



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N° 226

**Profil épidémiologique
anatomopathologique clinique
thérapeutique et évolutif du carcinome
pulmonaire à petites cellules :
expérience du service d'oncologie radiothérapie
du CHU Mohammed VI de Marrakech**

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 25/12/2020

PAR

Mlle. Hanaa EL QANNAA

Née le 09 Avril 1994 à Fquih ben salah

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du poumon – petites cellules – diagnostic – traitement– pronostic.

JURY

Mme. L. AMRO

Professeur de Pneumo-phtisiologie

PRESIDENT

Mme. M. KHOUCHANI

Professeur de Radiothérapie

RAPPORTEUR

Mme. H. RAIS

Professeur d'Anatomie pathologie

JUGES

M. R. BOUCHENTOUF

Professeur de Pneumo-phtisiologie.



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie

ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	JALAL Hicham	Radiologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale

ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie Clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie Clinique

DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/10/2020



DEDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je dédie cette thèse

*Au bon dieu Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé
dans le bon chemin Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements Pour votre clémence et
miséricorde.*

A la mémoire de mon très cher grand-père paternel

Allal El Qannaa

Ce travail est pour moi le fruit de tes prières. C'est à travers tes encouragements et tes critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi. Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. J'aurais tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui. Que Dieu ait vos âmes et vous accueille dans son paradis en vous entourant de sa sainte miséricorde.

A La mémoire de mon grand père et de ma grande mère maternel Mohamed Bajguí, Fadma Ibrahim

Qui ont toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ce travail. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis

A mon adorable ; Ma grande mère paternelle Fatima Finani

Tu es le soleil de ma famille, autour de qui tous et toutes s'articulent. Je remercie Dieu d'avoir pu grandir à tes côtés. Tu as un cœur en joyau et a toujours été une source d'affection. Tes yeux pétillants plein d'amour et de tendresse me

remplissent d'une sérénité incommensurable et comblent mon être. Nous t'aimons tous, et pensons toujours à toi, je te vois toujours jeune et belle depuis toujours, aujourd'hui et à jamais. C'est grandement grâce à toi et à tes conseils, aux vœux que tu n'as cessés de formuler dans tes prières que nous sommes aujourd'hui ce que nous sommes, j'espère que tu es fière de moi . Que le grand Dieu vous protège et vous donne santé et longue vie. Je t'aime Memti

A l'amour de ma vie ; Mon père Abdelkbir El Qannaa
Plus qu'un père, tu as toujours été mon meilleur ami et mon confident. Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie. De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te protège et t'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois . Je t'aime Papa

A ma merveilleuse Maman Salama Bajguí

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Ce modeste travail, qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi je ne saurais arriver où je suis. J'espère rester toujours digne de ton estime. Puisse Dieu tout puissant te préserver de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime
maman.*

قال الله عز وجل: "وقضى ربك ألا تعبدوا إلا إياه وبالوالدين إحسانا إما يبلغن عندك الكبر أحدهما أو كلاهما فلا تقل لهما أف". صدق الله العظيم

A ma chère sœur Safaa El Qannaa

A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos disputes et nos bêtises. Merci pour ton appui et ton soutien. Puissions-nous rester unis et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Que notre amour fraternel dure le temps d'une vie petite Sœur. Je te dédie ce travail, et je te dédie toutes mes années d'effort, j'espère avoir été un bon exemple pour toi. A ton tour aujourd'hui d'être fier de moi : je deviens médecin.

*A mes chers frères Anas El Qannaa, Amine El Qannaa
L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont
soutenu durant mon parcours. Je vous dédie ce travail en
témoignage de l'amour, la reconnaissance et la gratitude que
j'ai pour vous et que je suis parvenue à vous rendre fiers de
votre sœur. Puisse dieu vous préserver et vous procurer
bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves. Vous me
manquez, je vous aime.*

*A mon âme sœur; Ma chère cousine Wissal El Qannaa
Ma conseillère, et amie fidèle, qui m'a assistée dans les
moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour
traverser ensemble les épreuves pénibles de la vie.... Je ne
pourrais jamais imaginer la vie sans toi, tu comptes
énormément pour moi, tu es la sœur qui assure son rôle comme
il faut, je n'oublierais jamais tes sacrifices ton encouragement
et ton soutien le long de nos études. Je trouve en toi le conseil
d'une sœur et le soutien de l'amie, je t'aime beaucoup. Je vous
dédie ce travail avec tous mes vœux de succès, de prospérité et
une vie pleine de joie et de bonheur.*

*A ma deuxième maman ; Ma tante wafaa El Qannaa et son
époux Kader Ayad*

*Aucune dédicace ne saurais exprimer mon profond respect,
mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que
vous avez déployé pour mon éducation et mon instruction. Je
vous remercie pour votre soutien dans des moments difficiles et
pour votre amour que vous me portez depuis mon existence.
Quoi que je fasse je ne saurais comment vous remercier, mais
puisse ce modeste travail, soit l'exaucement de l'un des tes
Vœux les plus chers. Je t'aime Khalati*

A mon cher oncle Abdelfettah El Qannaa

*Mon estime pour ta personne est sans limite, tu es l'exemple
du l'oncle parfait, tu n'étais jamais comme les autres .Merci
pour ton amour et ton grand soutien qui m'ont toujours rendu
plus fort. J'espère que tu sois fier de moi. Que mon travail soit
témoignage de mon grand amour et respect. Je te souhaite le
meilleur dans la vie.*

*A ma chère tante Fatíha El Qannaa, Son mari Azzelarab
Chítouí, mes charmantes cousines Salsabíla et Rawane.*

*Que ce travail soit pour vous une joie, et pour moi l'occasion
de vous exprimer mon affection et ma sincère gratitude.*

*A mes chers oncles; Ahmed, Abderrahim, Nourredine,
Abdelmajid, Jawad, Mohamed, Jawad B, Younes, Najib*

*J'aurais aimé vous rendre hommage un par un
en témoignage de mon attachement et de ma grande
considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail
l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce
travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre
égard, et soit la preuve du désir que j'avais depuis toujours
pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé...*

A la prunelle des mes yeux Jannat

*Tu es une source de bonheur et de douceur, Je remercie le
bon Dieu de ta présence et je le prie de te protéger, tu m'as
rendu la Tati la plus heureuse du monde... Sache bien que je
serais toujours là pour toi et je t'aimerais toujours d'un amour
inconditionnel*

*A mes adorables Cousins et Cousines ; El Mehdi, Zakaria,
Yasser, Ali, Ayman, Abdelfettah, Youssef, Alae, Rihab, Safaa,
Hanaa*

A ma chère cousine Kawtar et son époux Aziz

*A ma chère cousine Ilham, son mari Simohamed et ses enfants
Amina, Youssef, Rayan*

*A ma chère Cousine Touria, son mari Ahmed et ses enfants
Ayman, Mouhcine, Oualid*

*Nous sommes également des frères et sœurs, que nos liens se
consolident d'avantage. Vous m'avez toujours entouré
d'amour et de gentillesse. Merci pour votre soutien. Que dieu
vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.*

A toute ma famille

*Je vous remercie pour votre soutien et affection. Puissiez-
vous trouver dans ce travail le témoin de mon affection.*

Je vous souhaite santé, bonheur et vie prospère.

A ma seconde famille

*A mon oncle Abdelmajid Sangai , son épouse Zineb Boukhalfa
ses enfants Rajab Jibril, Imrane, Nasreddine*

*Merci pour votre soutien, encouragements, et les conseils qui
m'ont été d'une aide précieuse. J'espère que vous trouverez ici
le témoignage de ma profonde affection, Que Dieu vous protège*

A Madame Fatima et son fils Idriss

*Pour vous toute la sympathie et le soutien n'ont d'égal, je
vous dédie ce travail avec ma reconnaissance et mes meilleurs
voeux.*

A mon cher ami et confident Mohamed Lahdaïli
L'affection que j'ai pour toi est sans aucune mesure. Merci
pour ton amour, ta gentillesse, ton soutien et tes
encouragements qui ont toujours été pour moi d'un grand
réconfort. Je remercie Allah de t'avoir mis sur mon chemin.
Que cette amitié dure le temps d'une vie, pour le meilleur et
pour le pire.

Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein
et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de
mon amour sincère et fidèle.

Je te souhaite bonheur, santé et longue vie.

A mes chères amies ; Fatima Ezzahra Bejjou , Fatima
Daghouane ,khadija Daghouane , Sanaa Zraïbi , Rachida
Dahni , Salma Elhoussna , Asmaa Ouzaka , Ghizlane Bassir

Vous êtes le modèle idéal des meilleures et fidèles amies que
tout le monde rêve d'avoir Vous étiez là pour me prendre la
main lors de mes moments les plus sombres. Nos chemins seront
séparés mais notre amitié demeurera à jamais En témoignage
de nos beaux souvenirs, rires et les moments qu'on a partagée
ensemble je vous dédie ce travail.

A ma chère Wissal Elgbouri et ses adorables Parents

Ton amitié n'a pas été le seul gain à mes yeux depuis 8 ans, mais tu m'as surtout offert une 2ème famille à Marrakech qui m'a toujours accueillie les bras grand ouverts.

A mes amis du lycée ; Ayoub Sabri , Oussama Ebba , Idriss El Amrani

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A mes ami(e)s et Collègues ; Fatima Ezahra Eljaafari , Nouhaïla Syrine Elhijazi , Kaoutar El Ouazzani , Siham Sibih Kaoutar Elkassimi , Aziza Zozo , Khaoula Boumeriou ,Kaoutar Elmachichi, Mohamed Faska, Mohamed Moussadiq , Yassine Zakaria Elkhalifa , Anas Lamzali ,Ayoub Lifandali

Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, les personnes à qui je rends grâce durant mon cursus d'étude pour leur don de solidarité et de générosité. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et frères sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé

*ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie
pleine de santé et de bonheur.*

*A notre chère et dynamique Professeur assistante
Dr Mouna Darfaoui*

*Je tiens à vous exprimer mes vifs remerciements pour
m'avoir orientée et conseillée avec beaucoup d'attention, et de
pertinence. Je suis extrêmement touchée par la disponibilité, la
bienveillance et le soutien que vous m'avez constamment
témoigné. Veuillez croire professeur à l'assurance de toute ma
reconnaissance et de mon respect.*

A Notre aimable Dr. Layla Ben Youness

*Votre aide a été sans pareil dans la réalisation de ce travail.
Nous tenons à vous remercier profondément pour tout le temps
que vous m'aviez accordé, votre disponibilité, gentillesse, vos
encouragements. Veuillez trouver ici l'expression de notre
sincère remerciement.*

*A toute l'équipe du service d'oncologie radiothérapie du CHU
Mohammed*

La réussite de ce travail est aussi la vôtre.

*A ma famille médicale et à tous ceux qui me sont chers que j'ai
involontairement omis de citer.*

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont marqué ma vie de près ou de loin.

*Et enfin, Une pensée toute particulière à tous les patients qu'il
m'a été donné de rencontrer à l'hôpital et qui assurément ont
marqué ma mémoire, je leur souhaite à tous un prompt
rétablissement.*



REMERCIEMENTS



***A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE, PR L. AMRO
PROFESSEUR DE PNEUMO-PHYSIOLOGIE.***

J'ai eu l'immense plaisir de vous connaître au cours de mon passage d'externat au service de pneumologie du Chu de Marrakech.

Nous sommes très honoré de vous avoir comme présidente du jury de notre thèse. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, chère Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

***A MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE, PR M.
KHOUCHANI***

PROFESSEUR DE RADIOTHÉRAPIE.

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre bienveillance et votre belle générosité. Merci pour la chance que vous m'avez accordé d'être votre thésarde et de mener à vos côtés ce travail. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Je vous remercie infiniment, chère Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE, PR H. RAIS
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIE.

J'ai eu la chance d'assister à vos cours d'anatomopathologie, et loin de moi l'idée de me présenter à vous en laudatrice, mais je vous prie de croire en l'admiration que je porte en votre approche humaniste et en votre enseignement avant-gardiste. Je vous remercie d'avoir gentiment accepté de juger notre travail et d'y rajouter des couleurs avec vos belles lames d'anapath. Qu'il me soit permis chère Maître de vous exprimer mon plus grand respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE, PR R. BOUCHÉNTOUF
PROFESSEUR DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre jury de thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles. Votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale. Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre sincère reconnaissance et notre grand respect.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ARN	:	Acide ribonucleique
CAV	:	Vincristine – Adriamycine – Cisplatine
CBP	:	Le cancer bronchique primitif
CCLAT	:	La Convention Cadre de l’OMS pour la Lutte Anti-Tabac
CDDP	:	Cisplatine
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
CIRC	:	Le centre international de recherche sur le cancer
CPC	:	Carcinome pulmonaire à petites cellules
DLL3	:	Delta-like protein
EBUS	:	Echo-endoscopie bronchique
EC	:	Carboplatine-Etoposide
EP	:	Cisplarine-Etoposide
ETT	:	Echocardiographie transthoracique
EUS	:	Echo-endoscopie œsophagienne
FDG TEP	:	Tomographie à émission de positrons au 2-18 [18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose
Gy	:	Gray
HDV	:	Histogramme dose volume
HE	:	Hématéine éosine
IARC	:	International Agency for Research on Cancer .
IASLC	:	International association for the study of lung cancer
IHC	:	Immunohistochimie
IMC	:	Indice de masse corporelle
INCA	:	Institut national du cancer
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
NCCN	:	National comprehensive cancer network
NLST	:	National Lung Screening Trial

OCP	:	Groupe office chérifien des phosphates
OMS	:	Organisation mondiale de la Santé.
PA	:	Paquets–année
PBTP	:	Ponction biopsie Transpariétale
PNPCC	:	Plan National de Prévention et du Contrôle des Cancers
PS	:	Performance status.
RAR	:	Radiothérapie conformationnelle asservie à la respiration
RCMI	:	Radiothérapie conformationnelle en modulation d’intensité
RCP	:	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTH	:	Radiothérapie
RCR	:	Registre des cancers de rabat
RCRC	:	Registre des cancers de la région du grand Casablanca
Rova–T	:	Rovalpituzumab tesirine
SEER	:	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
TDM	:	Tomodensitométrie
TEP–SCAN	:	Tomographie par émission de positrons couplée au scanner.
THC	:	Tétrahydrocannabinol
TTF1	:	Thyroid transcription factor 1
VEGF	:	Vascular endothelial growth factor.
VEMS	:	Volume expiratoire maximum seconde.



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Tableau III: Répartition des malades selon la profession

Tableau IV : Fréquences des signes respiratoires chez les patients

Tableau V: Répartition des patients selon le score de performance status.

Tableau VI: Fréquence des anomalies objectivées à l'examen clinique

Tableau VII: Répartition des patients selon les anomalies retrouvées à la radiographie thoracique de face

Tableau VIII : Répartition des patients selon la taille tumorale.

Tableau IX: Répartition des patients selon les moyens de confirmation diagnostique

Tableau XI : La moyenne d'âge des patients atteints de CPC dans les différentes séries de la littérature

Tableau XII: Répartition des cas de CPC selon le sexe dans différentes régions du monde en 2018

Tableau XIII: Incidence de la mortalité par cancer bronchique en fonction de la durée du tabagisme chez l'homme

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

Tableau XV: Fréquence des signes d'extension locorégionale au moment du diagnostic dans les différentes séries

Tableau XVI : Fréquence des signes d'extension à distance au moment du diagnostic

Tableau XVII: Fréquence des anomalies de l'examen pleuropulmonaire chez les patients atteints de CPC

Tableau XVIII : Aspects tomodensitométriques retrouvés dans séries de la littérature

Tableau XIX : Les moyens de confirmations histologiques dans les différentes séries

Tableau XX : Répartition des stades de CPC dans différents séries

Tableau XXI: les modalités thérapeutiques du CPC dans les différentes séries

Tableau XXII : Résumé des facteurs pronostiques pour le cancer pulmonaire à petites cellules identifiés par niveau de preuve par l'IASLC, staging project

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des cas de CPC dans notre série

Figure 2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Figure 3: Répartition de la population selon le sexe

Figure 4: Répartition de la population selon l'origine géographique.

Figure 5 : Répartition des patientes selon l'intoxication tabagique

Figure 6 : Répartition des patientes selon les facteurs de risque

Figure 7 : Répartition des patientes selon la symptomatologie révélatrice

Figure 8: image montrant une circulation veineuse collatérale thoracique dans le cadre du syndrome cave supérieur

Figure 9 : Radiographie thoracique de face montrant un élargissement médiastinal avec une opacité dense qui prend l'étage supérieur et moyen du médiastin

Figure 10: Répartition des patientes selon la localisation tumorale

Figure 11:Répartition des différents aspects scanographiques.

Figure 12 : Coupes tomodensitométriques en fenêtres parenchymateuses et médiastinales montrant un processus lésionnel médiastino-pulmonaire supérieur gauche et présentant un contact intime avec les vaisseaux du médiastin

Figure 13: Répartition des patientes selon les aspects endoscopiques.

Figure 14 : Répartition des patientes selon la nature du bilan d'extension.

Figure 15: Répartition des patientes selon le site métastatique.

Figure 16 : TDM abdominale montrant un aspect normal du foie

Figure 17 : Tumeur pulmonaire apicomédiastinale gauche montrant la concordance de la lésion visible sur les images et le foyer hypermétabolique visible sur les images PET avec un nodule hypermétabolique au lobe supérieur droit

Figure 18 : Répartition des patients selon la classification TNM

Figure 19: Répartition des patientes selon le protocole de la chimiothérapie utilisé

Figure 20 : différentes toxicités de la chimiothérapie

Figure 21: Répartition des patientes selon le type de la radiothérapie utilisé.

Figure 22: Plan de traitement: Étape de contournage, Volumes cibles en coupe axiale, sagittale et frontale montrant le GTV tumoral (rouge), le CTV total (bleu), et le PTV global (vert)

Figure 23: Scanner dosimétrique en coupe axiale, sagittale, et frontale illustrant les organes à risques en RTH: Coeur (mauve), oesophage (vert), moelle épinière (jaune), poumon G (bleu), poumon D (bleu clair), poumon totale (rose)

Figure 24: Étapes de validation dosimétrique : histogramme dose-volume.

Figure 25: Répartition des patientes selon les complications de la radiothérapie.

Figure 26 : Répartition des patients selon le traitement symptomatique

Figure 27: Taux d'incidence des différents cancers chez les deux sexes et à tous les âges à l'échelle mondiale.

Figure 28: Taux de mortalité des différents cancers chez les deux sexes et à tous les âges à l'échelle mondiale.

Figure 29: Choix de la technique du diagnostic en fonction de la localisation de la lésion sur radiographie

Figure 30: Aspect morphologique et IHC faisant évoquer un carcinome neuroendocrine à petites cellules (HE x40) (Service anatomopathologie - CHU Mohamed VI)

Figure 31 : principaux essais publiés sur l'immunothérapie

Figure 32 : Essais d'immunothérapie dont les résultats sont en attente, d'après Pakkala .

Figure 33: Traitement de première ligne des CCP des stades I à III

Figure 34 : Traitement de première ligne des CPC stades IV

Figure 35 : Traitements de deuxième ligne ou ultérieurs quel que soit le stade

Figure 36 : Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules

Figure 37 : stratégie du dépistage



PLAN



INTRODUCTION	01
MATÉRIELS & MÉTHODES	04
I. Matériel d'étude	05
1. Type d'étude	05
2. Population cible	05
II. Méthodes d'études	05
1. Recueil des données	05
2. Paramètres recueillis	05
3. Analyse statistique	06
4. Considérations éthiques	06
RESULTATS	07
I. Données épidémiologiques	08
1. Fréquence	08
2. Répartition selon l'âge	08
3. Répartition selon le sexe	09
4. Répartition selon l'origine géographique	10
5. Répartition selon la profession	11
II. Facteurs de risque	11
1. Tabac	11
2. Autres habitudes toxiques	12
3. Exposition environnementale	12
4. Antécédent personnel pulmonaire	12
5. Antécédent familial de cancer	12
6. Antécédent familiale de cancer extrapulmonaire	12
III. Etude clinique	13
1. Symptomatologie révélatrice	13
2. Données de l'examen clinique	14
IV. Etude paraclinique	17
1. Radiographie thoracique standard	17
2. Tomodensitométrie thoracique	18
3. Moyens de confirmation diagnostique	20
V. Etude anatomopathologique	22
VI. Bilan d'extension	22
1. Tomodensitométrie abdominale	22
2. Echographie abdominale	22
3. Scanner cérébral	22
4. Scintigraphie osseuse corps entier	23

5. PET scan	23
VII. Classification TNM	25
VIII. Bilan préthérapeutique	26
1. Bilan biologique	26
2. Bilan cardiaque	26
3. Fonction respiratoire	26
IX. Moyens thérapeutiques	27
1. Chimiothérapie	27
2. Radiothérapie	28
3. Traitement non spécifique	32
X. Suivi et résultats thérapeutiques	32
1. Rythme et but du suivi	32
2. Moyens de suivi	33
3. Résultats thérapeutiques	33
DISCUSSION :	34
I. Données épidémiologiques	35
1. Incidence et répartition géographique à travers le monde	35
2. Répartition selon l'âge	37
3. Répartition selon le sexe	38
II. Facteurs de risque	39
1. Toxiques	39
2. Professionnels	44
3. Pathologies respiratoires	44
4. Susceptibilité génétique	45
III. Diagnostic positif	45
1. Aspects cliniques	45
2. Examen physique	53
3. Examen Paraclinique	54
4. Anatomo-pathologie	60
IV. Bilan d'extension	63
1. Anamnèse et examen clinique	64
2. Examens paracliniques	64
3. Classification	66
V. Prise en charge thérapeutique	67
1. Bilan pré-thérapeutique	68
2. Modalités thérapeutiques	69
3. Indications thérapeutiques	86
VI. Surveillance	94
1. Objectifs du suivi	94

2. Modalités	94
3. Rhythme de surveillance	95
VII. Evolution et survie	95
VIII. Facteurs pronostiques	96
IX. Prévention	97
1. Lutte anti tabac	97
2. Lutte contre l'exposition professionnelle	104
CONCLUSION	105
RÉSUMÉS	108
ANNEXES	115
BIBLIOGRAPHIE	128



INTRODUCTION



*L*e cancer bronchique primitif occupe le premier rang en termes d'incidence et de mortalité par cancer à travers le monde.

*M*algré que la prédominance masculine reste un constat classique, les femmes prennent actuellement le relais. Fumant de plus en plus, elles entretiennent la progression constante du nombre de nouveaux cas et de décès.

*L*e cancer du poumon est divisé en deux grandes classes histologiques, qui se développent et se propagent différemment: les carcinomes du poumon à petites cellules et les carcinomes du poumon non à petites cellules.


*L*e cancer du poumon à petites cellules représente 10 à 15 % de tous les cancers du poumon. Son incidence a diminué à 13% [1] de l'ensemble de cancers bronchiques.

*L*e principal facteur étiologique dans le cancer pulmonaire à petites cellules est le tabac, incriminé dans plus de 90 % des cas, le risque augmente avec la dose mais surtout avec la durée d'exposition. D'autres facteurs environnementaux peuvent contribuer à la cancérogène, agissant souvent comme facteurs synergiques avec le tabac.[2].


*L*e cancer pulmonaire à petites cellules se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques : une origine neuro-endocrine, un temps de doublement extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours, un pouvoir métastatique très important par voie lymphatique et hématogène, une très grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie et une forte probabilité de rechute malgré la chimio sensibilité.[3].

*M*algré un pronostic globalement mauvais, son traitement a connu des progrès indiscutables et l'espoir réside actuellement dans les thérapeutiques ciblées. La survie à 5 ans est inférieure à 5% dans les formes métastatiques [4].

*N*otre travail de thèse est une étude rétrospective incluant les patients porteurs de cancer bronchique à petites cellules confirmé, colligés au service d'Oncologie Radiothérapie du CHU Mohamed VI de Marrakech. Il a pour but d'étudier le profil épidémiologique, anatomopathologique, clinique, thérapeutique et évolutif en comparant nos résultats aux données de la littérature .



MATERIELS ET METHODES



I. Matériel d'étude:

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur une série de 73 cas de carcinome pulmonaire à petites cellules réalisée au service d'oncologie radiothérapie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 16 ans allant du janvier 2002 au décembre 2017.

2. Population cible :

2.1. Critères d'inclusions :

Les cas inclus dans notre étude sont des patients ayant un carcinome pulmonaire à petites cellules confirmé histologiquement .

2.2. Critères d'exclusions:

Nous avons exclus de notre étude 9 dossiers incomplets.

II. Méthodes d'études

1. Recueil des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons consulté le registre hospitalier de service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech et les dossiers médicaux des patients.

2. Les paramètres recueillis :

Les différents paramètres recueillis à partir des dossiers médicaux ont été notés sur une fiche d'exploitation préétablie, remplie de façon rétrospective (voir annexe) selon cinq rubriques :

- Epidémiologique : concernant l'âge, le sexe, la profession et les antécédents personnels et familiaux
- Clinique
- Paraclinique
- Thérapeutique
- Evolutive.

3. Analyse statistique :

Réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel 2007. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et limite.

4. Considérations éthiques :

L'analyse rétrospective des dossiers ne nécessite pas un consentement du patient et ce type de travail ne demande pas de soumission formelle à une commission d'éthique. Pourtant, pour respecter le secret médical, on a gardé l'anonymat dans les fiches d'exploitation.



RESULTATS



I. Données épidémiologiques:

1. Fréquence:

Entre Janvier 2002 et Décembre 2017, 73 patients ont été diagnostiqués avec un cancer du poumon à petites cellules au service d'oncologie-radiothérapie au CHU Mohammed IV de Marrakech.

La fréquence annuelle était de 4,5 nouveaux cas par an.

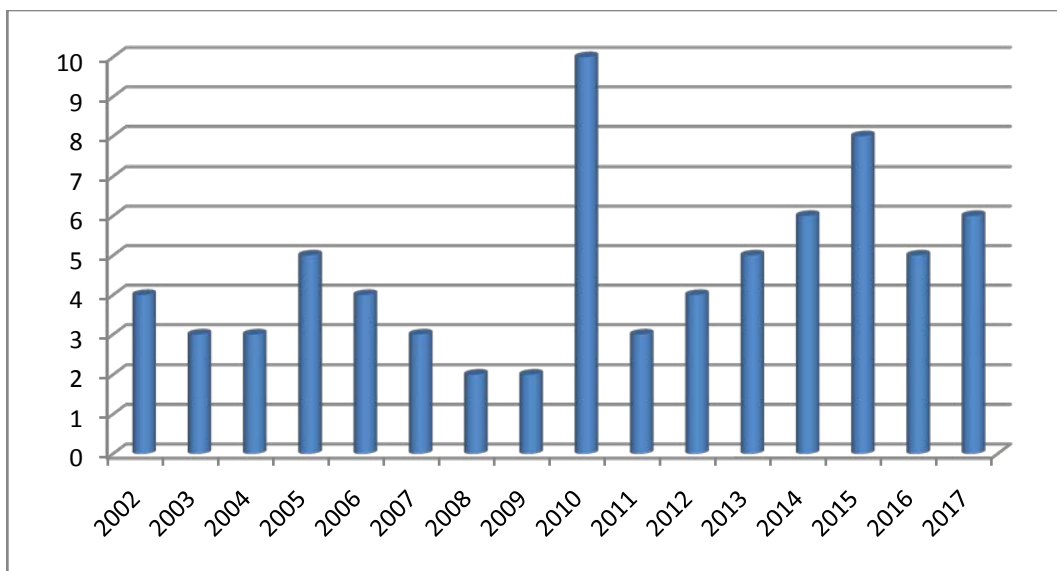


Figure1: Répartition des cas de CPC dans notre série

2. Répartition selon l'âge:

Dans notre série, l'âge moyen était de 59 ans avec des extrêmes allant de 40 à 80 ans.

Tableau I : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage (%)
40-50	12	16
50-60	27	37
60-70	24	32
70-80	8	11
80-90	2	4
Total	73	100

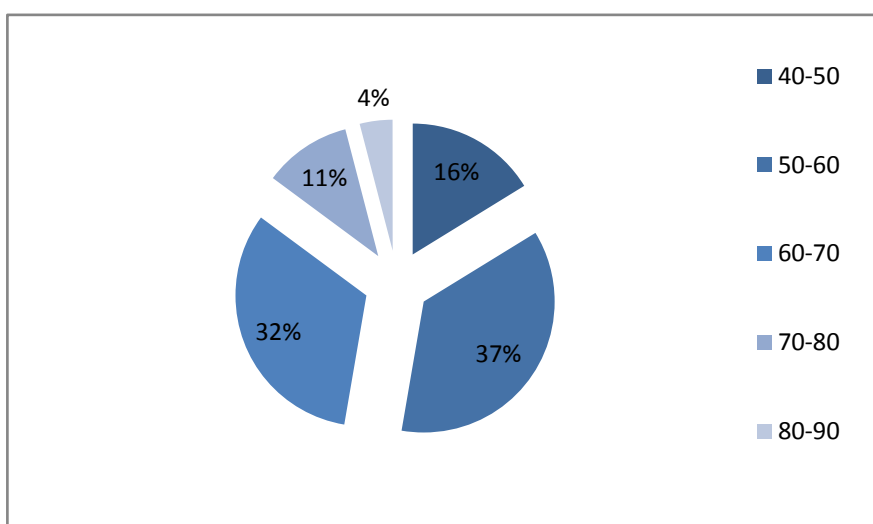


Figure 2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

3. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine de 88% soit 64 cas contre 12% soit 9 femmes avec un sexe-ratio calculé à 7,11.

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Nombre	Fréquence
Masculin	64	88%
Féminin	9	12%
Total	73	100%

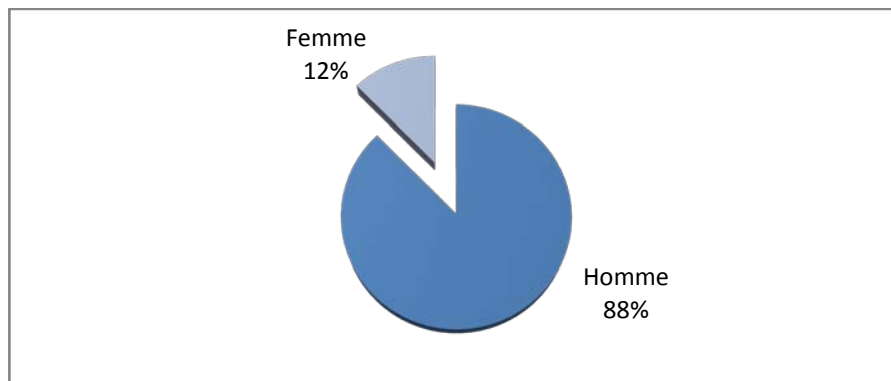


Figure3: Répartition de la population selon le sexe

4. Répartition selon l'origine géographique :

La majorité des patients vivaient en milieu urbain (52%), alors que (48%) vivaient en milieu rural.

