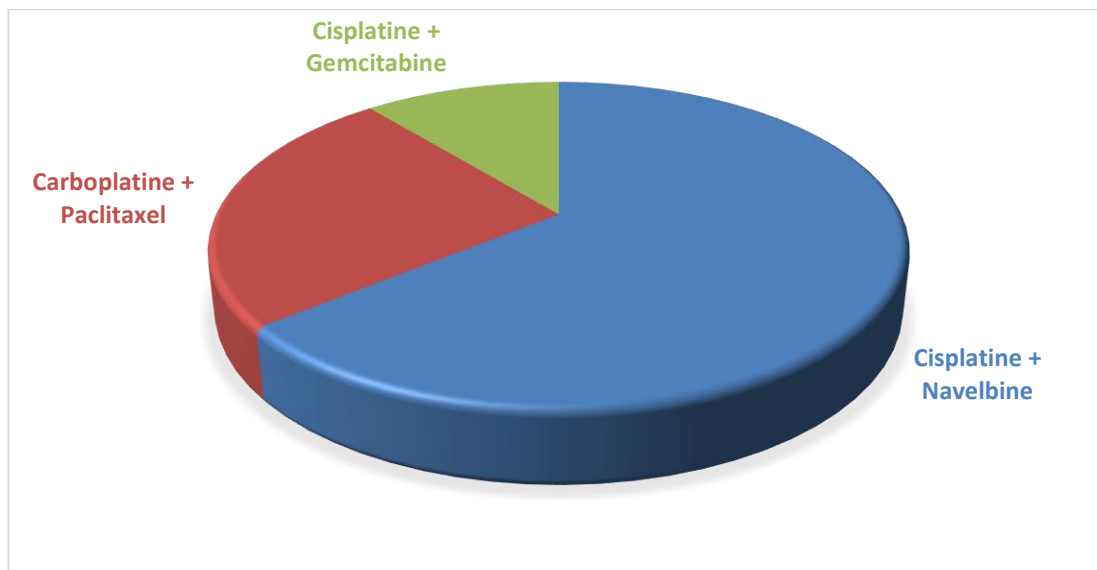


Figure 14 : répartition des patients selon le type de la chimiothérapie reçue

iii. Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CGC) :

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

2. Au-delà de la première ligne de traitement :

i. Adénocarcinomes :

En 2° ligne de traitement, seulement 8 patients (20%) parmi les 16 patients qui ont reçu une première ligne ont bénéficié d'un traitement spécifique :

- Pemetrexed chez 5 patients.
- Docetaxel chez 3 patients.

ii. Carcinome épidermoïde :

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

iii. Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CGC) :

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

B. Carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC):

Parmi les 10 patients présentant un CBPC diffus, 6 patients (15%) ont reçu un traitement spécifique et 4 autres (10%) des soins palliatifs exclusifs.

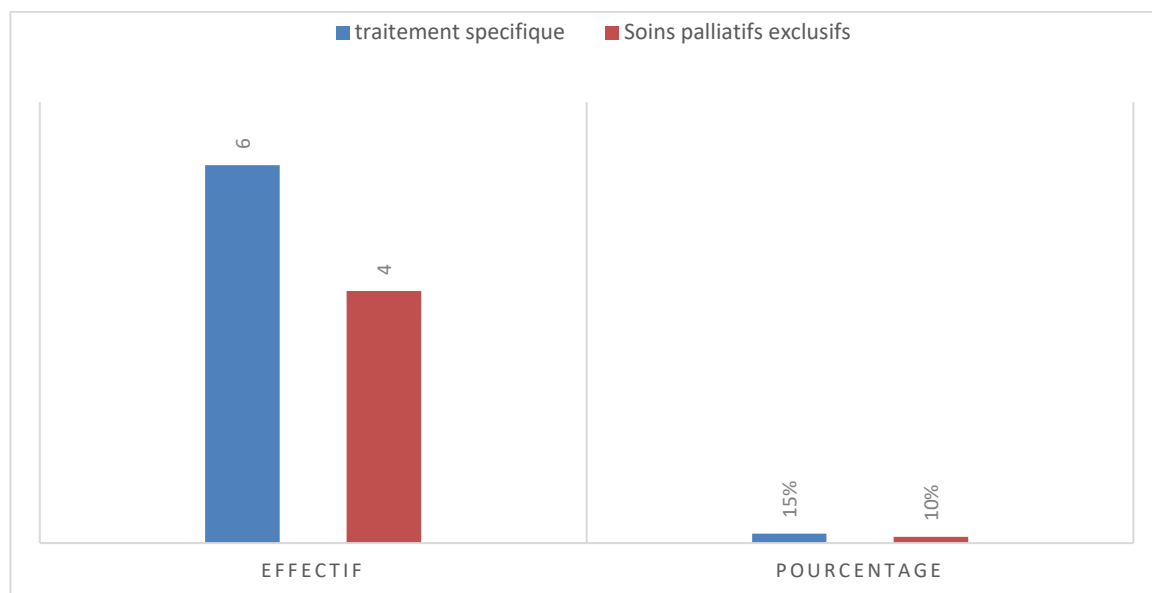


Figure 15 : répartition des patients présentant un CBPC diffus en fonction du traitement reçu

1. Première ligne de traitement :

Le traitement en première ligne chez nos patients atteints de CPC bronchique métastatique consistait en :

- Cisplatine + étoposide chez 3 cas (7,5%).
- Carboplatine + étoposide chez 2 cas (5%).
- Carboplatine en monothérapie chez un seul cas (2,5%).

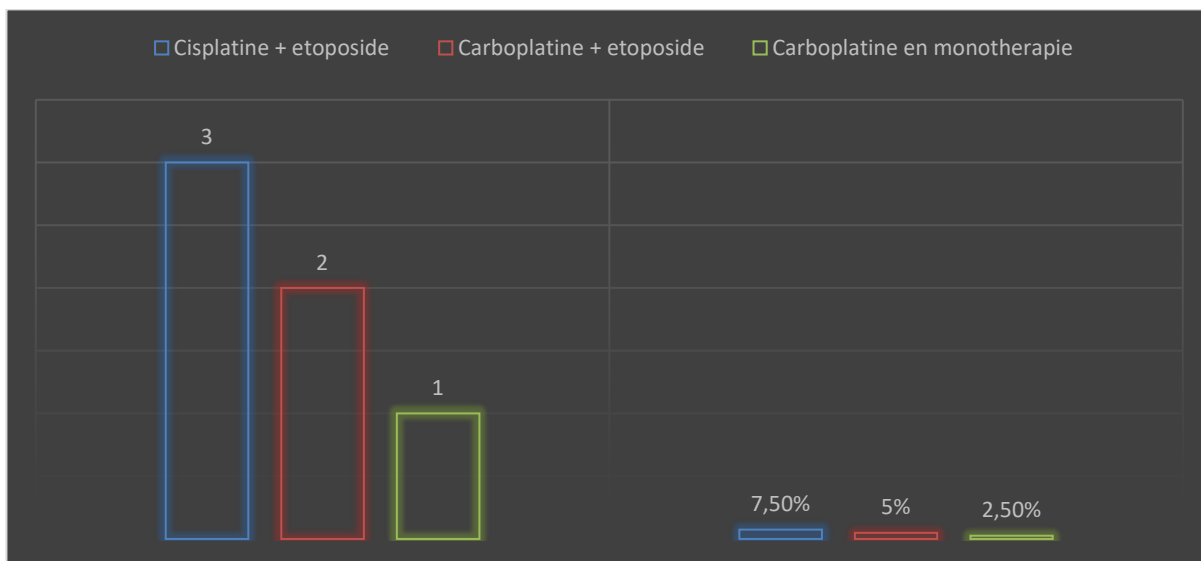


Figure 16 : Répartition des patients atteints de CPC métastatique selon le type de chimiothérapie reçue

2. Deuxième ligne de traitement :

Parmi les 6 patients qui ont reçu une chimiothérapie en première ligne, seulement 2 patients ont reçu une 2° ligne à base de :

- Carboplatine + étoposide chez un patient sensible aux platines.
- Irinotécan en monothérapie chez un patient résistant aux platines.

VII. Survie :

Dans notre étude, le taux de survie à un an était de 41%. La médiane de survie globale était de 10,9 mois.

Dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié de soins de confort exclusifs, la survie médiane était de 4,2 mois alors qu'elle était de 14 mois chez les patients ayant bénéficié d'un traitement spécifique.

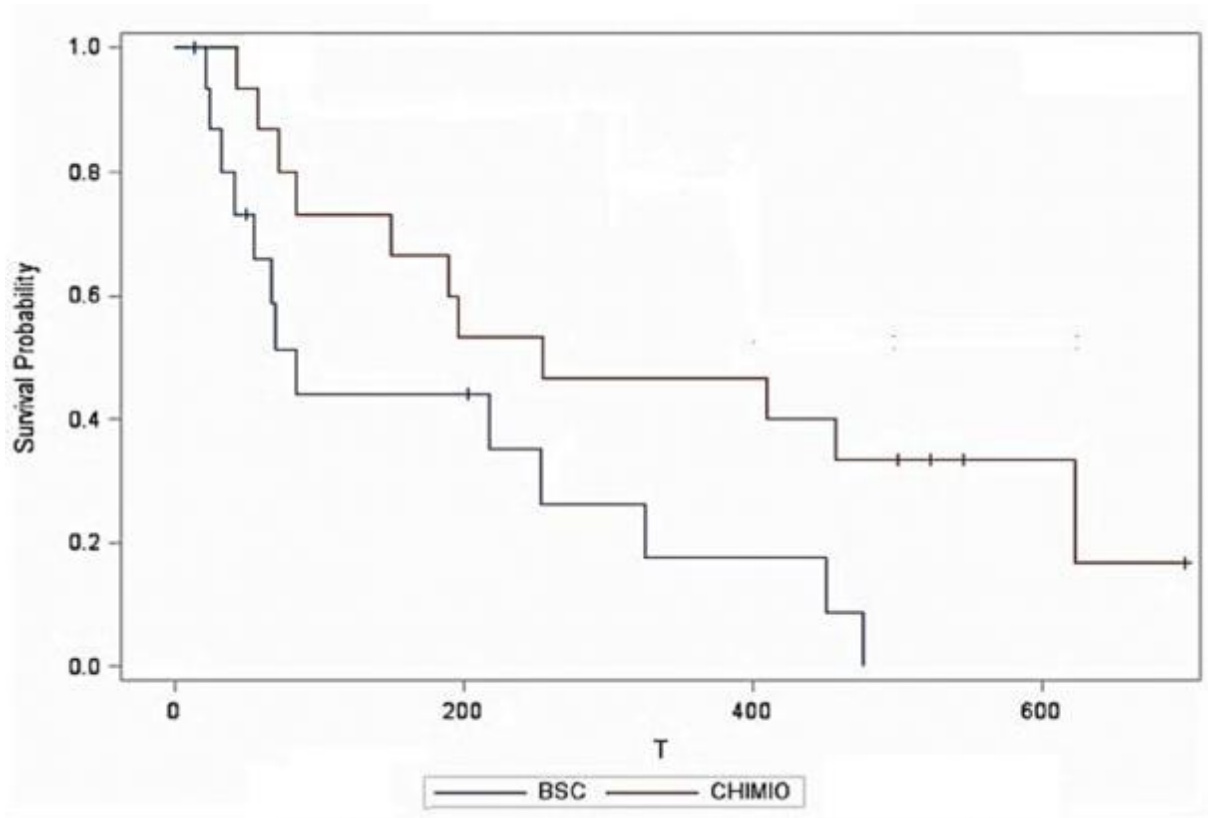


Figure 17 : Courbes de survie en fonction de la prise en charge thérapeutique.

DISCUSSION

I. Rappels :

LE CANCER DU POU MON METASTATIQUE

A. Définition :

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

La grande majorité des cancers du poumon sont des carcinomes (99%) classés en deux types distincts : les carcinomes non à petites cellules (80%) et les carcinomes à petites cellules (20%). Les autres cancers du poumon sont des sarcomes, des tumeurs carcinoïdes et des tumeurs non classées de façon anecdotique [2].

B. Epidémiologie :

1. Epidémiologie descriptive :

i. Incidence et répartition géographique :

a. A l'échelle mondiale :

La nouvelle version de la base de données en ligne du centre international de recherche sur le cancer Globocan 2012 indique que le CBP est le cancer le plus fréquent dans le monde avec environ 1 825 000 nouveaux cas, soit 13% au total en termes d'incidence et la première cause de décès par cancer avec environ 1 600 000 de décès, soit 19,4% au total. Environ 60% des cas dans le monde se produisent dans les régions moins développées [3].

En Europe l'incidence du cancer bronchique est au troisième rang derrière le cancer colorectal et le cancer du sein et juste avant le cancer de la prostate, avec 391 000 cas soit 12,2 % du total des cancers. Il reste la première cause de mortalité par cancer avec un total de 342 000 décès, soit 19,9 % du total [4].

En France, l'incidence du CBP était estimée à 39495 cas en 2012, tous sexes confondus. Cette forme du cancer est au 4^{ème} rang juste après le cancer colorectal, ce qui représente 7,3% des cancers incidents en 2012 [5].

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

En Tunisie, l'incidence du cancer du poumon est de 21,9 %, avec une incidence standardisée de 30,2 cas sur 100 000 habitants [6].

b. A l'échelle nationale :

La base des données Globocan 2012 avait rapporté 3928 nouveaux cas de CBP au Maroc, c'est le 2^{ème} cancer en termes d'incidence tous sexes confondus après le cancer du sein, soit 11,21 % du total des cancers [3].

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

ii. Répartition selon le sexe :

La prédominance masculine du cancer bronchique dans toutes les séries peut être expliquée par les habitudes tabagiques : l'âge précoce de début du tabagisme, la consommation excessive, les professions à risque... Malgré une stabilisation, voire une augmentation de l'incidence des cancers bronchiques en Europe comme aux États-Unis chez les femmes, la prédominance masculine reste classiquement notée dans le cancer bronchique [3].

iii. Répartition selon l'âge :

L'âge médian de diagnostic du cancer bronchique varie selon les pays, le niveau des soins et les habitudes tabagiques des populations. Il se situe actuellement à 70 ans aux États-Unis et deux tiers des patients ont au moins 65 ans au moment du diagnostic [4]. L'incidence par âge en France montre qu'en 2012 le pic d'incidence était atteint chez les hommes de la classe d'âge 70-74 ans. Chez la femme, il existe un plateau de 50 à 80 ans sans véritable pic d'incidence [3].

2. Facteurs de risque [2] :

i. Le tabac et le cannabis :

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

Concernant le cannabis, son lien avec le cancer bronchique est difficile à établir puisque la collecte d'information sur les drogues illégales souffre de nombreux biais.

Par ailleurs, beaucoup de fumeurs de cannabis consommant également du tabac, il est difficile de savoir quelle est l'implication exacte de l'une ou de l'autre de ces substances. Le cannabis est donc, pour le moment, seulement considéré comme un facteur de risque probable de cancers bronchiques. On sait cependant que le cannabis contient plus de goudron que la cigarette, que sa fumée est inhalée plus profondément

et plus longtemps et qu'elle contient beaucoup de substances cancérigènes présentes également dans le tabac.

ii. Facteurs professionnels :

L'exposition professionnelle à certaines substances joue un rôle dans la cancérogénèse. En effet, il a été prouvé que certains produits favorisent la survenue plus précoce de certains cancers ou encore augmentent leur fréquence d'apparition.

Ces substances peuvent être de nature chimique, physique ou biologique tels que l'amiante, l'arsenic, le radon, la silice cristalline respirable (SCR), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (goudrons, PAHs), le chrome, le nickel... Ces expositions professionnelles renforcent les effets nocifs du tabac.

iii. Autres :

Les autres facteurs de risques du cancer bronchique :

- Les maladies pulmonaires sous-jacentes : BPCO, tuberculose, maladie infectieuse pulmonaire, silicose, béryllose.
- Les radiations ionisantes : notamment après radiothérapie thoracique dans le cas de la Maladie de Hodgkin [9] ou du cancer du sein [10].
- La pollution atmosphérique : d'origine automobile et industrielle, facteur mineur comparé au tabac [11 -12] mais important car des dizaines de millions de personnes y sont exposées.
- L'alimentation comme montré par Albans et al. [13] pour le bêta-carotène.
- Les facteurs génétiques.

Ils sont tous majorés par un tabagisme associé.

C. ONCOGENESE :[14]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

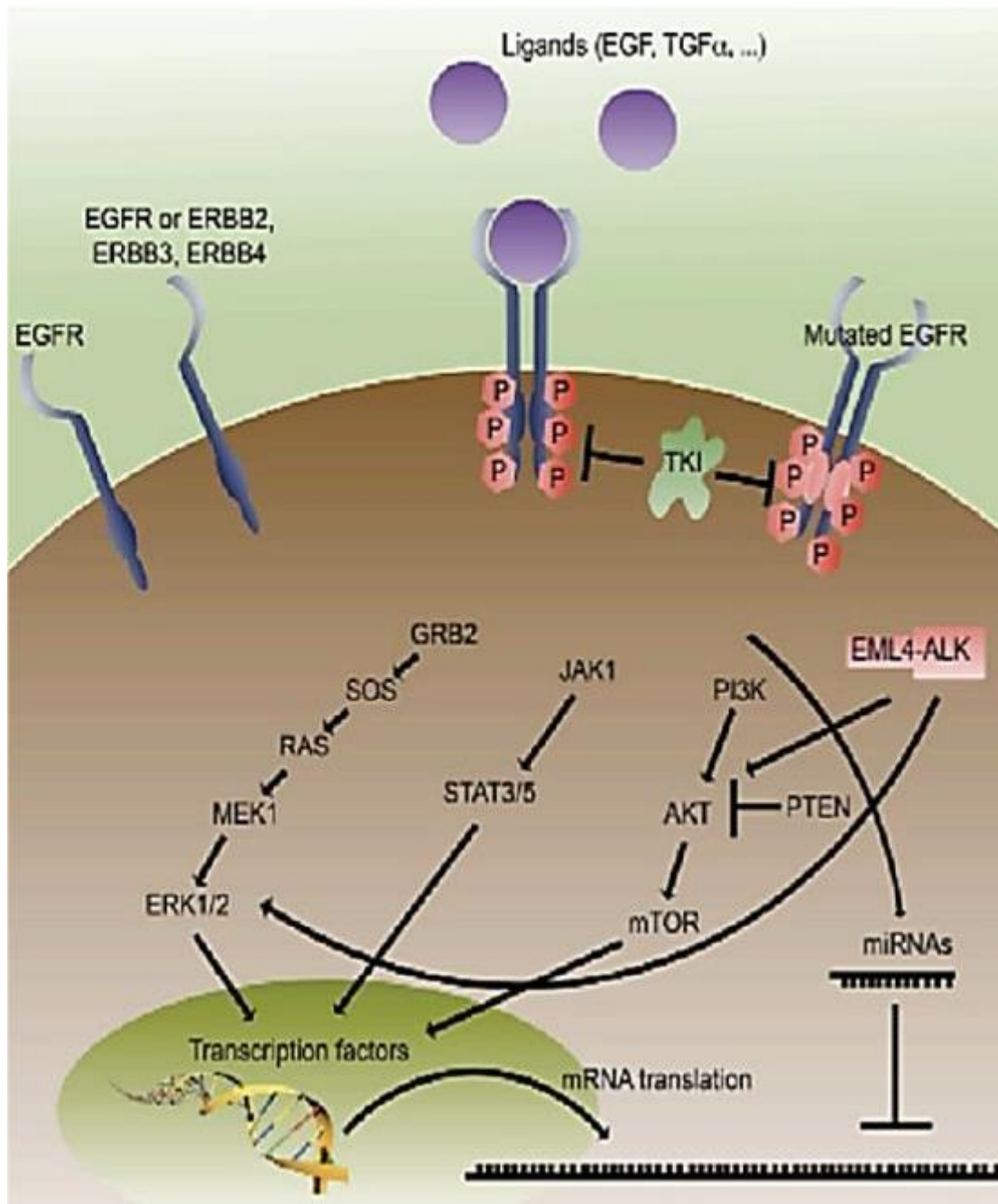


Figure 18 : Voies de signalisation cellulaire [14].