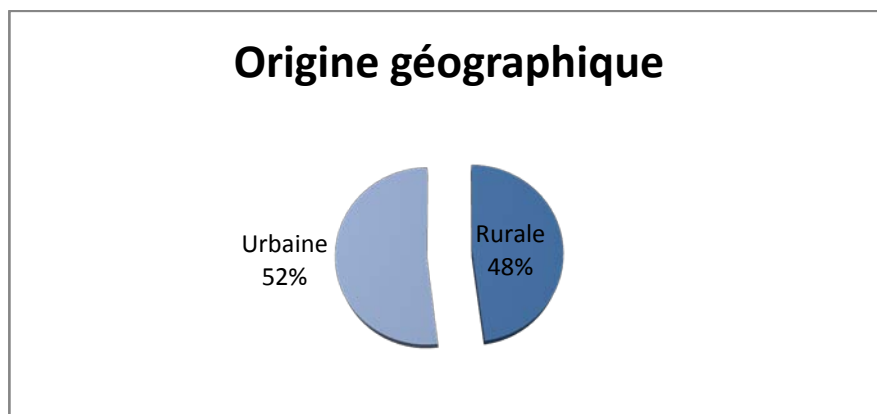


Figure 4: Répartition de la population selon l'origine géographique.

5. Répartition selon la profession :

La plupart de nos malades étaient sans profession (44%). La répartition de nos malades selon leur profession est donnée dans le tableau suivant :

Tableau III: Répartition des malades selon la profession

Profession	Nombre	Pourcentage (%)
Sans profession	32	44
Fonctionnaire, retraité	9	12
Ouvrier, gardien, chauffeur	9	12
Agriculteur	8	11
Femme au foyer	7	10
Maçon, mécanicien, menuisier, soudeur	6	8
Commerçant	2	3

II. Facteurs de risque

1. Tabac :

La notion de tabagisme actif a été retrouvée dans 84% des cas soit 61 patients avec une consommation tabagique moyenne de 36 paquets/année.

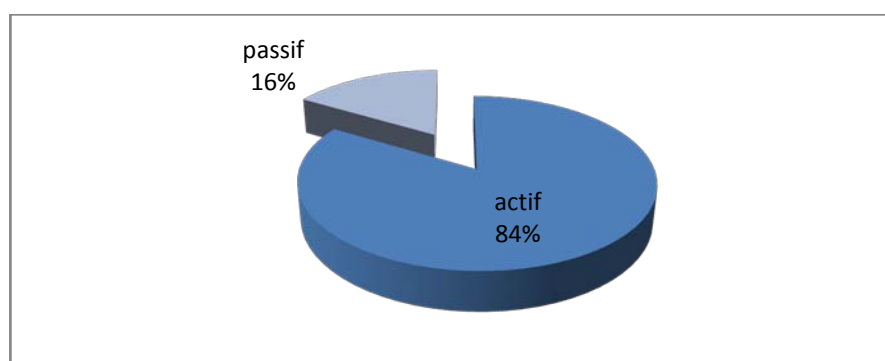


Figure 5 : Répartition des patientes selon l'intoxication tabagique

2. Autres habitudes toxiques :

La consommation de l'alcool a été retrouvée chez 10 patients, 14% de la population étudiée. Celle du cannabis a été retrouvée chez 11 patients soit 15% de la population étudiée.

3. Exposition environnementale:

L'exposition environnementale Retrouvait chez 7 % de nos malades, soit 5 cas. 3 femmes exposaient à la fumée du bois et 2 patients présentaient une exposition à l'amiante.

4. Antécédent personnel pulmonaire :

Une tuberculose pulmonaire traitée était notée chez 4 patients (soit 5% des cas), 4 cas avaient un antécédent de bronchite chronique (soit 5%) et 2 cas avaient un antécédent de silicose pulmonaire (soit 3%).

5. Antécédent familial de cancer pulmonaire :

Dans notre série, une histoire familiale de cancer bronchique chez un apparenté de premier degré était retrouvée chez 5 patients (soit 5,5% des cas).

6. Antécédent familial de cancer extra pulmonaire :

Un antécédent familial d'un cancer extra pulmonaire était noté chez 4 patients (soit 5,5% des cas).

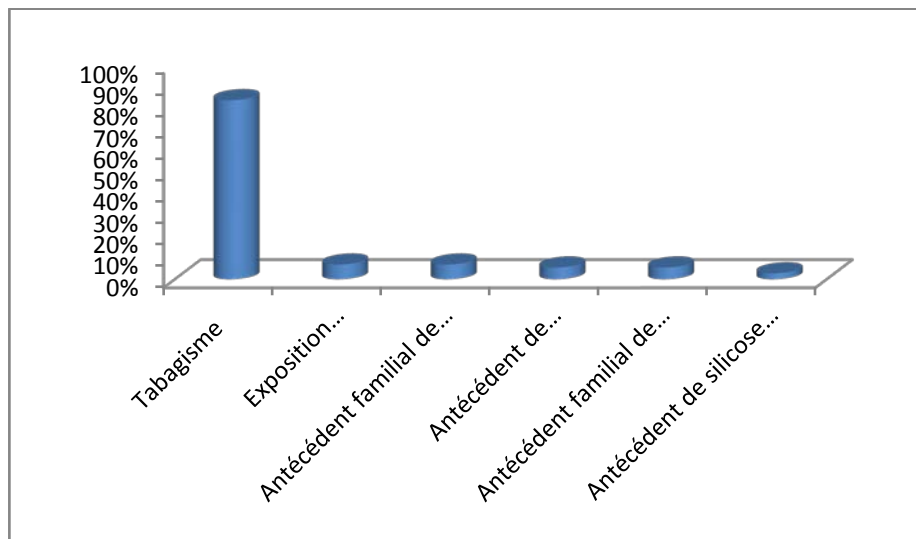


Figure 6 : Répartition des patientes selon les facteurs de risque

III. Etude clinique:

1. Symptomatologie révélatrice :

1.1. Signes respiratoires:

Le premier symptôme respiratoire qui a motivé la consultation était la toux retrouvée chez 72,6% des cas, suivie de la douleur thoracique chez 58,9% des cas, la dyspnée était notée chez 52,1% des cas et l'hémoptysie était rapportée chez 38,4% des cas.

Tableau IV : Fréquences des signes respiratoires chez les patients

Signes respiratoires	Cas	Pourcentage (%)
Toux	53	72,6
Douleur thoracique	43	58,9
Dyspnée	38	52,1
Hémoptysie	28	38,4

1.2. Signes extra respiratoires :

La dysphonie était le signe extra respiratoire révélateur le plus fréquemment retrouvé dans notre série. Elle était notée chez 7 patients (soit 9.6% des cas), la céphalée était révélatrice de la maladie chez 4 patients (soit 5,5% des cas), la douleur osseuse était rapportée chez 3 patients (soit 4.1%), et la tuméfaction cervicale était notée chez 2 patients (soit 2,7% des cas).

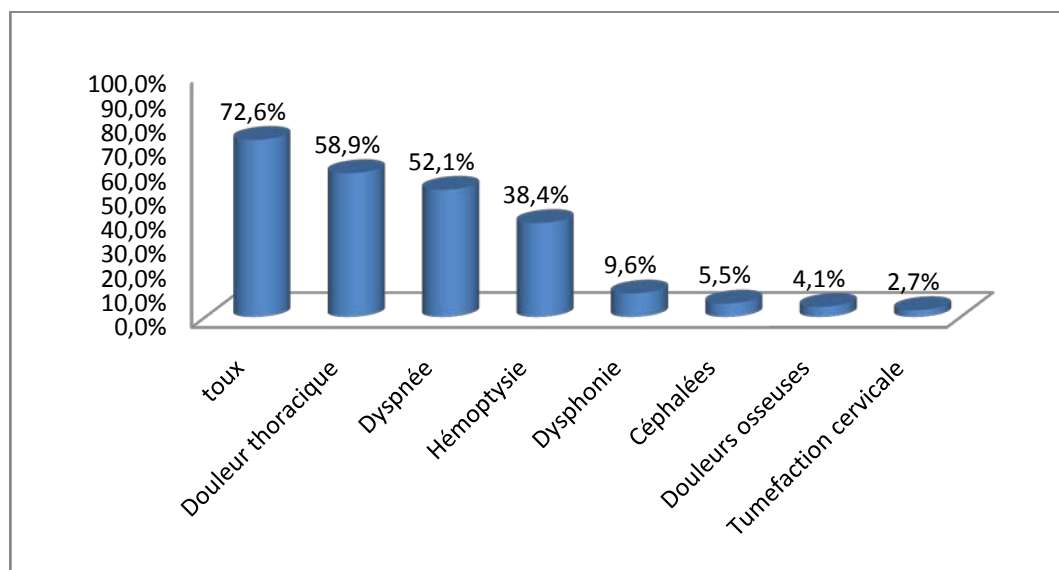


Figure 7 : Répartition des patientes selon la symptomatologie révélatrice

1.3. Signes généraux :

Dans notre étude, 89% des patients avaient un contexte d'altération de l'état général associant asthénie, anorexie et amaigrissement et 27% avaient une fièvre associée.

2. Données de l'examen clinique :

2.1. Examen général :

L'état général des patientes était évalué par l'indice de performance Status de l'OMS, ainsi 67% des patients étaient considérés PS 1 à l'admission. (Tableau V)

Le poids initial des patients variait entre 40kg et 83kg avec une moyenne de 57 kg. L'indice de masse corporelle (IMC) était < 19,5 kg/ m² dans 60 % des cas.

Par ailleurs, un hippocratisme digital était objectivé chez 8 patients (soit 11% des cas.)

Tableau V: Répartition des patients selon le score de performance status.

Score	Nombre	Pourcentage (%)
0	1	1
1	49	67
2	20	28
3	1	1
4	2	3

2.2. Examen pleuro-pulmonaire :

L'examen pleuro-pulmonaire à l'admission s'est révélé anormal chez 61 patients soit (83.5%) de la population étudiée .Le syndrome de condensation pulmonaire a été retrouvé chez 41 patients (soit 56%), suivi par le syndrome d'épanchement pleural liquidien chez 20 patients (soit 27,3% des cas), le syndrome cave supérieur chez 18 (soit 24,6% des cas), et un syndrome de claude-bernard-horner chez un patient (soit 1,3% des cas). (Tableau VI).

2.3. Examen extra respiratoire :

a. Examen des aires ganglionnaires :

Les adénopathies périphériques étaient retrouvées chez 17 patients (soit 23.3% des cas). Sus claviculaires chez 12 patients, axillaires chez 3 patients et 2 patients avaient des adénopathies cervicales.

b. Examen abdominal :

L'examen abdominal était normal chez tous nos patients.

c. Examen ostéoarticulaire :

L'examen ostéoarticulaire avait noté des douleurs osseuses provoquées à la palpation chez 10 patients (soit 13,7% des cas).

d. Examen neurologique :

L'examen neurologique à la recherche des signes en rapport avec une métastase cérébrale, était réalisé chez tous les patients. Il avait objectivé une paraplégie et paresthésie chez 2 patients (soit 2,7%).

Tableau VI: Fréquence des anomalies objectivées à l'examen clinique

Signes physiques	Nombre	Pourcentage (%)
Syndrome de condensation pulmonaire	41	56 %
Syndrome d'épanchement pleural liquidien	20	27,3 %
Syndrome cave supérieur	18	24,6 %
Adénopathies périphériques	17	23,2 %
Douleurs osseuses à la palpation	10	13,6 %
Signes neurologiques	2	2,7 %
Syndrome de claudication horner	1	1,3%



Figure 8 : image d'une patiente montrant une circulation veineuse collatérale thoracique dans le cadre du syndrome cave supérieur

IV. Etude paraclinique:

1. Radiographie thoracique standard :

La radiographie thoracique était retrouvée chez 43 de nos patients (soit 58,9%). L'opacité parenchymateuse constituait l'aspect radiologique le plus fréquemment rencontré, elle était présente chez 37 patients (soit 86% des cas), un élargissement médiastinal était objectivé chez 14 patients (soit 32,5% des cas) et un épanchement pleural était noté chez 9 patients (soit 20,9% de cas).

Tableau VII: Répartition des patients selon les anomalies retrouvées à la radiographie thoracique de face

Image radiologique	Nombre	Pourcentage
Opacité intraparenchymateuse	37	86%
Elargissement médiastinal	14	32,5%
Epanchement pleural	9	20,9%



Figure 9 : Radiographie thoracique de face montrant un élargissement médiastinal avec une opacité dense qui prend l'étage supérieur et moyen du médiastin

2. Tomodensitométrie thoracique:

Le scanner thoracique injecté a été réalisé chez tous les patients. Il a un but diagnostique et permet un bilan d'extension locorégional. Il avait objectivé un processus tumoral de localisation pulmonaire droite chez 61,6% des cas et une localisation pulmonaire gauche chez 38,4% des cas.

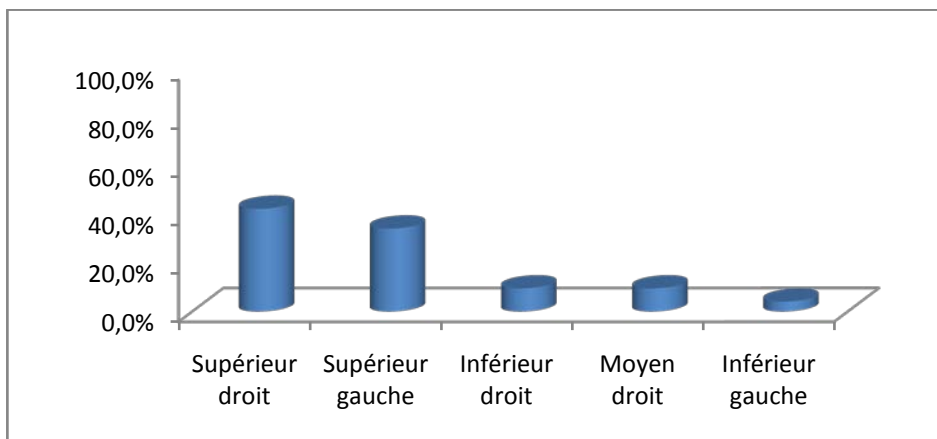


Figure 10: Répartition des patientes selon la localisation tumorale

Concernant la taille tumorale, 7 patients présentaient une tumeur de taille inférieure à 3cm (soit 9,5% des cas), 30 patients présentaient une tumeur de taille comprise entre 3 et 5cm (soit 41% des cas), 23 patients présentaient une tumeur de taille comprise entre 5 et 7 cm (soit 31.5% des cas) et 13 patientes présentaient une tumeur de taille supérieure à 7cm (soit 17,8% des cas).

Tableau VIII : Répartition des patients selon la taille tumorale.

Taille tumorale	Nombre	Pourcentage %
Inférieure de 3 cm	7	9.5
Entre 3-5 cm	30	41
Entre 5-7 cm	23	31,5
Supérieure de 7 cm	13	17,8

Les processus tumoraux ont été retrouvés chez 48 cas soit 66%, L'atteinte médiastinale a été objectivée chez 46 cas soit 63%, l'envahissement pariétal chez 29 cas soit 40% , l'atteinte pleurale chez 27 cas soit 37% des cas, le complexe ganglio-tumoral retrouvé chez 21 patients soit 29%, et la lymphangite carcinomateuse chez 1 patients soit 1%.

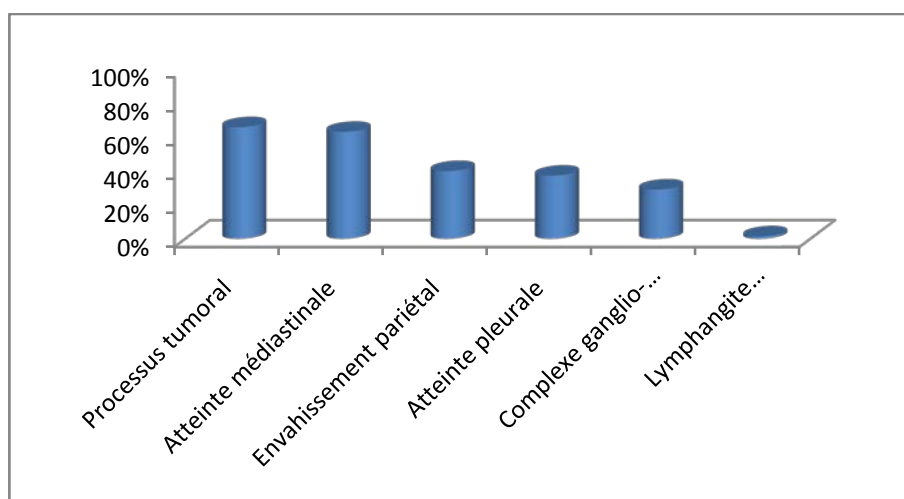


Figure 11: Répartition des différents aspects scanographiques.



Figure 12 : Coupes tomodensitométriques en fenêtres parenchymateuses et médiastinales montrant un processus lésionnel médiastino-pulmonaire supérieur gauche et présentant un contact intime avec les vaisseaux du médiastin

3. Moyens de confirmation diagnostique :

3.1. Endoscopie bronchique :

La fibroscopie bronchique était réalisée chez 43 patients (soit 58,9 % des cas), elle avait permis de réaliser des biopsies bronchiques pour confirmer le diagnostic. Cette technique avait mis en évidence une tumeur bourgeonnante chez 21 patients (soit 48,8% des cas), 11 patients présentaient un aspect de sténose endobronchique (soit 25,6% des cas), un aspect d'infiltration diffuse était noté chez 7 patients (soit 16,3 % des cas), et un aspect d'ulcération chez 4 patients (soit 9,3% des cas).

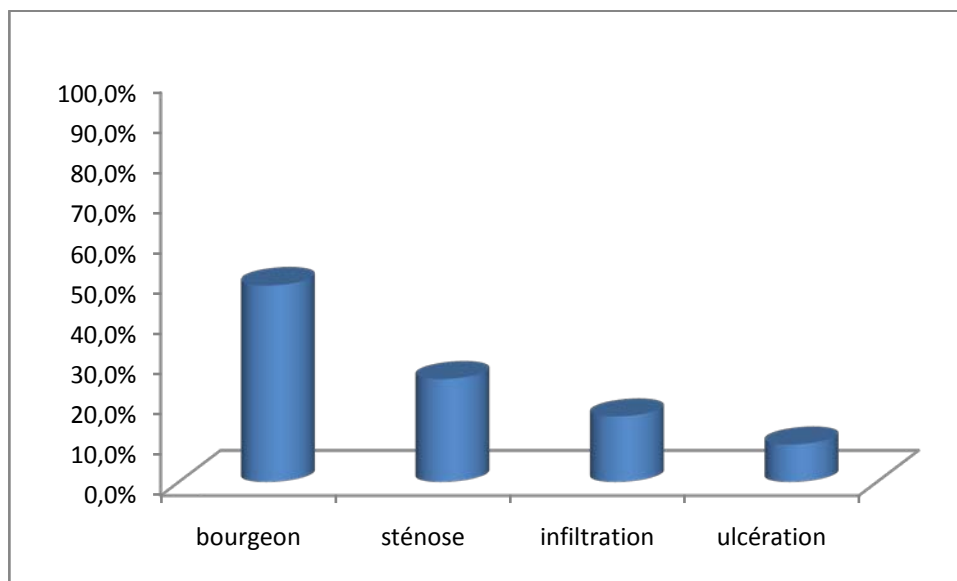


Figure 13: Répartition des patientes selon les aspects endoscopiques.

3.2. Ponction biopsie pulmonaire transpariétale à l'aiguille :

Cette méthode diagnostique avait permis de confirmer le diagnostic chez 13 patients de notre série (soit 17,8% des cas).

3.3. Ponction biopsie pleurale:

Dans notre série, la ponction biopsie pleurale avait permis d'établir le diagnostic chez 6 patients (soit 8,2% des cas).

3.4. Biopsie des métastases:

La biopsie d'un site métastatique à distance avait permis de poser le diagnostic chez 11 patients (soit 15,1% des cas). Dans notre série, cette méthode diagnostique consistait à :

- Une biopsie ganglionnaire chez 10 patients.
- Et biopsie d'une métastase cérébrale chez un patient.

Tableau IX: Répartition des patients selon les moyens de confirmation diagnostique

Moyens diagnostiques	Nombre	Pourcentage (%)
Biopsie bronchique	43	58,9
Ponction transpariétale	13	17,8
Biopsie d'un site métastatique	11	15,1
Ponction biopsie pleurale	6	8,2

V. Etude anatomopathologique :

Tous les malades de notre étude avaient un diagnostic histologique d'un carcinome à petites cellules pulmonaire.

L'étude immunohistochimie était retrouvée chez 33 patients soit 45%.

VI. Bilan d'extension :

1. Tomodensitométrie abdominale :

Le scanner abdominal était réalisé chez 59 patients (soit 81%), il avait permis d'objectiver des métastases Hépatiques chez 15 patients (soit 25.5% des cas) et des métastases surrenaliennes chez 12 patients (soit 16.5% des cas)

2. Echographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 14 malades (soit 19% des cas) et s'est révélée anormale dans 6 cas en montrant des images évocatrices de métastases hépatiques.

3.

Le scanner cérébral était réalisé chez 65 patients (soit 89% des cas), il avait mis en évidence des métastases cérébrales chez 9 patients (soit 13.8% des cas)

4. Scintigraphie osseuse corps entier :

La scintigraphie osseuse était réalisée chez 23 patients (soit 31,5% des cas), elle avait révélé des métastases osseuses chez 9 patientes (soit 39 % des cas).

5. PET scan :

Un seul patient dans notre étude a bénéficié d'une PET scan (1,3%).

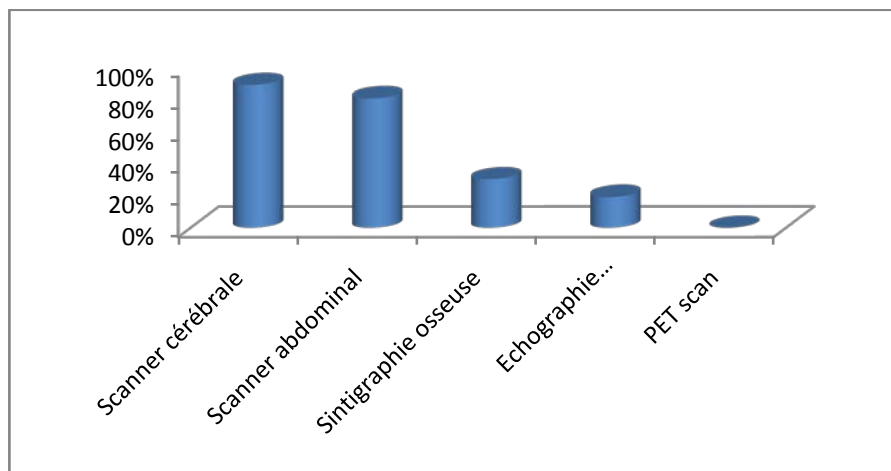


Figure 14 : Répartition des patientes selon la nature du bilan d'extension.

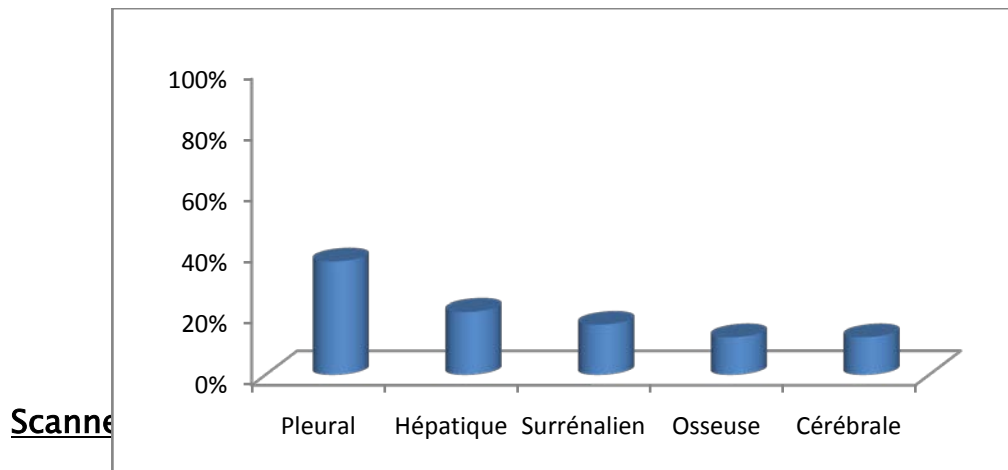


Figure 15: Répartition des patientes selon le site métastatique.

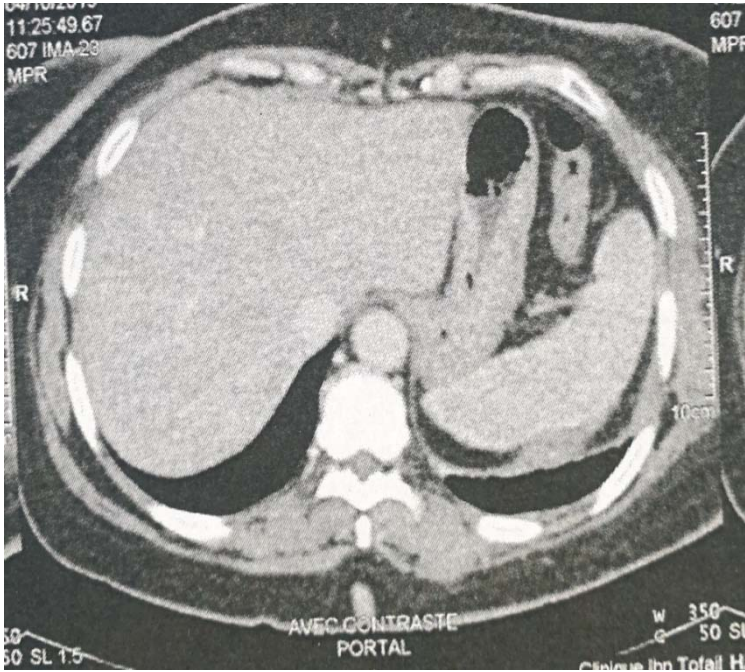


Figure 16 : TDM abdominale montrant un aspect normal du foie

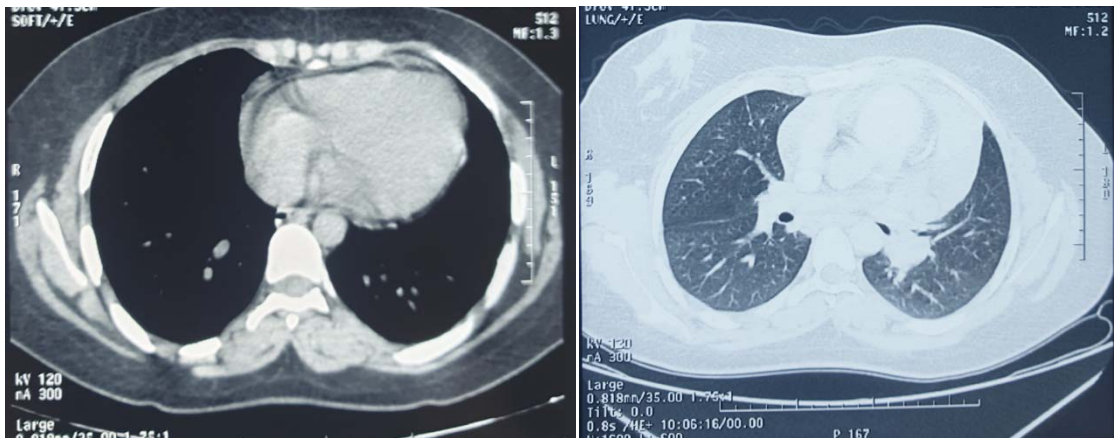
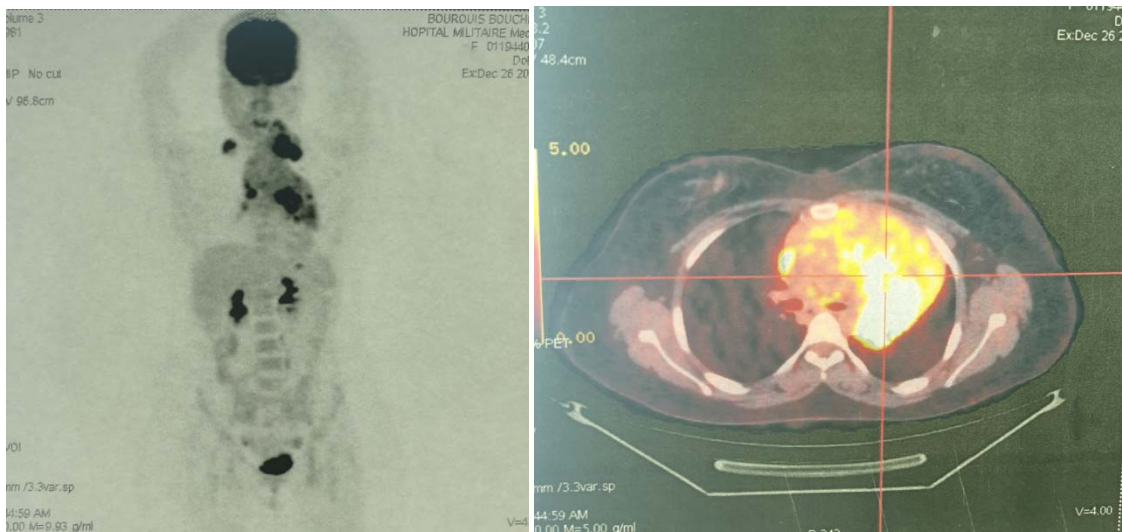


Figure 17 : Tumeur pulmonaire apicomédiastinale gauche montrant la concordance de la lésion visible sur les images et le foyer hypermétabolique visible sur les images PET

VII. Classification TNM :

Selon la classification TNM 6^{ème} et 7^{ème} édition des CPC, la forme localisée était présente chez 22 patients (soit 30% des cas), alors que la forme étendue était présente chez 51 patients (soit 70% des cas).