D. HISTOLOGIE :

Dans la classification OMS de 1999, on distingue 2 types histologiques de cancer bronchique : le cancer non à petites cellules et le cancer à petites cellules [14, 15].

1. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules :

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

i. Le carcinome épidermoïde :

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

Il est lié au tabagisme. Il est plutôt de localisation proximale et souvent diagnostiqué par biopsie bronchique. Il s'agit d'une tumeur grise blanchâtre, friable avec une prolifération de cellules carcinomateuses ressemblant aux cellules malpighiennes normales avec des ponts intercellulaires de kératine. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes (Figure 19).

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

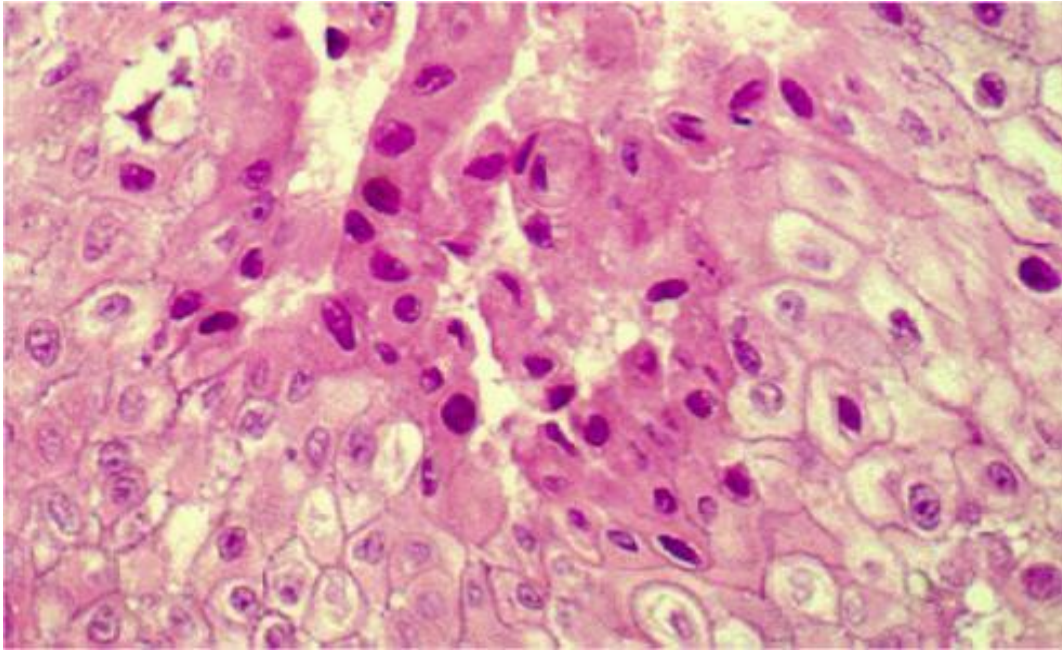


Figure 19 : Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde bronchique.

ii. L'adénocarcinome :

Il représente 30 à 40 % des cancers bronchiques en France. Il est de localisation périphérique. La méthode diagnostique la plus utilisée reste la ponction sous scanner. Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne à différenciation glandulaire. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes (Figure 20).

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

L'adénocarcinome est en augmentation, surtout aux Etats-Unis et il est le type histologique le plus fréquent dans les 2 sexes [16, 17, 18]. Chez les femmes et les non-fumeurs, l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent.

Plusieurs explications ont été formulées sur cette surreprésentation de l'adénocarcinome, comme l'augmentation de la consommation tabagique chez les femmes, l'augmentation des taux de nicotine et de nitrosamines contenues dans les cigarettes et l'usage accru des cigarettes à filtre mais aussi l'effet de l'alimentation,

des expositions professionnelles et environnementales et certains facteurs individuels [17, 18].

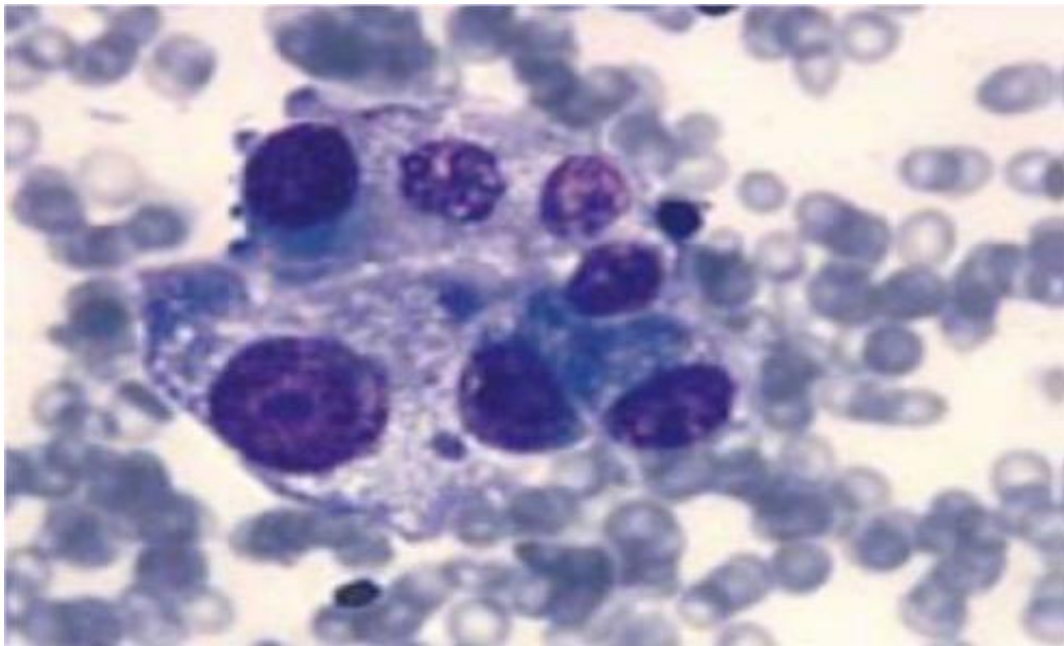


Figure 20 : Coupe histologique d'un adénocarcinome bronchique.

iii. Le carcinome bronchiolo- alvéolaire :

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

iv. Le carcinome à grandes cellules :

Il représente 10 à 20 % des cancers bronchiques. Il s'agit d'une tumeur épithéliale indifférenciée dépourvue de composante épidermoïde ou glandulaire. Les cellules sont de grande taille avec de la nécrose. (Figure 21)

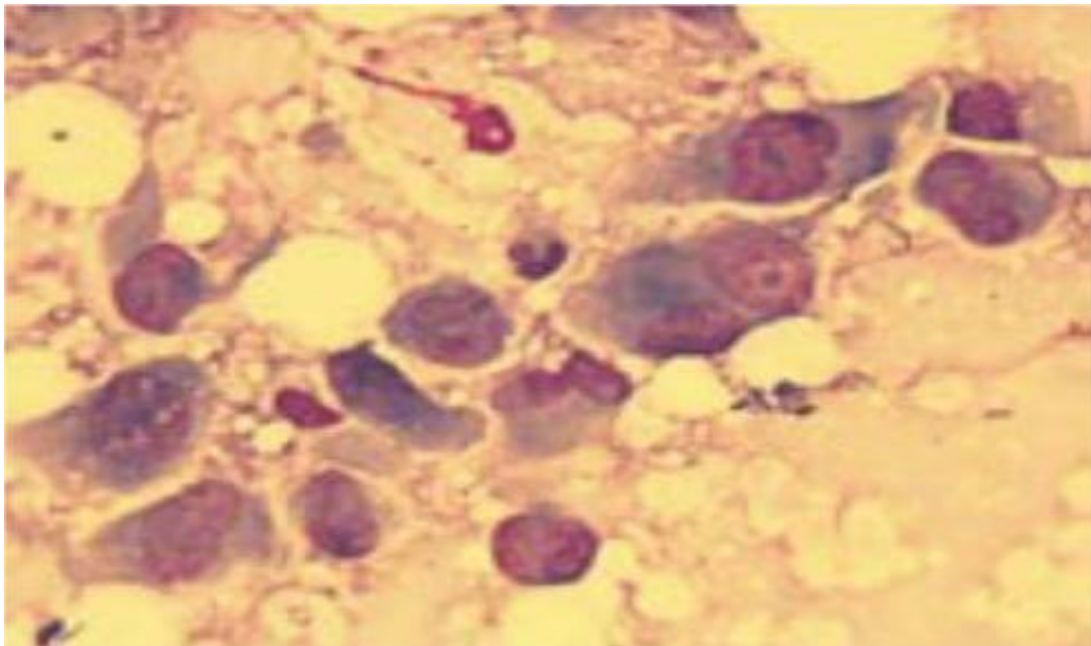


Figure 21 : Coupe histologique d'un carcinome bronchique à grandes cellules

2. Le carcinome bronchique à petites cellules :

Il représente 20 % des cancers bronchiques en France et est formé de cellules de petite taille, en nappe, de forme ronde ou ovale, à index mitotique élevé. La nécrose est massive (Figure 22).

La proportion du cancer à petites cellules au sein des cancers bronchiques a diminué de 17.6 % à 12.95 % entre 1986 et 2002. Cependant, cette proportion tend à augmenter chez les femmes pendant la même période (28 % en 1973 et 50 % en 2002) [19].

Le cancer à petites cellules est le second type histologique voire le premier chez la fumeuse [20].

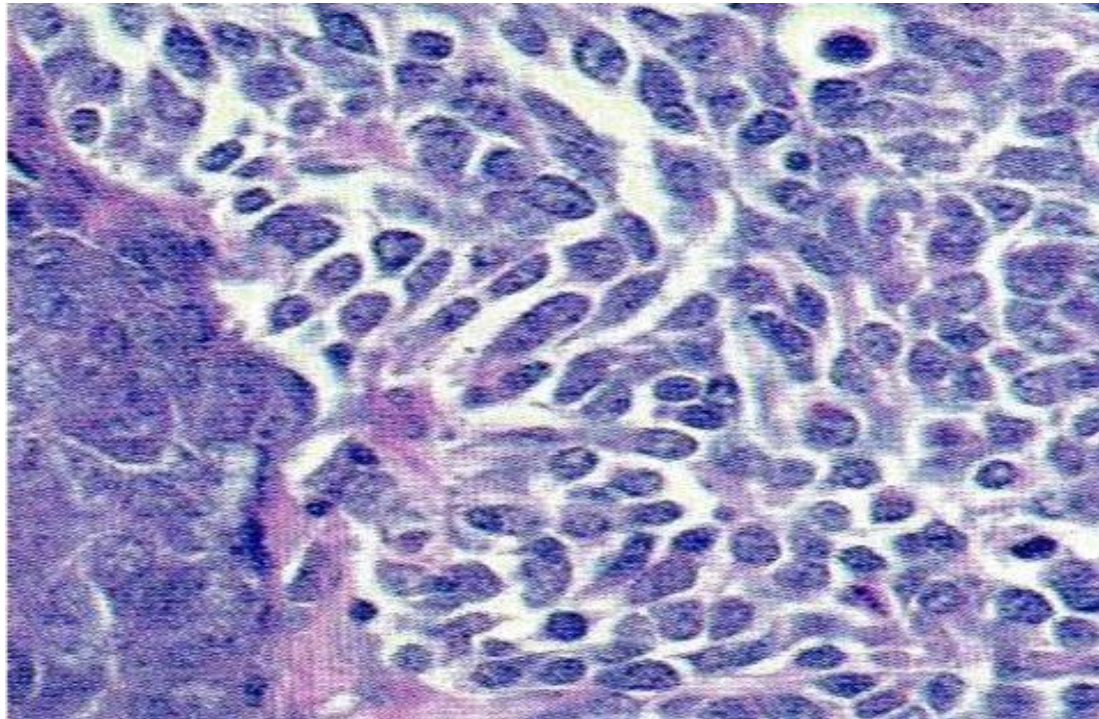


Figure 22 : Coupe histologique d'un carcinome bronchique à petites cellules

3. Autres tumeurs :

i. Les tumeurs carcinoïdes :

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

ii. Lésions pré- invasives :

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

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

Les dysplasies sont constituées de nombreuses atypies cellulaires.

Selon l'importance de ces atypies, la dysplasie est légère, modérée ou sévère

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

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

L'hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique est la lésion pré-invasive des carcinoïdes typique et atypique et est le siège d'une prolifération de cellules neuroendocrines [15].

E. Diagnostic :

1. Clinique :

i. Signes respiratoires [22,23] :

➤ La toux :

La toux est le signe le plus fréquent des symptômes Inauguraux.

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

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

➤ L'expectoration :

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

Celle-ci est surtout le fait des carcinomes épidermoïdes.

➤ La dyspnée :

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

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

➤ L'hémoptysie :

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

ii. Signes en rapport avec l'extension locorégionale [22,23] :

➤ Le syndrome cave supérieur :

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

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

➤ Une compression œsophagienne :

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

➤ Les épanchements pleuraux :

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

➤ Une tamponnade, une arythmie récente :

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

➤ Un hoquet ou une paralysie phrénique :

Sont en rapport avec une compression du nerf phrénique.

➤ Des douleurs pariétales thoraciques :

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

➤ Une dysphonie :

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

➤ Une adénopathie sus- claviculaire :

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

➤ Le syndrome de Pancoast- Tobias :

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

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

iii. Signes en rapport avec l'extension métastatique [22,23] :

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

iv. Les signes généraux [22,23] :

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

v. Les syndromes paranéoplasiques [22,23] :

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

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

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

2. Imagerie thoracique [22,23] :

i. Radiographie standard :

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

La traduction radiologique du CBP peut être multiple. Certains aspects peuvent orienter vers un diagnostic spécifique : un nodule périphérique évoque un adénocarcinome, une masse proximale péri-hilaire un carcinome épidermoïde et une

opacité alvéolaire une composante bronchiolo-alvéolaire. Des opacités multiples à limite externe nette réalisant un aspect en « lâcher de ballon » peuvent correspondre à une dissémination métastatique d'un CBP, mais doivent également faire évoquer une évolution pulmonaire d'un cancer extra thoracique.

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

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

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

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

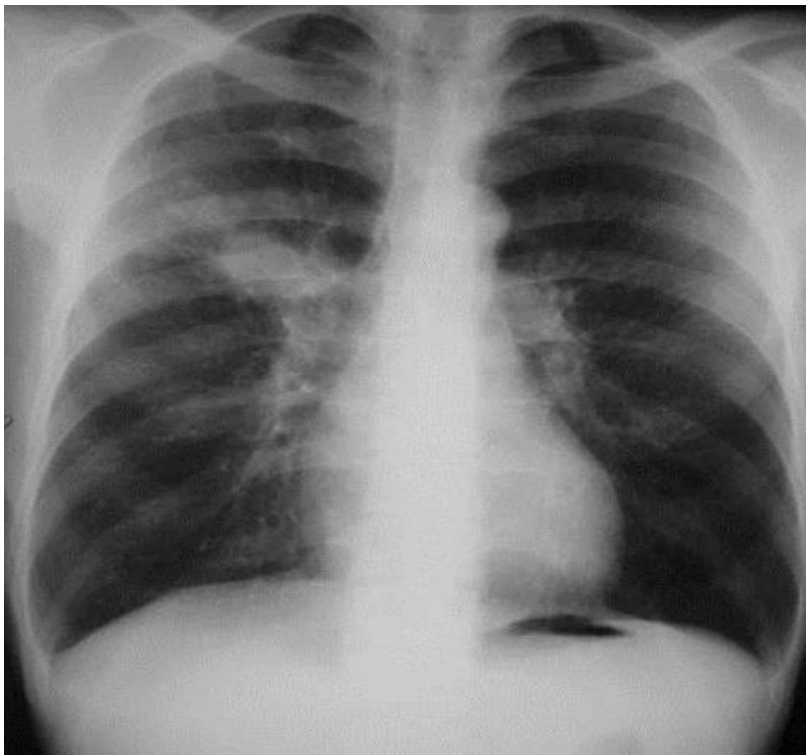


Figure 23 : opacité para- hilaire droite à contours irréguliers [23].

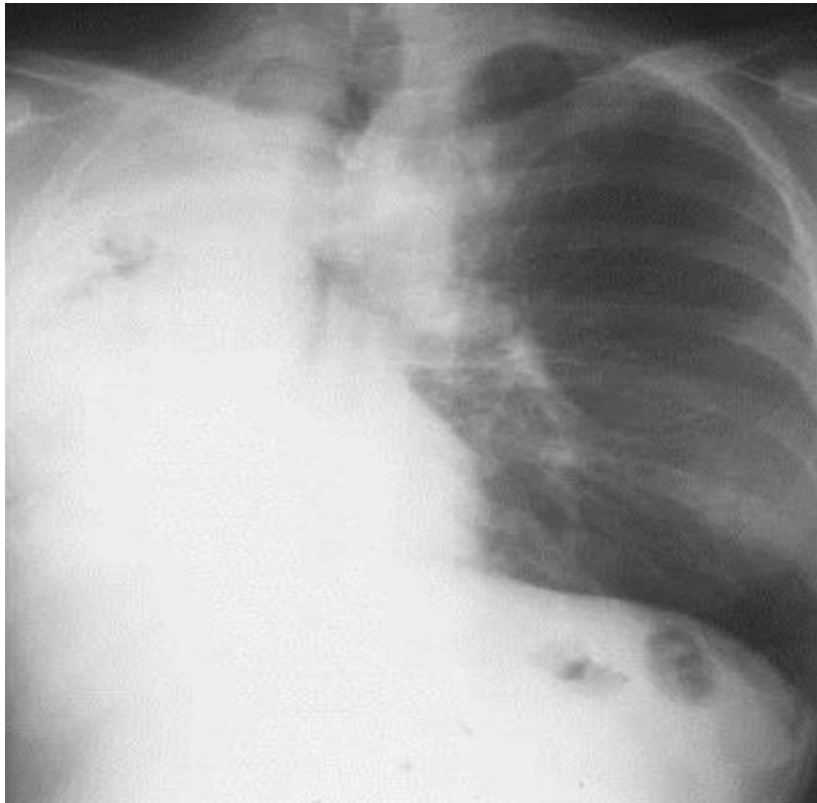


Figure 24 : Atelectasie du poumon droit sur tumeur de la bronche souche droite [23].



Figure 25 : Radiographie thoracique de face montrant une opacité apicale lobaire supérieure gauche excavée



Figure 26 : Radiographie thoracique de face montrant une opacité hilare gauche, hétérogène, spiculée, irrégulière avec une limite interne noyée dans le médiastin.

ii. **TDM Thoracique :**

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

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

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

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

doivent être complétées par une bronchoscopie souple.

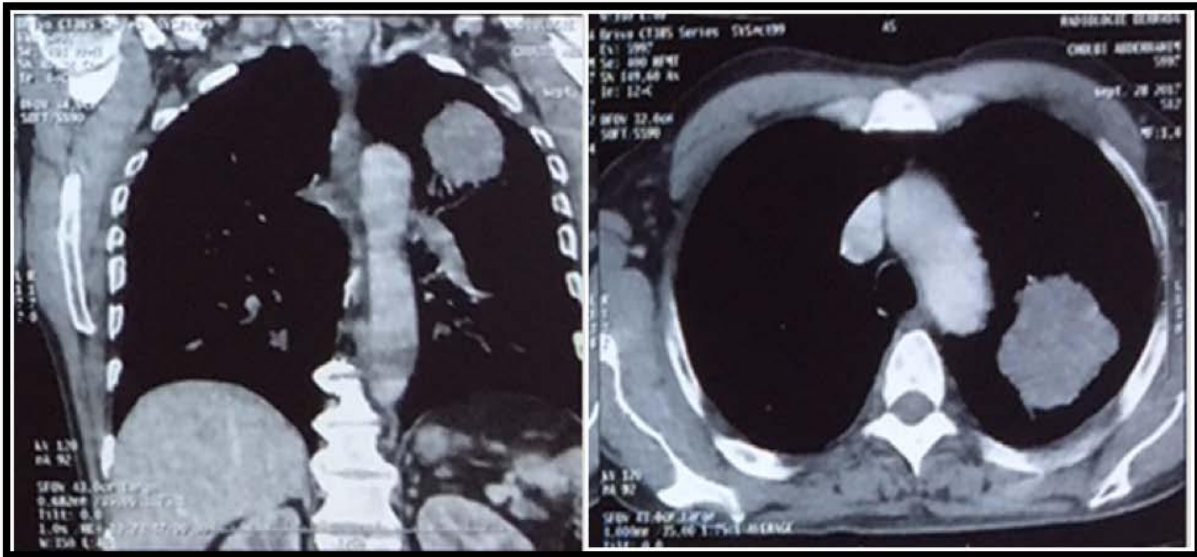


Figure 27 : Reconstruction coronale et sagittale en fenêtre médiastinale objectivant un processus tumoral LSG.