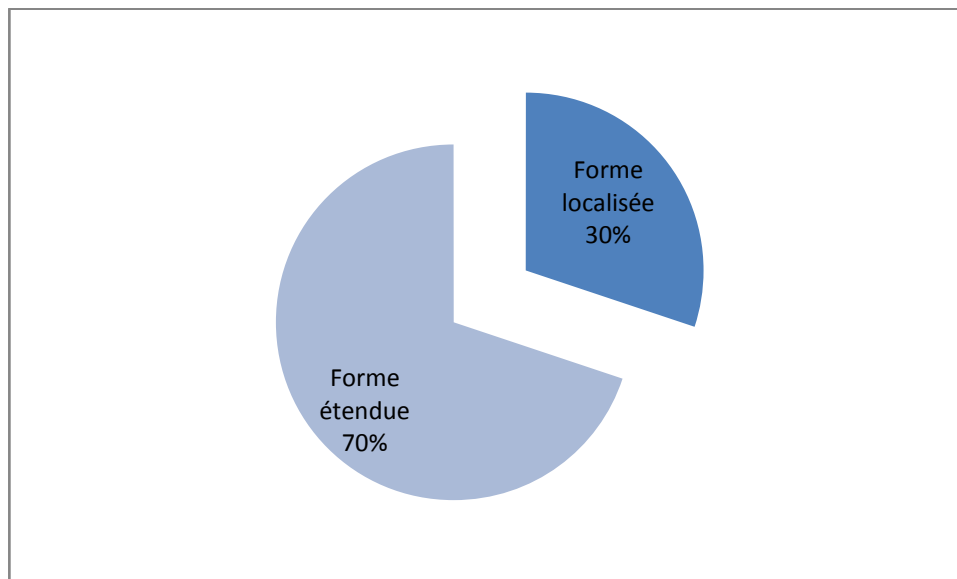


Figure18 : Répartition des patients selon la classification TNM

VIII. Bilan pré-thérapeutique :

1. Bilan biologique :

Le bilan biologique pré thérapeutique comportait une numération formule sanguine, une étude des fonctions hépatique et rénale chez tous les patients.

2. Bilan cardiologique :

L'évaluation de la fonction cardiaque a été effectuée également chez tous nos patients, elle se base principalement sur un examen cardiovasculaire complet, un électrocardiogramme ainsi qu'une échocardiographie trans-thoracique.

3. Fonction respiratoire :

Dans notre série, 32 patients soit 43,8% avaient bénéficié d'une exploration de la fonction respiratoire (Une spirométrie avec mesure du VEMS).

IX. Moyens thérapeutiques:

1. Chimiothérapie:

La chimiothérapie à but palliatif était le traitement de base. Elle a été instaurée chez 29 patients (soit 39.7% des cas), Les patients avec état général altéré ont été orientés vers les soins palliatifs exclusifs. Les protocoles utilisés étaient à base de :

- Cisplatine + Etoposide chez 21 patients (soit 72% des cas)
- Carboplatine + Etoposide chez 6 patients (soit 21% des cas)
- Etoposide+Endoxan+Farmorubicine chez 2 patients (soit 7% des cas)

Le nombre des cycles de chimiothérapie était entre 1 et 6 cycles avec une moyenne de trois cycles.

Un traitement de deuxième ligne a été mis en route chez 1 cas à base de Paclitaxel Hebdo pendant 2 mois.

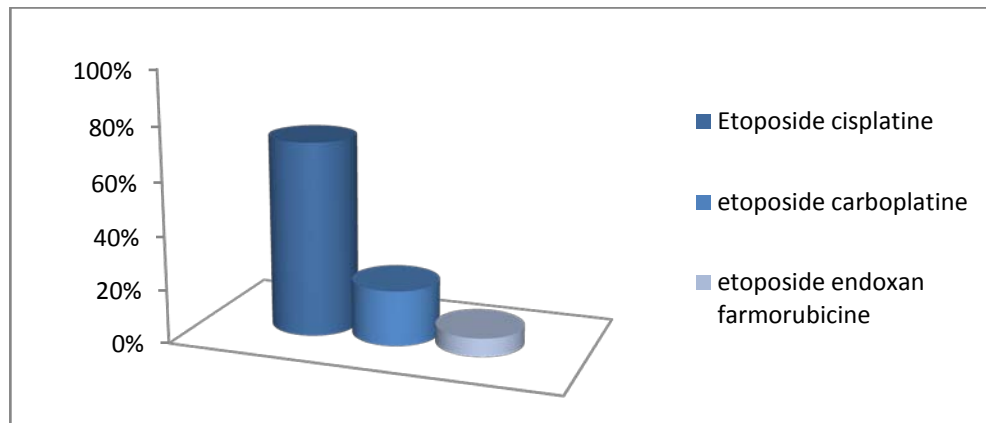


Figure 19: Répartition des patientes selon le protocole de la chimiothérapie utilisé

➤ **Les complications de la chimiothérapie:**

La Toxicité hématologique était retrouvée chez tous les patients qui ont bénéficié une chimiothérapie. La survenue d'une anémie a été enregistrée chez 14 patients (soit 48.3%), elle a

Profil épidémiologique anatomopathologique clinique thérapeutique et évolutif du carcinome pulmonaire à petites cellules : expérience du service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech

été mal tolérée chez 2 patients qui ont par la suite bénéficié d'une transfusion sanguine par culots globulaires. La neutropénie était observé chez 11 patients (soit 37.9% des cas) dont un cas présenté une neutropénie fébrile. La thrombopénie a été notée dans 4 cas (13.8%), on n'a enregistré un cas de syndrome hémorragique.

Dans notre série, 7 cas (24%) ont présenté des vomissements au décours des cures de chimiothérapie malgré une prémédication adéquate. Deux patients avaient présenté une mucite. Une toxicité rénale était observée chez 2 malades (soit 7% des cas)

Quatres patients (soit 14%) avaient présenté des signes de neuropathie périphériques.

Enfin, une alopecie était notée chez 18 patients (soit 62% des cas).

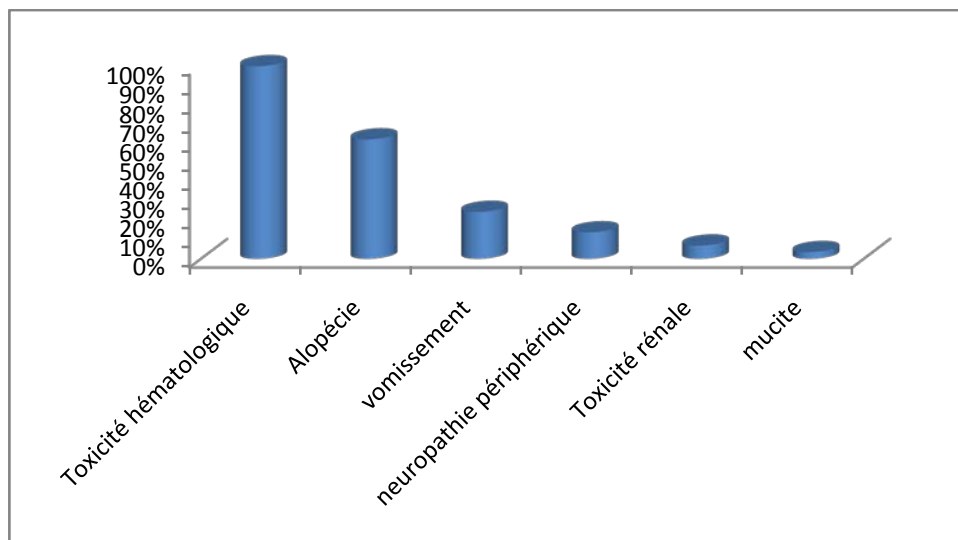


Figure 20 : Différentes toxicités de la chimiothérapie

2. Radiothérapie :

2.1. Radio-chimiothérapie concomitante :

L'association radio-chimiothérapie était indiquée chez 10 patients (soit 14% des cas), la dose administrée était de 66 Gy délivrée en 33 fractions, 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

2.2. Radiothérapie cérébrale prophylactique :

La radiothérapie cérébrale prophylactique était indiquée chez 6 patients (soit 8% des cas), à la dose de 30 Gy.

2.3. Radiothérapie palliative :

La radiothérapie encéphale in toto était indiquée chez 2 patients ayant des métastases cérébrales (soit 3% des cas), la dose totale administrée était de 30 Gy, délivrant 3 Gy par séance, 5 jours par semaine pendant 2 semaines.

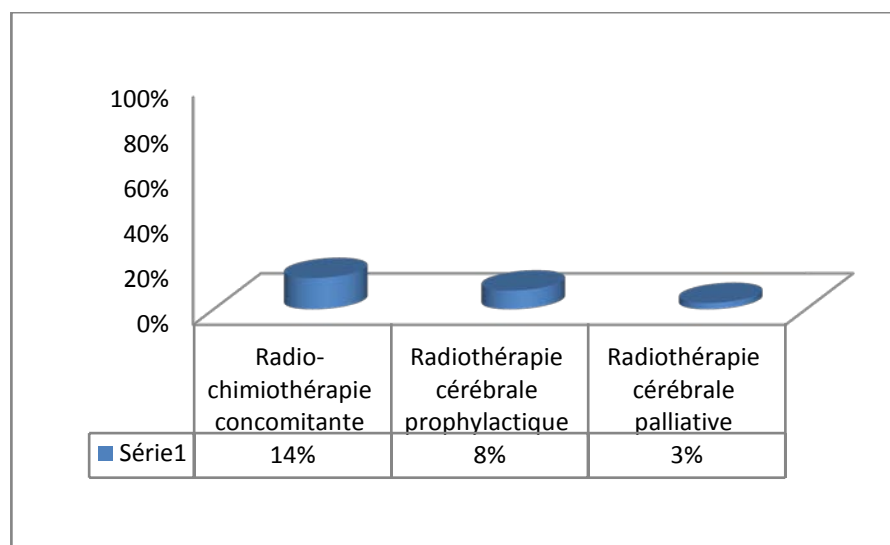


Figure 21 : Répartition des patientes selon le type de la radiothérapie utilisé.

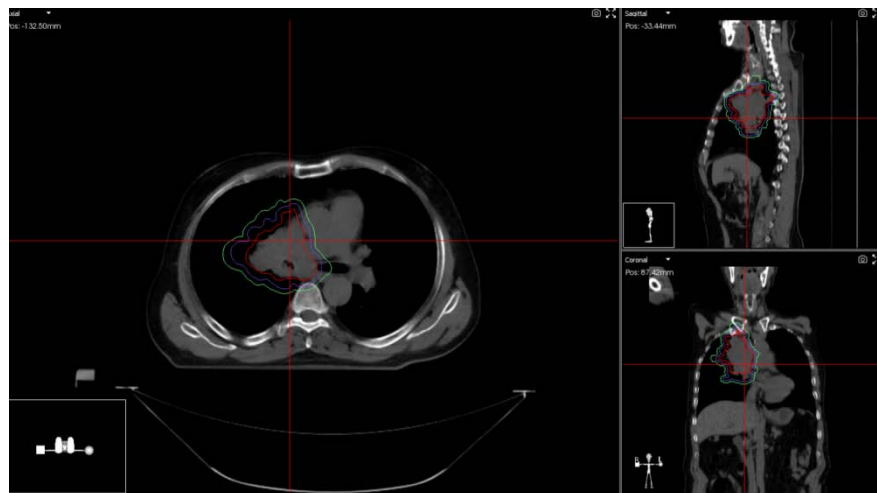
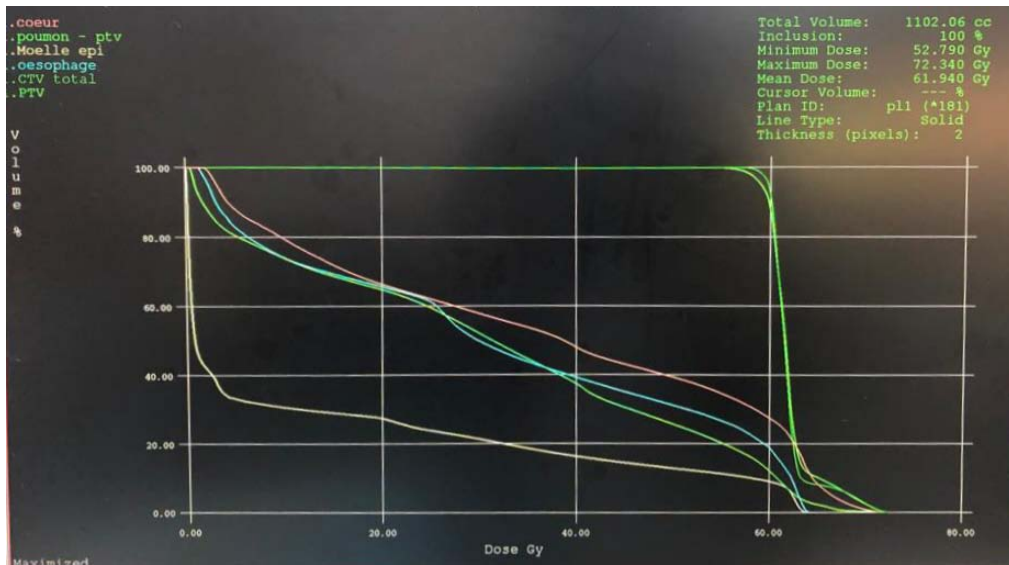


Figure 22: Plan de traitement: Étape de contournage, Volumes cibles en coupe axiale, sagittale et frontale montrant le GTV tumoral (rouge), le CTV total (bleu), et le PTV global (vert)



Figure 23: Scanner dosimétrique en coupe axiale, sagittale, et frontale illustrant les organes à risques en RTH: Cœur (mauve), oesophage (vert), moelle épinière (jaune), poumon G (bleu), poumon D (bleu clair), poumon totale (rose)



➤ Les complications de la radiothérapie :

L'œsophagite radique était la complication la plus observée chez 2 patients (soit 16% des cas), suivie de la pneumopathie radique chez 1 patient (soit 6% des cas) et de la dermite radique était objectivée chez un patient (soit 6% des cas).

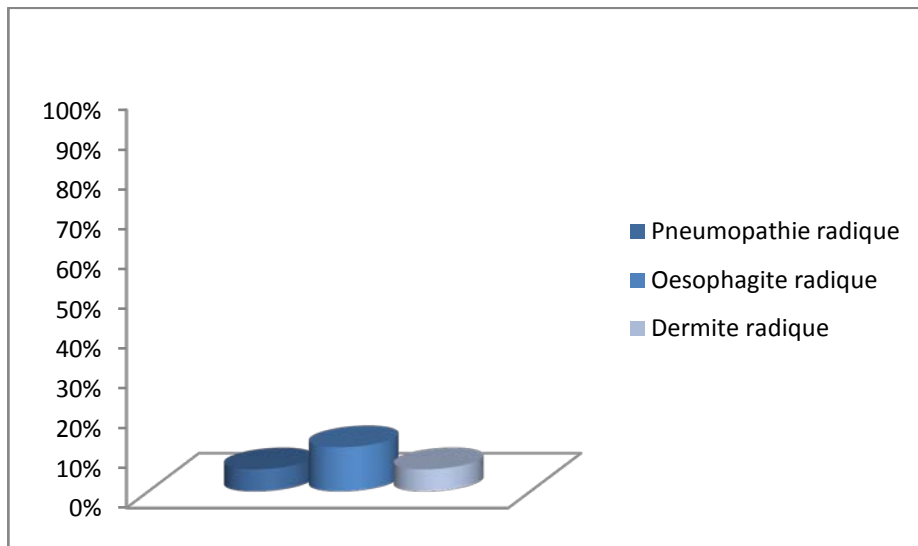


Figure 25: Répartition des patientes selon les complications de la radiothérapie.

3. Traitement non spécifique :

Les traitements symptomatiques étaient administrés chez 37 patients (soit 50.7% des cas). La douleur était le signe le plus fréquent nécessitant un recours au traitement antalgique chez 52% des cas, soit des antalgiques de palier II ou III de l’OMS. La dyspnée était fréquente, les traitements utilisés dans notre étude étaient l’oxygénothérapie chez 24% des patients, les corticoïdes chez 16% des cas et les bronchodilatateurs chez 8% des cas.

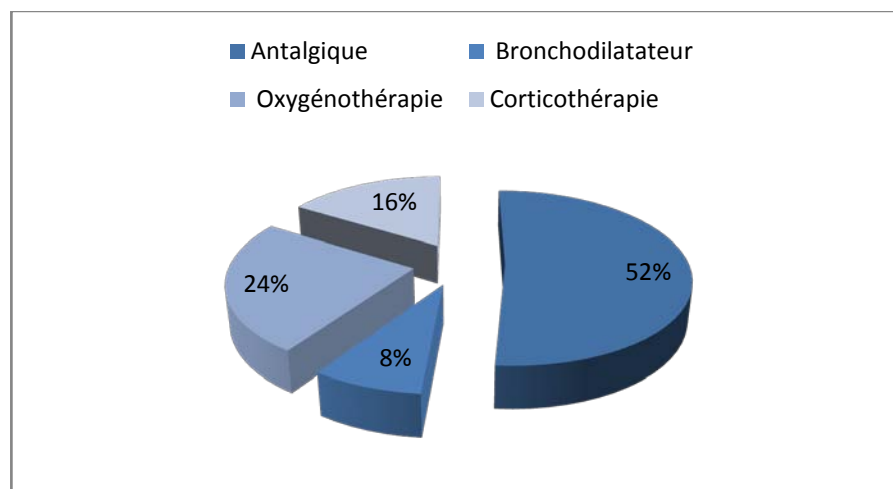


Figure 26 : Répartition des patients selon le traitement symptomatique

X. Suivi et résultats thérapeutiques:

1. Rythme et but du suivi :

Dans notre série, le suivi moyen était de 10 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 36 mois. En général, les patients métastatiques étaient vus régulièrement avant chaque cure de chimiothérapie et ceux en rémission étaient vus d’une façon trimestrielle jusqu’à décès ou perte de vue.

Cette surveillance avait pour but de détecter précocement une récurrence ou une métastase ainsi que de dépister et prendre en charge des éventuelles complications liées au traitement ou à la maladie.

2. Moyens de suivi :

Le suivi se basait sur un examen clinique complet ainsi qu'un scanner thoracique. Le reste du bilan, notamment un scanner abdominal ou cérébral étaient demandés en cas de signes d'appel cliniques.

3. Résultats thérapeutiques:

Parmi les patients ayant une maladie évaluable, on avait noté une rémission complète chez 7 patients (soit 9,5 % des cas), une rémission partielle chez 5 patients (soit 7% des cas), une stabilité radiologique était maintenue chez 2 patients (soit 3% des cas), une progression était notée chez 3 patients (soit 4 % des cas),une rechute locorégionale chez 2 patients (soit 3%),une rechute métastatique était notée chez 5 patients (soit 7% des cas), 17 patients (soit 23%) étaient orientés vers les soins palliatifs exclusifs, et 24 patients (soit 33%) étaient perdus de vue, par ailleurs, on avait noté 8 décès (soit 11 % des cas)

Tableau X: Répartition des patients selon les résultats thérapeutiques.

Réponse thérapeutique	Nombre	Pourcentage (%)
Rémission complète	7	9,5
Rémission partielle	5	7
Stabilité radiologique	2	3
Progression	3	4
Rechute locorégionale	2	3
Rechute métastatique	5	7
Soins palliatifs	17	23
Perdus de vue	24	33
Décès	8	11



DISCUSSION



I. Données épidémiologiques :

Le Cancer pulmonaire à petites cellules représente 13 à 15 % de l'ensemble des cancers bronchiques primitifs diagnostiqués dans le monde chaque année [1]. L'incidence a progressivement diminué depuis quelques années, probablement du fait du changement des habitudes tabagiques, mais elle augmente dans les pays en voie de développement.

1. Incidence et répartition géographique à travers le monde

1.1. A l'échelle mondiale

En raison de son pronostic sombre, l'incidence et le taux de mortalité du cancer bronchique sont très proches l'un de l'autre.

En se référant à la base de données en ligne du centre international de recherche sur le cancer Globocan 2018 (International Agency for Research on Cancer : IARC), le cancer du poumon est bien installé à la première place en termes d'incidence et de mortalité avec environ 2093876 nouveaux cas, soit 11,6% du total des cancers et 1761007 décès soit 18,4% du total des décès par cancer [5], il est plus fréquent dans les pays d'Asie, d'Europe et d'Amérique du nord. Son incidence ne cesse d'augmenter chaque année avec un taux d'accroissement de l'ordre de 3 % par an, le plus élevé de toutes les affections néoplasiques [6] (Figure).

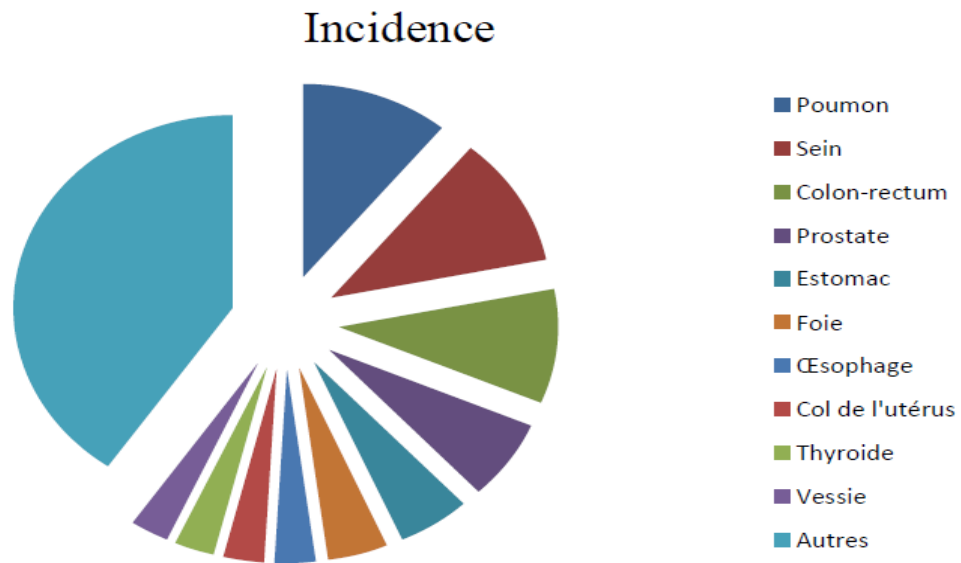


Figure 27: Taux d'incidence des différents cancers chez les deux sexes et à tous les âges à l'échelle mondiale. [7]

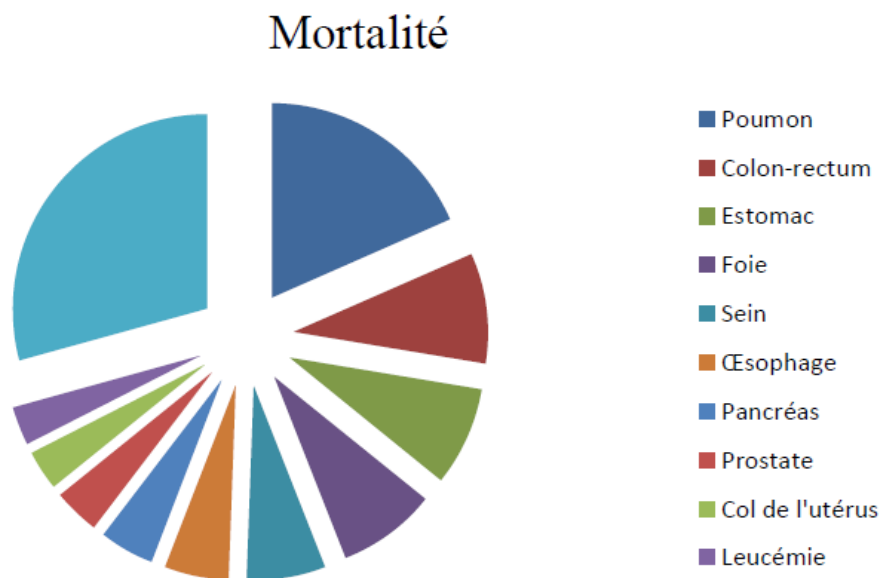


Figure 28: Taux de mortalité des différents cancers chez les deux sexes et à tous les âges à l'échelle mondiale. [7]

1.2. A L'échelle nationale

La base des données Globocan 2018 a enregistré 6448 nouveaux cas de cancer pulmonaire au Maroc, il garde toujours la deuxième place après le cancer du sein en terme d'incidence tous sexes confondus soit 12,3% du total du cancer et 13,47% de la population. Il est responsable de 6397 de cas de décès soit 19,4% du total des décès par cancer. Il occupe le premier rang chez l'homme tandis qu'il représente la 6ème localisation néoplasique chez la femme.

Le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC 2008–2012) a noté 2762 nouveaux cas de cancers pulmonaires, soit 11,4% du total des cancers (le premier rang chez l'homme et 9ème chez la femme). [8]

Le registre des cancers de Rabat (RCR 2009–2012) a enregistré 389 nouveaux cas de cancers pulmonaires. C'est la localisation la plus fréquente chez l'homme avec une incidence 10 fois plus élevée que chez la femme. [9]

Durant une période de 16 ans, entre janvier 2002 et décembre 2017, on a relevé 73 cas de Cancer pulmonaire à petites cellules au service d'Oncologie radiothérapie du CHU Mohamed VI de Marrakech, ce qui correspond à une moyenne annuelle de 4,5 cas par an.

2. Répartition selon l'âge:

L'âge médian au diagnostic du CPC varie selon les pays, l'accès au soins, les habitudes tabagiques des populations et selon l'efficacité des mesures préventives pour la lutte contre la consommation tabagique. Il se situe à 70 ans aux États-Unis où les deux tiers des patients ont au moins 65 ans au moment du diagnostic [10]. De même en France l'âge médian au diagnostic est resté stable au fil des années au alentours de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. [11]

Dans notre série la population prise en charge pour CPC avait un âge moyen de 59 ans. Cette moyenne est proche de celles rapportées par les séries marocaines notamment A. Ouarssani [12], et A. Abid [13] .

Tandis que la moyenne d'âge au diagnostic en France est plus élevée, Ceci serait dû au vieillissement de la population.

Tableau XI : La moyenne d'âge des patients atteints de CPC dans les différentes séries de la littérature

Série	Année	Pays	Age moyen	Extrême d'âge	Tranche d'âge la plus fréquente
Institut national du cancer [11]	2015	France	65,5	15-65	>61
A Ouarssani [12]	2016	Fés-Maroc	57,6	32-89	40-70
A Abid [13]	2016	Rabat-Maroc	58,21	40-84	-
Notre série	2020	Marrakech-Maroc	59	40-80	50-60

3. Répartition selon le sexe:

Malgré que l'incidence et la mortalité du cancer du poumon continuent d'augmenter chez les femmes dans différentes régions tels que l'Europe et les Etats unis [14], on continue à avoir une nette prédominance masculine. Cette prédominance peut être attribuée aux habitudes toxiques plus fréquentes chez le sexe masculin : l'âge précoce de début la consommation excessive du tabagisme, ainsi que les professions à risque qui restent l'apanage des hommes

Au Maroc comme dans les autres pays du nord africains, l'incidence du CPC, en particulier chez les femmes, reste inférieure à celle observée dans d'autres pays en Europe, en Amérique du nord et en extrême orient. [15]

Dans notre série, le sexe ratio était de 7.11 confirmant ainsi la prédominance masculine notée dans presque toutes les séries.

Tableau XII: Répartition des cas de CPC selon le sexe dans différentes régions du monde en 2018

[16]

Région	Hommes (%)	Femmes (%)	Sexe-ratio
USA	53.4	46.6	6.8
Colombie	55.7	44.3	1.26
Cuba	60	40	1.5
France	68.31	31.69	2.15
Norvège	50.34	49.66	1.01
Chine	67	33	2.03
Inde	71.83	28.17	2.55
Tunisie	90.52	9.48	9.55
Algérie	85.3	14.7	5.8
Maroc (2018)	89.4	10.6	8.43
Notre série	88	12	7.11

II. Facteurs de risque :

1. Toxiques

1.1. Tabagisme

La relation causale entre le cancer du poumon et le tabagisme fut avancée pour la 1ère fois en 1898 et ensuite clairement établis depuis les travaux de Doll et Peto . [17]

Il est de loin le principal facteur de risque de cancer du poumon. On en distingue :

a. Tabagisme actif :

90% des CPC sont dus au tabagisme actif[16], ce dernier étant responsable de 8 cancers sur 10 chez les hommes (83%) et de 7 cancers sur 10 chez les femmes (69%) selon le CIRC (le

centre international de recherche sur le cancer), il multiplie par 10 à 15 le risque de cancer du poumon par rapport à un non-fumeur. [18] De nombreux carcinogènes ont été identifiés dans la fumée de cigarette notamment le goudron ... Les facteurs les plus importants en termes de carcinogénèse sont la consommation quotidienne de tabac, la durée du tabagisme, l'intensité de l'inhalation de la fumée et la précocité du début du tabagisme.

a.1. La consommation quotidienne de tabac :

La consommation quotidienne de tabac, quel que soit sa forme (cigarette industrielle ou tabac à rouler, pipe, cigares...) constitue le facteur le plus incriminé [2]. En pratique quotidienne, la consommation du tabac est évaluée par le nombre de paquet année (PA), cependant ce n'est pas un bon évaluateur du risque. En effet, la quantité du tabac augmente le risque de développer un cancer avec un risque relatif multiplié par deux, alors que la durée d'exposition le multiplie par quatre. Il n'est donc pas équivalent de fumer 10 cigarettes par jour pendant 20 ans (10 PA) que 20 cigarettes par jour pendant 10 ans (10 PA). Par ailleurs, il faut noter qu'il n'y a pas de seuil minimal au-dessous duquel fumer n'expose pas à un risque de CPC.

La moyenne de consommation tabagique dans notre série était de 36 paquets/Année, Ces résultats sont comparables à une étude française où 85,6% des patients ont consommé > 20 paquets-années pendant une durée d'exposition moyenne de 37,5 ans [19]. Dans l'étude de Cadelis la consommation tabagique moyenne était de 17 Paquets/Année. Cette valeur est due d'après Cadelis à la faible consommation tabagique dans cette région [20].

a.2. La durée du tabagisme :

La durée du tabagisme est un facteur tout aussi important que la quantité fumée par jour. Il a été démontré à travers plusieurs études que le risque relatif est 20 fois plus élevé après 30 ans de tabagisme qu'après 15 ans, et 100 fois plus élevé après 45 ans de tabagisme qu'après 15 ans. [21]

a.3. L'âge de début :

Le jeune âge de début de la première cigarette apparait nettement comme un facteur d'accroissement du risque, avec un risque relatif qui passe de 14 à 20 selon que la première cigarette a été fumée après 25 ans ou avant 16 ans.

a.4. L'inhalation de la fumée :

Le fait d'inhaler ou non la fumée modifie le risque d'un facteur important puisqu'il passe d'un facteur 12 à un facteur 20 selon que le sujet inhale ou n'inhale pas la fumée.

Tableau XIII: Incidence de la mortalité par cancer bronchique en fonction de la durée du tabagisme chez l'homme D'après [22]

Tranche d'âge	Consommation moyenne (cigarettes/jour)	Durée moyenne de tabagisme (années)	Mortalité par cancer bronchique (décès/100000personnes)
40-49	25	29	24
50-59	23	36	147
60-69	23	44	432
70-79	20	51	933

b. Tabagisme passif :

Le tabagisme passif est reconnu comme cancérigène certain pour le cancer du poumon par l'Agence International de Recherche sur le Cancer en 2004.[22,23] Il augmente le risque de CPC de 30% chez le conjoint d'un fumeur. On estime que le tabagisme passif est responsable du quart des CPC des non-fumeurs. [16]

Dans notre série, 84% des fumeurs actifs sont de sexe masculin, cette prédominance masculine est attribuée selon Kaptue à la limitation culturelle et économique du tabagisme féminin, cependant les femmes sont exposées aux conséquences néfastes du tabagisme passif lorsque le conjoint est tabagique. Quant au tabagisme passif ; il a été noté chez 12 patients soit

16% des cas de tabagisme ce qui met en face l'hypothèse de la susceptibilité génétique des femmes au tabac [23].

c. Tabagisme sévère

Le risque de développer un cancer du poumon décroît avec le sevrage tabagique mais ne revient jamais au niveau de celui d'un non-fumeur du même âge, même après une longue durée du sevrage. [16] En effet, le principal bénéfice de l'arrêt du tabac réside dans l'absence d'augmentation du risque qui résulterait de la poursuite du tabagisme. En outre, plus l'arrêt est précoce, plus ses bénéfices sont meilleurs. Ainsi, la diminution du risque de décès par cancer du poumon chez les anciens fumeurs par rapport aux fumeurs actuels apparaît entre 5 et 9 ans après l'arrêt, et elle est proportionnelle à la durée de l'arrêt.

Ainsi, arrêter de fumer avant 50 ans réduit substantiellement le risque de cancer du poumon par rapport aux fumeurs qui n'arrêtent pas, ceci est confirmé par une étude de M. Obeid [24].

De ces faits, Il est indispensable d'encourager et d'accompagner le sevrage tabagique en prévention primaire, mais aussi après le cancer, car la poursuite du tabagisme majore notamment le risque de complications des traitements, de second cancer et a un impact sur la survie. [25]

1.2. Ethylisme

La consommation d'alcool a également été associée à un risque accru de cancers dans plusieurs études, une étude Brésilienne [26] récente publiée en 2015 concernant 203 506 patients atteints de cancer ayant pour objectif l'étude de l'association entre la consommation de l'alcool et le risque de cancer dans la population, a montré une augmentation significative du risque pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures à la consommation de l'alcool, mais pour le CPC cette étude a conclu à l'absence d'une majoration statistiquement significative du risque de cancer bronchique.

Des résultats similaires sont rapportés par l'institut national français des cancers dans un rapport publié en 2009 [27] .

Dans notre série, l'alcoolisme concernait 14% des cas.

1.3. Cannabisme

La fumée de cannabis contient une concentration en hydrocarbures aromatiques polycycliques et en carcinogènes plus importante que celle du tabac, la fumée du cannabis contient quatre fois plus de goudrons que celle du tabac en plus du principe actif du cannabis « le THC » qui dilate les bronches, ce qui facilite la pénétration de la fumée et de ses toxiques [28].

L'usage régulier du cannabis est reconnu facteur de risque du CPC, sa consommation multiplie, au moins par 2, le risque de développement d'un cancer bronchique et elle doit être systématiquement recherchée en plus de la consommation du tabac chez tout patient ayant un cancer bronchique.

Dans une étude cas témoin, réalisée en Nouvelle-Zélande, on a rapporté 79 cas de cancers bronchiques et 324 sujets témoins, en tenant compte du tabagisme. Ces auteurs rapportent un risque relatif de cancer bronchique de 1,07 pour chaque paquet-année de tabac consommé et un risque relatif de cancer bronchique de 1,08 pour chaque JA de marijuana consommée [29].

Une autre étude réalisée par Zhang ont repris les données de 6 études du Lung International Cancer important sur le lien cannabis et cancer bronchique . Ces auteurs ont comparé le risque entre l'usager habituel de cannabis versus l'usager non-habituel et le non usager de cannabis. Les résultats de ce travail n'ont pas permis de démontrer une association directe entre l'exposition à la fumée de cannabis et le risque de cancer bronchique [30]. D'autres auteurs suggèrent un rôle protecteur des cannabinoïdes par leurs propriétés anti-inflammatoire et antifibrotique pour expliquer la différence de résultats par rapport à la fumée de tabac [31].

Dans notre série la consommation du cannabis a été rapportée chez 15% des patients en association avec le tabac. Cette augmentation notée par rapport à la série de Sasco (12,7%) peut être expliquée la disponibilité du cannabis dans notre contexte ainsi que les habitudes socioculturelles de nos patients.[32].

2. Professionnels

Malgré que son rôle reste souvent sous-estimé en raison du facteur confondant que représente le tabagisme, une exposition professionnelle peut être retrouvée dans près de 15% des cas de CPC, notamment l'amiante. L'exposition conjointe tabac et amiante entraîne un effet multiplicatif et pas seulement additif [16]. Après ajustement du tabagisme, le risque attribuable à l'ensemble des expositions professionnelles pour le CPC a été estimé à 9,2% aux États Unis et 25% en Europe, en population générale, toutes expositions professionnelles confondues [33].

Chez les hommes, on estime à 15 % la proportion des cancers du poumon non lié à l'usage régulier du tabac, et essentiellement rattachés à certaines activités professionnelles notamment les professionnels en contact avec l'amiante, le radon (mines d'uranium), l'arsenic, le nickel, le chrome, les goudrons, etc. La combinaison des facteurs de risque (tabac + exposition professionnelle à l'amiante) multiplie considérablement la probabilité de développement de la maladie. [34].

L'exposition aux fumées de bois peut être aussi un facteur de risque de CPC comme le montre l'étude de Delgado [35]

Dans notre série, 3 femmes ont été exposées à la fumée du bois et 2 patients ayant une exposition professionnelle à l'amiante soit 7 % des cas.

3. Pathologies respiratoires :

Plusieurs affections respiratoires ont été décrites comme facteurs de risque de CPC. L'incidence du CBP parmi les sujets atteints d'une fibrose interstitielle diffuse est multipliée par

8,25[36], plus spécifiquement la fibrose asbestosique. Par ailleurs, l'existence d'une bronchite chronique obstructive est un facteur de risque du CBP. Le risque relatif, varie de 2,5 à 5, dépendant du degré d'obstruction bronchique [37]. Enfin, un antécédent de tuberculose est associé au cancer bronchique avec un odd's ratio de 1,5 [1,2-1,8] [38]. Dans notre série, on a noté un antécédent personnel de tuberculose chez 5% des cas, ce taux était 11,4% pour A. Abid [13] et 3,5% pour A. Ouarssani [12].

4. Susceptibilité génétique :

On estime qu'environ 10% des cancers se développent dans un contexte de prédisposition génétique majeure. Cependant, la proportion des cancers héréditaires varie d'un type de cancer à l'autre. Elle est très faible pour le cancer du poumon à petites cellules [39]. Son risque est 2 à 3 fois plus élevé chez les parents au premier degré de sujets atteints de cancer bronchique [40].

Dans notre étude, uniquement 5 patients avaient des antécédents familiaux de cancer bronchique.

III. Diagnostic Positif :

1. Aspects cliniques :

La prise en charge du cancer pulmonaire à petites cellules doit passer 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 [41].

1.1. Signes respiratoires :

Ils sont peu spécifiques et trompeurs, et sont souvent banalisés mais constituent le motif de consultation initiale.

- La toux : son aggravation ou sa modification récente, son allure quinteuse, sa résistance aux thérapeutiques habituelles doit attirer l'attention.
- La douleur thoracique : de siège variable mais elle est caractérisée par sa fixité, sa ténacité et sa résistance aux traitements antalgiques habituels elle est liée souvent à une extension pleurale et/ou pariétale. [42]
- La dyspnée : quand elle est inspiratoire avec wheezing doit attirer l'attention et faire suspecter une obstruction d'un gros tronc. Par ailleurs, Elle témoigne le plus souvent de l'évolutivité tumorale, mais aussi de l'impact des traitements reçus et parfois de la décompensation d'une comorbidité sous-jacente. [43]
- L'hémoptysie : il s'agit d'un symptôme qui, en l'absence de pathologie connue chez le patient, est une indication d'endoscopie bronchique.

Dans notre série, la présentation clinique respiratoire initiale la plus fréquente était la toux (72,6%), suivie par les douleurs thoraciques (58,9%), la dyspnée (52,1%), et les hémoptysies (3,4%).

La toux représentait le signe respiratoire le plus fréquent dans notre série et les séries de Ndiyaé, Ketfi et Jabli [44, 45, 46], tandis que La douleur thoracique constitue le premier motif de consultation dans l'étude de A Ouarssani et A Abid [12,13]

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

Auteurs	Toux	Dyspnée	Douleur thoracique	Hémoptysie
Ndiyae [44]	67,86 %	60,71%	48,5 %	-
Ketfi [45]	55,8 %	27,7 %	46,6 %	19,9 %
Jabli [46]	36 %	33 %	-	25%
A Ouarssani [12]	41 %	19 %	46 %	22 %
A Abid [13]	5,7 %	14,3 %	34,3 %	28,9 %
Notre série	72,6 %	52,1 %	58,9 %	38,4 %

1.2. Signes locorégionaux:

Ces signes sont en rapport avec l'envahissement locorégional de la tumeur :

a. Atteinte veineuse:

Le syndrome veineux cave supérieur est d'origine néoplasique dans 90 % des cas, lié à une compression extrinsèque ganglio-tumorale, parfois à une invasion tumorale ou à une thrombose.

Les signes cliniques peuvent être regroupés en 3 groupes :

- Des signes hémodynamiques avec un œdème facial, des œdèmes des membres supérieurs, une turgescence des veines jugulaires et une circulation veineuse collatérale.
- Des signes respiratoires à type de dyspnée, de toux, de dysphonie et de stridor.
- Des signes neurologiques à type de syncope, de céphalée, de vertiges, ou de confusion voire obnubilation. [47,48, 49].

Dans notre série, le syndrome cave supérieur avait été noté chez 24,6% Patients, tandis que Ketfi [45] avait rapporté 2,9% des cas dans sa série

b. Atteinte nerveuse:

- Le nerf récurrent gauche: cette atteinte résulte de la compression du nerf sous la crosse de l'aorte par une adénopathie ou la tumeur, elle se manifeste cliniquement par un enrrouement ou une voie bitonale.[47]

Dans notre série, la dysphonie a été rapportée chez 7 patients (9,6 %), la fibroscopie a objectivé la paralysie d'une corde vocale chez un patient. Dans la série Ketfi [45], la dysphonie a été rapportée chez 3,4% des cas.

- Le nerf phrénique: se manifeste cliniquement par un hoquet.
- Sympathique dorsal: son atteinte se manifeste par une hypersudation unilatérale.
- Le nerf sympathique cervical: son atteinte donne le syndrome de Claude Bernard–Horner (caractérisé par la concomitance de quatre signes cliniques : ptosis, myosis, énoptalmie ainsi qu'une anhidrose au niveau du cou et de la face).
- Le Plexus brachial: sa compression se manifeste par une douleur de l'épaule irradiante à la face interne du membre supérieur. Il peut être retrouvé dans le cadre du syndrome de Pancoast Tobias du à l'envahissement du dôme pleural, du plexus brachial (C8_D1) du ganglion stellaire sympathique et des arcs postérieurs des 2 premières côtes par une tumeur de l'apex pulmonaire. Il associe des douleurs scapulaires avec irradiation en C8_D1 et un syndrome de Claude Bernard Horner [48]. Ce syndrome est rarement retrouvé dans les CPC vu leur localisation souvent proximale. Dans notre étude un syndrome de Claude–bernard–horner a été retrouvé chez un patient.

c. L'atteinte œsophagienne:

Se manifeste essentiellement par une dysphagie et des vomissements, c'est un signe d'une maladie localement très avancée [47]. Cette symptomatologie n'a été rapportée chez aucun de nos patients. Ketfi a été rapporté 1,9% des cas de dysphagie dans sa série [45].

d. L'atteinte cardiaque:

Elle est rare et peut se traduire par un épanchement péricardique ou des troubles du rythme [47].

e. L'atteinte pleurale:

Elle se traduit par la présence d'une pleurésie associée à une douleur pariétale [46]. Dans notre série, un syndrome d'épanchement liquidien pleural a été objectivé chez 20 de nos patients (27,3%), la nature métastatique a été confirmée chez 6 parmi eux soit 8.2% des cas par ponction biopsie pleurale.

f. L'atteinte ganglionnaire périphérique :

Les adénopathies sont généralement de consistance dure, fixées au plan profond siégeant au niveau sus-claviculaire ou jugulo-carotidien bas. Dans notre série, 23,3% ont présenté des adénopathies périphériques (Sus claviculaires chez 12 patients, axillaires chez 3 patients et cervicales chez 2 patients). Ce qui concorde avec les résultats publiés par Ketfi [45] qui avait rapporté dans sa série 17,5% des cas des adénopathies périphériques.

Tableau XV: Fréquence des signes d'extension locorégionale au moment du diagnostic dans les différentes séries

Auteurs	Pays	Syndrome de claude bernard horner	Dysphagie	Dysphonie	Hoquet	Syndrome cave supérieur	Adénopathie périphérique
Ketfi [45]	Algérie	6%	1,9%	3,4%	-	2,9%	17,5%
A Ouarssani [12]	Fès -Maroc	1,75%	-	2,2%	-	3,95%	-
A Abid [13]	Rabat- Maroc	-	-	5,7%	-	-	-
Notre série	Marrakech- Maroc	1,3%	-	9,6%	-	24.6%	23,3%

1.3. Signes en rapport avec l'extension métastatique:

Le CPC a un potentiel métastatique très important. Il est d'emblée disséminé dans 70% des cas au moment du diagnostic. Les localisations les plus fréquentes sont le poumon controlatéral, la plèvre, l'os, le système nerveux central le foie et les surrénales. [50,51]

L'incidence des métastases osseuses est variable (30-65 %) d'une série à l'autre. En revanche, tous les auteurs s'accordent sur la localisation préférentielle au rachis, avant le bassin et les côtes, et une grande proportion de localisations diffuses d'emblée. En raison de son ostéophilie, le cancer du poumon est la première cause de compression médullaire, de fracture pathologique et d'hypercalcémie. [52] Dans notre série, le bilan d'extension avait objectivé la présence de métastases osseuses chez 9 patients (39%)

Les métastases hépatiques sont rarement révélatrices malgré leur fréquence. Elles sont révélées par des douleurs abdominales ou un ictère. Dans notre série 21 patients (23,7%) présentaient des métastases hépatiques au moment de diagnostic ou au cours de l'évolution.

Les métastases surrénales sont fréquentes mais le plus souvent asymptomatiques. Dans notre série elles ont été trouvées chez 20% des cas.

Les métastases cérébrales sont présentes au moment du diagnostic du CPC dans 10 à 15% des cas. [53] elles se manifestent de façon aiguë par des convulsions partielles ou généralisées, une hypertension intracrânienne ou des pseudos accidents ischémiques transitoires. D'autres symptômes plus progressifs peuvent en être les signes révélateurs tels que les céphalées, les nausées ou les vomissements isolées, les signes neurologiques focaux, les troubles cognitifs ou encore l'altération des fonctions supérieures, elles peuvent être asymptomatiques dans 10 % des cas. 9 patients de notre série présentaient des métastases au niveau cérébral au moment du diagnostic ou au cours de l'évolution de la maladie (13,8%).

Tableau XVI : Fréquence des signes d'extension à distance au moment du diagnostic

Auteurs	Année	Pays	Troubles neurologiques	Douleurs osseuses
A Ouarssani [12]	2016	Fès-Maroc	2,6%	-
Notre série	2020	Marrakech-Maroc	2,7%	13,7%

1.4. Signes généraux :

L'amaigrissement, l'anorexie, l'asthénie et la fièvre sont des signes généraux fréquents qui viennent souvent au premier plan, ils ne sont pas spécifiques mais lorsqu'ils sont présents, ils sont de mauvais pronostic.

En effet, A. Ouarssani [12] estime le taux de l'altération de l'état général à 34,2% tandis qu'elle a été retrouvée chez 89% de nos patients. La fièvre a été notée chez 6,14 % des cas dans la série A. Ouarssani [12], tandis que ce taux a été de 27% dans notre série. Ceci peut être expliqué par la consultation faite généralement à un stade tardif de la maladie dans notre contexte marocain.

Dans notre série, l'état général a été évalué objectivement par l'indice de performance statut (Ps) de l'OMS. Ainsi 70 cas avaient un Ps inférieur ou égale à 2 soit 96% contre 4 patients ayant un Ps supérieur à 2 soit 4%.

1.5. Syndromes paranéoplasiques :

Il s'agit de la survenue de signes cliniques biologiques ou radiologiques au cours de l'évolution d'un cancer mais qui sont indépendants du processus tumoral ou de la dissémination métastatique c'est-à-dire non lié à un phénomène physique d'envahissement. Ils peuvent précéder de plusieurs mois l'apparition de la tumeur, être synchrone ou apparaître après la rémission. Aucun syndrome paranéoplasique n'est spécifique d'un cancer particulier mais leur fréquence est nettement plus élevée dans les CPC.

- Les syndromes ostéo-articulaires à type d'hippocratisme digital et l'osteoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie sont les plus fréquents.

- Les syndromes endocriniens sont surtout retrouvés dans les cancers à petites cellules. Ils sont liés à la sécrétion de peptides par la tumeur.
 - Le syndrome de Schwartz-Bartter par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique avec hyponatrémie et hyperosmolalité urinaire peut s'accompagner de troubles neurologiques.
 - Le syndrome de Cushing par hypersécrétion d'ACTH et de ses précurseurs se manifeste par une asthénie, une perte de poids, des œdèmes, une mélanodermie, une hypertension, une hyperglycémie, une alcalose hypokaliémique et, plus rarement et plus tardivement, par une obésité faciotronculaire, une bosse de bison et un faciès lunaire.
 - L'hypercalcémie peut être liée soit à un envahissement osseux, soit à l'hypersécrétion d'un peptide dont l'activité est proche de celle de la 73 parathormone, le parathormone-related peptide. Le tableau de l'hypercalcémie associe douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements, somnolence, confusion.
- Les syndromes paranéoplasiques neurologiques sont rares et concernent moins de 2% des patients atteints de cancer bronchique. Ils sont liés à une réaction auto-immune, fondée sur la réactivité croisée entre les épitopes de la tumeur et du tissu nerveux.
 - Le syndrome de Lambert-Eaton se manifeste par une fatigabilité musculaire proximale des membres inférieurs puis supérieurs. Le diagnostic est confirmé par électromyographie qui objective un phénomène de facilitation lors de stimulation répétitive à hautes fréquences. Cette affection est caractérisée sur le plan sérique par la présence d'IgG anti- canaux calciques voltage dépendant.
 - L'encéphalite limbique, la rhombencéphalite, la dégénérescence cérébelleuse, la myélopathie subaiguë et la neuropathie sensitive de Denny-Brown appartiennent

aux polyencéphalites subaiguës qui se caractérisent par la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes onconeuronaux et sont de sombre pronostic.[47]

Dans notre étude aucun patient n'a rapporté un syndrome para-néoplasique, alors que l'hippocratisme digitale était retrouvé chez 11 % Patients.

2. Examen physique :

L'examen clinique a beaucoup plus un intérêt pronostique que diagnostique, Il permet d'apprécier l'état général, le retentissement pondéral et l'état nutritionnel ; de rechercher des tares associées pulmonaires, cardiaques ou hépatiques et de rechercher des signes d'extension locorégionale ou métastatique.

L'examen pulmonaire peut être normal comme il peut retrouver une immobilité d'un hémithorax, une douleur provoquée, une matité, une augmentation des vibrations vocales ou diminution en cas d'épanchement associé, une diminution du murmure vésiculaire.

Dans notre série, l'examen physique du thorax s'est révélé normal chez 16,4 % des cas. Ce chiffre est peu comparable à ceux retrouvés par A. Abid [13] 55,75% qui rapportent des chiffres nettement plus élevés. Ce constat ne fait que confirmer le recours tardif de nos patients à la consultation.

Tableau XVII: Fréquence des anomalies de l'examen pleuropulmonaire chez les patients atteints de CPC

Auteurs	Pays	Syndrome de condensation	Syndrome d'épanchement pleural	Normal
A Abid [13]	Rabat-Maroc	20%	11,4%	55,7%
A Ouarsani [12]	Fès -Maroc	13,15 %	11,84 %	-
Notre série	Marrakech-Maroc	56%	27,3 %	16,4%

3. Paraclinique:

3.1. Examens à but diagnostique:

a. La radiographie thoracique:

La radiographie thoracique (Face et Profil) est l'examen d'imagerie initial, demandé devant tout signe d'appel, qui permet de faire l'hypothèse d'un processus tumoral pulmonaire ; sa normalité n'exclut pas le diagnostic mais justifie la poursuite des explorations en cas d'un terrain à risque ou suspicion de malignité.

Les tumeurs périphériques sont volontiers nodulaires, arrondies ou ovalaires. La probabilité de malignité augmente avec la taille, les limites irrégulières et spéculées ou lobulées, l'absence de calcifications et l'évolutivité. Les tumeurs centrales se révèlent souvent sous forme d'une opacité péri hilare polycyclique à limite interne confondue avec le médiastin et à limite externe arrondie mais irrégulière avec ou sans atélectasie.

Tous ces caractères sont inconstants, d'autres aspects sont possible notamment une image de pseudo–abcès dont les parois sont épaisses et les limites internes irrégulières, une lyse costale, un épanchement pleural ou encore une opacité alvéolaire non systématisée comportant un bronchogramme aérique et pouvant s'étendre dans les deux champs pulmonaires.[46]

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 86% des cas. En effet, elles constituent aussi l'aspect le plus fréquent chez A Ouarssani. [12] où elles représentent 49.6 %.

b. Tomodensitométrie thoracique avec injection du produit de contraste :

Outil de base pour la stadification des cancers bronchiques, le scanner thoracique doit idéalement être réalisé avant l'endoscopie bronchique qui en augmente le rendement en permettant une orientation topographique des prélèvements.

Il donne des précisions sur la lésion primitive, sa taille, sa localisation hilare, centrale ou périphérique, son caractère systématisé, rétractile ou non et ses rapports avec les structures avoisinantes de la paroi thoracique, de la plèvre ou du médiastin. Elle donne également des précisions sur l'extension ganglionnaire vers les ganglions péribronchiques, hilaires, médiastinaux et sus-claviculaires homolatéraux ou controlatéraux à la lésion pulmonaire.

Par ailleurs, le scanner thoracique permet de rechercher des localisations secondaires pulmonaires, Pleurales, costales ou vertébrales.

Dans notre série la TDM thoracique a été réalisée chez tous nos patients permettant d'orienter le diagnostic de malignité, l'établissement d'un bilan d'extension locorégionale et chez certain patients elle a permis la réalisation de biopsie scanno-guidée.

Tableau XVIII : Aspects tomодensitométriques retrouvés dans les séries de la littérature

Auteurs	Processus tumoral	Atteinte médiastinale	Envahissement pariétal	Atteinte pleurale	Complexe ganglio-tumoral	Lymphangite carcinomateuse
A Abid [13]	40.0%	25.7%	-	5%	-	-
A ketfi [45]	30.7%	25%	-	21.4%	-	6.3%
Notre série	66%	63%	40%	37%	29%	1%

3.2. Examens pour confirmation diagnostique:

Le diagnostic de certitude du CPC repose sur les résultats de l'examen anatomopathologique comme étant une preuve histologique indispensable. Les prélèvements tissulaires (par biopsie), ou cellulaires (par lavage, brossage, ponction-aspiration) sont réalisés au niveau de la tumeur, des adénopathies associées ou au niveau d'un site métastatique s'il est accessible. Le choix de la technique de prélèvement dépend de la localisation de la maladie, de l'état général du patient et de ses comorbidités, en particulier de la présence ou non d'une insuffisance respiratoire.

a. Endoscopie bronchique

La fibroscopie permet d'explorer l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire. Deux types de lésions peuvent être retrouvées seules ou en association : des anomalies de la muqueuse à type d'épaississement, végétations ou ulcération et/ou des anomalies pariétales notamment une sténose par infiltration ou compression extrinsèque. Néanmoins, il n'y a pas de lésion endoscopique spécifique de cancer bronchique à petites cellules. Dans près de 10% cette bronchoscopie peut se révéler normale. La bronchoscopie est le moyen diagnostique le plus utilisé, sa sensibilité dépend essentiellement de la localisation tumorale ; elle est de 88% pour les tumeurs centrales vs 69% pour les lésions périphériques, elle varie aussi selon la réalisation de biopsies bronchiques seules (74 %) Vs biopsies plus brossage et lavage bronchique (88 %). Ainsi, si la tumeur est visible à la bronchoscopie, il est recommandé de réaliser 3 à 5 biopsies accompagnées d'un brossage, d'un lavage et d'une aspiration. Ces recommandations ont été actualisées en 2018. Actuellement, l'European Expert Group recommande au moins 5 biopsies pour le diagnostic et 5 biopsies additionnelles pour le phénotypage et le génotypage. [54]

Dans notre série, la fibroscopie bronchique était réalisée chez 53.4% des patients. Les aspects macroscopiques sont dominés par le bourgeon tumoral, suivi par la sténose et l'infiltration. Un taux comparable a été rapporté dans la série de A. Ketfi [45] 50.2 %, alors qu'elle ne dépasse pas les 32,9% dans la série A. Abid [13]

b. Ponction/ biopsie pulmonaire Transpariétale à l'aiguille

La ponction-biopsie pulmonaire Transpariétale sous anesthésie locale est particulièrement indiquée et performante dans la mise au point d'un nodule pulmonaire périphérique suspect d'être de nature néoplasique où la bronchoscopie s'est révélée non contributive. Elle peut être réalisée d'emblée en cas de lésion périphérique. Il est nécessaire de réaliser 2 à 3 prélèvements. Cet examen a une sensibilité de 90% et une spécificité de 97%. L'absence de cellules tumorales à la biopsie et l'absence de diagnostic alternatif ne permettent pas d'éliminer formellement le diagnostic de cancer. Elle expose à un risque élevé de pneumothorax (20%) mais un drainage est rarement nécessaire. [54]

Dans notre série la PBTP avait permis de confirmer le diagnostic dans 17.8% des cas. Cette méthode avait permis d'établir le diagnostic chez 28.98% dans la série d'A. Ouarssani [12]

c. Biopsie pleurale :

En cas d'épanchement pleural facile à ponctionner, une ponction de préférence guidée par l'échographie, peut être privilégiée (sensibilité de 65 à 92 % selon les études) [54]. Si la cytologie du liquide pleural est riche en cellules tumorales, des prélèvements à visée diagnostique et pour biologie moléculaire peuvent être réalisés sur ce matériel. [54]

Dans notre série, le diagnostic de CPC est confirmé par la biopsie pleurale chez 8.2% des cas. Ce résultat est comparable à celui retrouvé par A. Ketfi [45] (9,8%).

d. Biopsie des métastases

Vu l'incidence importante de formes d'emblée métastatiques dans les cancers bronchiques à petites cellules, On peut avoir recours aux biopsies des métastases accessibles notamment ganglionnaire, cutanées, ... Dans notre série, elle a permis de confirmer le diagnostic chez 15.1% des cas (10 biopsies ganglionnaires et une d'une métastase cérébrale) .

e. Autres moyens diagnostiques :

e.1. Echo-endoscopie bronchique (EBUS) :

Il s'agit d'une technique endoscopique novatrice (réalisée sous anesthésie locale ou générale légère) qui permet d'obtenir des prélèvements biopsiques de processus médiastinaux et/ou pulmonaires en évitant tout abord chirurgical. Schématiquement, à l'extrémité d'un endoscope bronchique, une sonde d'échographie est placée qui permet de repérer des formations anormales situées en dehors de l'arbre bronchique mais au contact de ce dernier. Une ponction Trans-murale est alors effectuée pour analyse cyto-histologique.[56]

Selon diverses études, cette technique permet d'améliorer le rendement diagnostique de la bronchoscopie souple dans l'évaluation des nodules et des lésions périphériques pulmonaires tout en réduisant le risque de pneumothorax [57,58 ,59 ,60].

e.2. Écho-endoscopie œsophagienne (EUS):

Les chaînes ganglionnaires explorables par voie digestive sont localisées au voisinage de l'œsophage dans la région para trachéale gauche, la fenêtre

Aorto-pulmonaire, la région sous-carénaire et le médiastin inférieur. L'écho endoscopie œsophagienne autorise en outre, par son excellente qualité d'image, de suspecter un envahissement tumoral direct du médiastin ou des organes qui s'y trouvent en cas de tumeur centrale localisée autour de l'œsophage, mais la plus grande prudence s'impose ici, car de faux positifs ont été décrits. Par contre, elle ne permet pas d'accéder complètement à la région para trachéale droite et antérieure. [56]

L'évaluation tissulaire des ganglions médiastinaux est souvent requise dans le staging du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules. L'échographie endo bronchique ou œsophagienne avec ponction guidée en temps réel donnent d'excellents résultats et sont complémentaires. Ces techniques devraient diminuer le recours aux explorations médiastinales chirurgicales.