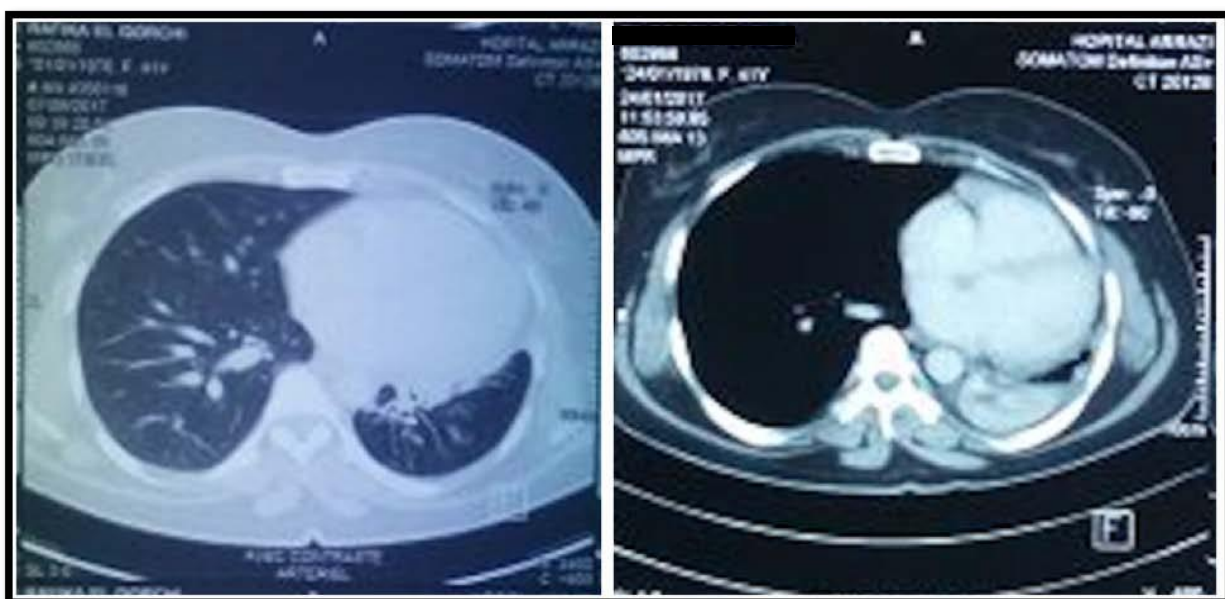


Figure 28 : Coupes tomодensitométriques en fenêtres parenchymateuses et médiastinales montrant un processus lésionnel apical de la bronche souche gauche avec atélectasie d'amont



Figure 29 : masse hilare droite [23]



Figure 30 : masse excavée et à contours irréguliers et spiculés [23].

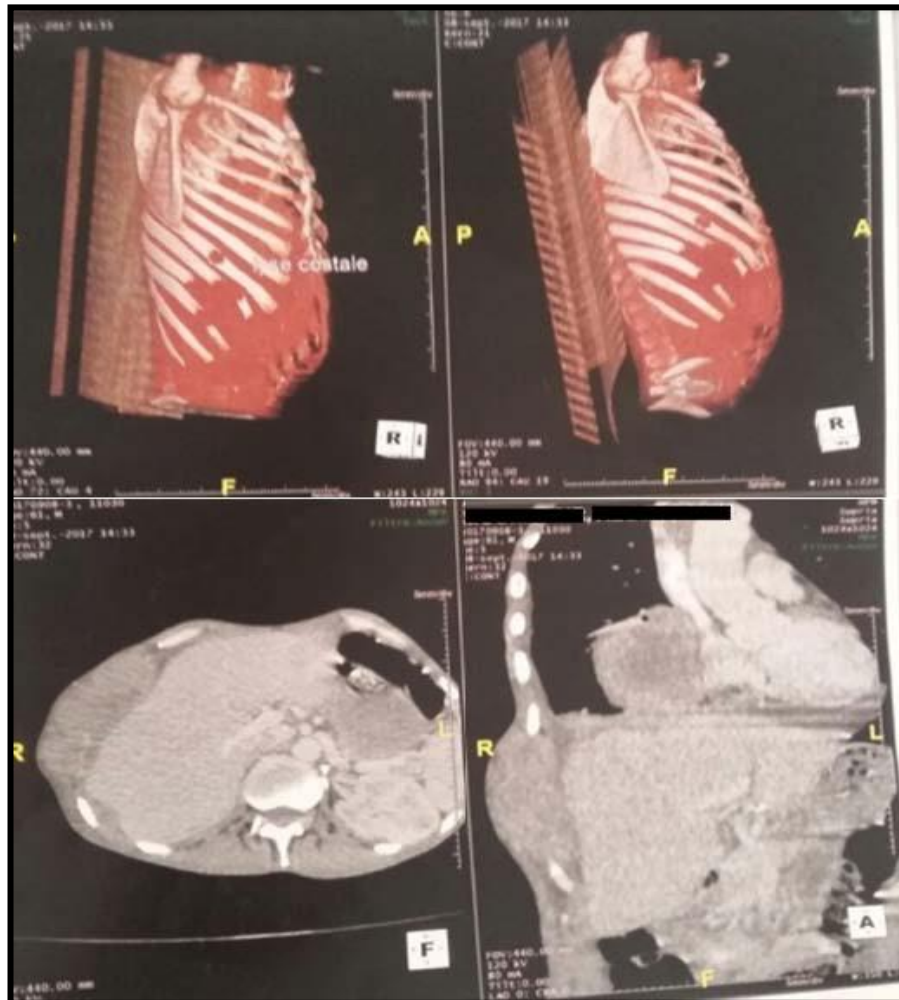


Figure 31 : Reconstruction 3D d'une TDM montrant une lyse costale avec infiltration des parties molles en regard.

3. Diagnostic histologique des cancers pulmonaires :

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

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

i. La fibroscopie bronchique :

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

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

Il est recommandé de réaliser trois à cinq biopsies accompagnées d'un brossage, d'un lavage et d'une aspiration pour obtenir une rentabilité estimée 80 % [21].

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

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

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

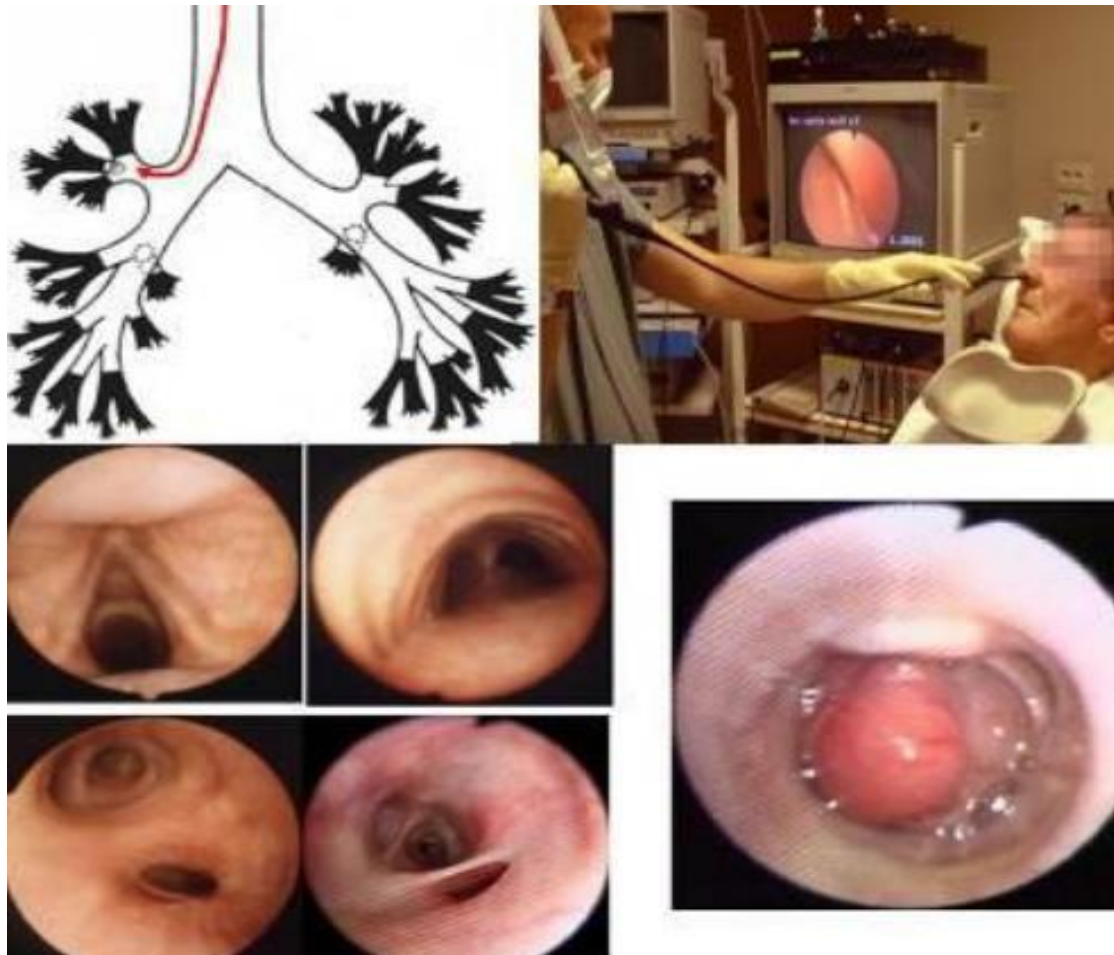


Figure 32 : La fibroscopie visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire.

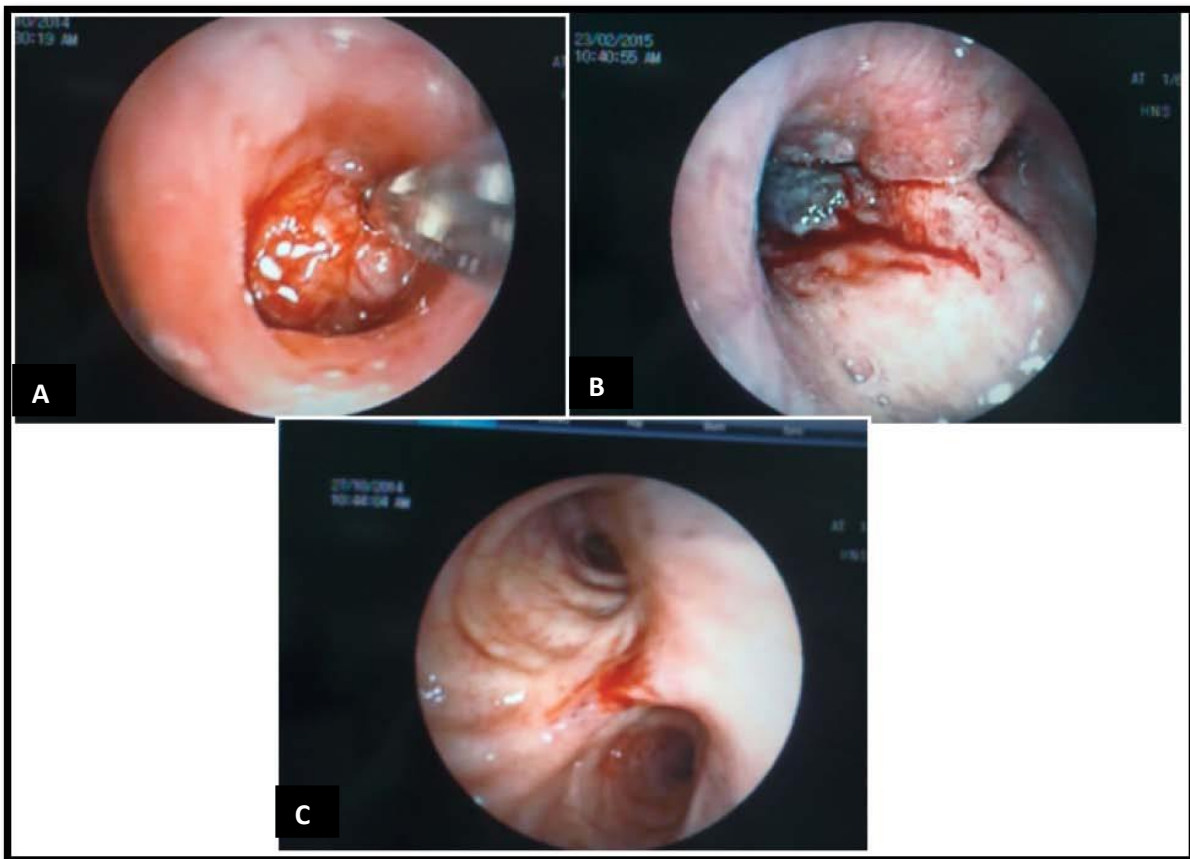


Figure 33 : Aspect endoscopique du cancer bronchique

A : Aspect de bourgeon tumoral obstruant l'orifice de la lobaire moyenne

B : Aspect de sténose tumorale et bourgeonnante de la lobaire supérieure droite

C : Aspect de carène épaissie et infiltrée

Elle est réalisée sous anesthésie locale ou sédation. Des biopsies bronchiques sont réalisées sur les anomalies observées (bourgeon tumoral, infiltration) et les éperons sus-jacents. Les biopsies doivent être multiples [23].

ii. Autre méthodes diagnostiques :**a. Ponction biopsie trans pariétale échoguidée ou scannoguidée [22] :**

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

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

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

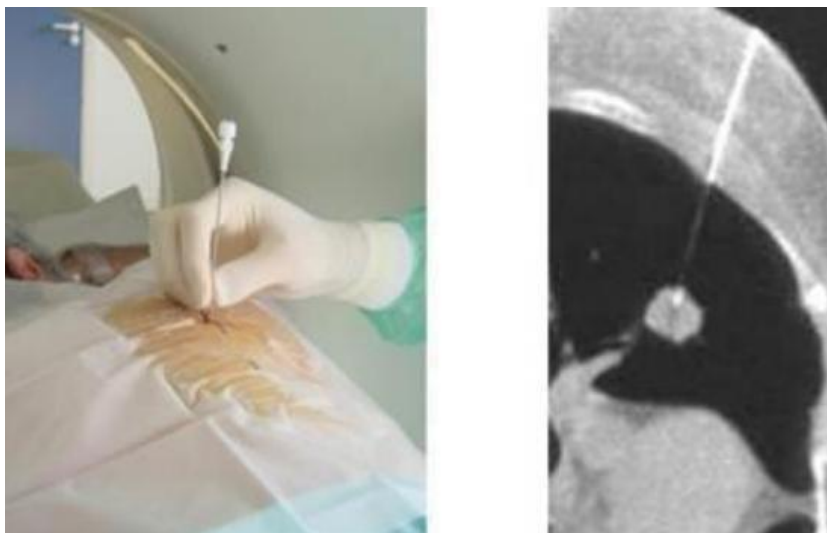


Figure 34 : ponction trans- pariétale d'une tumeur périphérique sous guidage TDM

[23].

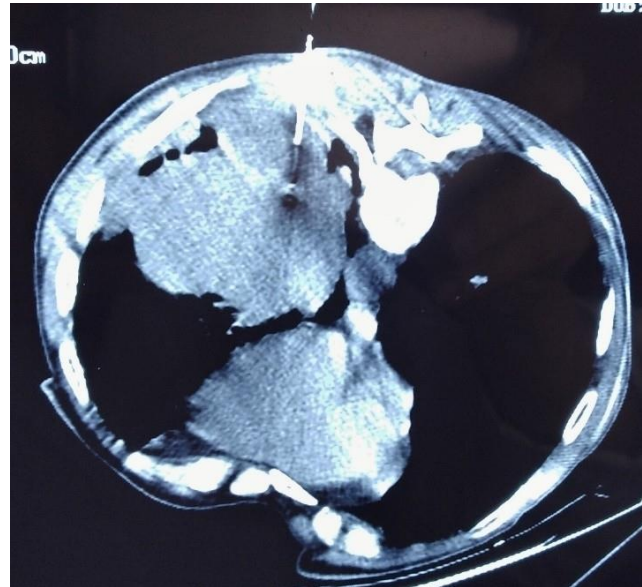


Figure 35 : Ponction biopsie trans-thoracique sous scanner d'une masse tumorale périphérique

b. Diagnostic d'un épanchement pleural :

✚ Thoracocentèse :

Tout patient suspect d'être porteur d'un néoplasie pulmonaire et qui présente un épanchement pleural doit être l'objet d'une ponction pleurale, ou thoracocentèse.

L'examen cytologique du liquide pleural est une méthode rapide et peu invasive pour différencier un épanchement pleural néoplasique (lié à un envahissement de la plèvre) d'un épanchement « paranéoplasique » (lié à d'autres facteurs comme une limitation du drainage lymphatique, une hypoprotéinémie...).

La thoracocentèse peut être guidée par échographie pleurale, ce qui permet d'augmenter le taux de succès de la ponction et de diminuer l'incidence des pneumothorax iatrogènes [24].

Dans la mesure où les métastases pleurales sont fréquentes sur la plèvre viscérale et sont souvent focales lorsqu'elles envahissent la plèvre pariétale, la cytologie du liquide pleural est un test diagnostique plus sensible que La biopsie à l'aiguille (Castelain, Abrams) [25].

✚ Biopsie pleurale à l'aiguille :

Le rendement diagnostique de cancer pulmonaire n'augmentait que de 7 % par rapport à celui de l'analyse du liquide pleural. La faible sensibilité dans le contexte des pathologies néoplasiques et les complications inhérentes à la technique ont largement contribué au passage au second plan de la biopsie à l'aiguille d'Abrams, laquelle est supplantée par les techniques vidéo-endoscopiques lorsqu'elles sont disponibles.

L'utilisation du scanner pour guider la biopsie pleurale permet de réaliser des prélèvements dans des lésions focales. Cette technique améliore le rendement de la biopsie pleurale à l'aiguille dans le diagnostic du cancer pulmonaire puisqu'elle montre une sensibilité de 84% [26]. Le taux de pneumothorax de la technique guidée est de 5%.

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

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

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

iii. Méthodes diagnostiques chirurgicales :

a. Médiastinoscopie et médiastinotomie antérieure :

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

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

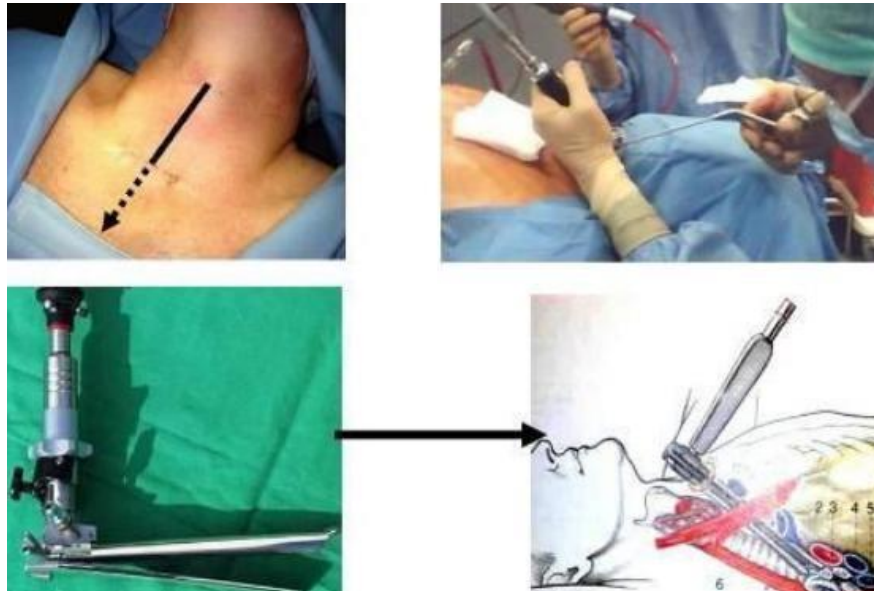


Figure 36 : La médiastinoscopie axiale [23].

b. Thoracoscopie :

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

c. Thoracotomie (ou thoracoscopie) exploratrice suivie de résection :

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

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

4. Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux (ACE, CYFRA, NSE...) ne sont ni sensibles ni spécifiques et n'ont donc aucune place dans le diagnostic de cancer bronchique [27].

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

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

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

F. Bilan d'extension :

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

La prise en charge thérapeutique dépendra alors de ce stade [28].

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

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

1. Cancer bronchique non à petites cellules :

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

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

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

L'évaluation du statut ganglionnaire est permise par le TEP (Tomographie par

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

En cas de ganglions 4, 7, 10 et 11 selon la classification de Mountain, ils peuvent être ponctionnés à l'aiguille à l'aveugle de Wang par TBNA (Trans Bronchial Needle Aspiration) au cours d'une fibroscopie (figure 10) [29].

L'écho endoscopie bronchique (ou EBUS-TBNA : Endo Bronchial Ultra Sonic Guide Trans Bronchial Needle Aspiration) est maintenant une technique de référence pour le staging ganglionnaire en cas d'adénopathies médiastinales et s'applique aux adénopathies médiastinales des groupes 2, 4, 7, 10, 11 et 12 selon la classification de Mountain [30]. En pratique, elle est aussi utilisée en cas de diagnostic difficile après échec d'une fibroscopie bronchique standard pour les lésions parenchymateuses de localisation centrale.

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

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

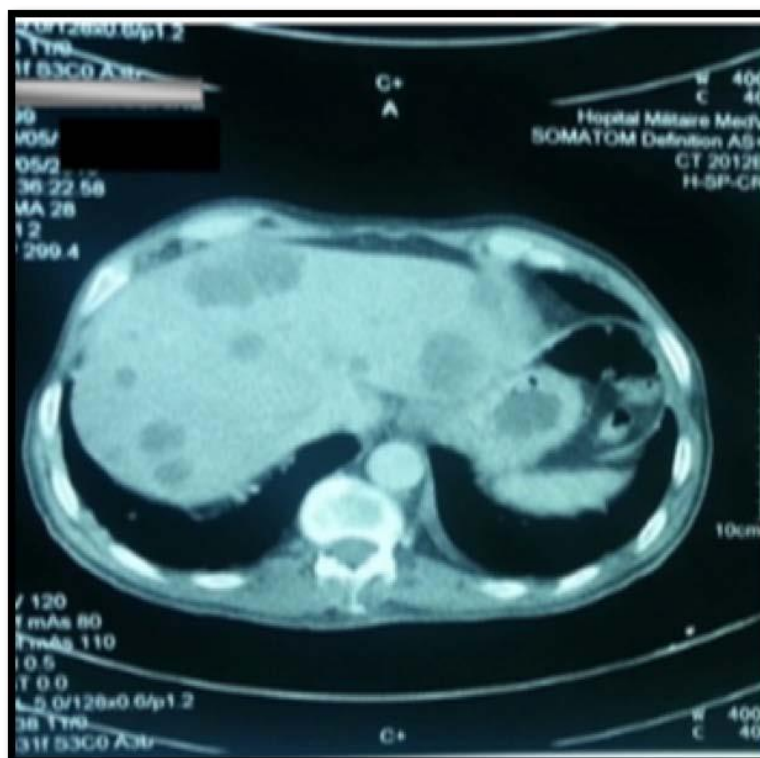


Figure 37 : TDM abdominale montrant des métastases hépatiques multiples.

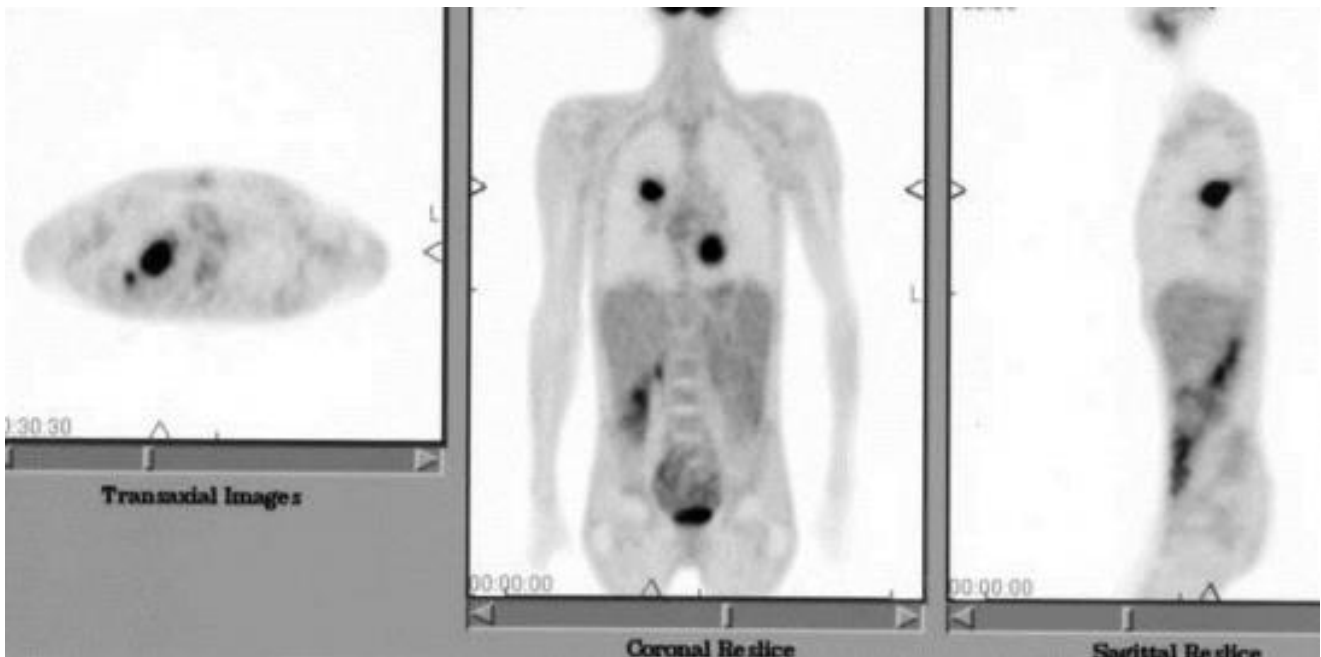


Figure 38 : La fixation du 18F-FDG est limitée à la tumeur, sans fixation ganglionnaire médiastinale ni fixation pathologique à distance (NB fixation colique ou vésicale non pathologique) [23].

ii. **En cas de tumeur étendue :**

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

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



Figure 39 : IRM cérébrale montrant un processus expansif frontal droit nécrosé au centre.

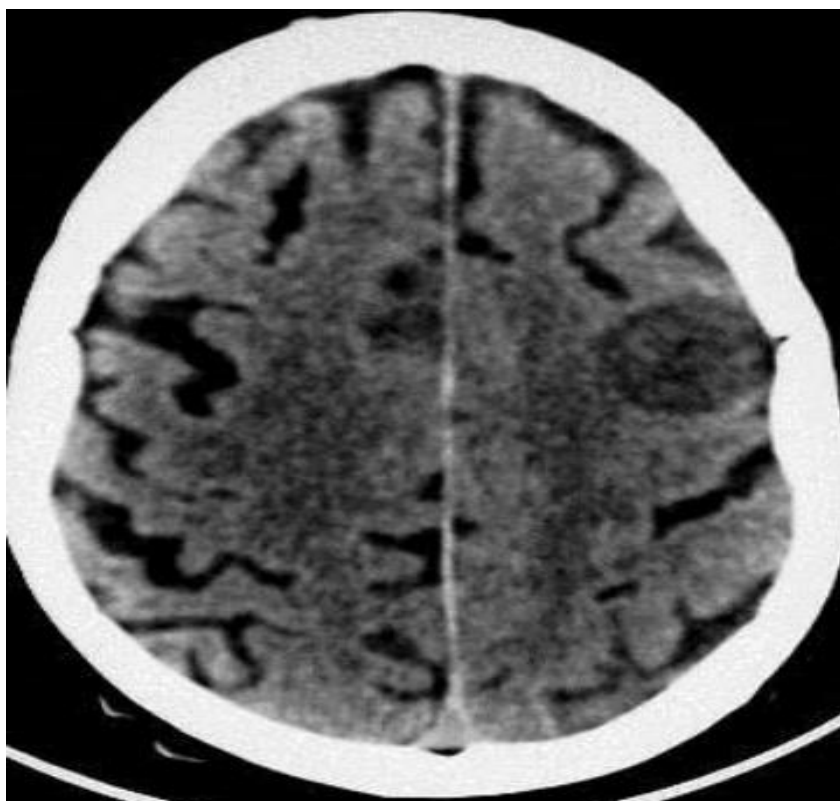


Figure 40 : mise en évidence d'une métastase cérébrale unique fronto- temporale gauche [23].

2. Cancer bronchique à petites cellules :

Le bilan comporte un scanner abdominal et cérébral injecté.

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

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

G. Classification :

1. Cancer bronchique non à petites cellules :

L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) publie depuis plus de 50 ans la classification TNM de tumeurs malignes qui est la référence internationale. La dernière classification TNM (9-ème édition) du CBNPC a été révisée en 2016 par l'IASLC (The International Association for the Study of Lung Cancer), l'UICC et l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et résulte d'une étude rétrospective (annexe 3 et 4) [31,32].

2. Cancer bronchique à petites cellules :

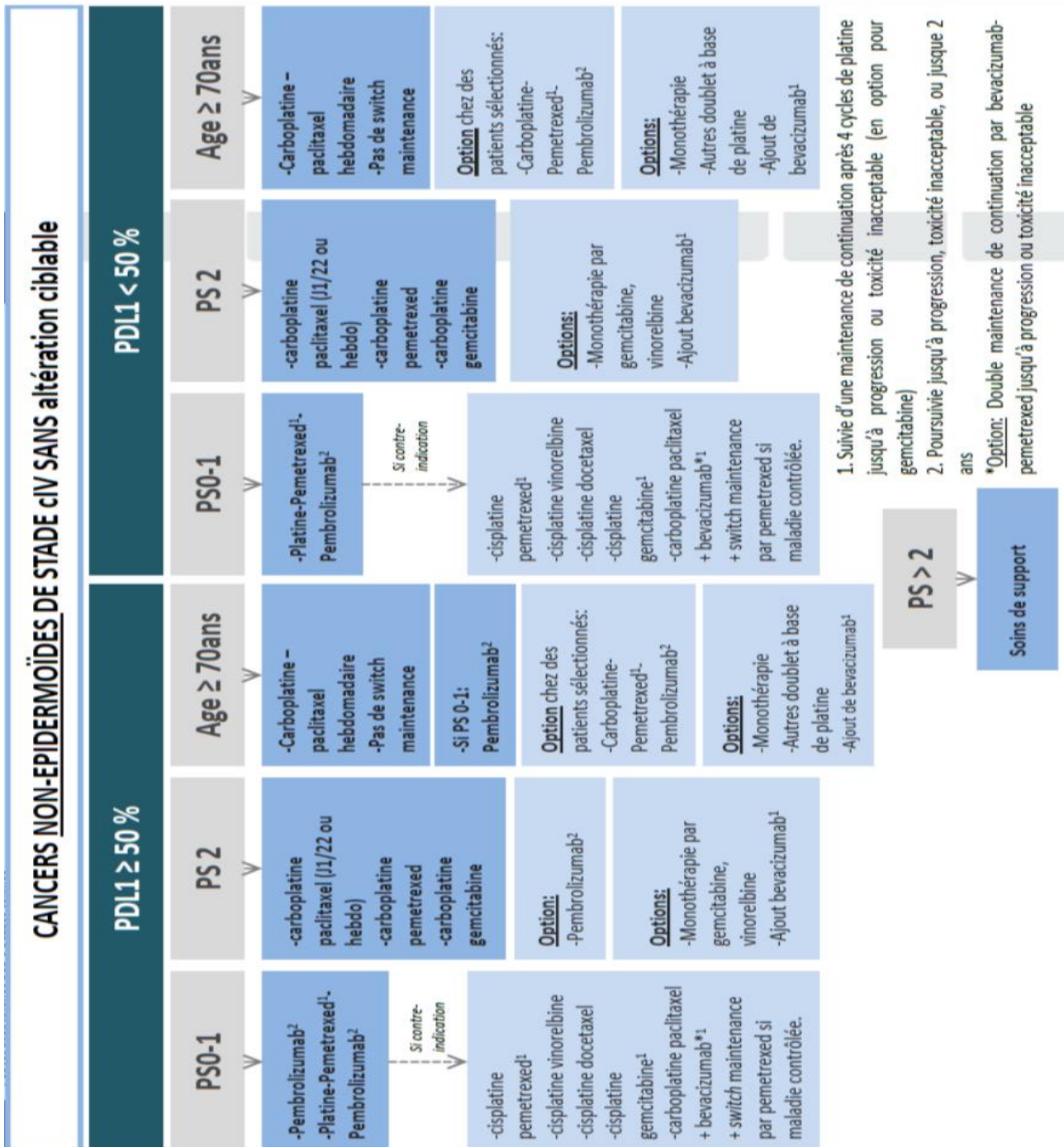
La dernière classification TNM s'applique à la fois aux CBNPC et CBPC mais historiquement les CBPC étaient classés en 2 stades :

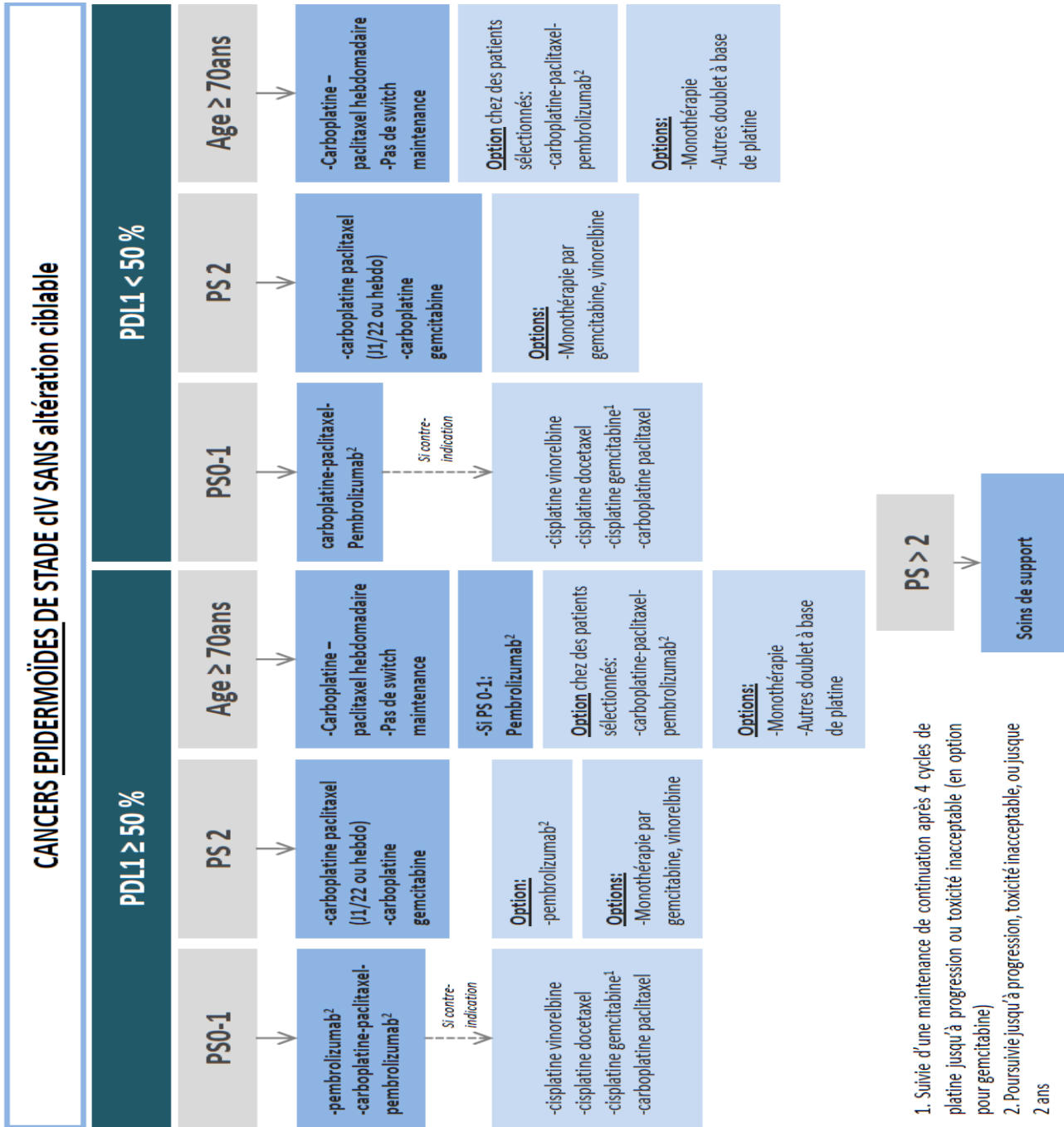
- Stade localisé : lorsque la tumeur est localisée à l'hémithorax, le médiastin et les ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux homo et controlatéraux et sus-claviculaires homolatéraux
- Stade disséminé : lorsque la tumeur est étendue au poumon controlatéral ou ganglions sus-claviculaires controlatéraux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

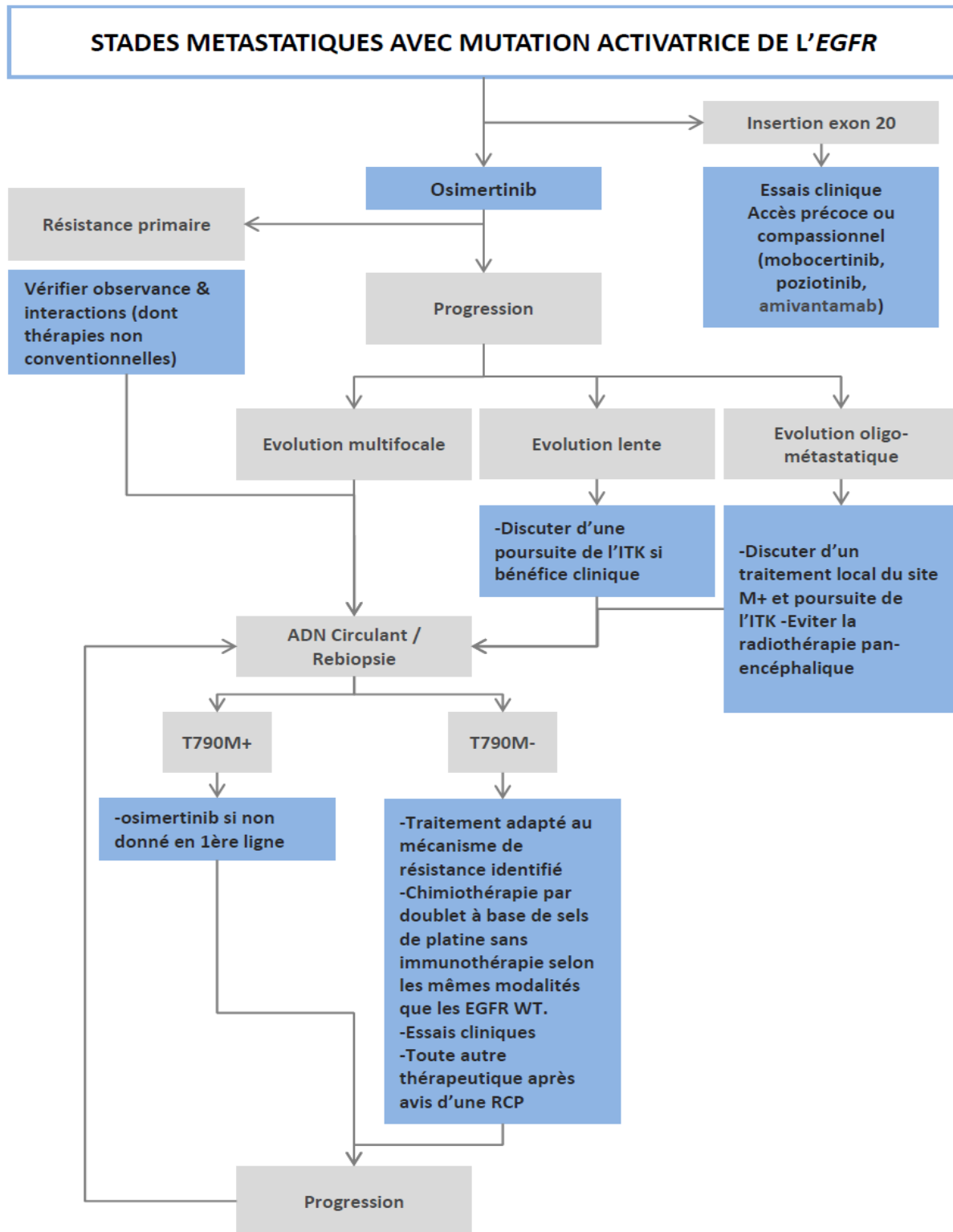
Cette classification en 2 stades est toujours utilisée car elle a une valeur pronostique et permet de déterminer les indications thérapeutiques.