Dans notre série, on n'a pas eu recours à ces techniques diagnostiques. Ceci peut être expliqué par le fait qu'elles soient des techniques innovantes devenant de plus en plus courante.

e.3. La cryobiopsie transbronchique :

La cryobiopsie pulmonaire est un examen qui a permis d'améliorer le diagnostic des pathologies interstitielles diffuses. Ses indications ont été élargies aux nodules pulmonaires suspects de malignité. Son rendement diagnostique est supérieur à celui de la PBTP avec des prélèvements de plus en plus de grande taille (5 à 10 mm) et une diminution des artefacts d'écrasement ce qui permet une meilleure préservation tissulaire. Par ailleurs, elle permet d'éviter 80% des drainages thoraciques, entraîne moins de complications et nécessite une durée d'hospitalisation plus courte. Des études restent encore nécessaires, au sein de centres experts, afin de standardiser les modalités pratiques de cette technique et de déterminer sa place dans l'algorithme de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires. [61]

e.4. La biopsie liquide :

Elle consiste à rechercher et analyser l'ADN ou l'ARN tumoral largué par la tumeur dans le sang périphérique. L'un des grands avantages de ce type de biopsie, c'est l'utilisation de liquides facilement accessibles dont le prélèvement est, en général, rapide et non-invasif. Elle peut donc être utilisée comme alternative lorsqu'une biopsie tissulaire ne peut être obtenue.[62]

Tableau XIX : Les moyens de confirmations histologiques dans les différentes séries

Auteurs	Année	Pays	Biopsie bronchique	Biopsie transpariétale scannoguidée	Ponction biopsie pleurale	Biopsie ganglionnaire
A Abid [13]	2016	Rabat- Maroc	32,9 %	40 %	8,6 %	7,1 %
A Ouarsrani [12]	2016	Fès-Maroc	46,5 %	28,98 %	7,5 %	10 %
A Ketfi [45]	2017	Alger - Algérie	50,2 %	33,8 %	8,9 %	6,4 %
Notre série	2020	Marrakech- Maroc	58,9 %	17,8 %	8,2 %	13,6 %

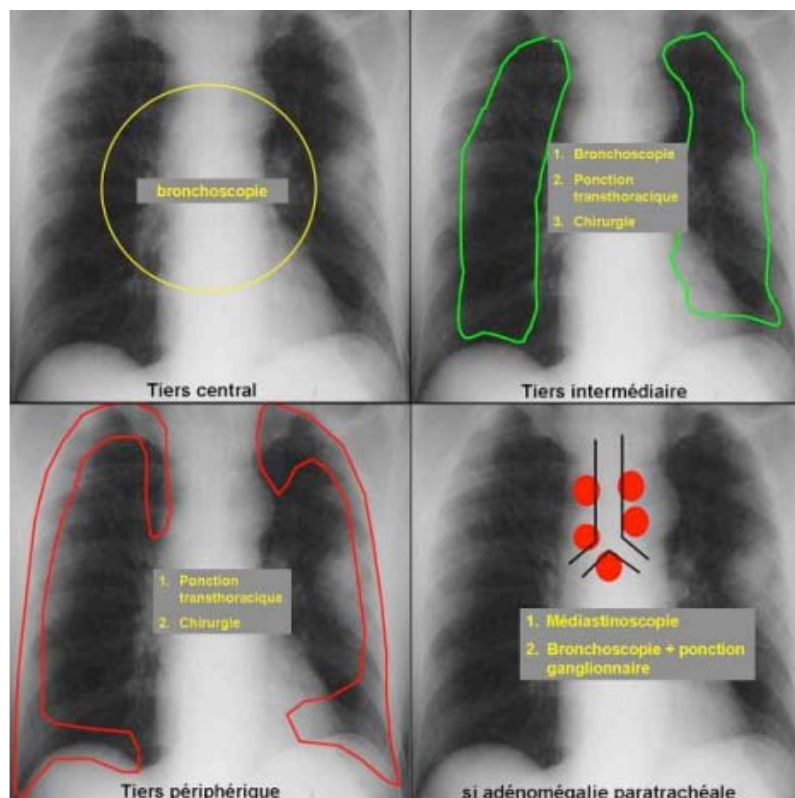


Figure 29: Choix de la technique du diagnostic en fonction de la localisation de la lésion sur radiographie [16]

4. Anatomo-pathologie :

L'étude anatomopathologique est une étape cruciale dans la prise en charge des cancers en général. Elle permet de confirmer le diagnostic de cancer bronchique et par conséquent éliminer les diagnostics différentiels. Cette étude passe par trois étapes essentielles : La macroscopie, la microscopie et l'étude moléculaire.

4.1. Aspect Cytologie :

Les cellules sont ségréguées ou agencées en placards monocouches au sein desquels les noyaux se moultent. La chromatine est finement poussiéreuse.

Les mitoses sont facilement visibles. Chaque cellule néoplasique a un rapport nucléocytoplasmique haut avec un contour nucléaire ovoïde à irrégulier.

4.2. Aspect macroscopique :

Le CPC se présente sous forme de masses proximales, périhilaires blanchâtres, friables, molles, présentant une nécrose extensive et souvent une extension médiastino-pulmonaire. Beaucoup plus rarement elles se présentent sous la forme d'un nodule pulmonaire périphérique.

Le CPC hilare: se développe à partir de la muqueuse des troncs bronchiques et s'étend le long des axes bronchiques de façon hilifuge, infiltrant les parois avec rétrécissement irrégulier des lumières. Il envahit les ganglions lobaires, hilaires et médiastinaux. Cette extension explique l'élargissement des éperons bronchiques et les aspects de compression extrinsèque observés lors de l'endoscopie.

Le CPC périphérique: souvent de type nodulaire ; Il tend à combler les espaces alvéolaires sans entraîner de lésions septales. A la coupe, les tumeurs sont blanchâtres et très friables en raison d'un stroma fibreux très grêle.

4.3. Aspect Histologique :

Les cancers bronchiques à petites cellules sont des tumeurs développées à partir des cellules neuroendocrines qui sont dispersées à l'état normal dans tout l'épithélium bronchique. Les cellules tumorales sont généralement inférieures à la taille de trois petits lymphocytes au repos, les noyaux sont ronds, ovoïdes ou fusiformes et le cytoplasme peu abondant. La chromatine nucléaire est finement granuleuse et les nucléoles sont absents ou discrets. Les frontières cellulaires sont rarement vues. L'indice mitotique est élevé, avec une moyenne de plus de 60 mitoses par 2mm².

La tumeur est par définition de haut grade, l'architecture partagée avec d'autres tumeurs neuroendocrines, peut être en travées, palissades périphérique ou en forme de rosettes.

4.4. Aspect immuno-histochimique :

L'étude immunohistochimique des CPC est caractérisée par la positivité des CD56, chromogranine et synaptophysine dans la plupart des cas. Moins de 10% des CPC sont négatifs pour tous les marqueurs neuroendocrines. Le TTF-1 est également positif dans 90% des cas [63].

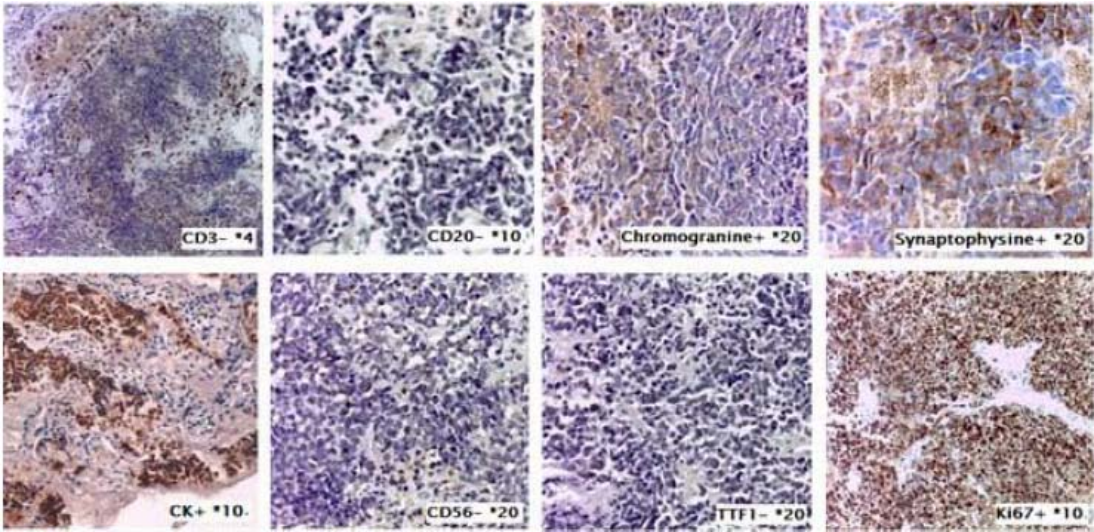
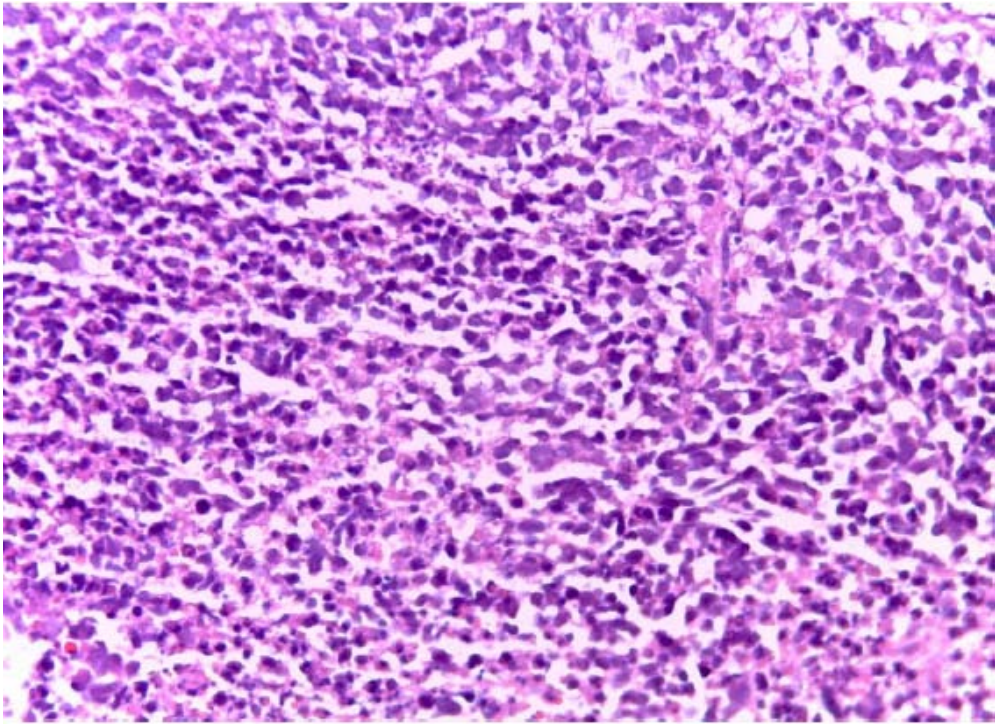


Figure 30 : Aspect morphologique et IHC faisant évoquer un carcinome neuroendocrine à petites cellules (HE x40) (Service anatomopathologie - CHU Mohamed VI)

La classification histologique de l'OMS 2015 :

Les cancers pulmonaires à petites cellules ne doivent pas être confondus avec les autres tumeurs neuroendocrines : carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ou carcinoïdes typiques et atypiques.

La nouvelle classification OMS de 2015 [64 ,65 ,66] est une classification histomoléculaire intégrant la classification des adénocarcinomes déjà publiée en 2011 sous l'égide de l'IASLC/ATS/ERS. Elle est basée sur des études multidisciplinaires portant sur des données cliniques, radiologiques mais aussi génétiques et moléculaires à l'heure de la médecine personnalisée.

(Annexe III)

IV. Bilan d'extension :

Il évalue l'extension de la tumeur aux organes de voisinage ainsi que l'existence d'éventuelles métastases à distance. Il résume toutes les données résultant de l'examen clinique, de la Bronchoscopie, des ponctions cytologiques éventuelles (ganglions cervicaux, plèvre) et de l'imagerie (radiographie thoracique, la TDM thoraco–abdominale, IRM cérébrale, la TEP...)

Le bilan d'extension vise à identifier les formes localisées des formes disséminées en précisant une cartographie lésionnelle permettant ainsi d'orienter la prise en charge thérapeutique et d'améliorer le pronostic du patient [51]

Ce bilan doit dater d'au moins de 6 semaines avant l'initiation d'un traitement vu l'évolution rapide de la tumeur. [67].

1. Anamnèse et examen clinique :

C'est la première étape du bilan d'extension, il doit être minutieux, complet et focalisé surtout sur les signes qui peuvent orienter la prise en charge.

La douleur thoracique en regard d'une tumeur pulmonaire proche de la paroi est hautement spécifique de son envahissement concernant au moins la plèvre pariétale. La palpation des aires ganglionnaires à la recherche des adénopathies sus claviculaires et la présence d'une dysphonie témoigne d'un envahissement du nerf récurrent.[68]

2. Examens paracliniques :

Le bilan d'extension locorégionale doit inclure :

- Une fibroscopie bronchique
- Un scanner thoraco-abdominal,
- Une IRM ou à défaut un scanner cérébral
- Une Scintigraphie osseuse
- Une TEP devrait être réalisée lorsqu'un traitement local est envisagé.

L'ordre des examens sera orienté par la clinique, la pénibilité, la facilité d'accès des examens complémentaires et la fréquence des sites métastatiques (cerveau, foie, os...). Par contre, le bilan doit être exhaustif en cas de possibilité d'inclusion dans un essai clinique. [69]

2.1. Scanner abdominal :

Les coupes thoraciques doivent être poursuivies par une acquisition à l'étage abdominal, idéalement au temps portal, pour la recherche de localisations secondaires hépatique. La présence d'un syndrome de masse des surrénales doit être recherchée. L'ensemble des coupes doit être analysé en fenêtrage osseux pour rechercher des lésions osseuses ostéolytiques ou ostécondensantes d'allure secondaire.

2.2. Imagerie cérébrale :

L'extension cérébrale de la maladie doit être évaluée par l'IRM cérébrale ou à défaut le scanner cérébral. Le scanner et l'IRM ont la même sensibilité en cas de troubles neurologiques. L'IRM est plus performante en l'absence de signes cliniques pour la détection des métastases cérébrales, permettant de découvrir des métastases occultes chez 17% des patients. Elle est généralement réalisée en cas de doute en scanner, en cas de discordance entre la clinique et le scanner, ou pour vérifier le caractère unique d'une métastase en pré-thérapeutique [70].

2.3. Scintigraphie osseuse :

La recherche de métastases osseuses est effectuée, en cas d'anomalies cliniques, par une scintigraphie osseuse. Sur cette scintigraphie, il ne faut pas interpréter toute image d'hyperfixation comme une métastase. Les causes d'hyperfixation sont fréquentes et il ne faut pas conclure hâtivement à une métastase sans avoir recherché à l'interrogatoire une notion de traumatisme dans cette zone [71].

2.4. Tomographie par émission de positons (PET scan):

La tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose-(18F) (TEP-FDG) est une modalité efficace pour la recherche de métastases,

Elle permet de faire un bilan au niveau du corps entier en général de la base du crâne au haut des cuisses en un seul examen, et seules les lésions secondaires cérébrales ne peuvent pas être efficacement détectées, compte tenu de la fixation physiologique intense du FDG à ce niveau. La TEP-FDG est devenue un standard dans le bilan d'extension loco-régionale et à distance des cancers broncho-pulmonaires ,et a notamment montré sa supériorité sur l'imagerie tomodensitométrie pour la stadification initiale ganglionnaire au niveau médiastinal avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 92 %.Compte tenu de la possibilité de la TEPFDG de détecter les métastases osseuses, certains auteurs ont suggéré que la réalisation systématique d'une TEP-FDG permettrait de se passer de la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension initial.[71]

Dans notre étude, la majorité de nos patients avaient des métastases pleurales ou des métastases pulmonaire homo ou controlatérales occupent la première place et les malades avec des métastases dans plusieurs organes différents viennent en deuxième. Les localisations les plus fréquemment retrouvés étaient les localisations hépatiques, suivies par les surrenaliennes et enfin les métastases cérébrales et osseuses. Alors que dans l'étude de Abid [13] place les métastases cérébrales en premier lieu, suivies par les métastases osseuses, et enfin hépatiques et surrenaliennes.

3. Classification :

Comme pour toute pathologie tumorale, le bilan d'extension du cancer bronchique confirmé histologiquement permet d'établir une « cartographie » de la pathologie tumorale, à la fois sur le plan de la localisation de la tumeur primitive (T), de l'envahissement des ganglions locorégionaux (N) et sur la présence d'éventuelles métastases (M) et ainsi établir un pronostic et une stratégie de prise en charge.

La classification TNM (8ème édition) s'appuie sur une étude rétrospective « International Association for the Study of Lung Cancer » (IASLC), et permet d'effectuer une stadification pour évaluer le pronostic du patient et constituant le principal critère de décision thérapeutique.

Classification TNM (International Association for the Study of Lung Cancer, 2015 8thEdition of the TNM Classification for Lung Cancer) [72]

On distingue deux formes de maladie :

- Stade localisé : lorsque la tumeur est localisée à l'hémi-thorax, 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 ou présence de métastases . (Annexe IV)

Dans notre série, les cas de CPC étaient diagnostiqués au stade de dissémination dans 70% des cas, tandis que les stade localisés représentaient 30% des cas. Dans l'étude de A. Ouarssani [12], le taux de formes disséminées était comparable à 79,3%, alors que A. Abid [13] rapporte un taux plus élevé avec 87,5% des cas métastatiques.

Ces taux élevés peuvent être expliqués par la symptomatologie non spécifique du CPC rattachée le plus souvent au tabagisme et par l'absence d'un programme efficace de dépistage dans notre contexte entraînant un retard diagnostique dans la majorité des cas.

Tableau XX : Répartition des stades de CPC dans différents séries

Auteurs	Pays	CPC localisé	CPC diffus
A Ouarssani [12]	Fès -Maroc	20,7%	79,3%
A Abid [13]	Rabat- Maroc	12,5%	87,5%
Notre série	Marrakech-Maroc	30%	70%

V. Prise en charge thérapeutique :

L'objectif est avant tout de conduire le traitement le plus adapté pour chaque patient afin de supprimer ou de ralentir l'évolution du cancer ou des métastases et de réduire le risque de récurrence tout en évitant les complications liées au traitement et en minimisant les séquelles thérapeutiques,

Par ailleurs, la prise en charge doit permettre de préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage et d'accompagner le patient pour qu'il puisse participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

Ainsi, la prise en charge du cancer est globale et comprend tous les soins et soutiens dont le patient peut avoir besoin dès le diagnostic, pendant et après les traitements : aide au sevrage tabagique, soutien psychologique, accompagnement social, prise en charge de la douleur, etc.

1. Bilan pré-thérapeutique :

1.1. Évaluation de l'état général

L'évaluation de l'état général est fondamentale pour la décision d'un traitement (chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie) . Il est évalué par plusieurs échelles dont l'indice de Performance Status de l'OMS (Annexe II)

1.2. Etat nutritionnel :

L'état nutritionnel doit être systématiquement évalué vu la perte de poids souvent associée, elle se fait essentiellement par calcul de l'indice de masse corporelle. Des mesures de soutien nutritionnel doivent être proposées en privilégiant la voie orale ou entérale.

1.3. L'évaluation cardio-respiratoire:

Pour l'évaluation de la fonction respiratoire, la mesure du VEMS est systématiquement recommandée chez tous les patients. Elle a été réalisée chez 32 patients objectivant un Sd obstructif chez tous les malades

L'évaluation du risque cardio-vasculaire repose en premier lieu sur une appréciation clinique du risque cardio-vasculaire. Un électrocardiogramme avec ou sans ETT est systématiquement demandé chez tous nos patients ayant reçu une chimiothérapie.

L'évaluation gériatrique répond à la nécessité d'adapter si besoin le traitement et de prendre en compte les spécificités des personnes âgées.

De nombreux outils d'évaluation ont été développés, en s'appuyant sur des paramètres suivants : état fonctionnel, comorbidités , état nutritionnel et psychologique, syndrome gériatrique, statut socio-économique. (Echelle en annexe V)

2. Modalités thérapeutiques :

2.1. Chirurgie

Les formes très localisées de cancers à petites cellules sans extension médiastinale prouvée à la médiastinoscopie ou autre technique, malgré qu'elles soient très exceptionnelles, peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale de première intention. La chirurgie se base sur une exérèse complète large (lobectomie minimum ou pneumonectomie) associée à un curage ganglionnaire complet. Il est recommandé que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté dans une structure hospitalière pouvant assumer des suites postopératoires compliquées. La décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. [69]

2.2. Radiothérapie :

a. Objectifs :

La radiothérapie est un traitement locorégional qui a prouvé, à travers des essais prospectifs randomisés, son efficacité pour le contrôle local de la tumeur, la réduction des taux de rechutes et l'amélioration de la survie globale et la survie sans progression.

b. Étapes de réalisation de la radiothérapie :

b.1. Préparation du malade :

C'est une étape cruciale de la radiothérapie, qui consiste à préparer le patient psychologiquement en lui expliquant le déroulement du traitement, le principe de la radiothérapie et ses toxicités potentielles. Cette étape est souvent négligée ce qui peut être source d'abandon thérapeutique.

b.2. Positionnement-Contention-Acquisition des données anatomiques :

L'acquisition des données anatomiques doit être la plus précise et soigneuse possible. Elle est réalisée à l'aide d'une scanographie en position de traitement, patient en décubitus dorsal, bras au-dessus de la tête ou les bras le long du corps en cas de tumeur apicale, avec un

système d'immobilisation personnalisé type Alpha Cradle ou simple repose-bras pour améliorer la reproductibilité, avec une injection de produit de contraste après vérification de la clairance de la créatinine pour meilleure visualisation de la tumeur et les ganglions. L'acquisition doit couvrir l'ensemble des structures anatomiques d'intérêt (poumons en totalité, coeur, oesophage...). Habituellement, la limite d'acquisition supérieure est la glotte et la limite inférieure est l'interligne des vertèbres lombaires L1-L2. Les coupes doivent être fines de moins de 5 mm ; une épaisseur de 2,5 mm est un bon compromis entre qualité et nombre de coupes. Un dispositif d'asservissement respiratoire est recommandé, notamment pour les lésions tumorales situées à la partie moyenne et inférieure du thorax. [73]

Une fusion du scanner dosimétrique avec la tomographie par émission de positons au 18 FDG est intéressante pour définir les volumes d'irradiation. La TEP couplée à la scanographie permet de décider du caractère néoplasique d'une image tomодensitométrique et de préciser les limites du volume tumoral en cas d'atélectasie associée.

b.3. Contourage des volumes d'intérêt :

Seuls les structures ou volumes anatomiques considérés comme tumoraux sont irradiés. Ainsi, seuls les ganglions pathologiques, notamment médiastinaux, sont pris en compte dans le volume cible macroscopique. L'aire sus-claviculaire sera irradiée en cas de tumeur de l'apex ou d'atteinte massive des aires ganglionnaires médiastinales hautes sous-jacentes.[73]

▪ **Volume tumoral macroscopique:**

Le volume tumoral macroscopique correspond à la tumeur pulmonaire (GTVT) et aux adénopathies visibles à l'imagerie (GTVN). Il est important de bien définir la fenêtre de contourage optimale pour la scanographie. Un ganglion est considéré comme pathologique si son petit diamètre est supérieur à 1 cm, s'il fixe sur la tomographie par émission de positons ou, a fortiori, si l'atteinte histologique est confirmée.

▪ **Volume cible anatomoclinique :**

Le volume cible anatomoclinique (CTV) inclut le volume tumoral macroscopique augmenté de la maladie infraclinique. Les expansions à ajouter autour du GTVT doivent tenir compte de l'envahissement tumoral microscopique non visible à l'imagerie. Cet envahissement est estimé de 6 mm à partir des séries chirurgicales et autopsiques.

▪ **Volume cible prévisionnel :**

Le volume cible prévisionnel comprend une marge « technique » qui s'ajoute au volume cible anatomoclinique en raison des incertitudes liées aux mouvements internes des organes et du positionnement du patient. Cette marge est habituellement de 10 à 15 mm

b.4. définitions des organes à risques :

Les principaux organes à risque pour l'irradiation pulmonaire comprennent les poumons sains, le cœur, l'œsophage, le plexus brachial et la moelle épinière. Il existe des contraintes spécifiques à chacun de ces organes et qui doivent être respectées pour éviter les complications qui peuvent être irréversibles comme la section radique de la moelle épinière. L'ensemble de ces organes doit donc apparaître sur les histogrammes dose-volume (HDV) avant la validation du traitement. [74]

b.5. Planification de traitement :

b.5.1. Dose-Fractionnement-Etalement :

La dose totale à délivrer en fractionnement classique est de 54 à 60 Gy en 27 à 30 fractions de 1.8 à 2Gy. Des schémas dits hyperfractionnés peuvent être utilisés avec une dose totale de 45Gy délivrée en 30 fractions de 1.5Gy à raison de 2 fractions par jour. [75,76]

b.5.2. Techniques d'irradiation :

➤ **Technique de référence de radiothérapie conformationnelle « standard » :**

La dosimétrie doit être réalisée avec un système de planification du traitement qui prend en compte les hétérogénéités de dose rencontrées dans le thorax. Compte tenu de ces

hétérogénéités et de l'élargissement de la pénombre qui en résulte, des photons de 6 à 10 MV au maximum doivent être recommandés. Pour une meilleure distribution de dose, il est recommandé de réaliser une balistique avec de trois à cinq faisceaux d'emblée (antérieur, postérieur, 2 obliques ou latéraux). Cette balistique est à adapter en fonction de la taille, de la localisation tumorale et aux contraintes de dose décrites ci-dessus. Des réductions successives peuvent être proposées au cours du traitement en fonction de modifications anatomiques par exemple la levée d'une atélectasie ou de la réponse tumorale.

➤ **Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) :**

C'est une technique multifaisceaux qui utilise les mouvements des lames du collimateur pour moduler l'intensité des faisceaux pendant l'irradiation. La dosimétrie par planification inverse prend en compte les nombreuses hétérogénéités rencontrées et détermine la fluence de chaque faisceau en fonction des contraintes de dose choisies.

Dans le cancer du poumon, il n'y a pas d'étude clinique prospective comparant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Son bénéfice dosimétrique théorique a incité de nombreuses équipes à la proposer pour traiter les cancers localement évolués ne pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical [77]

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité se développe dans cette indication et elle est actuellement recommandée dans plusieurs pays à la majorité des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. Si elle paraît compatible avec les mouvements respiratoires, il est toutefois nécessaire de s'assurer que le risque d'interférence est faible.

➤ **Radiothérapie en conditions stéréotaxiques :**

Elle est utilisée pour traiter des petits volumes cibles. Grâce à un repositionnement très précis du patient et à un grand nombre de faisceaux de petit diamètre, l'irradiation des organes

à risque avoisinants ou situés sur le trajet des faisceaux est réduite permettant d'augmenter la dose totale et surtout la dose par séance sans toxicité.

Dans les cancers du poumon, cette technique est utilisée pour traiter de petites lésions pulmonaires, de stade T1N0 ou T2N0 et de moins de 5 cm, avec un objectif curatif chez des patients le plus souvent inopérables en raison de maladies associées .

➤ **Radiothérapie conformationnelle asservie à la respiration (RAR) :**

En radiothérapie les tumeurs bronchiques ont longtemps posées le problème de mobiliser avec la respiration , ainsi les marges nécessaires pour couvrir ces mouvements internes étaient très importantes. L'irradiation avec asservissement respiratoire permet de mieux adapter les faisceaux d'irradiation à la tumeur et ainsi de protéger certains organes critiques. Deux principales approches peuvent être actuellement distinguées :

Soit la respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition de l'imagerie préthérapeutique et l'irradiation, cette technique est abandonnée dans plusieurs pays, elle est particulièrement contraignante pour des patients souvent âgés et fragilisés avec des comorbidités respiratoires importantes,

Soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement à un niveau respiratoire donné, c'est le Gating.

Enfin une stratégie récente, le tracking, consiste à suivre en temps réel les mouvements de la tumeur soit en la localisant directement si elle est visible sur l'imagerie, soit en suivant un repère fiduciel radio-opaque implanté dans la tumeur ou à proximité. [78,79]

b.6. Surveillance au cours de traitement :

La surveillance du malade pendant toute la radiothérapie fait partie de la prestation du médecin radiothérapeute. Lors de la première consultation, en début de traitement, le patient est averti des effets indésirables ainsi que des modalités de l'irradiation.

Les consultations ultérieures sont effectuées de façon hebdomadaire. Elles ont pour but d'apporter un soutien psychologique, de suivre la régression de la lésion et d'apprécier la tolérance du traitement.

c. Les complications de la radiothérapie :

Les effets aigus sont les manifestations survenant jusqu'au 90e jour de la fin de la radiothérapie. Elles sont fréquentes mais, en général, mineures. Les effets tardifs sont les manifestations survenant plus de trois mois de la fin de la radiothérapie .

c.1. Pneumopathie radique :

La principale complication reste la pneumopathie radique aiguë. Elle survient dans la majorité des cas entre 6 et 12 semaines après la fin de la séquence thérapeutique. Toutefois, des formes suraiguës ont pu être observées en cours d'irradiation. Sa fréquence est d'environ 10 à 15 %. La symptomatologie clinique est aspécifique. La toxicité pulmonaire aiguë se manifeste par une dyspnée parfois sifflante et une toux améliorée par la corticothérapie ; dans les formes plus graves, le patient peut souffrir d'un tableau de détresse respiratoire aiguë .La toxicité pulmonaire tardive s'observe environ 6 mois après la fin de l'irradiation. Elle est radiologiquement pratiquement constante et stabilisée au plus tard deux ans après la fin du traitement. Elle peut se développer en l'absence de pneumonie aiguë. Elle est responsable d'une fibrose pulmonaire pouvant rarement conduire à une insuffisance respiratoire chronique restrictive, voire également au décès. [80]

Le diagnostic de pneumopathie radique aiguë reste, à l'heure actuelle, un diagnostic d'élimination. Une fois le diagnostic posé, l'évolution de la pneumopathie radique aiguë est habituellement favorable, soit spontanément, soit sous corticothérapie.

c.2. Œsophagite radique :

l'œsophagite radique aiguë désigne l'ensemble des manifestations œsophagiennes (dysphagie, odynophagie) apparaissant dans les

90 jours suivant le début de la radiothérapie. Les symptômes sont liés à l'atteinte de la muqueuse oesophagienne. L'oesophagite radique tardive est moins fréquente et liée à une atteinte de la paroi musculaire, la présentation clinique est celle d'une sténose, voire de perforation oesophagienne.

L'incidence de l'oesophagite radique est de l'ordre de 40 % tous grades confondus en cas de traitement concomitant à base de sels de platine et de 18 % pour les effets de grade 3 ou 4.[81]

c.3. Toxicité cardiaque :

La toxicité cardiaque est également fréquente et peut entraîner des complications multiples, par atteinte de ses différentes composantes anatomiques : insuffisance cardiaque, péricardite, ischémie myocardique. Leur mise en évidence peut être difficile en raison de leur évolution à bas bruit [82].

2.3. Traitements systémiques :

Depuis plus de 20 ans, les progrès de la chimiothérapie, sont certes lents mais certains. Ces progrès s'accompagnent d'une amélioration nette de la qualité de vie, grâce à des médicaments ayant de moins en moins d'effets indésirables.

a. Chimiothérapie :

a.1. But :

La chimiothérapie ayant pour but de détruire d'éventuels foyers microscopiques de cellules cancéreuses, réduire le volume de la masse tumorale et amélioration de la radiosensibilité en association avec la radiothérapie ; elle peut être le traitement principal, essentiellement dans les stades disséminés.

a.2. Protocole :

➤ **Induction/ Adjuvant/ Métastase 1^{ère} Ligne**

La chimiothérapie est une association de Cisplatine et Etoposide.

Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 et Etoposide 80 à 120 mg/m², IV, J1 à 3 tous les 21 jours
(Carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre-indication au Cisplatine) – 4 à 6 cycles

➤ **En concomitant à la RTH :**

2 cycles 1^{ère} et 5^{ème} semaines de RTH

Etoposide : 50 mg/m² J1–J5 CDDP : 20 mg/m² J1–J5

➤ **En situation de métastase, 2^{ème} Ligne :**

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

- «**Hautement sensibles**» si la ré-évolution survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne,
- «**Sensibles** » entre 3 et 6 mois,
- «**Résistants** » en cas de rechute avant 3 mois,
- «**Réfractaires** » en cas de progression sous traitement.

Ces patients bénéficient d'une chimiothérapie de deuxième ligne, qui dépend de l'état du patient, de la réponse à la première ligne et de ses comorbidités [83]

Patients sensibles et hautement sensibles :

- Cisplatine 80 à 120 mg/m² J1 (doit dépendre de la dose déjà reçue en première ligne) ou Carboplatine (AUC 5) (Formule de Calvert) 1
- ET Etoposide 80 à 100 mg/m² J1 + 2 + 3 (IV)
- Si Cisplatine-étoposide non approprié :
 - Topotecan 1,5 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8, 15 et reprise à J28
 - Topotecan per Os 2,3 mg/m² J1 à J5 tous les 21 jours

Patients résistants ou réfractaires :

- Topotecan 1,5 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8, 15 reprise à J28
- Topotecan per os 2,3 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours
- CAV (Cyclophosphamide 1000 mg/m², Adriamycine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg)

a.3. Les complications de la chimiothérapie :

La chimiothérapie constitue une des modalités essentielles de traitement du cancer bronchique à petites cellules. Elle engendre une toxicité qui retentit sur le confort des patients, qu'il s'agisse de la toxicité hématologique et des risques infectieux ou de la toxicité digestive.

a.3.1. Toxicité hématologique :

Les agents cytotoxiques sont myélosuppresseurs et touchent les trois lignées.

Une anémie secondaire à la réticulocytopenie apparaît fréquemment au bout de quelques cycles de chimiothérapie. Elle est source d'asthénie quand le taux d'hémoglobine chute au-dessous de 10 g/100 ml et dans ce cas, des injections d'érythropoïétine, voire une transfusion sanguine, deviennent nécessaires. L'érythropoïétine diminue le nombre de transfusions nécessaires et améliore la qualité de vie [84].

La thrombopénie est génératrice d'accidents hémorragiques lorsque le chiffre des plaquettes chute en dessous de 30 000/mm³. Lorsqu'une hémorragie survient, une transfusion d'unités plaquettaires à la dose de 1 unité/10 kg de poids corporel doit être envisagée.

La leuco-neutropénie est à l'origine de complications infectieuses. La neutropénie chimio-induite favorise les infections bactériennes. L'infection apparaît dès que le chiffre des polynucléaires neutrophiles chute au-dessous de 500/mm³. Le traitement repose sur les antibiotiques. La prévention repose sur les facteurs de croissance hématopoïétiques.

a.3.2. Toxicité digestive :

Les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie demeurent l'un des effets secondaires les plus redoutés des patients.

Le métoclopramide, administré à fortes doses (2 mg/kg en cinq doses par 24 h), a été le premier agent qui a montré une activité antiémétique supérieure à celle d'un placebo. Le contrôle antiémétique a été amélioré en ajoutant des corticoïdes et des benzodiazépines.

a.3.3. Insuffisance rénale :

La plupart des chimiothérapies utilisées dans le traitement du CPC a une élimination rénale. Le risque d'insuffisance rénale est surtout important avec les sels de platine et en particulier avec le cisplatine, largement utilisé dans cette indication.

a.3.4. Toxicité neurologique:

Dans le traitement du CPC, elle est essentiellement due aux sels de platine. Elle concerne environ 40 % des patients traités par cette molécule. Il s'agit d'une neuropathie sensitive, dose-dépendante, cumulative et souvent retardée, pouvant apparaître plusieurs mois après l'initiation du traitement [85].

b. Thérapies ciblées :

A la différence des cancers bronchiques non à petites cellules, les CPC n'ont pas beaucoup bénéficié des progrès thérapeutiques en terme de thérapie ciblées. Ceci peut être expliqué par le manque de cibles moléculaires identifiables dans ce type de cancer. La DLL3 (delta-like protein 3) est une nouvelle cible pour le traitement des tumeurs neuroendocrines. Il s'agit d'une protéine impliquée dans la voie de signalisation NOTCH et exprimée dans plus de 80% des CPC. Le rovalpituzumab tesirine (Rova-T) est un anticorps ciblant la DLL3 conjugué à un cytotoxique. Dans une étude de phase I, les patients ayant un CPC exprimant DLL3 dans plus de 50 % des cellules tumorales avaient une meilleure réponse (38 % vs 0 %) [86]. Les toxicités de grade 3 les plus fréquentes étaient la thrombopénie (11 %), les épanchements pleuraux (8 %), l'augmentation de la lipase (7 %). Les résultats de l'étude de phase II ouverte TRINITY ont été

communiqués à l'ASCO 2018 [87] : elle concernait 339 patients ayant un CPC en rechute après 2 lignes de traitement ou plus (dont 23% réfractaires) et exprimant DLL3, le taux de réponse était de 12,4% et la médiane de survie de 5,6 mois ; parmi les patients exprimant DLL3 dans plus de 75 % des cellules tumorales (n = 238), le taux de réponse est à 14,3 % et la médiane de survie à 5,7 mois. Les principaux effets secondaires étaient la photosensibilité, les épanchements pleuraux et péricardiques et les œdèmes. Deux études de phase III sont en cours de recrutement chez des CPC exprimant DLL3 : une en maintenance versus placebo chez les patients contrôlés après chimiothérapie d'induction (étude MERU), l'autre en 2eme ligne vs topotécan chez les patients en rechute (étude TAHOE). Par ailleurs des essais associant immunothérapie (nivolumab avec ou sans ipilimumab) et Rova-T sont en cours.

- **Les anti-angiogéniques**

La néo angiogénèse (traduite par la quantité de micro vaisseaux et la surexpression de VEGF) est importante dans le développement du CPC et associée à un mauvais pronostic. De nombreux agents anti-angiogéniques (bevacizumab, thalidomide, vandétanib, sunitinib) ont été évalués dans cette indication. Un essai italien de phase III a comparé cisplatin + VP16 à cisplatin – VP16 + bevacizumab chez 204 patients ayant un CPC disséminé en 1ère ligne. Il existait une amélioration significative de la survie sans progression (6,7 m vs 5,7 m, p = 0,030) mais pas d'amélioration de la survie globale (9,8 m vs 8,9 m) [88]. Une méta-analyse de 7 essais randomisés utilisant des antiangiogéniques associés à la chimiothérapie chez 1322 patients ayant un CPC n'a pas montré d'amélioration de la réponse, de la survie sans progression ni de la survie globale. Seul un sous-groupe utilisant le bévacizumab a amélioré la survie sans progression [89].

- **Les inhibiteurs de PARP**

Les enzymes PARP sont des enzymes de réparation de l'ADN. Le CPC sur exprime PARP1 et il existe des données précliniques suggérant une activité des anti PARP en monothérapie ou en combinaison avec des agents modifiants l'ADN. L'olaparib a été étudié en maintenance après

chimiothérapie à base de platine et n'a amélioré ni la survie sans progression ni la survie globale [90]. Plusieurs études sont en cours en monothérapie ou association. Un essai randomisé comparant le véliparib versus placebo associé à une chimiothérapie par cisplatine/étoposide a montré chez les patients ayant un CPC disséminé en 1ère ligne une discrète amélioration de la survie sans progression sans amélioration de la survie [91].

- **Les inhibiteurs de la mitose : inhibiteur d'AURA kinase**

L'alisertib a été étudié dans une étude randomisée comparant paclitaxel – alisertib vs paclitaxel – placebo chez 178 patients ayant un CPC en rechute : la survie sans progression était améliorée (101 jours vs 66 jours $p = 0,038$) mais pas la survie globale (6,1 vs 5,4 mois : $p = 0,2$). Une étude exploratoire montrait un bénéfice supérieur dans le bras alisertib pour les patients exprimant c-myc en immunohistochimie [92]. La lurbinectedine est un nouvel agent anticancéreux qui inhibe la transcription, induit des cassures d'ADN générant une apoptose et module le microenvironnement tumoral. Il a été utilisé en association avec la doxorubicine dans une étude de phase I chez les patients ayant un CPC en rechute. Le taux de réponse objective était de 92 % dans les formes sensibles (survie sans progression 5,8 mois) et de 33 % (survie sans progression 3,5 mois) dans les formes réfractaires au prix d'une toxicité hématologique importante [93]. L'étude de phase III ATLANTIS comparant lurbinectedine/doxorubicine à un standard (topotécan ou CAV) chez les patients ayant un CPC diffus en 2ème ligne est en cours de recrutement

c. Immunothérapie:

Le CPC a une importante charge mutationnelle, en moyenne 8,8 mutations par megabyte [94,95]. Il pourrait donc être un bon candidat pour l'immunothérapie.

L'ipilimumab (anti CTLA4), le nivolumab et le pembrolizumab (anti PD1) ont été étudiés chez des patients en 1ère ligne, en maintenance, ou dans des lignes ultérieures (figure 29). Le pembrolizumab (anti PD1) a été utilisé à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 2 ans chez 24 patients avec un CPC disséminé et expression de PDL1 > 1 % ayant progressé sous

traitement standard [96] (Phase Ib Keynote 028), le taux de réponse était de 33 % (1 réponse complète et 7 réponses partielles). L'étude de phase II Keynote 158, [97] a inclus 107 patients ayant un CPC en 2^{ème} ligne et plus, traités par pembrolizumab en monothérapie à la dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines ; le taux de réponse était de 18,7 % pour la totalité des patients et de 35,7 % pour les 42 patients PDL1 positif (> 1 %). Comme à l'habitude, les réponses étaient durables avec des réponses supérieures ou égales à 1 an. Dans cette même étude, la survie globale des patients PDL1 positif était de 15 mois. Le nivolumab a été utilisé seul et en association avec l'ipilimumab dans l'étude multicohorte de phase I/II Checkmate 032 [98] chez des patients ayant un CPC en progression après au moins une ligne de chimiothérapie comportant du platine, la survie globale était de 4,1 mois dans le bras nivolumab et de 7,8 mois dans le bras nivolumab/ipilimumab ; la survie à 2 ans était de 14 % et 26 % (quelque soient la réponse au platine et le PDL1). La charge mutationnelle était retrouvée comme prédictive de réponse (taux de réponse pour les charges mutationnelles élevées : 21,3 % vs 4,8 % pour les charges mutationnelles basses dans le bras nivolumab, 46,2 % vs 22,2 % pour le bras nivolumab/ipilimumab) [99]. De nombreux essais d'immunothérapie sont en cours dans toutes les indications thérapeutiques (figure 30) Le nivolumab et l'association nivolumab/ipilimumab figurent actuellement dans le référentiel NCCN pour le traitement des CPC prétraités [100].

Profil épidémiologique anatomopathologique clinique thérapeutique et évolutif du carcinome pulmonaire à petites cellules : expérience du service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech

indication	drogue	N	RO	SSP (mois)	MS (mois)
<u>1^{ère} ligne</u> phase III [62]	platine/étoposide + ipi (à partir de cycle 3 + maintenance) vs placebo + platine/étoposide	1132	-	4,6 vs 4,4 (HR : 0,85)	11 vs 10,9 (HR 0,94)
<u>Maintenance</u> Phase II [63]	pembrolizumab	45	-	1,4	9,6
<u>Rechute</u> Checkmate 032 Phase I/II [59]	nivo 3 mg/kg nivo 1 mg/kg + ipi 1 mg/kg nivo 1 mg/kg + ipi 3 mg/kg nivo 3 mg/kg + ipi 1 mg/kg	98 3 61 54	10 % 33 % 23 % 19 %	1,4 2,6 1,4	4,4 7,7 6
Keynote 028 Phase Ib multicohorte [57]	pembrolizumab	24 [PDL1 > 1 %] 107	33,3 %	1,9	9,7
Keynote 158 Phase II	pembrolizumab	dont 42 (PDL1+)	18,7 %	-	-
Multicohorte [58]			35,7 %	-	15

ipi : ipilimumab, nivo : nivolumab, RO : réponse objective, SSP : survie sans progression, MS : médiane de survie

Figure 31 : principaux essais publiés sur l'immunothérapie

études	modalités	phase
CPC localisés STIMULI NCT02402920	Maintenance par nivo/ipi vs observation (EC) platine/étoposide/RT + ou - pembro (EC)	II/III I
CPC diffus naïfs REACTION KEYNOTE 604 IMPOWER 133 CASPIAN MCC-18914 NCT02402920	platine/étoposide +/- pembro (après 2 cures) (EC) platine/étoposide +/- pembro (EC) carboplatine/étoposide +/- atézo (RF) platine/étoposide + durva +/- treme vs platine/étoposide (RF) platine/étoposide suivi de RT thoracique +/- nivo/ipi (RF) platine/étoposide suivi de RT thoracique +/- pembro (EC)	II III III III I/II I
CPC diffus maintenance Checkmate 451	nivo vs nivo/ipi vs placebo (EC)	III
CPC diffus prétraités AFT 17 Checkmate 331 IFCT-1603 MISP-MK3475 PembroPlus CA001-030 NCT 02937818 Winship 3112-15 M16-300 AAAQ 8257	pembro vs topotecan (RF) nivo vs topotecan ou amrubicine (RF) atézo vs topotecan ou carboplatine/étoposide (RF) pembro + paclitaxel (RF) pembro + irinotecan (RF) BMS-986012 +/- nivo (RF) durva + treme vs AZD1775 + carboplatine (EC) treme + durva +/- RT (EC) nivo + ROVA-T +/- ipi (EC) SGI-110 suivi de durva + treme (EC)	II III III II I/II I/II II II I I

nivo : nivolumab, ipi : ipilimumab, pembro : pembrolizumab, atézo : atézolizumab, treme : trémélimumab, RT : radiothérapie, EC : en cours de recrutement, RF : recrutement fermé

Figure 32 : Essais d'immunothérapie dont les résultats sont en attente, d'après Pakkala [101].

2.4. Traitements non spécifiques :

Les traitements symptomatiques et palliatifs peuvent être nécessaires à différents moments de l'histoire d'un patient atteint d'un CPC.

Les situations qui imposent un traitement symptomatique et/ou palliatif sont liées soit à l'extension locorégionale (toux, hémoptysies, syndrome cave supérieur, pleurésie et péricardite), soit à l'extension métastatique (métastases cérébrales ou osseuses, compression médullaire), soit à des problèmes généraux tels que la douleur, l'anorexie, les désordres métaboliques, soit à la toxicité des thérapeutiques (toxicité hématologique, digestive, poumon radique).

a. Dyspnée :

Les traitements utilisés pour la dyspnée sont l'oxygène, les bronchodilatateurs, les corticoïdes et les opiacés.

Les corticoïdes ont pour objectif de diminuer l'inflammation associée au cancer. Ils ont aussi pour but de diminuer l'inflammation ou la toxicité pulmonaire engendrée par la radiothérapie et la chimiothérapie. Aucune étude spécifique n'a porté sur l'utilité réelle de la corticothérapie.

b. Toux :

Les antitussifs sont d'efficacité variable. La codéine est largement utilisée. Les bronchodilatateurs sont parfois efficaces. Il n'existe aucune étude sur l'effet des corticoïdes sur la toux.

c. Hémoptysie :

De gravité variable, elles sont susceptibles de survenir à n'importe quel stade de la maladie lorsqu'elles sont minimales, des médicaments coagulants simples tel acide tranexamique peuvent être utilisés avec succès. Des hémoptysies abondantes (supérieures à 300 ml/24 h) nécessitent le recours à la vasopressine.

d. Compression cave supérieure :

La corticothérapie systémique, les anticoagulants sont couramment utilisés bien que leur efficacité n'ait jamais été démontrée. La radiothérapie thoracique demeure le traitement de référence avec une disparition des symptômes dans 78% des carcinomes à petites cellules . La chimiothérapie a un effet comparable à la radiothérapie. Un traitement plus récent consiste à introduire une prothèse métallique dans la veine cave supérieure [102].

e. Anorexie :

L'anorexie est un symptôme fréquent, lié aux cytokines circulantes, au dérèglement hormonal, aux médications et à la dépression. Quelques conseils diététiques simples sont utiles. La viande et les mets protéinés ont un goût métallique. Il faut conseiller les plats froids, le poulet, le riz, les pâtes et les pommes de terre, éviter les graisses. Dans ces cas, les suppléments nutritionnels sont utiles pour assurer l'apport protidique. En plus des suppléments nutritionnels, il est recommandé d'assurer une certaine activité physique qui stimule l'appétit, diminue la fonte musculaire et diminue la fatigue [103].

f. Traitement particulier à certaines extensions et métastases :

La chimiothérapie constitue le traitement habituel des métastases. Certaines métastases isolées et symptomatiques relèvent de traitements locaux, radiothérapiques ou chirurgicaux. C'est le cas des métastases osseuses isolées, des métastases cérébrales, des compressions médullaires, des pleurésies et des péricardites [104].

➤ **Douleurs:**

Symptôme à la fois fréquent et insupportable avec son retentissement sur le psychisme, sur l'appétit, sur le sommeil, son traitement est une urgence et doit permettre d'obtenir sa disparition complète. Pour schématiser, les douleurs localisées doivent bénéficier si possible d'un traitement local : irradiation d'une localisation vertébrale hyperalgique, Les douleurs plus diffuses ou d'origine viscérale sont traitées le plus souvent par des médications.

➤ **Métastases cérébrales :**

Les patients ayant des métastases multiples sont traités en priorité par chimiothérapie avec adjonction d'une radiothérapie s'ils sont symptomatiques. Elles sont accompagnées d'un traitement corticoïde et d'un traitement anticonvulsivant en cas de crises convulsives préalables.

Si les métastases cérébrales sont asymptomatiques, la radiothérapie n'a pas d'intérêt sur la survie globale [104].

➤ **Métastases osseuses :**

La prise en charge peut avoir une composante locale ou consister en un traitement par voie générale ou les deux. Les traitements locaux ont une visée antalgique mais parfois aussi de consolidation. Des interventions orthopédiques soit préventives sur des lésions fémorales ostéolytiques menaçantes, soit palliatives sur une fracture pathologique d'un os long sont parfois nécessaires [104].

➤ **Compressions médullaires :**

Le traitement n'est pas codifié : laminectomie décompressive, radiothérapie, corticoïdes. Le choix thérapeutique dépend des habitudes de chacun, de l'importance et de la rapidité d'apparition des signes neurologiques, de l'envahissement épidual et de la stabilité rachidienne.

➤ **Pleurésies et péricardites :**

Les pleurésies métastatiques justifient une tentative d'accolement pleural en cas de récurrence et de pleurésie de grande abondance. Le talcage apparaît le moyen le plus efficace. Il doit être proposé de façon relativement précoce pour permettre au poumon une bonne expansion.

Les épanchements péricardiques métastatiques, abondants et compressifs peuvent être traités par simple drainage qui suffit souvent à tarir définitivement l'épanchement, ou par création d'une fenêtre péricardique dans la plèvre.

3. Indications thérapeutiques :

3.1. Traitement des CPC de stade I à stade III:

a. Chirurgie

La plupart des cancers pulmonaires à petites cellules réséqués concernant des tumeurs sans histologie préalable [105]. La chirurgie n'a pas pu retrouver sa place initialement à cause de l'échec de cette modalité dans les deux essais randomisés publiés en 1973 et 1994. Les deux essais n'ont pas montré de bénéfice en survie de la chirurgie seule ou en association avec la radiothérapie versus radiothérapie seule [106,107]. L'essai de 1994 était le seul essai randomisé prospectif, les patients ayant une maladie localisée ont reçu 5 cycles de chimiothérapie type CAV (vincristine–adriamycine–cisplatine) ensuite ils ont été randomisés pour recevoir soit une résection chirurgicale plus radiothérapie ou radiothérapie seule. La survie globale des patients dans les deux bras était équivalente et donc aucun bénéfice de chirurgie n'a été objectivé.

Dans notre série aucun de nos patients n'a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

b. Traitement radio- et chimiothérapique

Le traitement des cancers à petites cellules de stade I à III repose sur l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une radiothérapie thoracique. Seuls les patients ayant un cancer de stade I à III, peuvent espérer une survie de 15 à 25 % à 5 ans. Le traitement doit donc être abordé dans un esprit curatif, notamment en cas de faible masse tumorale [108].

Le traitement préconisé consiste en une association d'une chimiothérapie de 4 cures et d'une radiothérapie thoracique délivrant au minimum 60 Grays avec un fractionnement conventionnel (ou équivalent de dose). Le traitement préconisé est une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie [109]. Chez les patients âgés et/ou avec PS > 2 une association séquentielle est licite.

➤ **Chimiothérapie :**

Dans les cancers bronchiques à petites cellules, où la dissémination métastatique est précoce et très fréquente, la chimiothérapie occupe une place prépondérante du fait de nombreux essais de phase II et des résultats d'études randomisées. En fait, si l'on ne considère que les essais randomisés évaluant la chimiothérapie seule, la survie à 3 ans est de 9% [110-111]. Ainsi, malgré le taux élevé de réponses objectives aux poly-chimiothérapies (supérieure 80%), le bénéfice en termes de survie reste modeste. Ces résultats peuvent être expliqués par :

L'insuffisance de contrôle locale assurée par la chimiothérapie d'où la réintroduction de la radiothérapie qui diminue de 25% à 30% le risque de rechute locale dans bon nombre de schémas thérapeutiques des cancers bronchiques à petites cellules localisés ; l'émergence de clones cellulaires initialement ou secondairement résistants et qui devient prédominant.

Cela a conduit à proposer une alternance de schémas thérapeutiques associant des substances qui n'avaient pas de résistance croisée. Plusieurs études ont prouvé qu'il existait pour certaines substances un effet bénéfique de l'intensification de la dose, ce point est développé plus loin.

➤ **La radiothérapie thoracique :**

L'essai du British Medical Council (1973) a comparé la radiothérapie versus chirurgie, la médiane de survie était en 199 jours dans le bras chirurgie versus 300 jours dans le bras radiothérapie. La survie à 5 ans a été relativement meilleure dans le bras radiothérapie [112].

La radiothérapie débute au plus tard à la 6^{ème} semaine du programme thérapeutique : radiothérapie mono- ou bi-fractionnée délivrant une dose biologique équivalente à au moins 60 Gy [113]. Un essai récent de phase III ne montre aucune différence en terme de réponse, survie sans progression et survie globale entre une radiothérapie débutant au 1^{er} cycle de chimiothérapie et celle débutant lors du 3^{ème} Cycle [114]. La radiothérapie de conformation doit être utilisée.[115].

➤ **Mode d'association à la chimiothérapie :**

Il existe trois modalités possibles d'association : concomitante, alternée ou séquentielle. Un essai Japonais a comparé les modes concomitant et séquentiel. La médiane de survie est supérieure dans le bras concomitant (27,2 versus 19,7 mois) . En analyse multivariée , le traitement concomitant réduit le risque de décès de 30% [116].

L'EORTC a mené un essai comparant une association alternée à une association concomitante .Il n'ya pas de différence de survie entre les deux bras mais une toxicité hématologique plus importante dans le bras alterné. [117] C'est donc l'association concomitante qui doit être recommandée.

c. Irradiation cérébrale prophylactique :

Le risque de développer des métastases cérébrales est élevé, supérieur à 50% à 2 ans, dans les cancers du poumon à petites cellules localisés. La chimiothérapie étant peu efficace, la radiothérapie prophylactique cérébrale a été proposée dès 1993.

Une méta-analyse a rapporté une diminution de 25% de l'incidence dans 3ans des métastases cérébrales après l'administration d'une irradiation cérébrale prophylactique, elle a également montré un gain de survie de 5,4% à 3ans pour les patients irradiés et une diminution de 54% du taux de rechute cérébrale. Cette étude montre que l'irradiation cérébrale prophylactique ne retarde pas uniquement l'heure des métastases cérébrales mais également les prévient [118].

La radiothérapie prophylactique cérébrale est recommandée actuellement pour les patients en réponse complète après le traitement d'un cancer du poumon à petites cellules localisé. Seuls ces patients ont un bénéfice en survie globale. Les résultats concernant les patients qui présentent une réponse partielle sont plus discordants et l'indication de la radiothérapie prophylactique cérébrale dans ces situations doit être prise au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour les cancers évolués, la radiothérapie prophylactique cérébrale est proposée en cas de réponse, même partielle, après la chimiothérapie [119,120].

L'indication d'une radiothérapie prophylactique cérébrale dans les cancers évolués doit donc être posée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

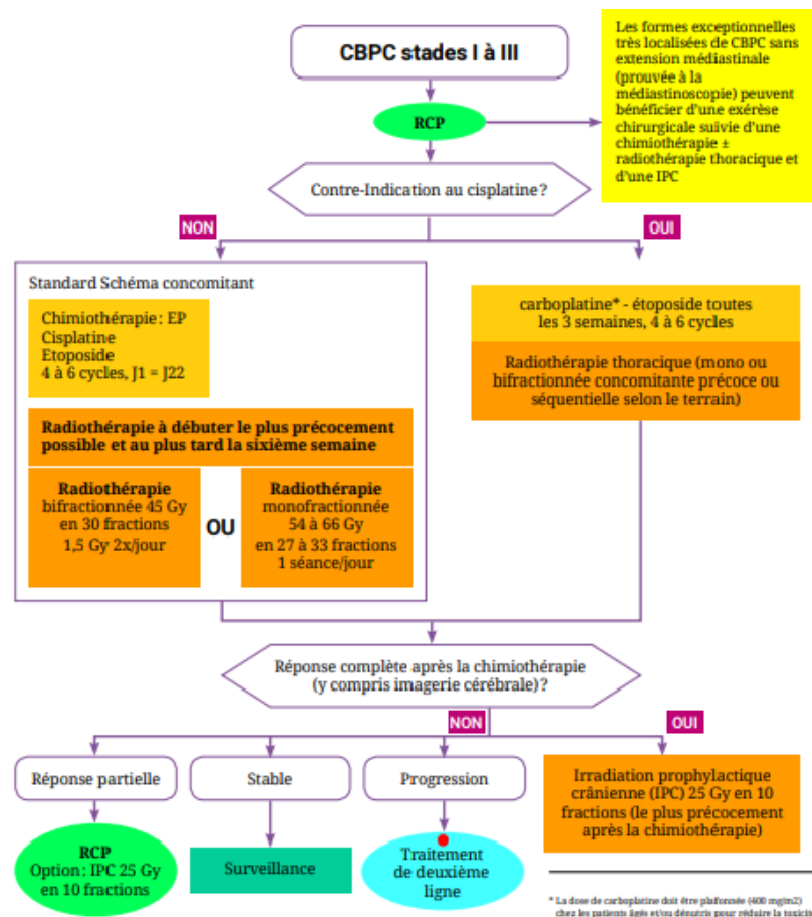


Figure 33:Traitement de première ligne des CCP des stades I à III [121]

3.2. Le traitement des formes disséminées Stade IV :

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

a. Chimiothérapie de première ligne :

Les bons résultats de la chimiothérapie à base de Cisplatine et Etoposide, chez les patients réfractaires au CAV (vincristine-adriamycine-cis platine), ont conduit à son utilisation en première ligne, avec un taux de réponse de 80% dans une première étude phase II [122,123].

Les associations de Carboplatine et étoposide (EC) donnent des taux de réponse de l'ordre de 60%, avec une survie médiane de 8 à 9mois. Une comparaison entre EC et EP a montré l'équivalence des deux traitements dans une petite étude dans les formes localisés et disséminées [124].

En association avec le platine, l'étoposide per os donne les mêmes résultats que le régime traditionnel, avec une toxicité hématologique plus importante [125,126].

Irradiation cérébrale prophylactique après imagerie cérébrale négative pour les patients de moins de 75 ans, PS 0 à 2, et en réponse objective après la chimiothérapie [106].Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie.

Irradiation thoracique complémentaire pour les patients PS 0-1, en réponse significative après la chimiothérapie et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée est à discuter en RCP [126]. Une étude rétrospective sur une partie des patients inclus dans cet essai suggère que le bénéfice d'une irradiation thoracique est réservée aux patients avec 3 sites métastatiques ou moins et avec un résidu tumoral thoracique.

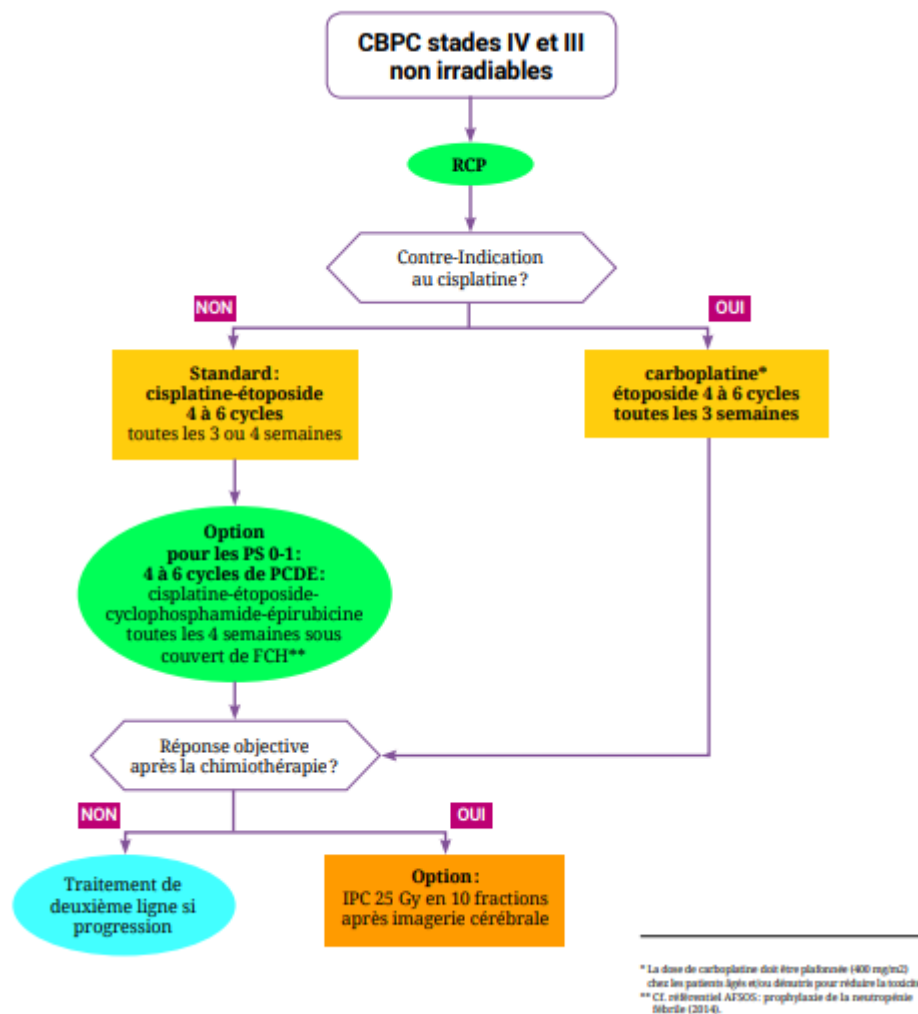


Figure 34: Traitement de première ligne des CPC stades IV [121]

b. Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure :

La chimiothérapie demeure le traitement de référence des cancers pulmonaires à petites cellules. Une réponse objective est observée dans 65% à 90% des cas. Plus la tumeur est de petite taille plus les chances de réponse sont importantes. 90% des patients en rémission vont présenter une rechute, la rechute est la règle. Le recours à une chimiothérapie de deuxième ligne est donc une éventualité fréquente.