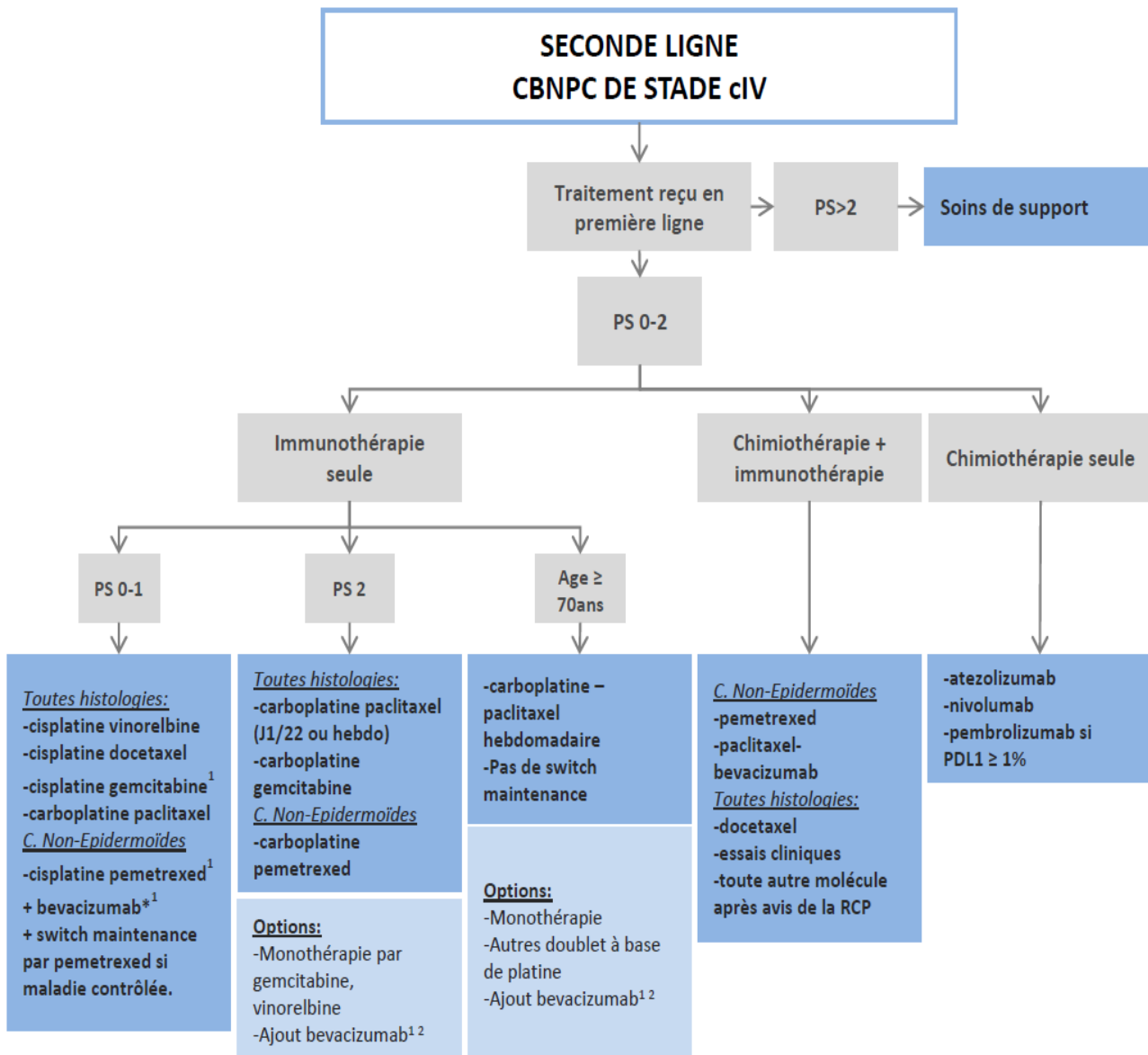
H. Stratégies Thérapeutiques [23] :

1. Cancer bronchique non à petites cellules métastatiques (Edition 2022 des référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique):





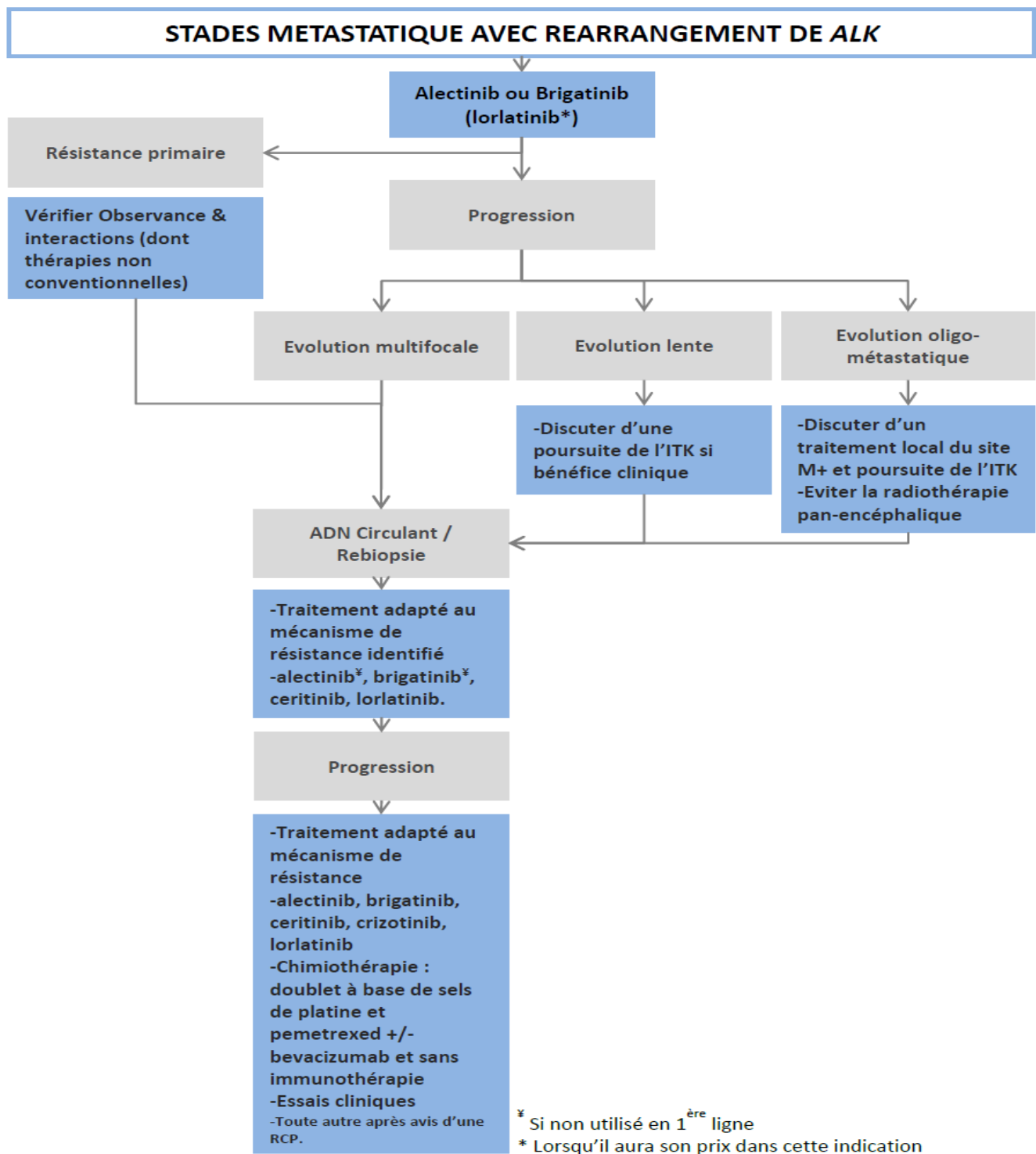




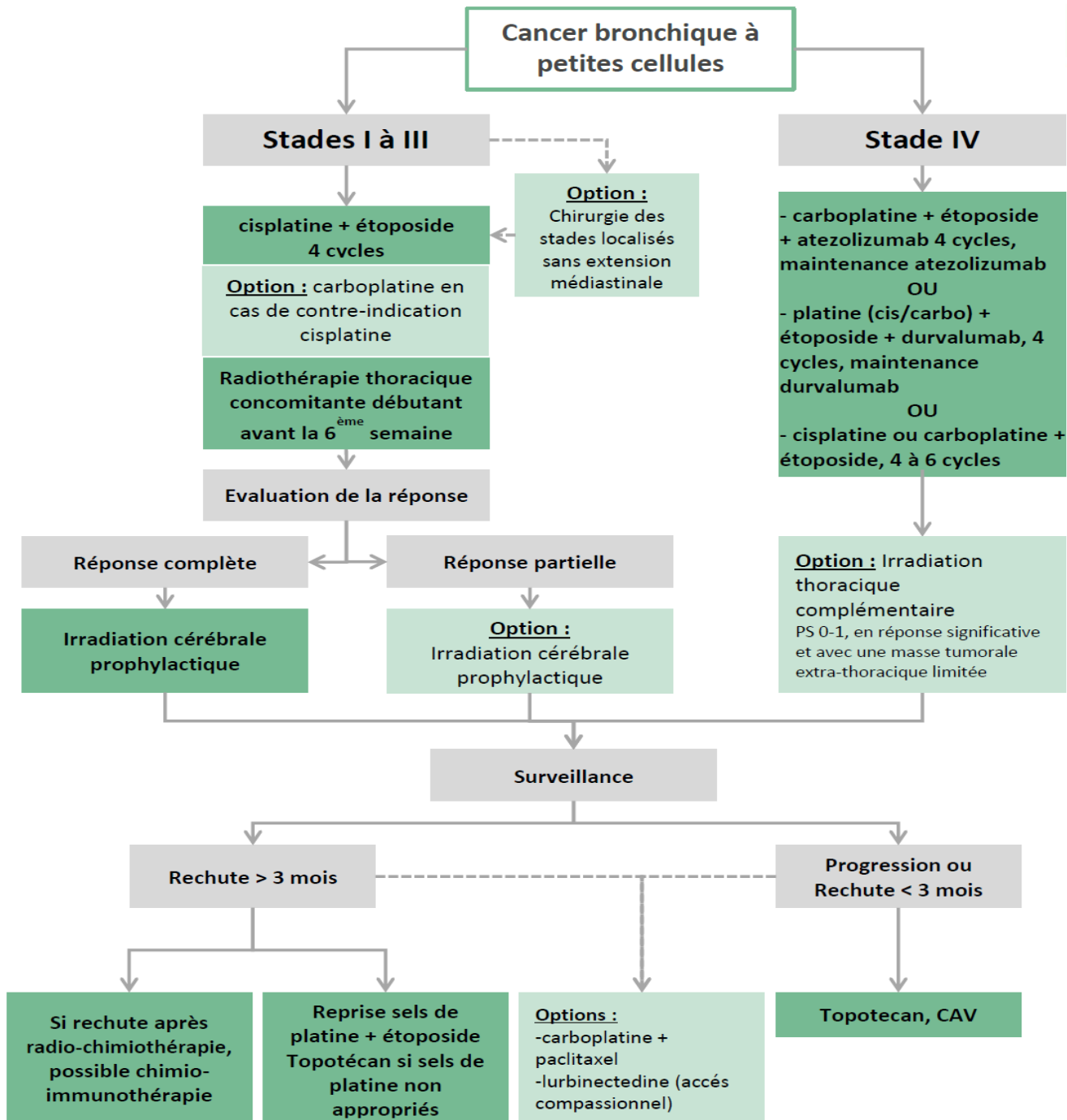
1. Suivie d'une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)

2. Uniquement dans les non-épidermoïdes

*Option: Double maintenance de continuation par bevacizumab-pemetrexed jusqu'à progression ou toxicité inacceptable



2. Cancer bronchique à petites cellules diffus (Edition 2022 des référentiels Auvergne-Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique):



II. Discussion des résultats :

A. Les Aspects épidémiologiques :

1. Fréquence :

Notre étude nous a permis de colliger en 6 ans dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, 40 cas de cancers bronchiques métastatiques chez des patients de 50 ans et moins ce qui représentaient 34% des cancers bronchiques pris en charge pendant la même période dans le même service.

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

Cette incidence ne reflète pas la totalité des cas enregistrés dans la région, mais souligne l'importance de la fréquence des cas diagnostiqués dans notre formation.

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

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

Série	Durée	Région	Effectif
Siegel et ses collègues [33]	13 ans	États-Unis	239 320
KBP-2000-CPHG [34]	1 an	France	5664
Vera-Llonch [35]	6 ans	États-Unis	219,440
FAICAL [36]	6 ans	Maroc	50
Guermazi [37]	10 ans	Tunisie	33
Notre étude	6 ans	Maroc	40

2. Age :

L'âge médian de diagnostic du CBP varie selon les pays, le niveau des soins et les habitudes tabagiques des populations.

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

Dans la série Skarin [38], Les âges variaient de 28 à 39 ans avec une médiane de 36 ans dans un effectif de 91 patients.

Kozielski, J [39] a montré que dans un effectif de 42 patients, l'âge moyen des patients était de 34 ans avec des extrêmes allant de 20 à 39 ans.

Quant à Liu, N [40], l'âge de 157 patients rapportés variait de 18 à 39 ans, avec un âge moyen de 35,5 ans (écart type de 3,8 ans).

Dans notre série, l'âge moyen est de 46 ans, avec des extrêmes allant de 35 à 50 ans dans un effectif de 40 patients.

Le tableau 8 démontre la répartition du CBP dans la littérature selon l'âge.

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

Série	Age moyen	Effectif	Extrême
Skarin [38]	36 ans	91	28 à 39
Kozielski [39]	34 ans	42	20 à 39
Liu,N [40]	35,5 ans	157	18 à 39
Notre étude	46 ans	40	35 à 50

3. Le sexe :

L'incidence des CB métastatiques chez la femme est en nette augmentation ; ceci est due probablement à l'augmentation du tabagisme féminin. [41]

Par ailleurs, d'autres particularités féminines sont mises en jeu, représentées par les variations hormonales, génétiques (une plus grande expression des récepteurs au gastrin releasing peptide) et moléculaires, l'exposition au radon, au tabagisme passif

et d'une sensibilité accrue aux cancérigènes du tabac. [42]

Dans la littérature, certains auteurs ont noté une incidence un peu élevée du cancer bronchique métastatique chez la femme comparée à l'homme comme c'est le cas de l'auteur SKARIN, A [38] et SHI, J. [43]

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

Le tableau élucide la répartition des cas selon le sexe dans différentes séries.

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

Série	Effectif	Homme	Femme
SKARIN, A [38]	91	47%	53%
SHI, J [43]	954	49.16 %	50.84 %
Kozielski [39]	42	54,7%	45,23%
Notre série	40	96%	4%

4. Facteurs de risques :

i. Tabagisme :

Le tabac fait partie de la structure culturelle et économique du pays depuis l'époque de Christophe Colomb.

Le service de santé publique des États-Unis a publié un rapport historique du Surgeon General sur le tabagisme et ses effets sur la santé, ainsi concluant les points principaux suivants [44] :

- Le tabagisme est associé à une augmentation de 70 % des taux de mortalité chez les hommes et à une augmentation moindre chez les femmes. [45]
- Le risque de cancer du poumon pour un fumeur moyen était environ 9 à 10 fois, tandis que pour les gros fumeurs, le risque est 20 fois plus élevé. [46]
- Le tabagisme était considéré comme le plus important des facteurs dans la causalité du cancer du poumon dans la population générale. [47]

Le risque dépend étroitement de l'âge de début du tabagisme (précocité), de sa durée, de la quantité fumée (exprimée en paquets-année), l'inhalation et le mode de tabagisme. [48]

Le tableau suivant montre la répartition des cas selon la consommation du tabac dans différentes séries

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

Séries	Tabagique +	Tabagique -	P / A
SKARIN [38]	80%	20%	25
Kozielski [39]	92%	8%	-
LIU [40]	66%	27%	-
SHI [43]	28.83 %	71.17 %	-
KBP-2000 CPHG [34]	88,8%	11,2 %	46,7
Notre série	70%	25%	26

ii. Facteurs professionnels :

Leur rôle est souvent sous-estimé.

L'amiante est l'agent causal dans plus de 90% des cas de CB d'origine professionnelle. [48]

Le risque induit par la seule exposition à l'amiante est de l'ordre de 10 avec un effet multiplicatif en cas d'intoxication tabagique associée (risque de l'ordre de 100).

Cependant, il existe d'autres expositions professionnelles qui ont été spécifiquement associées au risque de CBP : la silice, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'arsenic et le nickel. [48]

Le risque attribuable à l'ensemble des expositions professionnelles pour le CBP a été estimé à 9,2 % aux États Unis et 25 % en Europe, en population générale, toutes expositions professionnelles confondues. [36]

Aucun facteur professionnel n'a été recensé dans notre série.

iii. Pathologies respiratoires :

Plusieurs affections respiratoires ont été associées à un excès de risque de CB :

Des études plus récentes portant sur de grandes cohortes ont montré que la BPCO est significativement associée à un risque accru de cancer du poumon, en particulier chez les hommes. [49,50]

La fibrose interstitielle a également été associée à une augmentation du risque de cancer du poumon.

Hubbard et ses collègues ont évalué 890 patients atteints d'alvéolite fibrosante cryptogénique (fibrose pulmonaire idiopathique) et 5884 patients atteints de cancer du poumon et 5884 sujets témoins. Le résultat rapporté par ses auteurs était que l'incidence du cancer du poumon chez les patients atteints de fibrose était nettement plus élevée comparé à ceux sains de la maladie. [51]

B. Les aspects cliniques :

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

Tout signe fonctionnel ou clinique persistant plus de 15 jours chez un fumeur ou ex-fumeur, sans explication patente, doit faire suspecter un cancer bronchique. [52]

En effet les symptômes révélateurs ne sont pas spécifiques, et ne sont présents que dans 60% des cas.

Le CB sera suspecté devant une symptomatologie thoracique, générale ou extra-thoracique liée à l'atteinte métastatique, ou devant un syndrome paranéoplasique. [53]

1. **Signes respiratoires** : [53]

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

- **La toux** : classiquement sèche et quinteuse, rebelle au traitement, de survenue récente ou sa modification récente chez un bronchitique chronique. C'est un symptôme souvent négligé chez un fumeur dont la toux est habituelle.
- **La dyspnée** : rarement révélatrice, témoignant d'une obstruction d'un gros tronc, elle peut s'associer à un « wheezing », plus rarement à un sifflement localisé.
- **La douleur thoracique** : de siège variable mais fixe et tenace, résistantes aux traitements antalgiques habituels.
- **Hémoptysie** : observée dans moins de 10% des cas. Même minime, elle a une valeur d'alarme parce qu'elle inquiète le malade et l'amène à consulter.
- Tableau d'infection respiratoire basse (pneumonie ou bronchite) régressant mal sous antibiotiques, ou récidivant dans le même territoire : doit alerter
+++

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

Série	Les signes respiratoires			
	Toux	Douleurs Thoraciques	Dyspnée	Hémoptysie
Skarin [38]	58%	45%	44%	14%
Kozielski, J [39]	58,13%	38%	33%	21%
Guermazi [37]	51,51%	66,68%	15%	30,43%
Notre Série	50%	70%	40%	35%

Kuo et al. n'ont pas trouvé de différences dans les symptômes cliniques entre les groupes plus jeunes et les patients plus âgés [54]. Cependant, Bourke et al. ont observé que la douleur, la fièvre et les symptômes neurologiques étaient plus fréquents chez les jeunes patients [55].

La douleur thoracique était le premier motif de consultation dans notre série (70%), ce qui confirme qu'au moment de la première consultation chez la plupart des patients, la maladie n'est plus à ses débuts.

2. Signes en rapport avec l'extension métastatique :

Les métastases sont retrouvées d'emblée chez tous les patients de notre étude.

Les localisations les plus fréquentes par ordre sont : l'os (38%), le foie (32%), les poumons (24%), la plèvre (24%), les surrénales (16%), l'encéphale (10%) et la peau (6%).

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

Les métastases cérébrales se manifestent de façon aiguë par des convulsions partielles ou généralisées, une hypertension intracrânienne, d'autres symptômes plus

progressifs peuvent en être les signes révélateurs tels que les céphalées, les nausées ou vomissements, les signes neurologiques focaux, les troubles cognitifs ou encore l'altération des fonctions supérieures, dans 10 % des cas, elles sont totalement asymptomatiques.[56]

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

Série	Types de métastases				
	Osseuses	Surrénales	Cérébrales	Hépatiques	Pleurales
Moutafi , M [57]	6.9%	3,4%	11,1%	11,3%	5,5%
Riihimaki [58]	16%	6%	12%	7%	-
Notre série	38%	16%	10%	32%	24%

Dans d'autres études de la littérature, certains auteurs décrivent les différents sites métastatiques du cancer du poumon comme suit :

R. Bouchentouf [59] souligne aussi dans son étude la prédominance des métastases surrénales, devant la localisation hépatique et ganglionnaire extra-thoracique et pleurales alors que les métastases cérébrales occupaient la 4eme place.

Selon la série Alaoui Y. [60], les métastases cérébrales étaient les plus fréquentes, suivies par les métastases ganglionnaires, hépatiques et pulmonaires controlatérales.

Alors que A. Abid [61] place les métastases cérébrales en premier lieu, suivies par les métastases osseuses, et enfin hépatiques et surrénales.

3. Indice de performance :

L'état fonctionnel du patient est le plus souvent dégradé par plusieurs facteurs ; celui-ci est corrélé à la sévérité des symptômes, à l'état physique antérieur et à l'âge. [62]

Cependant, différents auteurs ont rapporté un pourcentage de cet indice de performance proche de celui retrouvé dans notre étude pour les statuts (PS 0-1 et PS 2).

Tandis que dans notre série nous avons rapporté un pourcentage élevé en ce qui concerne les données manquantes (soit 25%).

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

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

Performance statuts au diagnostic	Séries			
	KBP-2000-CPHG [34]	Kuo et al [54]	Guermazi [37]	Notre série
PS 0 – 1	38%	70%	36%	30%
PS 2	26%	17%	33%	37,5%
PS 3 – 4	36%	7,5%	31%	7,5%
Données manquantes	0%	4%	0%	25%

C. Les aspects paracliniques :

1. Radiographie Thoracique standard :

C'est l'examen d'imagerie initial, devant tout signe d'appel chez un fumeur de 40 ans et plus. Elle peut montrer plusieurs lésions évidentes : [63]

- ✓ Opacité arrondie intra-parenchymateuse à contours souvent irréguliers, spéculés
- ✓ Opacité hilaire ou hilo-médiastinale
- ✓ Elargissement du médiastin traduisant la présence d'adénopathies médiastinales
- ✓ Opacités systématisées rétractiles (atélectasies) traduisant un trouble de ventilation
- ✓ Pleurésie
- ✓ Lyse costale
- ✓ Surélévation de la coupole diaphragmatique traduisant une paralysie phrénique ou un trouble de la ventilation

Cependant, la normalité de la radiographie thoracique n'exclut pas le diagnostic. Mais justifie la poursuite des explorations en cas de suspicion de malignité. [1]

Lors d'une étude récente de Kozielski, J, Tous les patients ont subi une radiographie du thorax, 86% d'entre eux ont réalisé une tomographie de la poitrine.

Le résultat observé est comme suit : les opacités parenchymateuses était l'image radiologique dominante avec un pourcentage de 33 %. [39]

Les différents aspects radiologiques que nous avons rapportés sont présents à des proportions comparables à celles rapportées dans la littérature, ils sont dominés essentiellement par les opacités parenchymateuses dans 27,5% des cas. En effet, elles constituent aussi l'aspect le plus fréquent chez Alaoui Y. [60] où elles représentent 40%

alors qu'elles se placent en seconde position dans la série de H. El

Ouazzani [64] avec 13% des cas. Nous n'avons pas trouvé d'aspect radiologique normal.

Le tableau montre les différents aspects de la radiographie standard dans les diverses séries de la littérature.

Tableau 14 : les différents aspects de la radiographie standard dans les diverses séries de la littérature

Auteurs	Opacité parenchymateuse	Opacité médiastinopulmonaire	Atélectasie	Pleurésie	Lyse costale
Kozielski [39]	21%	21%	19%	21%	-
Alaoui Y [60]	40%	31,6%	12,8%	10%	1,4%
H. El Ouazzani [64]	13%	55%	-	8,7%	-
Notre série	27,5%	20%	7,5%	15%	10%

2. Tomodensitométrie thoracique :

C'est un outil de base pour le diagnostic (et la stadification TNM).

La TDM confirme la nature parenchymateuse de l'opacité, précise ses dimensions, ses caractéristiques, ses rapports avec les différents organes du thorax (paroi, vaisseaux, cœur, plèvre...) [63]

Elle donne des précisions sur l'extension ganglionnaire (statut N) et cherche des métastases pulmonaires, pleurales, hépatiques et surrénaliennes [63]

Celle-ci doit idéalement être réalisée avant l'endoscopie bronchique (il en augmente le rendement en permettant une orientation topographique des prélèvements). Cependant, ses limites en matière de nodules médiastinaux exigent parfois une preuve histologique. [1]

La TDM thoracique a été pratiquée chez 97,5 % des cas dans notre série ; ce résultat est proche à celui réalisé dans l'étude de R. Bouchentouf. [59]

3. TEP : [65]

La fréquence et la diversité des sites métastatiques dans le cadre du cancer bronchique imposent la réalisation de plusieurs examens. Grâce à l'utilisation de caméras corps entier, la TEP permet en un examen de faire une véritable cartographie tumorale.

Les séries de la littérature rapportent la découverte de 10 à 29% des patients explorés par la TEP de lésions métastatiques méconnues par un bilan en imagerie traditionnelle.

Toutefois, près de 50% des hyperfixations extra thoraciques isolées (uniques) révélées par la TEP dans le cadre du bilan d'extension des cancers bronchiques sont de faux positifs.

La pratique d'une TEP permet de ne pas réaliser de scintigraphie osseuse, le risque étant de méconnaître des métastases osseuses distales.

L'exploration du cerveau en revanche nécessite une exploration spécifique en raison de la fixation physiologique du glucose dans cet organe. L'IRM cérébrale reste la référence.

Dans notre série, la TEP a été réalisée chez 3 patients dans le cadre du bilan d'extension du cancer pulmonaire métastatique.

D. Aspects histologiques :

1. Moyens diagnostiques :

Le diagnostic de certitude du CBP impose une preuve histologique. Celle-ci pourra être obtenue par divers moyens complémentaires, dont la sélection sera faite au mieux de manière multidisciplinaire [66]

Il n'y a pas de lésion endoscopique spécifique de cancer : la confirmation histologique est indispensable et obligatoire ; La sensibilité de l'endoscopie bronchique pour le diagnostic de cancer bronchique dépend de la localisation tumorale. [67]

Une bronchoscopie a été réalisée lors d'une étude de Kozielski chez 39 patients (93 %).

La présence de changements hypertrophiques a été trouvée chez 20 patients soit (48 %), des modifications intra-pariétales chez 10 soit (24 %), et aucune modification pathologique chez 9 soit (21 %). [68, 39]

Tandis que dans notre étude la fibroscopie bronchique a été réalisée chez 30 de nos patients soit (75%).

Si l'aspect endoscopique est normal ou lorsque les prélèvements per-endoscopiques sont négatifs, il faut recourir à d'autres moyens pour obtenir la certitude anatomopathologique, indispensable avant toute décision du traitement telle que la ponction biopsie [59] qui a été réalisée chez 23 de nos patients.

Nos résultats comparés à ceux publiés dans la littérature sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 15 : comparaison des moyens diagnostiques dans les différentes séries

Série	Région	Les moyens diagnostiques				
		BB	BTP	BP	MD	BM
Ebongue [69]	Maroc	42%	24%	4%	–	9%
KBP-2000-CPHG [34]	France	68,2%	14,5%	3%	1,8%	11,6%
Guermazi [37]	Tunisie	69%	15%	9%	–	6%
IFCT [70]	France	95%	21%	–	–	4%
Notre série	Maroc	75%	30%	7,5%	2,5%	19%

Le recours aux biopsies transpariétales de certaines lésions pulmonaires est fréquent quand elles restent de nature indéterminée et inaccessible à une biopsie par voie endoscopique. Le guidage se fait par tomodensitométrie et rarement par échographie.[71]

La biopsie pleurale a été réalisée devant tout épanchement pleural chez un patient suspect de CBP. Sa sensibilité globale est de l'ordre de 63 % [72]. La biopsie pleurale se fait soit « à l'aveugle » sous anesthésie locale à l'aiguille, mais la méthode diagnostique « de référence » des épanchements pleuraux néoplasiques est la réalisation de biopsies sous thoracoscopie, avec une sensibilité > 95 %. [73]

2. Types histologiques :

Actuellement et dans notre contexte, la fréquence des différents types histologiques s'est récemment modifiée : le cancer épidermoïde, autrefois le plus fréquent est maintenant devenu moins fréquent que les adénocarcinomes, il présente actuellement 25 à 30% des cancers pulmonaires versus 35 à 40% d'adénocarcinome.

Cette modification est probablement secondaire à une modification des habitudes des fumeurs et de la composition des cigarettes [73, 74]

Les patients plus jeunes diffèrent des patients plus âgés en termes d'histologie, de susceptibilité génétique et de répartition par sexe [75, 76]. Par ailleurs, sur le plan histologique, les jeunes ont tendance à avoir une incidence plus élevée d'adénocarcinome [75, 76, 77, 78].

Ces données concordent parfaitement avec nos résultats puisque l'adénocarcinome représente le premier type histologique dans notre série, avec 50,5% de l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires métastatiques, ainsi que dans la série de Kozielski, J. 21% et la série de Moutafi, M 70,5 %. Alors qu'ils occupent le 2ème rang selon LIU, W 17,6 %

Plusieurs études réalisées sur une population sélectionnée ont suggéré que certains sous-types histologiques ont une grande affinité métastatique à certains organes cibles [79, 80, 81].

Par exemple les carcinomes à petites cellules ont été associé à un potentiel métastatique accru vers le foie et le cerveau [82, 83]. Tandis que les adénocarcinomes, leur site métastatique de préférence était au niveau de l'os dont plusieurs données hospitalières ont constaté que l'adénocarcinome représentait 70 % dans un groupe de patients atteints de cancer du poumon et présentant des métastases osseuses [58, 84].

Tableau 16 : Répartition histologique des cancers dans les différentes séries

Séries	Les types histologiques			
	ADK	CE	CGC	CPC
Kozielski, J [39]	21%	0%	2%	-
Moutafi, M [57]	70,5%	12,6%	1,9%	-
LIU, W [40]	17,6%	10,1%	18,1%	-
Riihimäki, M. [58]	49%	15%	16%	15%
Notre série	50,5%	10%	3%	22,5%

Le carcinome épidermoïde occupe la 2ème place des cancers broncho-pulmonaires dans notre série, ils représentent 24% des cas, ainsi que dans la série de Moutafi avec un pourcentage de 12,6 et celui de Riihimaki avec un pourcentage de 15%.

Le même constat est rapporté par les études internationales. Ainsi selon les données de SEER et étude française KBP-2010-CPHG [34], l'adénocarcinome est actuellement le type histologique le plus fréquent aux Etats-Unis [85] et France [86] avec une fréquence de 45% et 46,2% respectivement.

Cela confirme l'évolution histologique du cancer du poumon. Plusieurs explications sont évoquées : le changement de composition des cigarettes [87], l'ajout de filtres entraînant une inhalation plus profonde de la fumée au niveau des bronches périphériques [88], mais aussi l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques spécifiques (TTF1, P63, CK 5--6) par les anatomopathologistes augmentant le nombre d'adénocarcinomes diagnostiqués [89, 90]. Il sera, à cet égard, intéressant de suivre l'impact de la cigarette électronique sur l'évolution des histologies à l'avenir.

E. Aspects thérapeutiques :

1. Stratégie :

La stratégie thérapeutique des cancers doit reposer sur l'usage de référentiels et faire l'objet d'une discussion au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, pour déboucher sur la présentation au patient de son programme personnalisé de soins adapté au mieux à sa situation.

L'évolution actuelle du traitement des CBNPC se fait vers une meilleure personnalisation des traitements avec le développement de traitements ciblés sur des marqueurs, en particulier sur des marqueurs moléculaires. [91]

Plus récemment, l'immunothérapie anti-cancéreuse a enfin fait son entrée dans l'arsenal thérapeutique du cancer du poumon après la multiplication de résultats positifs d'essais évaluant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, avec un intérêt tout particulier pour les molécules récemment approuvées ciblant l'axe Pd1 – Pd-L1. [92]

Cette stratégie est variable selon le stade de la maladie et fait intervenir la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

Cependant, L'âge n'est pas le critère essentiel de l'approche décisionnelle quelle que soit la modalité thérapeutique. C'est pour cela il faut disposer d'outils d'évaluation reproductibles et maniables pour apprécier le retentissement de l'âge et des comorbidités et optimiser la prise en charge globale. [93 ,94]

2. Modalités thérapeutiques :

Tableau 17 : les modalités thérapeutiques utilisées dans les différentes séries

Série	Modalités thérapeutiques		
	Chimiothérapie	Thérapie ciblée	TRT symptomatique
KBP-2000-CPHG [34]	46,6%	-	16,9%
IFCT [70]	67%	-	16%
Ebongue [69]	75%	-	25%
Shi [43]	66,25%	8,49%	-
Guermazi [37]	60%	-	36%
Notre série	70%	-	30%

La majorité des patients au stade métastatique conformément aux recommandations des sociétés savantes (INCa, ASCO et ESMO) ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie exclusive.

Dans nos résultats, 28 patients ont reçu un traitement par chimiothérapie soit 70%. Des résultats comparables ont été rapportés par les autres séries.

Tandis que la thérapie ciblée a constitué la nouvelle thérapeutique la plus rationnelle qui s'attaque au mécanisme intime du cancer du poumon. Ceci a donc révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients. [95]

3. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

1. En l'absence d'altération ciblable (EGFR, ALK...) :

a. Traitement de première ligne :

En cas de CBNPC métastatique et PS 0 ou 1 :

CBNPC non-épidermoïdes :

- Quelle que soit l'expression de PDL1: Le pembrolizumab en association avec la combinaison pemetrexed et sels de platine est indiqué en 1^{ère} ligne 36 suivi d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab.
- Si PDL1 $\geq 50\%$: L'utilisation du pembrolizumab, en monothérapie, est recommandée suite aux résultats des essais KEYNOTE-024 et 042 [96,97].
- En cas de contre-indication à l'immunothérapie : Une chimiothérapie est indiquée. Aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré une supériorité par rapport à un autre [98,99]. L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivie en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré pour les carcinomes non épidermoïdes un bénéfice en termes de survie globale et des survies sans progression.

CBNPC épidermoïdes :

- Quelle que soit l'expression de PDL1: Le pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel , est indiqué dans le traitement de première ligne [100]. Cette association est le standard thérapeutique dans cette indication.
- Si PDL1 $\geq 50\%$: L'utilisation du pembrolizumab, en monothérapie, est recommandée suite aux résultats des essais KEYNOTE-024 et 042 [96,97]
- En cas de contre-indication au pembrolizumab : Une bithérapie associant un sel de platine avec une molécule de 3^{ème} génération est plus efficace qu'une monothérapie, et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie [101].

✚ En cas de CBNPC métastatique et PS 2 :

Pour les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) avec $PDL1 \geq 50\%$: -la décision d'un traitement par pembrolizumab en monothérapie (hors contre-indication) dès la 1ère ligne est une option à discuter en RCP.

La chimiothérapie dans cette indication reste le standard en l'état actuel des connaissances.

b. Traitement de seconde ligne et ligne ultérieure :

Il est recommandé de proposer ce traitement chez les patients éligibles, qu'ils aient répondu ou non à une première ligne métastatique, qu'ils aient eu ou non un traitement de maintenance, dont la nature du traitement dépendra des molécules utilisées auparavant, du PS et de l'histologie.

Dans cette phase, il n'y pas de limite dans le nombre de cycles de chimiothérapie et la durée du traitement est à évaluer de façon individuelle.

- Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1ère ligne : Il est recommandé d'utiliser les protocoles de chimiothérapie à base de sels de platine, comme la 1ère ligne si l'état général le permet.
- Patients ayant reçu une immunothérapie en association à la chimiothérapie en 1ère ligne : Le traitement recommandé repose sur une chimiothérapie en monothérapie. Quelle que soit l'histologie, le docetaxel est un traitement recommandé. Tandis que pour les carcinomes non épidermoïdes, le pemetrexed est fortement recommandé s'il n'est pas utilisé auparavant
- Patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie en 1ère ligne sans association à une immunothérapie : En l'absence de contre-indication à l'immunothérapie, le traitement de référence est l'utilisation d'une

immunothérapie, par atezolizumab (tout PDL1), ou nivolumab (tout PDL1), ou pembrolizumab (PDL1 \geq 1%)[102] [103] [104].

Dans notre série, 32,5% des patients atteints d'un CBNPC métastatique ont reçu une chimiothérapie à base d'un doublet de platine dans la majorité des cas alors que seulement 3 patients (7,5%) ont reçu une monothérapie à base de carboplatine. Ce doublet était à base cisplatine ou de carboplatine associé à une drogue de 3^e génération. Le pemetrexed et le bévacizumab étaient associées dans le sous type non épidermoïde.

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

Il est recommandé de proposer un traitement de **1^{ère} ligne** par osimertinib quel que soit le statut PDL1.

L'essai FLAURA, comparant l'osimertinib (ITK de 3^{ème} génération) à un traitement par ITK de 1^{ère} génération (erlotinib ou gefitinib) en 1^{ère} ligne a montré une amélioration significative de la survie sans progression [105] et de la survie globale. [106]

En **deuxième ligne** chez un patient traité initialement par ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, ou sous osimertinib ; une chimiothérapie à base de sels de platine (mais sans immunothérapie), et en l'absence de contre-indication, doit être utilisée quel que soit le statut PDL1 et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.

Dans notre série, la mutation de l'EGFR a été recherchée seulement chez 4 patients qui n'avaient pas de mutation activatrice.

3. En présence d'une mutation d'ALK :

Le traitement de **1^{ère} ligne** est l'alectinib ou le brigatinib. Ces molécules doivent être considérés comme le standard thérapeutique en première ligne des CBNPC avancés

avec réarrangement ALK. [107]

Le traitement de **seconde ligne** repose sur un autre ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression, ou un autre ITK non utilisé au préalable.