Le taux de réponse à une chimiothérapie deuxième ligne dépend de l'intervalle libre de rechute ou de progression, il est de l'ordre de 10% dans les formes résistantes récidivant après

moins de trois mois et d'environ 20% dans les formes sensibles récidivant après plus de 3 mois. Chez les patients réfractaires, progressant sous chimiothérapie, ou résistant dans les premières semaines le pronostic est sombre avec un bénéfice incertain de la chimiothérapie deuxième ligne.

Le choix du protocole dépend étroitement du délai de rechute de la maladie. Plus ce délai est important plus le protocole utilisé en première ligne a des chances d'être efficace lors de la rechute.

La chimiothérapie de deuxième ligne implique des monothérapies ayant prouvé leur efficacité aux essais phase II comme le Topotecan, les Taxanes (paclitaxel, docetaxel), l'Irinotecan, la Vinorelbine, la Gemcitabine, l'ifosfamide, le Temozolomide et l'étoposide oral.

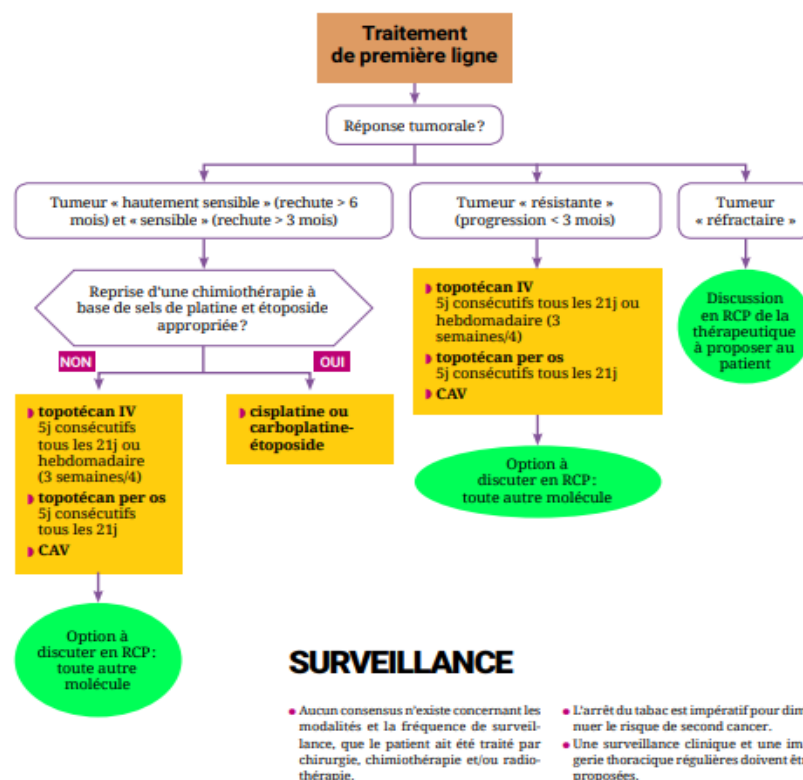


Figure 35 : Traitements de deuxième ligne ou ultérieurs quel que soit le stade [121]

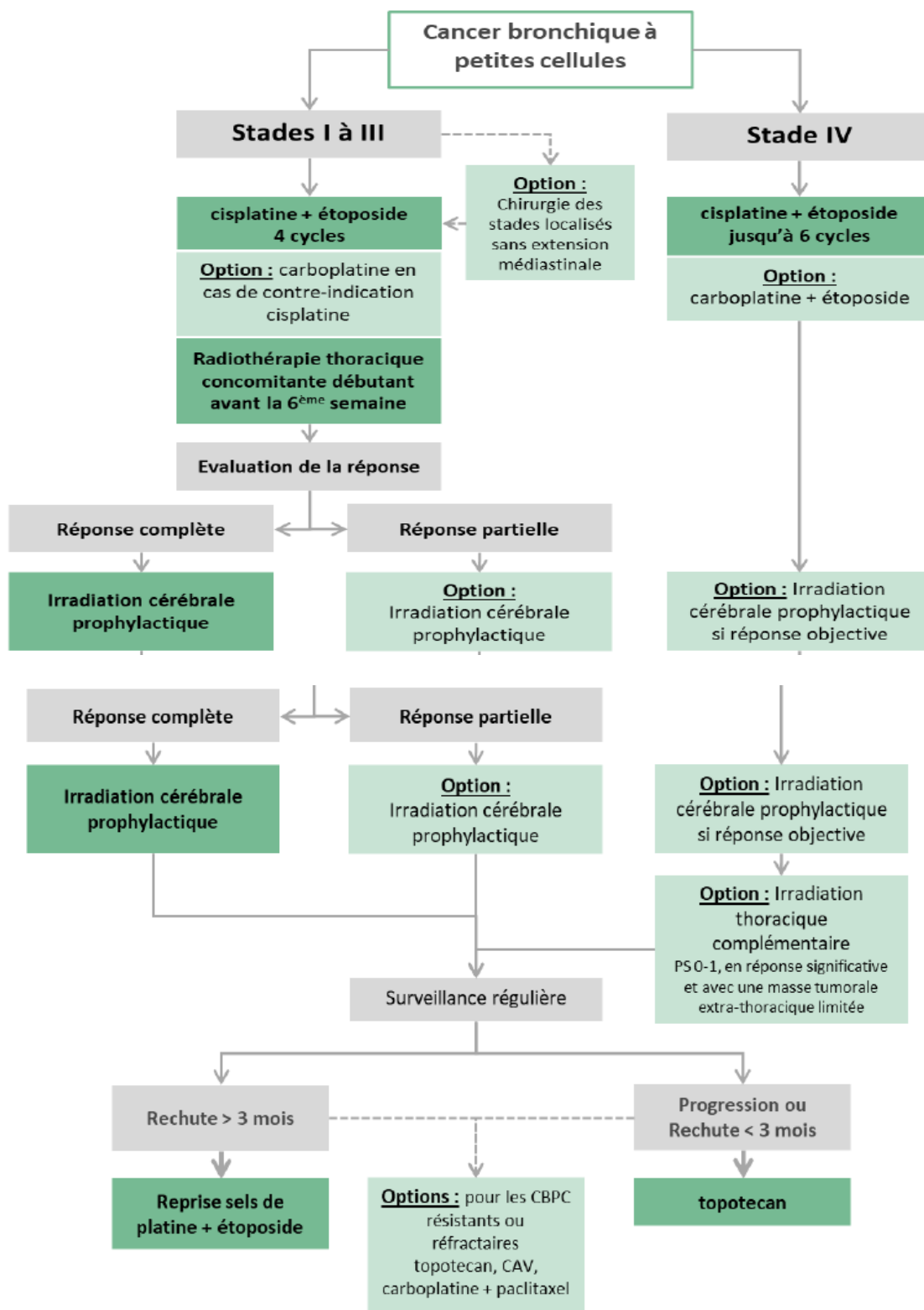


Figure 36 : Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge des cancers à petites cellules.[69]

Dans notre série, le traitement était à base de chimiothérapie palliative chez 39.7% des cas, ce résultat concorde avec le résultat de Menecier [128], A Abid [13] et A Ourssani [12]. La radio-chimiothérapie étaient indiquées chez 14% des patientes, alors qu'elles représentaient 35,2% dans l'étude de Menecier [128].

Tableau XXI: les modalités thérapeutiques du CPC dans les différentes séries

Auteurs	Chimiothérapie palliative	Radio-chimiothérapie	Radiothérapie cérébrale prophylactique
Menecier [128]	84,6%	35,2 %	3,3 %
A Abid [13]	100 %	-	-
A Ourssani [12]	93 %	-	-
Notre Série	39,4 %	14 %	8 %

VI. Surveillance :

1. Objectifs du suivi :

La surveillance post thérapeutique a pour objectif de détecter précocement les récurrences locales ou à distance, lutter contre le tabagisme et diagnostiquer précocement un second cancer, rechercher les effets indésirables tardifs liés au traitement et les prendre en charge et permettre un accompagnement social et une aide à la réinsertion professionnelle lorsque cela est pertinent.

2. Modalités:

Le suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement curatif est basé sur :

- Examen clinique et scanner thoracique avec des coupes abdominales supérieures (foie et surrénales) tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel

- La scintigraphie osseuse et la TDM cérébrale ne sont pas indiquées si le patient est asymptomatique .
- La TEP-FDG n'a pas encore sa place dans la surveillance des patients traitées.

Suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement palliatif :

- Examen clinique tous les 3 mois.
- Scanner thoracique avec coupes abdominales hautes +/- scintigraphie osseuse et autres examens ciblés en fonction des cibles initiales tous les 3 ou 6 mois.
- Examens adaptés aux comorbidités.

3. Rythme de surveillance :

La surveillance sera réalisée tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 5 ans et enfin tous les ans.

VII. Evolutions et survie :

Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques Le pronostic du cancer pulmonaire à petites cellules reste sombre.

Selon le registre américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), Le taux de survie globale à 5 ans pour le cancer du poumon à petites cellules est de 6,3% [129]

La médiane de survie globale des patients atteints d'un carcinome bronchique à petites cellules tous stades confondus est de moins d'un an. La durée médiane de survie spontanée des patients non traités à partir de diagnostic est très courte de l'ordre 4 à 6 semaines et sous traitement elle est de 9 mois en cas de CPC disséminé et de 16 à 18 mois en cas de CPC localisé.

Ces dernières années, avec le développement de nouvelles molécules et l'optimisation des soins de confort, il se peut que le pronostic de survie des patients se soit amélioré.

VIII. Facteurs pronostiques :

La classification TNM joue un rôle prépondérant sur le pronostic ainsi qu'un indice de performance. Suivant la population étudiée (cancer pulmonaire à petites cellules opéré ou non), d'autres facteurs indépendants identifiés peuvent compléter la prédiction du pronostic [130].

Sur sept études pronostiques regroupant plus de 700 patients, le degré d'extension de la maladie et l'indice de performance lors du diagnostic sont les 2 facteurs pronostiques les plus puissants. L'existence d'un syndrome cave, d'une atteinte médiastinale ou d'adénopathie sus-claviculaires n'apparaît pas comme un facteur pronostic défavorable. De même, lorsque l'atteinte pleurale représente le seul site métastatique, elle n'altère pas significativement le pronostic en cas de CPC localisé alors que le nombre de sites métastatiques dans le CPC diffus réduit la survie. L'atteinte médullaire documentée par une biopsie osseuse et/une cytologie de l'aspiration médullaire est positive chez près de 30% des patients ayant une forme disséminée et sa valeur pronostique est controversée. [131]

Pour la 7^{ème} édition de la classification TNM, les facteurs pronostiques ont été étudiés sur la banque de données de l'IASLC. Il y a été proposé certains facteurs qui ont un rôle pronostique important, à savoir le stade clinique, l'indice de performance, l'âge, le sexe, et certains paramètres biologiques. [130]

Tableau XXII : Résumé des facteurs pronostiques pour le cancer pulmonaire à petites cellules identifiés par niveau de preuve par l'IASLC, staging project [130]

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

IX. Prévention :

1. Lutte anti-tabac:

Le moyen préventif le plus efficace est sans aucun doute reste la lutte contre le tabagisme. 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 cancer pulmonaire à petites cellules est de 40 à 90 % dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du tabac.

1.1. Principes de prévention :

- **La prévention primaire** repose sur l'augmentation significative et régulière du prix de vente, l'interdiction de la vente aux mineurs de moins de 16 ans et l'application stricte de l'interdiction de fumer dans les lieux collectifs, Sans oublier les mesures de protection dans les professions à risque.

- **La prévention secondaire** repose sur le dépistage des lésions prénéoplasiques et des cancers asymptomatiques : des études récentes proposent qu'une aide soit mise en place avant ou au moment de l'examen tomodensitométrique (TDM) du thorax, réalisé dans le cadre du dépistage du CPC ou lors du bilan initial du cancer.

L'étude NLST (National Lung Cancer Screening Trial) publiée en 2011 est le premier essai clinique randomisé s'intéresse au dépistage du cancer du poumon par scanner faible dose, avec une réduction de mortalité spécifique de 20% et une réduction de la mortalité globale de 6.7%.

Les patients randomisés étaient des patients de 55 à 74 ans, fumeurs actifs ou anciens fumeurs de plus de 30 PA, sevrés depuis moins de 15 ans. Ils étaient randomisés dans le groupe dépistage par scanner faible dose ou dans le groupe dépistage par radiographie thoracique. Les examens étaient réalisés lors de la randomisation puis à un an et deux ans.

Dans le groupe scanner faible dose, 27 % des scanners étaient considérés comme positifs (évocateurs de cancer pulmonaire), dont 96 % de faux positifs. Parmi les vrais positifs, il s'agissait principalement des stades précoces.

En se basant sur l'étude NLST, les recommandations américaines ont mis en place un programme de dépistage dans lequel la population ciblée englobe les sujets de 55 à 74 ans, fumeurs et les ex fumeurs dont le sevrage est inférieur à 15 ans, et dont la consommation est supérieure à 30 PA. Le dépistage est recommandé tous les ans par scanner faible dose. L'examen est considéré comme positif en cas de nodule supérieur à 4 mm. [132]

Dans notre contexte, aucune politique de dépistage n'a été mise en place malgré les chiffres alarmants du CBP.

La prévention tertiaire s'adresse directement aux malades : actuellement, les recommandations concernant la prise en charge du cancer pulmonaire à petites cellules placent le sevrage tabagique au premier plan, et ce, quel que soit le stade de la maladie.

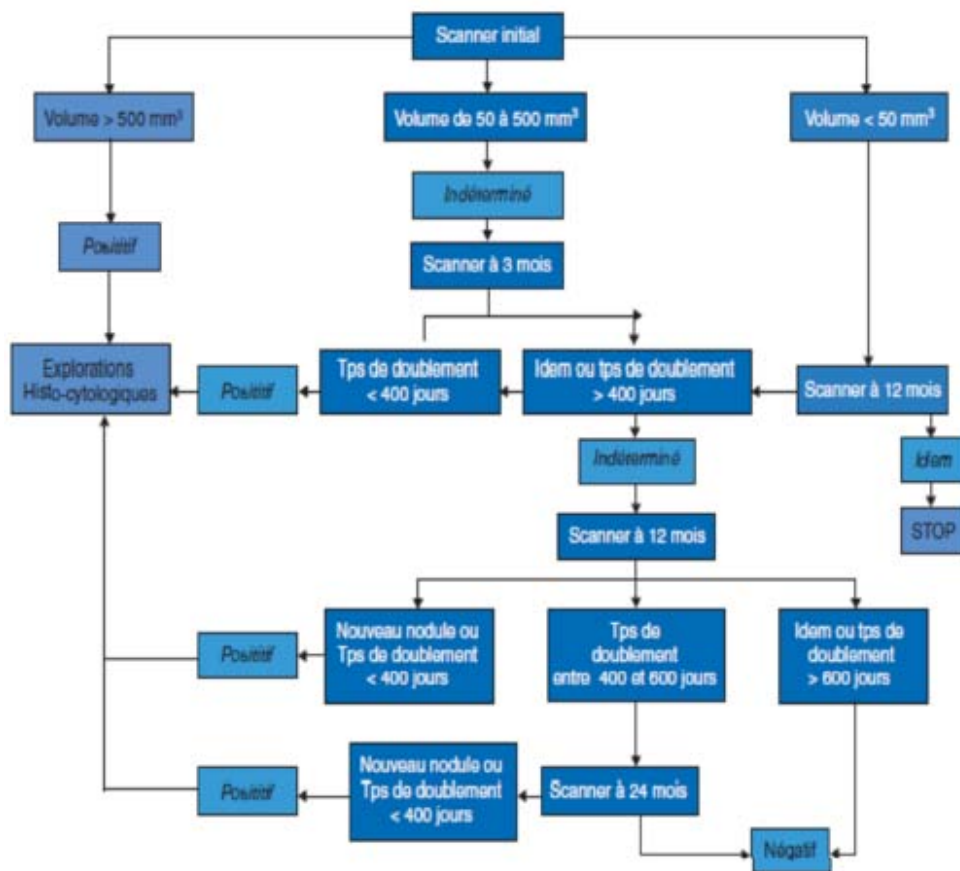


Figure 37 : Stratégie du dépistage [133]

1.2. Les mesures de prévention :

a. Politique internationale de lutte contre le tabac : la convention cadre de l'OMS pour la lutte antitabac

En mai 2003, la Cinquante-Sixième Assemblée mondiale de la Santé a adopté à l'unanimité le premier Traité mondial sur la santé : la Convention Cadre de l'OMS pour la Lutte Anti-Tabac (CCLAT) qui engage tous les pays ayant ratifié ce traité à se mobiliser fermement et par tous les moyens en vue de contrôle de tabagisme.

Le traité a pour objectif de fournir à la communauté internationale les moyens collectifs pour défendre et mettre en oeuvre des mesures de lutte antitabac basées sur des données probantes et affirmer les engagements nationaux en matière de réduction du tabagisme.

Le présent traité prévoit notamment que les pays qui l'ont ratifié :

- « mettent en place ou renforcent , et dotent de moyens financiers, un dispositif national de coordination pour la lutte anti-tabac » (article 5.2.a). Cela suppose que la lutte contre le tabagisme devienne une véritable priorité en termes de santé publique avec l'affectation de fonds de manière continue à la hauteur des enjeux.
- « reconnaissent qu'il est clairement établi, sur des bases scientifiques, que l'exposition à la fumée du tabac entraîne la maladie, l'incapacité et la mort ».(article 8.1) dans cette perspective, des mesures législatives, exécutives, administratives ou autres mesures efficaces doivent être envisagées au niveau gouvernemental approprié pour protéger tous les individus contre l'exposition à la fumée de tabac ».
- « interdisent toutes les formes de publicité en faveur du tabac, de promotion et de parrainage qui contribuent à promouvoir un produit du tabac par des moyens fallacieux, tendancieux ou trompeurs » (art13.4.a).

Les articles 5 à 19 de la CCLAT traitent les deux principaux domaines : la réduction de la demande et de l'offre de tabac.

Résumé des mesures de la CCLAT :

Mesures visant à réduire la demande :

- Empêcher l'ingérence de l'industrie du tabac dans les politiques de santé publique.
- Mesures financières et fiscales.
- Réglementation de l'exposition à la fumée du tabac.
- Réglementation de l'information sur les produits du tabac
- Conditionnement et étiquetage.
- Education, sensibilisation, formation et sensibilisation du public.
- Interdiction globale de la publicité, de la promotion et du parrainage du tabac.

Mesures visant à réduire l'offre :

- Elimination du commerce illicite du tabac.
- Restriction de vente aux mineurs et par les mineurs.
- Promotion des activités de remplacement économiquement viables pour les cultivateurs.

Dans le cadre du suivi de la CCLAT, l'OMS a créé MPOWER, un programme composé de six mesures visant à réduire le tabagisme sur les quelles les parties pourront s'appuyer pour remplir leurs obligations au titre du traité ; **MPOWER** signifie :

- Monitoring : surveiller la consommation et les politiques de prévention
- Protecting : protéger la population contre la fumée du tabac
- Offering : offrir une aide à ceux qui veulent arrêter de fumer
- Warning : mettre en garde contre les méfaits du tabac
- Enforcing : interdire la publicité du tabac, la promotion et la parrainage
- Raising : augmenter les taxes sur le tabac

Si de nombreux pays ont signé la CCLAT, les défis résident dans l'adoption, la mise en œuvre et l'application d'une législation anti-tabac efficace. Le Maroc a rejoint les pays signataires le 16 avril 2004 mais il n'a pas encore ratifié ce traité.

b. Le Programme National de Lutte Antitabac :

Le programme s'intègre dans la vision globale du Ministère de la santé en matière de lutte contre les maladies cardio-vasculaires, la tuberculose et les dépendances liées à la toxicomanie. Les principales activités développées dans ce cadre concernant :

L'évaluation de l'ampleur du tabagisme dans la population générale, notamment chez les jeunes et la population active.

L'Information, Education et Communication en matière de prévention contre la tabagisme et ses méfaits. En 2000, la Ministère de la Santé a élaboré une stratégie multisectorielle qui cible les fumeurs adultes, les jeunes et les enfants en particulier ;

L'aide au sevrage tabagique : le Ministère de la Santé a organisé une dizaine de programme d'aide au sevrage tabagique (Plan de cinq jours), et ce, dans le but d'aider les fumeurs désireux d'arrêter de fumer ;

Projet « Usines Sans Tabac » : Le Ministère de la Santé a initié au niveau du Groupe OCP depuis l'année 2001, un projet « Usines Sans Tabac ». Ce projet, qui rentre dans le cadre de la coopération avec l'OMS a abouti en 2006 à la déclaration officielle du Groupe office chérifien des phosphates comme un espace sans fumée ;

La mise en place en 2008 en collaboration avec la Fondation Lalla Salma de prévention et traitement des cancers l'initiative « hôpitaux sans tabac ». Cette intervention concerne tous les hôpitaux et tous les établissements de soins de santé de base du pays.

c. Le Plan National de Prévention et du Contrôle des cancers :

Le Plan National de Prévention et du Contrôle des Cancers (PNPCC) a été lancé officiellement le 24 mars 2010.

Le Programme est le fruit d'un partenariat entre la Fondation Lalla Salma et le ministère de la santé. Sa vision est de prévenir et de contrôler les cancers à travers une approche multisectorielle proposant des actions concrètes, durables, régulièrement réadaptés selon les priorités et adaptées aux contextes socioéconomiques et culturels du pays.

Son objectif est de réduire la morbidité et la mortalité des cancers et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches.

La lutte anti-tabac a été prise en compte dans les huit premières mesures de la stratégie de la prévention du PNPCC, il s'agit de :

Mesure 1 : Prévenir l'initiation au tabagisme spécialement chez les adolescents et les jeunes

- Généraliser le programme « collèges et lycées sans tabac » à tous les établissements de l'enseignement secondaire y compris les établissements du secteur privé et mettre en place un programme « Etablissements supérieurs sans tabac » ;
- Mettre en place un programme d'éducation ciblant les jeunes particulièrement les groupes vulnérables parmi eux ;
- Réduire l'attractivité des produits du tabac pour les jeunes en rendant effective l'interdiction de la vente du tabac dans les pourtours des établissements scolaires particulièrement la vente aux mineurs ;
- Organiser des campagnes de communication du grand public sur le tabagisme en cohérence avec les autres programmes de lutte contre les MNT en impliquant les professionnels des médias.

Mesure 2 : Faciliter l'arrêt du tabagisme à travers la redynamisation de la consultation d'aide au sevrage tabagique.

- Normaliser le modèle de la consultation d'aide au sevrage tabagique au niveau national en adaptant les recommandations de l'OMS et en tenant compte des spécificités du système national de soins ;
- Exercer un plaidoyer auprès des autorités compétentes pour baisser le prix des médicaments et substituts nicotiques et pour proposer d'intégrer leur remboursement au titre de l'AMO par l'ANAM ;
- Redynamiser les initiatives « Hôpitaux Sans Tabac » et « entreprises sans tabac » ;
- Lancer une initiative « Administrations Publiques Sans Tabac ».

Mesure 3 : Faire de la politique des prix du tabac un outil au service de la santé publique

L'augmentation significative du prix des produits du tabac est parmi les mesures les plus efficaces pour lutter contre le tabagisme, surtout chez les jeunes qui présentent une plus grande sensibilité aux variations de prix.

- Evaluer l'impact économique et épidémiologique de la consommation du tabac au Maroc ;
- Assurer un plaidoyer pour l'affectation d'une partie des recettes fiscales sur le tabac à un Fonds spécial qui serait dédié à la recherche, la prévention et à l'amélioration de la prise en charge des cancers.

Mesure 4 : Mettre en œuvre une concertation nationale en matière de lutte contre le tabagisme

- Créer un groupe représentant toutes les parties prenantes y compris des représentants de la société civile et ceux des buralistes via certaines commissions interministérielles comme celle relative à la fixation des prix du tabac ;
- Mettre en place des protocoles pour assurer la transparence des liens d'intérêts entre les acteurs publics et les industriels du tabac ;
- Continuer le plaidoyer pour la réforme de la législation nationale contre le tabac et pour les moyens de son application.[134]

2. Lutte contre l'exposition professionnelle :

Il est certain que les efforts doivent être axés sur la lutte anti-tabac, mais la responsabilité carcinogène de certains produits industriels n'autorise pas à négliger ces deux facteurs. Le respect des consignes de sécurité lors de l'activité professionnelle concerne au premier rang les médecins de travail.



CONCLUSION



Le cancer pulmonaire à petites cellules constitue un problème majeur de santé publique. Son incidence va continuer d'augmenter compte tenu des habitudes tabagiques actuelles chez des sujets de plus en plus jeunes, mais il reste un cancer très largement évitable par l'association de mesures de prévention du tabagisme et d'exposition en milieu professionnel.

Le diagnostic du cancer pulmonaire à petites cellules repose sur l'association d'une symptomatologie clinique évocatrice, une imagerie thoracique suspecte et une preuve histologique. Le délai diagnostique est généralement long, en effet les patients consultent souvent à un stade tardif d'où l'intérêt de la non négligence de tout symptôme respiratoire persistant ou rebelle aux traitements habituelles surtout chez un fumeur ou ex-fumeur et la nécessité d'un examen pleuropulmonaire et d'une radiographie thoracique face et profil au moindre doute.

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

La chimiothérapie systémique représente la principale arme thérapeutique des formes disséminées ; l'association sel de platine-Etoposide est un standard thérapeutique en première ligne. L'immunothérapie est une option thérapeutique possible en cours d'évaluation. L'utilisation de cette approche dans le traitement fait l'objet d'essais thérapeutiques actuels et d'avenir.

Malgré le pronostic globalement mauvais, des progrès indiscutables ont été réalisés dans la standardisation de sa prise en charge avec une meilleure codification du traitement.

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

- Instaurer une véritable politique de lutte contre le cancer en général, le cancer broncho-pulmonaire primitif en particulier en améliorant le registre des cancers régional et national afin de pouvoir apprécier de façon exhaustive le profil épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire.
- Établir une stratégie de prévention en renforçant les programmes de lutte contre le tabac en incitant les fumeurs à un sevrage précoce et durable, en dissuadant les jeunes de commencer à fumer par des campagnes de sensibilisation et une éducation sanitaire au niveau scolaire et finalement en protégeant les non fumeurs du tabagisme passif par l'instauration d'une politique de lutte contre le tabac
- Le diagnostic précoce et le dépistage en introduisant les nouvelles techniques diagnostiques.
- Assurer une formation continue des personnels médicaux et paramédicaux en matière de cancérologie
- Encourager la décision thérapeutique par la programmation de réunions de concertations pluridisciplinaires incluant : pneumologues, radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens thoraciques et oncologue médicaux et radiothérapeutes
- Améliorer l'accès aux thérapeutiques antitumorales qui peuvent être très onéreuse et inaccessibles.
- Amélioration de la qualité des soins de support par la formation des personnels spécialisés dans ce domaine.
- Et Rappeler la place de la psycho-oncologie et favoriser la collaboration régulière entre psychiatre, oncologue et pneumologue, dans l'espoir d'améliorer la qualité de vie de ces patients.



RESUMES



Résumé

Le cancer bronchique est un problème actuel de santé publique. Il est la première cause de mortalité par cancer dans le monde chez les hommes. Le cancer du poumon à petites cellules représente 10 à 15% de tous les cancers du poumon. Son incidence a diminué à 13% de l'ensemble de cancers bronchiques.

L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques, thérapeutiques, évolutifs et pronostiques du cancer pulmonaire à petites cellules. Cette étude se porte sur 73 cas de cancer pulmonaire à petites cellules colligés au service d'oncologie-Radiothérapie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 16 ans, entre Janvier 2002 et Décembre 2017. La fréquence annuelle était de 4,5 nouveaux cas par an. Le sexe-ratio était de 7,11. L'âge moyen était de 59 ans, avec des extrêmes allant de 40 à 80 ans. Le tabagisme actif était présent chez 84% des cas et le tabagisme passif chez 16% des cas. La plupart de nos patients avaient présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic, ces derniers étaient dominés par la toux chez 72,6% des cas et la douleur thoracique chez 58,9% des cas. L'altération de l'état général est notée chez 89% des patients. L'examen pleuropulmonaire s'est révélé anormal chez 83,5% des patients. Le syndrome de condensation pulmonaire était majoritaire, retrouvé chez 56% des patients, suivi par le syndrome d'épanchement liquidien chez 27,3%, un syndrome cave supérieur chez 24,6% des cas et des adénopathies périphériques chez 23,3%. Les opacités intra parenchymateuses constituaient l'aspect radiologique le plus fréquent chez 86% des cas, suivies par les opacités médiastinopulmonaires chez 32,5% des cas. La tomographie thoracique, pratiquée chez tous les patients, montrait une masse intra parenchymateuse chez 66% des cas, suivie d'une atteinte médiastinale chez 63%. L'endoscopie bronchique était réalisée chez 58,9% des cas de notre série. L'aspect majoritairement retrouvé était le bourgeon tumoral 48,8%. Dans les autres cas, le diagnostic positif était porté par la biopsie transpariétale scannoguidée.

chez 17,8 % des cas, la biopsie pleurale chez 8,2 % des cas, la biopsie d'un site métastatique chez 15,1 % des cas. Tous les patients avaient un diagnostic histologique d'un carcinome à petites cellules pulmonaire. Le bilan d'extension permettait de le classer au stade localisé dans 30% des cas, au stade diffus dans 70% des cas. Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient pleurales, Hépatiques, surrénales, cérébrales et osseuses. Sur le plan thérapeutique, 39,7 % patients avaient bénéficié d'un traitement par chimiothérapie à visée palliative, 14% patients avaient reçu une radio chimiothérapie concomitante, 8% patients avaient reçu une radiothérapie cérébrale prophylactique et 3% patients une radiothérapie encéphale in toto. Un traitement symptomatique était prescrit chez 50,7% des cas . Les soins palliatifs s'intègre systématiquement dans le projet thérapeutique de chaque patient atteint de carcinome bronchique et tous nos patients ont bénéficié de soins palliatifs de support au cours de leur prise en charge ainsi qu'un soutien psychologique adéquat. Les résultats thérapeutiques étaient marqués après un recul moyen de 10 mois, par une rémission complète chez 9,5% des cas, une rémission partielle chez 7% des cas, une stabilité radiologique était maintenue chez 3% des cas, 4% en progression tumorale, une rechute locorégionale était objectivée chez 3% des cas, une rechute métastatique était notée chez 7% des cas, 23% étaient orientés vers les soins palliatifs exclusifs, 33% étaient perdus de vue, et 11 % de décès.