Le traitement de **3ème ligne** et plus repose sur un ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression, l'utilisation séquentielle des différents ITK disponibles, et/ou inclusion dans des essais thérapeutiques ou une chimiothérapie (doublet platine et pemetrexed +/- bevacizumab).[108] Ainsi l'association à l'immunothérapie n'est pas recommandée.

4. Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :

Le traitement des CBPC diffus repose essentiellement sur la chimiothérapie et l'immunothérapie.

La chimiothérapie de première ligne consiste à administrer selon les essais de IMPower-133 et CASPIAN (Carboplatine-Etoposide +/- Atezolizumab), (platine-Etoposide +/- durvalumab) respectivement. Celle-ci a démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans progression s'il est associé à une immunothérapie dans les cancers à petites cellules étendus [109,110].

La Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure est administrée chez les patients qui rechutent après une réponse initiale. Celle-ci dépend de l'état du patient, de la réponse à la première ligne et de ses comorbidités [111-112]. La lurbinectéline 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 [113].

Les patients concernés par ce type de chimiothérapie :

- ✚ Les patients « hautement sensibles (rechute après 6mois)» et «sensibles(rechute entre 3et 6mois)» : Reprise du schéma cisplatine ou carboplatine et étoposide. Cependant si 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 patients « résistants (rechute avant 3mois) » : Il n'y a pas de traitement standard. Les options possibles sont le topotécan ou le CAV.
- ✚ Les patients « réfractaires » : En l'absence de traitement standard, la thérapeutique devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Dans notre série, 5 patients (12,5%) ont reçu un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) associé à l'étoposide.

4. Les soins de support :

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

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

F. Survie :

Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic du cancer bronchique reste effroyable avec une survie globale de l'ordre de 15% à 5ans tous stades confondus.

Une analyse a été utilisée pour déterminer la survie globale dans les différents sous-groupes en fonction des variables au moment du diagnostic (l'âge, le sexe, la race, la localisation de la tumeur, la taille de la tumeur, l'histologie ...)

Celle-ci objective que la survie médiane après le diagnostic est d'environ 3,0 mois.

Cette période est plus courte que celle observée dans la plupart des études précédentes, qui ont rapporté des durées de survie médianes allant de 6 à 15 mois [114,115,116]. Cependant, Delea et al. ont rapporté un résultat similaire [117].

Pour les CBPC, la survie est brève (3 à 6 mois) sans traitement, tandis qu'en présence du traitement, la médiane de vie est autour de 10-12 mois avec une amélioration nette de la qualité de vie.

D'autres études rétrospectives ont documenté des taux de survie globale inférieurs chez les jeunes patients par rapport aux patients plus âgés atteints de carcinome pulmonaire métastatique [118,119], tandis que d'autres ont rapporté des taux de survie globale similaires chez les jeunes patients et les patients plus âgés. [120,121]

Le taux de survie à 1 an est plus faible chez les patients atteints d'un cancer du poumon à un stade avancé [122].

Ceci s'explique d'une part par la fragilité des patients (comorbidités sévères fréquentes respiratoires, cardiovasculaires ect), souvent associée au tabagisme, d'autres part par un diagnostic le plus souvent à un stade localement avancé ou métastatique de la maladie ne permettant pas d'envisager un traitement radical. [123]

La médiane de survie dans notre étude pour tous groupes confondus était de 10,9 mois. Elle est globalement similaire à celle rapportée par les données de la littérature.

Tableau 18 : Résultats de la survie médiane de survie des autres séries

Séries	Médiane de survie
Liu [40]	3 mois
Ebongue [69]	11 mois
Vera louch [35]	8 à 13 mois
Guermazi [37]	9 mois
Notre série	10,9 mois

Selon l'étude de Petri, la survie relative à 5ans est de 5% [124] ainsi que dans l'étude de (SEER) la survie relative à 5ans est de 3,5 % [125] contrairement à l'étude de MONTAIN, la survie ne dépasse pas 1% [126].

Les facteurs pronostiques défavorables incriminés, pour les patients opérés sont : le stade avancé et le performance statuts élevé. Pour les patients non opérés : le stade élevé, le performance statuts élevé, un taux de LDH élevé, anémie et hyperleucocytose.

G. Prévention :

Elle repose essentiellement sur la lutte contre le tabac. La « dénormalisation » du tabagisme dans la société, l'interdiction de la publicité, l'interdiction de vente aux mineurs, une politique de hausse régulière par paliers importants, l'interdiction de fumer dans les lieux publics, diminuent efficacement l'endémie tabagique dans un pays, impactent les ventes annuelles de tabac et diminuent le pourcentage de fumeurs actifs dans la population, et la mortalité par cancer bronchique. Cette prévention passe aussi par la prévention en milieu de travail pour réduire l'exposition aux agents cancérogènes. Il est possible de réduire les risques des substances toxiques et en particulier de l'amiante grâce à des mesures professionnelles, à la fois collectives et individuelles.

Ainsi, les bénéfices du sevrage tabagique existent quel que soit l'âge du fumeur et sont d'autant plus importants que l'arrêt du tabac est précoce. La diminution du risque de CBP est de 40 à 90 % dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du tabac.[127]

Au niveau national, nous n'avons aucune statistique quant au nombre exact de décès liés au tabac. Néanmoins, dans un pays comme le nôtre où 31,5% des hommes et 3,3% des femmes fument, le cancer du poumon fait des ravages : 90% des cancers du poumon sont dus au tabac.

Depuis 1966, le Royaume dispose d'une loi anti-tabac (n°15-91) qui interdit le tabac dans certains lieux publics, la propagande, publicité au profit du tabac. [128]

H. Les Limites et Contraintes de notre Etude :

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

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

CONCLUSION

Le cancer bronchique est un problème majeur de santé publique. Il s'agit de la première cause de décès par cancer chez l'homme au Maroc et dans le monde. Son incidence va continuer d'augmenter compte tenu des différents facteurs incriminés, sa survie relative à 5 ans est de 14%, son principal facteur de risque est clairement : le tabac.

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

Pendant plusieurs années, les soins de confort furent la référence en matière de prise en charge devant le pronostic défavorable du cancer du poumon. Cependant des progrès indiscutables ont été réalisés dans la standardisation de sa prise en charge avec une meilleure codification du traitement, à la fois plus efficace et moins toxique.

L'espoir réside actuellement dans les thérapeutiques ciblées et l'immunothérapie.

Il ressort de notre étude que la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires dans notre structure hospitalière respecte globalement les recommandations. Ainsi les résultats obtenus concernant les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques sont comparables aux résultats des études antérieures et confirment l'intérêt d'une prise en charge adaptée.

RESUMES

Résumé

TITRE : Le cancer bronchique métastatique chez le sujet jeune : Expérience du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

AUTEUR : Mr. EL ALAOUI MOAD EL YAZID

RAPPORTEUR : Pr. BAZINE AZIZ

Mots clés : Cancer bronchique, Métastase, Sujet jeune

Objectif : Analyser les aspects épidémiologiques, histologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers bronchiques métastatiques chez les sujets jeunes de moins de 50 ans au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Matériel et méthodes : C'est une étude épidémiologique observationnelle rétrospective, étalée sur une période de 5 ans entre Janvier 2015 et décembre 2020, par revue documentaire des dossiers cliniques de tous les patients âgés de 50 ans ou moins au moment de la date du diagnostic et porteurs d'un cancer bronchique primitif métastatique.

Résultats : Il s'agissait de 38 hommes et 2 femmes. L'âge moyen était de 46 ans, avec des extrêmes allant de 35 à 50 ans. 70 % de nos patients étaient des fumeurs et la notion de tabagisme passif a été rapportée chez une seule femme. La plupart de nos patients avaient présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic, ils étaient dominés par les douleurs thoraciques (70%) et des signes d'extension métastatique. Les sites métastatiques les fréquents était : l'os (38%), le foie (32%) et les plèvres (24%). La fibroscopie bronchique était réalisée chez 75 % de nos patients. Elle avait permis de poser le diagnostic positif dans 40% des cas.

Dans les autres cas, le diagnostic positif était porté par la biopsie transpariétale scannoguidée dans 30 %, la biopsie des sites métastatiques dans 19 % et la biopsie pleurale dans 7,5 % des cas. Le type histologique le plus fréquent était

l'adénocarcinome (47,5 %), le carcinome épidermoïde représentait (22,5 %) et le carcinome à petites cellules représentait (25 %). Tous nos patients étaient métastatiques au moment du diagnostic.

Le traitement palliatif exclusif était indiqué dans 30 % des cas, le reste avait reçu un traitement par chimiothérapie systémique (70 % des cas). Le taux de survie à un an était de 41%. La médiane de survie globale était de 10,9 mois.

Conclusion : A la lumière de ce travail, la prise en charge de nos patients de moins de 50 ans atteints de cancer bronchique métastatique reste satisfaisante en comparaison avec les résultats de survie des autres séries.

Abstract

TITLE : Metastatic lung cancer in young subjects : Expérience du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

AUTHOR: Mr. EL ALAOUI MOAD EL YAZID

REPORTER: Pr. BAZINE AZIZ

KEYWORDS: Lung cancer, Metastatic, young subjects

Objective: To analyze the epidemiological, histological, clinical and therapeutic aspects of metastatic lung cancers in subjects under 50 years of age in the Oncology Department of The Moulay Ismail Military Hospital in Meknes.

Materials and methods: A retrospective observational epidemiological study, spread over a 5-year period from January 2015 to December 2020, by documentary review of the clinical records of all patients aged 50 years or less at the time of diagnosis and carriers of primary metastatic lung cancer.

Results: The study included 38 men and 2 women. The average age was 46 years, with extremes ranging from 35 to 50 years. 70% of our patients were smokers and the concept of passive smoking has been reported on one women of the study. Most of our patients had respiratory symptoms at diagnosis, they were dominated by chest pain (70%) and signs of metastatic extension. the frequent metastatic sites were bone (38%), liver (32%) and pleural (24%). Bronchoscopy was performed in 75% of our patients. It had helped to confirm the positive diagnosis in 40% of cases. In the other cases, the positive diagnosis was justified by the transparietal scanguided biopsy in 30%, the biopsy of the metastatic sites in 19% and pleural biopsy in 7,5% of the cases. The most common histological type was adenocarcinoma (47,5%), squamous cell carcinoma (22,5%) and small cell carcinoma (25%). All our patients were metastatic at the time of diagnosis.

The palliative treatment was indicated in 30% of the cases. The rest had received chemotherapy treatment (70% of the cases). The one-year survival rate was 41%. The median overall survival was 10,9 months.

Conclusion: In the light of this work, the management of our patients under 50 years of age with primary lung cancer remains satisfactory in comparison with the survival results of the other series.

ملخص:

العنوان: سرطان الرئة النقيلي عند الشباب: تجربة قسم الأورام الطبية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل

بمكناس

من طرف: السيد العلوي معاذ اليزيد

المشرف: الاستاذ بازين عزيز

الكلمات الأساسية: سرطان الرئة، ورم خبيث، الشباب

الهدف: تحليل الجوانب الوبائية، النسيجية، السريرية وكذا العلاجية لسرطان الرئة النقيلي لدى المرضى الذين تقل أعمارهم

عن 50 عامًا في قسم الأورام بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس.

المواد والطرق: تمت هذه الدراسة بأثر رجعي، امتدت على فترة 5 سنوات من يناير 2015 إلى ديسمبر 2020، لقد تم

جمع ومراجعة الوثائق وكذا السجلات السريرية لجميع المرضى الذين لا تتعدى أعمارهم 50 عامًا في مرحلة التشخيص و

مصابون بسرطان الرئة النقيلي.

النتائج: في سلسلتنا كان معظم المرضى رجالاً حيث بلغ عددهم 38 رجلاً. كانت الفئة العمرية لمرضانا تتراوح ما بين 35

إلى 50 عامًا، حيث بلغ متوسط العمر 46 عامًا.

70% من مرضانا كانوا مدخنين ولم يتم الإبلاغ عن فكرة التدخين السلبي إلا لدى امرأة واحدة. كان معظم مرضانا قد

أظهروا علامات تنفسية في وقت التشخيص، وقد غلب عليها ألم الصدر (70%).

من بين مواقع المرض الأكثر انتشاراً: العظام (38%) والكبد (32%) وغشاء الجنب (24%). تم إجراء فحص دقيق

للقصب الهوائية لدى 75% من مرضانا. حيث كانت ايجابية في 40% من الحالات.

اما في الحالات الأخرى، قد تم إجراء التشخيص الإيجابي في 30% عن طريق الخزعة الشفافة، 19% عن طريق خزعة

المواقع النقيلية و7.5% عن طريق الخزعة الجنبية. وكان النوع النسيجي الأكثر تواجدا هو السرطانة الغدية (47,5%)،

وسرطان الخلايا الحرشفية (22,5%) وسرطان الخلايا الصغيرة (25%). في مرحلة التشخيص كان جميع مرضانا

يعانون من انتشار الورم .

شمل العلاج الطبي: العلاج التلطيفي في 30% من الحالات. أما البقية، فقد تلقوا العلاج الكيميائي في 70% من الحالات.

كان معدل امد الحياة لمدة عام 41 %، حيث بلغ متوسط امد الحياة 10.9 شهرًا.

الخلاصة: في نهاية هذا العمل، تظل نتائج سلسلتنا فيما يخص مرضانا الذين تقل أعمارهم عن 50 عامًا ومصابين

بسرطان الرئة النقيلي جيدة مقارنة بنتائج السلسلات الأخرى.

ANNEXES

Annexe 1 : CLASSIFICATION TNM 8 ème EDITION

T - Tumeur

Tx 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.

T0 Absence de tumeur identifiable.

Tis Carcinome *in situ*.

T1

- Tumeur de **3 cm ou moins** dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
- **T1a(mi)** Adénocarcinome minimalement-invasif
- **T1a** ≤ 1 cm
- **T1b** > 1 cm et ≤ 2 cm
- **T1c** > 2 cm et ≤ 3 cm

T2

- Tumeur de **plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm** OU avec 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
- **T2a** > 3 cm mais ≤ 4 cm
- **T2b** > 4 cm mais ≤ 5 cm

T3

- Tumeur de **plus de 5 cm et de moins de 7 cm** OU associée à un(des) **nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et 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.

T4

- Tumeur de **plus de 7 cm**
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(ux).

N - Adénopathies

- **Nx** Envahissement locorégional inconnu.
- **N0** Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
- **N1** Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.

- **N2** Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
- **N3** Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.

Métastases

- **M0** Pas de métastase à distance.
- **M1** Existence de métastases :
 - **M1a** Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
 - **M1b** Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
 - **M1c** Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Remarques

- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment ; ainsi que l'évaluation de la maladie résiduelle (R0 à R2).
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

Stades

Carcinome occulte : Tx N0 M0

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade IA-1 :

- T1a(mi) N0 M0
- T1a N0 M0

Stade IA-2 : T1b N0 M0

Stade IA-3 : T1c N0 M0

Stade IB : T2a N0 M0

Stade IIA : T2b N0 M0

Stade IIB :

- T1,2 N1 M0
- T3 N0 M0

Stade IIIA :

- T1,2 N2, M0
- T3 N1 M0
- T4 N0,1 M0

Stade IIIB :

- T1,2 N3 M0
- T3,4 N2 M0

Stade IIIC : T3,4 N 3 M0

Stade IV-A :

- Tout M1a
- Tout M1b

Stade IV-B : Tout M1c

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <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 41 - 8 ème classification TNM du cancer du poumon (d'après [129])

Annexe 2 : Index de performance (PS) selon le score ECOG

Indice de performance status de l'OMS

- 0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
- 1 : Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
- 2 : Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % du temps.
- 3 : Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.
- 4 : Incapable de prendre soin de lui-même. Alité ou en chaise en permanence.

Annexe 3 : Fiche d'exploitation : Le cancer Bronchique Métastatique chez le Sujet jeune**Identité**

Nom :

Prénom :

Numéro du dossier :

Sexe :

Profession :

Age :

Origine/Résidence :

Motif de consultation

Toux : oui : non :

Douleur thoracique : oui : non :

Hémoptysie : oui : non :

Asthénie : oui : non :

Syndrome paranéoplasique : oui : non :

Autres :

Antécédents**_ Médicaux :****Chirurgicaux :****Familiaux :**

Cancer familiaux : oui : non :

Cas similaires : oui : non :

Pathologiques :

Cancer broncho-pulmonaire : oui : non :

Autres cancer :

Toxiques :

Tabagisme :

Actif :

Nombre de paquets :

Passif :

Nombre d'années :

Exposition professionnelle :

Type :

Nombre d'années :

Traitement antérieur :

oui :

non :

Clinique

Signes fonctionnelles :

Toux :

oui :

non :

Hémoptysie :

oui :

non :

Douleur thoracique :

oui :

non :

Métastases : O pulmonaire, O pleurale, O ganglionnaire, O osseuses,
O hépatique, O cérébrale, O surrénale, O souscutanées

Signes généraux :

Amaigrissement :

oui :

non :

Anorexie :

oui :

non :

Asthénie :

oui :

non :

Fièvre :

oui :

non :

Signes physiques :

Syndrome d'épanchement liquidien :

oui :

non :

Syndrome d'épanchement gazeux :

oui :

non :

Syndrome de condensation : oui : non :

Tuméfaction thoracique : oui : non :

ADP : oui : non :

Autres :

Examens complémentaires

_ Radiographie thoracique :

TDM thoracique :

Autres :

Bilan d'extension :

TDM thoraco-abdominale : atteinte homolatérale : atteinte controlatérale :

M. Surrénalienne,

M. Hépatique,

atteinte GG

TDM cérébrale :

Scintigraphie osseuse :

Marqueurs tumoraux : ACE : Cyfra 21 : NSE :

Autres :

Diagnostic histologique

Examen contributifs au diagnostic histologique :

Fibroscopie bronchique : oui : non :

Thoracoscopie : oui : non :

Mediastinoscopie : oui : non :

Ponction sous scanner : oui : non :

Chirurgical : oui : non :

Type histologique :

Petites cellules : oui : non :

Epidermoïde : oui : non :

Adénocarcinome : oui : non :

Grandes cellules : oui : non :

Autres :

Etude immunohistochimique : oui : non :

Si oui, TTF-1 positif oui : non :

Recherche d'une mutation génomique : oui : non :

EGFR

Classification TNM :

T : T1 T2 T3 T4

N : N1 N2 N3

M : M0 M1

Stades au moment du diagnostic :

I A I B

II A II B

III A III B

IV

Traitement

Type de traitement :

Chirurgie curative : oui : non :

Chimiothérapie :

Neoadjuvante oui : non :

Adjuvante oui : non :

Palliative oui : non :

-Molécule :

-Protocole :

-Nombre de cycle :

Radiothérapie :

Exclusive curative : oui : non :

Péri-opératoire : oui : non :

Autres :

Thérapie ciblé :

EGFR Tkis oui : non :

Anti-angiogénique (bevacizumab) oui : non :

Thérapie non ciblé :

Sels de platine : oui : non :

 Cisplatine : oui : non :

 Carboplatine : oui : non :

Drogue de 3ème génération

 Docetaxel : oui : non :

 Gemcitabine : oui : non :

 Paclitaxel : oui : non :

 Vinorelbine : oui : non :

Traitement symptomatique :

 - Antalgique palier ; O corticothérapie ; O neuroleptique

 - Rxttt : O métastase invalidante ; O compression médullaire

 O M. osseuses ; O M. hépatique ; O M. cérébrale

Evolution :

Patient décédé : oui : non :

ANNEXE 4 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 [130,131]

Types et sous-types histologiques	Code ICDO
TUMEURS EPITHELIALES	
Adénocarcinome	8140/3
Adénocarcinome lépidique†	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micro papillaire†	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif Mucineux†	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux	
Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique†	8144/3
Adénocarcinome avec invasion minime†	
Non-mucineux	8250/2
Mucineux	8257/3
Lésions pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome in situ†	
Non mucineux	8410/2
Mucineux	8253/2
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant†	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant†	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde†	8083/3

Lésion pré-invasive	
Carcinome malpighien in situ	8070/2
Tumeurs neuroendocrines	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Tumeur carcinoïde typique	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Lésion pré-invasive	
Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire	
Idiopathique	8040/0
Carcinome à grandes cellules	8012/3
Carcinomes adénosquameux	8560/3
Carcinomes sarcomatoïdes	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Autres carcinomes et carcinomes inclassés	
Carcinome "lymphoepithelioma-like"	8082/3
Carcinome avec réarrangement NUT †	8023/3
Tumeurs de type glandes salivaires	
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Adénome pléomorphe	8940/0

Papillomes

Papillome malpighien	8052/0
Exophytique	8052/0
Inversé	8053/0
Papillome glandulaire	8260/0
Papillome mixte malpighien et glandulaire	8560/0

Adénomes

Pneumocytome sclérosant†	8832/0
Adénome alvéolaire	8251/0
Adénome papillaire	8260/0
Cystadénome mucineux	8470/0
Adénome des glandes muqueuses	8480/0

Tumeurs méenchymateuses

Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PEComes†	
Lymphangioléiomyomatose	9174/1
PECome bénin†	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PECome malin†	8714/3
Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique	8827/1
Lymphangiomatose diffuse pulmonaire	
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	8825/1
Hémangioendothéliome épithélioïde	9133/3
Blastome pleuropulmonaire	8973/3
Synovialo-sarcome	9040/3
Sarcome intimal de l'artère pulmonaire	9137/3
Sarcome myxoïde pulmonaire avec translocation EWSR1-CREB1 †	8842/3
Tumeurs myoépithéliales †	

Myoépithéliome	8982/0
Carcinome myoépithélial	8982/3
Tumeurs lymphohistiocytiques	
Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du MALT	9699/3
Lymphome diffus à grandes cellules	9680/3
Granulomatose lymphomatoïde	9766/1
Lymphome intravasculaire diffus à grandes cellules †	9712/3
Histiocytose pulmonaire Langerhansienne	9751/1
Maladie d'Erdheim-Chester	9750/1
Tumeurs d'origine ectopique	
Tumeurs germinales	
Tératome, mature	9080/0
Tératome, immature	9080/1
Thymome intra pulmonaire	8580/3
Mélanome	8270/3
Méningiome, NOS	9530

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1] CANCER BRONCHIQUE PRIMITIF :
Expérience du service de pneumologie du CHU Mohammed VI de Marrakech
(A propos de 173 cas)
- [2] Site de l'INCa : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1--types--cancer/12--cancer--poumon/67--facteurs--risque--protection--cancer--poumon.html> consulté le 17/10/2013.
- [3] International Agency for Research on Cancer : Cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Disponible sur : <http://globocan.iarc.fr/>.
- [4] E. Quoix, E. Lemarié : Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Revue des Maladies Respiratoires* – Volume 28, Issue 8, Oct 2011, Pages 1048–1058.
- [5] M. Locatelli– Sanchez, S. Couraud, P.– J. Souquet : Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, Volume 7, Issue 4, Novembre 2015, Pages 285–289.
- [6] F. Chermiti Ben Abdallah, G. Ben Ali, M. Sadok Boudaya, [et al] : Traitement et pronostic du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. *Revue des Maladies Respiratoires* (2014) 31, 214—220.
- [7] Le Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005–2007.
- [8] Le registre des cancers de Rabat 2005.
- [9] Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE et al . Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 :182–192.
- [10] Prochazka M, Hall P, Gagliardi G, Granath F, Nilsson BN, Shields PG, Tennis M, Czene K. Ionizing radiation and tobacco use increases the risk of a subsequent lung carcinoma in women with breast cancer: case-only design. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23(30):7467–74.

-
- [11] Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. Expertises collectives. Inserm 2005.
- [12] Avis cancers et environnement, Afsset 2009.
- [13] Albanes et al. α -Tocopherol and β -Carotene Supplements and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: Effects of Base-line Characteristics and Study Compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21): 1560–1570.
- [14] Pathologie cervico- thoracique . Le fascicule extrait du Mémento de Pathologie. Collection dirigée par Adem C et Petit T. Edition Vernazobres Greco, 2006, 109 pages.
- [15] Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y . The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18:1059–1068.
- [16] Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, Thun MJ, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:675–690.
- [17] Travis WD, Travis LB, Devesa SS . Lung cancer. *Cancer* 1995; 75:191–202.
- [18] Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995 ;103 :143–148.
- [19] Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:4539–4544.

- [20] Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1580–1586.
- [21] Cancer du poumon : bilan initial. Collection recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne–Billancourt, juin 2011. Téléchargeable gratuitement sur <http://www.ecancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>.
- [22] N. Cherif Idrissi El Ganouni, D. Basraoui, A. Benhammoud, A. Nadir, M. Ouali Idrissi, M. El Hajjam. Imageries. In : A. Tahiri, editors. Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules Connaissances et pratique. France : John Libbery Eurotext ; 2016. P.53.
- [23] http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_306_CANCE_1-3-17.pdf ; consulté le : 30/09/2017.
- [24] Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009; 64: 139—43.
- [25] Rimmelink M, et al. Techniques et stratégie de prise en charge des prélèvements anatomopathologiques dans le cadre de l'approche diagnostique et thérapeutique du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.12.007>.
- [26] Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ;361 :1326—30.
- [27] P. Girarda, R. Caliandroa, J.- B. Sterna, D. Natalia, S. Lenoirb, P. Validirec, D. Gossota. Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan d'extension. *Rev Mal Resp* 2013 ;5(5), 410–418.

-
- [28] INCa. Cancer du poumon, Bilan initial. Boulogne–Billancourt : Institut national du cancer ; 2011. 46 p. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr>. Consulté le 16 Avril 2014.
- [29] Mountain CF, Dresler CM . Regional lymph node classification for lung cancer staging. CHEST J. 1997;111(6):1718-23.
- [30] Douadi Y, Dayen C, Lachkar S, Fournier C, Thiberville L, Ramon P, et al . Échoendoscopie endobronchique (EBUS) : le point de la question. Rev Mal Respir. 2012 ;29(4) :475-490.
- [31] Sculier J– P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P , International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2008 ;3(5) :457-66.
- [32] Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami– Porta R, Goldstraw P, et al The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2009 ;4(5) :568-77.
- [33] Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention Charles S. Dela Cruz, MD, PhDa, *, Lynn T. Tanoue, MD^b , Richard A. Matthay, MD^c
- [34] Piquet J., Blanchon F., Grivaux M., Collon T., Zureik M., Barbieux H., et al. Primarylung cancer in elderly subjects in France. Rev Mal Respir 2004; 21: 8S70–8S78.

- [35] Vera-Llonch, M., Weycker, D., Glass, A., Gao, S., Borker, R., Barber, B., & Oster, G. (2011). Healthcare costs in patients with metastatic lung cancer receiving chemotherapy. *BMC Health Services Research*, 11(1). doi:10.1186/1472-6963-11-305
- [36] LE CANCER BRONCHIQUE MÉTASTATIQUE CHEZ LE SUJET ÂGÉ: Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (À propos de 50 cas) année 2017
- [37] E Guerhazi, H. Kwas, I. Zendah, K. Ayed, A. Khattab, I. Khouaja, H. Ghédira . Service de pneumologie I, hôpital Abderrahmen Mami , Ariana, Tunisie 19e Congrès de pneumologie de langue française —Lille, 30 janvier—1er février 2015, Page 115.
- [38] Lung cancer in patients under age 40 Arthur T. Skarin a,c,* , Roy S. Herbst a,1 , Traci L. Leong b , Allison Bailey a,2 , David Sugarbaker
- [39] Lung cancer in patients under the age of 40 years Jerzy Kozielski 1 , Grzegorz Kaczmarczyk1 , Irena Porębska2 , Katarzyna Szmygin-Milanowska3 , Marcin Gołdecki
- [40] Liu, N. S., Spitz, M. R., Kemp, B. L., Cooksley, C., Fossella, F. V., Lee, J. S., ... Khuri, F. R. (2000). *Adenocarcinoma of the lung in young patients. Cancer*, 88(8), 1837-1841. doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000415)88:8<1837::aid-cncr12>3.0.co;2-e
- [41] B. Benkirane , H. Jabri , W. El Khattabi , H. Afif et al. Cancer bronchogénique chez la femme , *Revue des Maladies Respiratoires*, 21e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 2017; 34:A87-88.

-
- [42] O. Neffati et al. Le cancer bronchique chez la femme , Revue des Maladies Respiratoires, 19e Congrès SPLF,2015; 32:A125.
- [43] Shi, J., Li, D., Liang, D., & He, Y. (2021). *Epidemiology and prognosis in young lung cancer patients aged under 45 years old in northern China. Scientific Reports, 11(1)*. doi:10.1038/s41598-021-86203-4
- [44] U.S. Public Health Service, office of the Surgeon General: The health consequences of smoking. National Clearinghouse for Smoking Health; 1972.
- [45] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69-90.
- [46] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
- [47] Kohler B, Ward E, McCarthy B, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. J Natl Cancer Inst 2011;103:1-23.
- [48] Cours De Résidanat Sujet : cancers broncho - pulmonaires ; Epidémiologie analytique
- [49] Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. Am J Respir Crit Care Med 2007;
- [50] Loganathan RS, Stover DE, Shi W, et al. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. Chest 2006;129(5):1305-12

-
- [51] Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1):5-8.
- [52] F. Barlesi ,P. Tomasini, C. Fournier, L. Greillier : Présentation clinique et Diagnostic du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 341-345.
- [53] Cours De Résidanat Sujet : cancers broncho - pulmonaires ; Etude clinique
- [54] Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000; 117: 354-7
- [55] Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, Smith LJ. Lung cancer in young adults. *Chest* 1992; 102: 1723-9.
- [56] Cours De Résidanat Sujet : cancers broncho - pulmonaires ; Etude clinique : signes extra thoraciques (signes d'atteinte métastatique)
- [57] Moutafi, M. K., Tao, W., Huang, R., Haberberger, J., Alexander, B., Ramkissoon, S., ... Vathiotis, I. A. (2021). *Comparison of programmed death-ligand 1 protein expression between primary and metastatic lesions in patients with lung cancer. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 9(4), e002230.* doi:10.1136/jitc-2020-002230
- [58] Riihimäki, M., Hemminki, A., Fallah, M., Thomsen, H., Sundquist, K., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2014). *Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung Cancer, 86(1), 78-84.* doi:10.1016/j.lungcan.2014.07.020
- [59] R. Bouchentouf, Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015 , Thèse pour obtention de doctorat en médecine , Marrakech, 2016, N°182

-
- [60] A. Alaoui-Yazidi, L. Amro, et H. Sajjai Profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et thérapeutique du cancer bronchique au Maroc (expérience Marrakech) , Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer , 2013; 5(2):88–93.
- [61] A. Abid, Prise en charge des cancers bronchiques primitif : Experience du service de pneumologie . Thèse pour obtention de doctorat en médecine , Rabat , 2016, n°264.
- [62] Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, Dayen C, Le Treut J, Asselain B, Martin F, Blanchon F, Grivaux M. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer. 2013; 81(1): 32–8
- [63] Cours De Résidanat Sujet : cancers broncho – pulmonaires . Etude paraclinique
- [64] H. El Ouazzani et al. Retard diagnostique du cancer bronchique primitif. Étude réalisée dans le service de pneumologie du CHU Ibn Sina de Rabat (Maroc), Revue de Pneumologie Clinique, 2010; 66(6):335–41.
- [65] Didier Lardinois et al. Etiology of Solitary Extrapulmonary Positron Emission Tomography and Computed Tomography Findings in Patients with Lung Cancer , Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology,2005; 23(28):6846–53.
- [66] F. Barlesi ,P. Tomasini, C. Fournier, L. Greillier : Présentation clinique et Diagnostic du cancer bronchique. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 341–345.

-
- [67] Gerard A. Silvestri et al. Methods for Staging Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ,2013; Chest 143(5):e211S–e250S.
- [68] Table 4. Abnormalities in bronchofiberscopy Lung cancer in patients under the age of 40 years.
- [69] S.A. Ebongue, M. Aharmime, A. El Merini, Y. Gharbaoui,I.A. Rhorfi, A. Abid , K. Alaoui-Tahiri.Hopital militaire Med V, Rabat, Maroc. Revue des Maladies respiratoires Volume 29, Supplément 1, 2012, Page 151
- [70] Quoix et al. Management and outcome of French elderly patients with lung cancer: An IFCT survey. Rev Mal Respir. 2010; 27(5):421–30
- [71] M. Patricia Rivera, Atul C. Mehta, et Momen M. Wahidi, Establishing the Diagnosis of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ,2013; Chest 143(5): e142S e165S.
- [72] David E. Ost et al. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients with Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ,2013; Chest 143(5): e121S e141S.
- [73] Clare Hooper, Y. C. Gary Lee, et Nick Maskell, Investigation of a Unilateral Pleural Effusion in Adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010, 2010; Thorax 65(2): ii4–ii17
- [74] Registre des cancers de Rabat Edition 2012.
biblio.medramo.ac.ma/bib/Registre-Cancer-Rabat

-
- [75] Registre des cancers de la région du grand Casablanca Edition 2012.
www.contrelecancer.ma
- [76] Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles, Rivero O: Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The Experience of a Latin American country.
- [77] Kreuzer M, Kreienbroch L, Muller KM, Gerken M, Wichmann E: Histologic types of lung carcinoma and age at onset. *Cancer* 1999;85:1958–65.
- [78] Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisette M, Rubin AHE, Smith LJ: Lung cancer in young adults. *Chest* 1992;106:1723–9.
- [79] Gore, E. M. (2008). Brain Metastases in Very Young Patients with Lung Cancer Are Still Brain Metastases. *Onkologie*, 31(6), 297–298. doi:10.1159/000134005
- [80] Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non–small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:246–50
- [81] Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Deschamps C, Lange CM, Li H. Patients with stage I non–small cell lung carcinoma at postoperative risk for local recurrence, distant metastasis, and death: implications related to the design of clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:315–21.
- [82] Sahmoun AE, Case LD, Chavour S, Kareem S, Schwartz GG. Hypertension and risk of brain metastasis from small cell lung cancer: a retrospective follow–up study. *Anticancer Res* 2004;24:3115–20
- [83] Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M, Sekizawa K. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer. *Med Oncol* 2003;20:25–8
- [84] Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T, Mitsudomi T. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:729–36

-
- [85] Rebecca Siegel, Deepa Naishadham, et Ahmedin Jemal, Cancer Statistics, 2013 , CA: A Cancer Journal for Clinicians,2013; 63(1):11 30.
- [86] M. Grivaux et al. Étude KBP-2010-CPHG : recueil des nouveaux cas de cancer bronchopulmonaire primitif diagnostiqués dans les services de pneumologie des centres hospitaliers généraux du 1er janvier au 31 décembre 2010 , Revue de Pneumologie Clinique ,2010; 66(6):375 82.
- [87] M. Grivaux et al. Étude KBP-2010-CPHG : recueil des nouveaux cas de cancer bronchopulmonaire primitif diagnostiqués dans les services de pneumologie des centres hospitaliers généraux du 1er janvier au 31 décembre 2010 , Revue de Pneumologie Clinique ,2010; 66(6):375 82.
- [88] Djordjevic et al. Self-regulation of smocking intensity. Smoke yields of the lownicotine, low-« tar » cigarettes. Carcinogenesis 1995; 16: 2015--21
- [89] Travis et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic society/European Respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6(2): 244-85.
- [90] Nicholson et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. J Thorac Oncol 2010; 5(4): 436-41
- [91] N. Naqos et al., Cancers bronchiques non à petite cellule : congrès de l'ECCO/ESMO 2017 , Revue de Pneumologie Clinique, mars 2018
- [92] N. Guibert, M. Delaunay, et J. Mazières, Immunothérapie et cancer du poumon : où en sommes-nous ? , Revue des Maladies Respiratoires Actualités, Cours du Groupe d'Oncologie thoracique de Langue Française, GOLF 2017, 2017; 9(2):315 24.

-
- [93] Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules
Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques.
Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne–Billancourt,
septembre 2010
- [94] Quoix E. Therapeutic options in olders patients with metastatic non–small cell
lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2012; 4(5): 247–254
- [95] P. Tomasini et F. Barlesi. Thérapies moléculaires ciblées en cancérologie
pulmonaire , EM–Consulte, 2017.
- [96] Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al.
Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD–L1–Positive Non–Small–Cell Lung
Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 nov 2016;375(19):1823–33.
- [97] Mok TSK, Wu Y–L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al.
Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD–L1–
expressing, locally advanced or metastatic non–small–cell lung cancer
(KEYNOTE–042): a randomised, open–label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 04
2019;393(10183):1819–30
- [98] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al.
Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non–small–cell lung
cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92–8.
- [99] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al.
Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus
pemetrexed in chemotherapy–naive patients with advanced–stage non–small–
cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543–51.

-
- [100] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-SmallCell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 22 nov 2018;379(21):2040–51.
- [101] Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2016;27(suppl 5):v1–27.
- [102] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced SquamousCell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123–35.
- [103] Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1- positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 9 avr 2016;387(10027):1540–50.
- [104] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 21 2017;389(10066):255–65.
- [105] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 18 nov 2017
- [106] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFRMutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 02 2020;382(1):41–50.

-
- [107] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-38.
- [108] Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han J-H, Sun J-M, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. janv 2013;79(1):40-5.
- [109] 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. *Lancet*. 23 nov 2019;394(10212):1929-39
- [110] Horn L, Mansfield AS, Szczesna 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*. 25 sept 2018;
- [111] 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*. févr 1999;17(2):658-67.
- [112] Eckardt JR, von Pawel J, Pujol J-L, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):2086-92.
- [113] Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol*. mai 2020;21(5):645-54.

-
- [114] Sun JM, Ahn JS, Lee S et al (2011) Predictors of skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *Lung Cancer* 71:89-93
- [115] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S et al (2003) Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21:3150-3157
- [116] Tsuya A, Kurata T, Tamura K et al (2007) Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 57:229-232
- [117] Delea T, Langer C, McKiernan J et al (2004) The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 67:390-396
- [118] Neuman HW, Ellis FH, McDonald JR. Bronchogenic carcinoma in persons under forty years of age. *N Engl J Med* 1956;254:502- 6
- [119] DeCaro L, Benfield JR. Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:372- 6
- [120] Icard P, Regnard JF, de Napoli S, Rojas-Miranda A, Dartevelle P, Levasseur P. Primary lung cancer in young patients: a study of 82 surgically treated patients. *Ann Thorac Surg* 1992;54:99 -103
- [121] Sugio K, Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, Sugimachi K. Surgically resected lung cancer in young adults. *Ann Thorac Surg* 1992;53:127-31
- [122] Fan H, Shao ZY, Xiao YY et al (2015) Incidence and survival of non-small cell lung cancer in Shanghai: a population-based cohort study. *BMJ Open* 5:e009419

- [123] Chrystèle Locher et al. Major Changes in Lung Cancer over the Last Ten Years in France: The KBP–CPHG Studies , Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands),2013; 81(1):32 38.
- [124] Institut national du cancer. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : états des lieux. Avril 2010.
- [125] H. Marijon,35TBouyon A35T, 35TVignot S35T, 35TBesse B35T. Prognostic and predictive factors in lung cancer, Bulletin Du Cancer ,2009; 96(4):391 04.
- [126] Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986;89:225S–33S.
- [127] M. Underner, G. Peiffer, et J. Perriot, Prise en charge du tabagisme , Revue des Maladies Respiratoires Actualités,2014; 6(4):320 34.
- [128] Fondation lalla salma, « Le tabac en chiffres », www.contrelecancer.ma
- [129] 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. nov 2015;10(11):1515 22.
- [130] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. sept 2015;10(9):1240-2.
- [131] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. sept 2015;10(9):1243-60.

أطروحة رقم 22/211

سنة 2022

سرطان الرئة النقيلي عند الشباب:
تجربة قسم الأورام الطبية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 40 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/05/24

من طرف

السيد العلوي معاد اليزيد
المزداد في 07 ماي 1996 بصفرو

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الرئة - ورم خبيث - الشباب

اللجنة

السيد محمد الفتوحى الرئيس
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
السيد عزيز بازين المشرف
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
السيد علي زيني أعضاء
أستاذ في الطب الباطني
السيد سمير حسبي
أستاذ مبرز في الجراحة الباطنية