Il ressort de notre étude que les caractéristiques générales dans notre série rejoignent globalement les constats des autres séries. Le diagnostic est souvent porté tardivement rendant le pronostic sombre étant donné que les possibilités thérapeutiques sont très limitées à ces stades tardifs. Ainsi, nous recommandons d'établir des stratégies de lutte contre le tabac et de dépistage précoce.

Abstract

Bronchial cancer is a current public health problem. It is the leading cause of cancer mortality in the world among men. Small cell lung cancer accounts for 10–15% of all lung cancers. Its incidence decreased to 13% of all bronchial cancers. The aim of this work was to analyse the epidemiological, anatomopathologic, clinical, therapeutic, evolutionary and prognostic characteristics of lung cancer with small cells. This study focuses on 73 small cell lung cancer cases collected in the oncology-radiotherapy department of the Mohammed VI University Hospital in Marrakech, over a period of 16 years, between January 2002 and December 2017. The annual frequency was 4.5 new cases per year. The sex-ratio was 7.11. The average age was 59 years, with extremes ranging from 40 to 80 years. Active smoking was present in 84% of cases and passive smoking in 16% of cases. Most of our patients had respiratory signs at the time of diagnosis, the latter were dominated by coughing in 72.6% of cases and chest pain in 58.9% of cases. Impairment of the general condition is noted in 89% of patients. Pleuropulmonary examination was abnormal in 83.5% of patients. Pulmonary condensation syndrome was the majority, found in 56% of patients, followed by fluid effusion syndrome in 27.3%, superior cave syndrome in 24.6% of cases and peripheral lymphadenopathy in 23.3%. Intra-parenchymal opacities were the most common radiological appearance in 86% of cases, followed by mediastinal opacities in 32.5% of cases. Chest CT scans, performed in all patients, showed an intraparenchymal mass in 66% of cases, followed by mediastinal involvement in 63%. Bronchial endoscopy was performed in 58.9% of the cases in our series. The most recovered aspect was the tumor bud 48.8%. In the other cases, the positive diagnosis was carried by the transparietal biopsy scannoguidea in 17.8% of cases, the pleural biopsy in 8.2% of cases, the biopsy of a metastatic site in 15.1% of cases. All patients were histologically diagnosed with small lung cell carcinoma. The extension balance sheet made it possible to classify it at the localized stage in 30% of cases, at the diffuse stage in 70% of cases. The most common metastatic locations were pleural, hepatic, adrenal, cerebral and bone. From a therapeutic

perspective, 39.7% of patients had received chemotherapy for palliative purposes, 14% had received concomitant radiation chemotherapy, 8% of patients received prophylactic cerebral radiotherapy and 3% of patients received encephalic radiotherapy in toto. Symptomatic treatment was prescribed in 50.7% of cases. Palliative care is systematically integrated into the therapeutic project of each patient with bronchial carcinoma and all our patients have benefited from supportive palliative care during their management as well as adequate psychological support. The therapeutic results were marked after an average decline of 10 months, by complete remission in 9.5% of cases, partial remission in 7% of cases, radiological stability was maintained in 3% of cases, 4% tumor progression, a locoregional relapse was objectified in 3% of cases, a metastatic relapse was noted in 7% of cases, 23% were referred to exclusive palliative care, 33% were lost of sight, and 11% died.

Our study shows that the general characteristics of our series are broadly consistent with the findings of the other series. The diagnosis is often made late, making the prognosis gloomy as the therapeutic possibilities are very limited at these late stages. Thus, we recommend that strategies be developed for tobacco control and early screening.

ملخص

يعد سرطان الشعب الهوائية معضلة صحية عامة، بحيث أنه وراء أول نسبة وفيات حول العالم. يمثل سرطان الرئة صغير الخلايا نحو 10%_15% من حالات سرطان الرئة وانخفضت نسبة الإصابة به نحو 13%.

لهذا ارتأيتا من هذا البحث استخلاص و تحليل كل من الخصائص الوقائية والتشريحية و السريرية، كذا العلاجية و التطورية لهذا المرض.لقد أجريت الدراسة على 73 حالة مصابة بسرطان الرئة صغير الخلايا تم علاجها بقسم الأورام والعلاج بالأشعة بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 16 سنة وذلك بين يناير 2002 و دجنبر 2017.يقدر المعدل السنوي بنحو 7.5 حالة جديدة سنويا بنسبة 7 رجال مقابل امرأة.أما فيما يخص متوسط العمر،فكان يقدر ب 59 سنة(40-80). بالنسبة للتدخين فإننا نميز التدخين الفعلي الذي يمثل 84% من الحالات والتدخين السلبي الذي يمثل 16% منها.

وقد أبرز التشخيص أن معظم الحالات تعاني من أعراض تنفسية، تتمثل في السعال بنسبة 72.6%، وألم الصدر بنسبة 58.9% من الحالات. بالنسبة لتدهور الحالة العامة فقد شوهد عند 89%. كان الفحص مرضي عند 83.5% من المرضى. ووجدت متلازمة التكثف الرئوي عند 56% من المرضى تليها متلازمة الانصباب السائل في 27.3% ثم متلازمة الوريد الأجوف العلوي بنسبة 24.6% و تضخم العقد اللمفاوية في 23.3% من الحالات. أما فيما يخص الصور الإشعاعية للصدر،مثلت المناطق الفاتحة الشكل الإشعاعي الأكثر ظهورا في 86% من الحالات،تليها العالمية الممرضة الرئوية في 32.5% من الحالات. بينما مكنت الأشعة المقطعية بواسطة جهاز السكانير من إبراز كتل رئوية لدى 66% تليها إصابة ما بين الرئتين بنسبة 63%. تم إجراء فحص بالتنظير الباطني الرئوي في 58.9% من الحالات في سلسلتنا.وكانت النتيجة الملحوظة في الغالب برعم الورم بنسبة 48.8%. كما شمل البحث تنفيذ التشخيص الايجابي

لباقى الحالات بواسطة خزعة من الرئة عبر اختراق الصدر بنسبة 17.8% من الحالات، أو خزعة في الغلاف الرئوي في 8.2% من الحالات أما خزعة موقع المنتشر فتمثلت في 15.1%. جميع المرضى لهم سرطان الخلايا الصغيرة. بينما تجلت المواقع الثانوية الأكثر شيوعا في كل من غشاء الجنب، الكبد، الغدد الكظرية، الدماغ و العظام. على المستوى العلاجي، تلقت نسبة 39.7 من الحالات العلاج الكيميائي المسكن و 14% تلقوا علاجا يجمع ما بين هو إشعاعي و كيميائي، في حين 8% تلقت العلاج الإشعاعي الوقائي للدماغ و 3% من الحالات تلقت العلاج الإشعاعي للدماغ. تابعت 50.7% من الحالات علاج عرضي. وقد استفاد جميع مرضانا من الرعاية الدائمة طوال فترة علاجهم بما في ذلك العلاج النفسي الداعم له. بعد متوسط 10 أشهر، سجلت النتائج العلاجية شفاء نهائي لنسبة 9.5% من الحالات، بالمقارنة مع شفاء جزئي لنسبة 7%. في حين تم الحفاظ على الاستقرار الإشعاعي لنسبة 3% من الحالات، بالمقابل عرفت 4% تطورا للورم. وقد تعرضت 3% من الحالات إلى انتكاسة العلاج الموضعي، بينما لوحظ الانتكاس المنتشر في 7% من الحالات، وتمت إحالة 23% إلى الرعاية التلطيفية، 33% من الحالات فقدت أثناء المتابعة وتوفيت 11% من الحالات.

وفي الأخير، توضح دراستنا أن الخصائص العامة لسلسلتنا تتسق بشكل عام مع نتائج الدراسات الأخرى في نفس الموضوع. يبقى التشخيص المرضي متأخرا، مما يجعل التنبؤات الاستشفائية ضعيفة والإمكانات العلاجية محدودة للغاية. وبالتالي، فإننا نوصي بوضع إستراتيجيات لمكافحة التبغ والكشف المبكر



ANNEXES



Annexe I

Fiche d'exploitation

Cancer du poumon à petites cellules

Service d'oncologie–radiothérapie CHU MED IV du Marrakech

N dossier IP :

I. Identité :

Nom, prénom :

Âge : sexe : F M

Profession : résidence : N° de téléphone :

Etat marital : nombre d'enfant :

Niveau socio–économique : bas moyen haut

Mutualiste : oui non

Type : CNOPS CNSS RAMED AUTRES

Date de première consultation:.....

II. Antécédents :

1. Antécédents personnels :

Médicaux : respiratoires : oui non

– Extra respiratoires : oui non

Autres : HTA diabète cardiopathie

Chirurgicaux : oui non

Si oui : à préciser :

Toxiques :

Tabagisme actif : oui non nombre de PA :

Tabagisme passif : oui non

Alcoolisme : oui non degré :

Cannabisme : oui non

Expositions professionnelles oui non

Si oui, à préciser :

2. Antécédents familiaux :

Cancer pulmonaire : oui non

Cancer extra pulmonaire : oui non

Autres à préciser :

III. Diagnostic positif :

1. Interrogatoire :

-Signes fonctionnels :

Toux : oui non

Hémoptysie : oui non

Douleur thoracique : oui non

Dyspnée : oui non

- Signe révélateurs :

Autres signes :

Anorexie : oui non

Asthénie : oui non

Amaigrissement : oui non chiffrée à :

Fièvre : oui non chiffrée à :

Dysphonie dysphagie hoquet

Céphalées, vertige bourdonnements d'oreilles œdème de visage

Métastases révélatrices : oui non

Si oui : à préciser :

2. Examen clinique :

Examen général : FC : FR:..... TA: T :..... Conjonctive :..... Poids :.....

Taille :..... IMC :..... Surface corporelle :.....

Hippocratisme digital : oui non

Examen pulmonaire :

Inspection :

Aspect de thorax :

Caractéristique de la respiration :

Signe de lutte :

Syndrome cave supérieur:.....

Syndrome de claude-bernard-horner :

Palpation:

Douleur provoquée : oui non

Vibration vocale : augmentée diminuée abolis normal

Auscultation :

Murmure vésiculaire : diminuée abolis normal

Percussion :

Hyper sonorité : oui non

Matité : oui non

Normal : oui non

Examen des aires ganglionnaires : oui non

Aspect :

Siège :

Taille :

Consistance : molle dure pierreuse

Contours : bien limités irréguliers mal limités

Mobilité : mobile Fixe

Sensibilité : douleur oui non

Peau en regard : signes cutanés oui non

Si oui : rougeur rétraction circulation veineuse collatérale

Examen abdominal :

(SPM HPM....) :

Exam neurologique :

Examen ostéoarticulaire :

Examen gynécologique :

3. Examen paraclinique :

Bilan radiologique :

Examens réalisés :

Radiographie standard : oui non

Résultats obtenus :

TDM thoracique: oui non

Résultats obtenus:.....

Ponction transpariétale sous scanner : oui non

Bilan endoscopique :

Fibroscopie bronchique :

Aspect : -bourgeonnante - ulcéro-bourgeonnante ulcéré infiltrant

Siège :

Biopsie:.....

Autres :.....

IV. Résultats anatomopathologique :

-Type histologique :

- Immun marquage : oui non

V. Bilan d'extension :

- TDM thoraco-abdominal : oui non

Résultats :

- Radio thorax : oui non

Résultats :

-Echographie abdominale : oui non

Résultats :

-TDM cérébral : oui non

Résultats :

- Scintigraphie osseuse : oui non

Résultats :

-PET scan : oui non

Résultats:.....

VI. Classification TNM :

.....

VII. Bilan pré-thérapeutique :

- Evaluation de l'état général :

PS :

-Bilan fonctionnel respiratoire :

EFR : oui non

Type :

Résultats :

-Bilan fonctionnel cardiologique :

FDR cardiovasculaire :

ECG : oui non

Résultats :

Echo cœur : oui non

Résultats :

-Bilan rénal : Créatinine :

Profil épidémiologique anatomopathologique clinique thérapeutique et évolutif du carcinome pulmonaire à petites cellules : expérience du service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech

Résultats :.....

TDM TAP: oui non

Résultats :.....

3. Rythme de surveillance :..... Date de la dernière consultation :.....

X. Evolution :

Délai de suivi :..... mois

Réponse complète : pendant :.....

Réponse partielle: pendant :

Stabilité : pendant :.....

Progression pendant :.....

Rechute locorégional pendant :.....

Rechute métastatique pendant :.....

Décès Cause du décès :

Annexe II :

Performance status de l'OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie
1	Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail
2	Malade ambulatoire et capable de prendre soins de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
3	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence

Annexe III :

La nouvelle classification OMS 2015 des cancers broncho-pulmonaires

Adénocarcinome

- Lésions pré invasives :

- Hyperplasie adénomateuse atypique AAH
- Adénocarcinome in situ AIS (ancien carcinome bronchioloalvéolaire ≤ 3 cm) non mucineux, mucineux
- Adénocarcinome à invasion minime MIA (tumeur à prédominance lésionnelle : ≤ 3 cm, avec une invasion estimée à ≤ 5 mm ou moins de 10% de la tumeur) : nonmucineux, mucineux
- ❖ Adénocarcinome lipidique
- ❖ Adénocarcinome acineux
- ❖ Adénocarcinome papillaire
- ❖ Adénocarcinome invasif
- ❖ Adénocarcinome micropapillaire
- ❖ Adénocarcinome solide (avec mucines ou TTF 1 positif)

-Variantes :

- Adénocarcinome mucineux invasif
- Adénocarcinome colloïde
- Adénocarcinome fœtal
- Adénocarcinome de type entérique (intestinal-type)

-Carcinome épidermoïde

- Lésion pré invasive : carcinome épidermoïde in situ
- Carcinome épidermoïde kératinisant
- Carcinome épidermoïde non kératinisant
- Variante : carcinome épidermoïde basaloïde

Tumeurs neuroendocrines

- Carcinome à petites cellules

- Variante : carcinome à petites cellules combiné
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules⁹⁴
- Variante : carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné

-Tumeurs carcinoïdes

- Lésion pré invasive : hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique pulmonaire

- Carcinoïde typique
- Carcinoïde atypique
- **Carcinomes à grandes cellules**
- A phénotype nul et sans mucines
- A phénotype non conclusif
- A phénotype recherché
- **Carcinome adénosquameux**
- **Carcinome pléomorphe, à cellules fusiformes et cellules géantes**
- **Carcinosarcome**
- **Blastome pulmonaire**
- **Autres et carcinomes non classés**
- Carcinome de type lymphoépithélial
- Carcinome de type NUT (réarrangement du gène NUT) = carcinome avec t (15; 9)
- **Carcinome de type glande salivaire**
- Carcinome muco-épidermoïde
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome épithélial-myoépithélial

Annexe IV :

Classification TNM (8ème édition)

TUMEUR PRIMITIVE (T)	
TX	Tumeur qui ne peut être évaluée ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchoalvéolaire sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
T1a	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ■ atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène ■ invasion de la plèvre viscérale ■ présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet
T2a	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pariétale ou le péricarde pariétal ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un ou plusieurs nodules distincts dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

ADÉNOPATHIES RÉGIONALES (N)	
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carinaires
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires homo- ou controlatéraux.

MÉTASTASES À DISTANCE (M)	
MX	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
M1a	Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
M1b	Métastase(s) à distance.

Classification par stades

CLASSIFICATION PAR STADES			
Carcinome in situ	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, T1b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Quelque soit T	N3	M0
Stade IV	Quelque soit T	Quelque soit N	M1

Annexe V:

Score gériatrique

ITEMS	SCORE
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B Perte récente de poids (<3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H Prends plus de 3 médicaments ?	0 : oui 1 : non
P Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
Age	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80
Score total	0-17
Seuil : anormal si ≤ 14	



BIBLIOGRAPHIE



1. **Govindan Ramaswamy .**
Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years :analysis of the surveillance,epidemiology,and end results database.
Journal of clinical oncology 24.28 (2006) :4539-4544 .

2. **Pesch Beate .**
Cigarette smoking and lung cancer ---relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies.
International journal of cancer 131.5 (2012) :1210-1219.

3. **Travis Williams D .**
The 2015 World Health Organization classification of lung tumors :impact of genetic,clinical and radiologic advances since the 2004 calssification .
Journal of Thoracic Oncology 10 .9 (2015) :1243-1260 .

4. **Foster NR,Qi Y,Shi Q .**
Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cel lung cancer :findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials.
Cancer 2011 ;117 :1262-1271.

5. **F.Bray, J.Ferlay, I.Soerjomataram, R. L. Siegel, L.A. Torre, A.Jemal,**
Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries CA CANCER J CLIN
2018; 68: 394-424 © 2018 American Cancer Society.

6. **H.Haddaoui, J.Benamor, J.E. Bourkadi .**
Retard diagnostique du cancer bronchique Revue Des Maladies Respiratoires, Volume 36,
Supplement, January 2019, Page A197.

7. **International Agency for Research on Cancer.**
Cancer incidence and mortality worldwide in 2018. Disponible sur :
<http://globocan.iarc.fr/>

8. **Le Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005–2007.**
9. **Le registre des cancers de Rabat 2009–2012.**
10. **L-Sanchez, M.Couraud, S. Souquet.**
Épidémiologie du cancer bronchique :données actuelles.
Revue Des Maladies Respiratoires Actualités (2015). , 7(4),285–289.
11. **J. Trédaniel**
Évolution épidémiologique du cancer du poumon en France et dans le monde
Revue des maladies respiratoires 2018
12. **A. Ouarssani,**
Le cancer bronchique primitif : à propos de 228 cas, Expérience du service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès .
Thèse pour obtention de doctorat en médecine, Fès, 2016, n°135/16.
13. **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 .
14. **M .Malvezzi, G.Carioli, P.Bertuccio, P.Boffetta, F.Levi, C. La Vecchia et al (2017).**
European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer.
Annals of Oncology, 28(5), 1117–1123
15. **Epidemiology of primary lung cancer among non-smokers in Senegal**
Revue des Maladies Respiratoires Volume 36, Issue 1,
January 2019, Pages 15–21
16. **Tumeurs du poumon primitives et secondaires, items306 2018**
Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie pour la préparation des ECN
17. **Doll R, Peto R.**
Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on 135 male British doctors.
Br Med J 1976;25:1525—36

18. **P.Rebattu J.**
Fayette cancer du poumon ; mise à jour 2018 disponible sur le site
<http://www.iarc.fr/indexfr.php>
19. **D. Coëtmeur .**
Relationship between primary lung cancer and tobacco consumption. Results of the KBP-2010-CPHG study by the French College of General Hospital Respiratory Physicians ,
Revue Des Maladies Respiratoires ,2016; 33(7):583-93.
20. **G. Cadelis, S. Kaddah, B. Bhakkan, M. Quellery, J. Deloumeaux.**
Épidémiologie et incidence du cancer bronchique primitif dans une région à faible consommation tabagique : la Guadeloupe. Données 2008—2009 du registre des cancers.
Revue des Maladies Respiratoires, Volume 30, Issue 7,September 2013, Pages 537-548.
21. **MILLERON B.**
Cancer bronchique :épidémiologie et facteurs étiologiques du cancer bronchique.
Paris,Laboratoire Sandoz,1995 .258p
22. **W. Dana Flanders.**
Lung Cancer Mortality in Relation to Age, Duration of Smoking, and Daily Cigarette Consumption: Results from Cancer Prevention Study II ,
Cancer Research, 2003; 63(19):6556-62.
23. **K.Y.EOLYN .**
Problématique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le service de pneumologie de l'hôpital du point G .thèse de médecine 2005.
faculté de médecine de Bamako. Mali.
24. **M.Obtel.**
Estimation de la part des cancers évitables au Maroc : cas du cancer du poumon lié au tabac. Thèse de médecine 2015.
Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
25. **Cancers bronchopulmonaires /Du diagnostic au suivi INCa.**
novembre 2016
disponible sur le site www.e-cancer.fr.

26. **Raquel Ferreira de Menezes .**
Alcohol Consumption and the Risk of Cancer in Brazil: A Study Involving 203,506 Cancer Patients ,
Alcohol (Fayetteville, N.Y.), 2015; 49(7):747-51.
27. **L'institut national du cancer,**
Les cancers en France, Édition 2016
28. **LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER.**
BRK005 – Septembre 2009 – Réalisation graphique : www.lafabrique-communication.fr
29. **T. Urban et J. Hureau,**
Cannabis et poumon. Ce que l'on sait et tout ce que l'on ne sait pas ,
Revue de Pneumologie Clinique, 2017; 73(6):283-89.
30. **Li Rita Zhang .**
Cannabis Smoking and Lung Cancer Risk: Pooled Analysis in the International Lung Cancer Consortium ,
International Journal of Cancer ,2015; 136(4):894-03.
31. **Robert B. Zurier et Sumner H. Burstein,**
Cannabinoids, Inflammation, and Fibrosis ,
FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for
Experimental Biology, 2016; 30(11):3682-89.
32. **Sasco AJ, Merrill RM, Dari I,**
A case control study of lung cancer in
Casablanca,
*Morocco. Cancer Causes Control*2002;13:609-16.
33. **L.Thiberville, C Paris .**
Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs EMC –
Pneumologie, Volume 1, Issue 1,
January 2004, Pages 7-18.

34. **F. Barlesi ,P. Tomasini, C. Fournier, L. Greillier .**
Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique .
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 341–345 .
35. **Delgado J, Martinez LM.**
Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure.
Chest 2005;128:124–131.
36. **Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J.**
Lung cancer and cryptogenic
fibrosing alveolitis : a population-based cohort study *Am J Respir Crit Care
Med 2000; 161:5–8.*
37. **Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC.**
Airways obstruction and the risk for lung cancer.
Ann Intern Med 1987; 106: 512–518.
38. **Zheng W, Blot WJ, Liao ML, Wang ZX, Levin LI, Zhao JJ,**
Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai.
Br J Cancer 1987; 56: 501– 506.
39. **Bièche, I.**
(2004). Biologie moléculaire des cancers. Immuno-Analyse &
Biologie Spécialisée, 19(1), 13–22.
40. **Anthony J. Alberg, Jean G. Ford,**
Epidemiology of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd
Edition) ,2007; Chest 132(3):295–555.
41. **F. Barlesi ,P. Tomasini, C. Fournier, L. Greillier .**
Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique .
Revue des Maladies Respiratoires Actualités(2014) 6, 341–345
42. **Julien mazières, christophe hermart .**
Les tumeurs du poumon primitives et secondaires .
faculté de medecine de toulouse item 157 :www.medecine.upstlse.fr.

43. **Bonnichon, A., Le Floch, H., Rivière, F., Staub, E., Mairovitz, A., Marotel, C et al.**
La dyspnée dans le cancer du poumon.
Revue de Pneumologie Clinique, (2008), 64(2), 62-68.
44. **E.M. Ndiaye, N.O. Touré, K. Thiam, M.F. Cissé, A.**
Diatta Difficultés diagnostiques et de prise en charge des cancers bronchopulmonaires primitifs (CBPP) dans le service de pneumologie du CHNU de Fann.
Revue des Maladies Respiratoires, Volume 32, Supplement, January 2015, Page A92.
45. **A. Ketfi, M. Jaafar , D. Ihadadene , O. Chabati , M. Gharnaout .**
Profil épidémiologique, clinique et évolutif des cancers bronchiques primitifs, *Revue Des Maladies Respiratoires 2017.*
46. **S.Jabli, I.Gargouri A.Knaz S.Aissa M.BenKhelifa A.Abdelghani et al.**
Délais diagnostique et thérapeutique du cancer bronchopulmonaire primitif dans un service de pneumologie en Tunisie.
Revue des Maladies Respiratoires Volume 35, January 2018, Pages A222-A223.
47. **J.Mazières, C.Hermart .**
Les tumeurs du poumon primitives et secondaires.
Faculté de medecine de toulouse item 157:www.medecine.upstlse.fr.
48. **A Bizieux-Thaminy, J Hureaux, T Urba .**
Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement .
EMC Médecine, Volume 1, Issue 1, February 2004, Pages 8-17.
49. **S. Bellefqih, J. Khalil, I. Mezouri .**
Mise au point syndrome cave supérieur d'origine malignes.
Service de radiothérapie, institut national d'oncologie, université Mohammed-V Souissi,
revue de pneumologie clinique 2014.
50. **F. Goldwasser.**
Les métastases osseuses au cours des cancers bronchopulmonaires.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2013) 5, 538-546.

51. **A. Roche, G. Robinet .**
Métastases cérébrales des cancers bronchiques.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 169-172.
52. **Decroisette, C., Abelleira, M., Bocquillon, V., & Confavreux, C. B. (2017).**
Les métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires.
Revue Des Maladies Respiratoires Actualités, 9(2), 259-270
53. **Taillibert, S., & Le Rhun, É. (2015).**
Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales.
Cancer/Radiothérapie, 19(1), 3-9
54. **V. Gounant, J. Pluvy, A. Cazes, S. Brosseau, M. Nguenang, E. Mahdjoub et al.**
Comment optimiser le diagnostic histopathologique du cancer du poumon? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2018), 10, 228-235.*
55. **Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM.**
Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed:
American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.
Chest 2013; 143.
56. **O. Bauwens, V. Ninane.**
Les nouvelles techniques diagnostiques endoscopiques,
Revue des Maladies Respiratoires Vol 24, N° 8-C2 - octobre 2007 pp. 28-34
57. **Herth FJ, Ernst A, Becker HD .**
Endobronchial ultrasound-guided
transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral
lesions.
Eur Respir J 2002 ; 20 : 972-4.

58. **Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, Dello Iacono R, Battistoni P, D'Angeli AL et al.**
Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions.
Chest 2005 ; 128 : 3551-7.
59. **Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A .**
Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: a prospective trial. *Chest* 2006 ; 129 : 147-50.
60. **Yoshikawa M, Sukoh N, Yamazaki K, Kanazawa K, Fukumoto S, Harada M et al.**
Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy.
Chest 2007 ; 131.
61. **Blin, E., & Bondue, B.**
(2016). Prélèvements des pneumopathies interstitielles diffuses : du LBA à la cryobiopsie.
Revue Des Maladies Respiratoires Actualités, 8(2), 118-121.
62. **E.Hoftyzer, et C.Goard, Ph.**
D La biopsie liquide pour la détection précoce du cancer.
La société canadienne du cancer.
63. **B.S.M. Talphi .**
Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'Est algérien. Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
Année universitaire 2014_2015
64. **J.Chérif – R.Cheikh .**
Référentiel sur le cancer broncho-pulmonaire. La société Tunisienne des maladies respiratoires et d'allergologie (2015):<http://www.stmra.com/guidelines/KBP.pdf>
65. **S. Lantuejoul .**
Classification anatomopathologique des cancers pulmonaires et de leurs préneoplasies.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, p:346-357.

66. **E. Brambilla, W. D. Travis, A. P. Burke, A. Marx, A. G.**
Nicholson Who classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart
67. **M.-A. Cornetto. J.**
Tredaniel : Comment faire le bilan d'extension du cancer bronchique ? BILAN INITIAL DU
CANCER DU POUMON : LES
RECOMMANDATIONS INCa-SPLF.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 76-79.
68. **P. Girard, R. Caliandro, J.-B. Stern .**
Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan
d'extension.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2013) 5, 410-418
69. **Référentiel en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes .**
cancer bronchique à petites cellules 14ème édition : mise à jour 2018
70. **Ferretti G, Jankowski A .**
Imagerie radiologique et TEP Scanner dans les cancers du poumon.
J Radiol 2008; 89:387-402.
71. **Aflalo V, Gutman F.**
TEP au FDG-(18F) et scintigraphie du squelette dans la recherche de métastases osseuses
du cancer bronchopulmonaire.
Revu Pneumol Clin 2006; 62:164-169.
72. **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE.**
The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals
for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM
Classification for Lung Cancer.
J Thorac Oncol. Janv 2016;11(1):39-51.
73. **P. Girauda, T. Lacornerie, F. Mornex .**
Radiothérapie des cancers primitifs du poumon Radiotherapy for primary lung carcinoma
Cancer/Radiothérapie 20S (2016) S147-S156

74. **Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V.**
Literature based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer.
Radiother Oncol 2004;71:139-46
75. **Amini A, Byers LA, Welsh JW, Komaki RU.**
Progress in the management of limited-stage small cell lung cancer.
Cancer 2014;120:790-8.
76. **van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK.**
Small-cell lung cancer.
Lancet 2011;378:1741-55.
77. **Bezjak A, Rumble RB, Rodrigues G.**
Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of lung cancer.
Clin Oncol 2012;24:508-20
78. **Slotman BJ, Senan S.**
Radiotherapy in small-cell lung cancer: lessons learned and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:998-1003.*
79. **Stahel R, Thatcher N, Früh M, Péchoux CL, Postmus PE, Sorensen JB.**
1st ESMO consensus conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer.
Ann Oncol 2011;22:1973-80.
80. **Lerouge, D., Teixeira, L., & Trédaniel, J. (2010).**
Pneumopathie radique: une pathologie iatrogène en voie de disparition? *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités, 2(3), 180-187.*
81. **Challand, T., Thureau, S., Dubray, B., & Giraud, P. (2012).**
Toxicité œsophagienne de la radiothérapie : clinique, facteurs de risque et prise en charge
82. **Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB.**
Cardiac toxicity following thoracic radiation.
Sem Oncol 2005;32:S71-80.

- 83. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG.**
Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer.
J Clin Oncol. févr 1999;17(2):658-67.
- 84. Aapro MS, Link H.**
Guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents.
Oncologist 2008;13:33-6.
- 85. Visovsky C.**
Chemotherapy-induced peripheral neuropathy.
Cancer Invest 2003;21:439-51.
- 86. Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, Ready N, Morgensztern D, Glisson BS.**
Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study.
Lancet
Oncol 2017;18:42-51.
- 87. Carbone D, Morgensztern D, Le Moulec S, Santana-Davila R, Ready N, Hann C.**
Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in patients With DLL3-expressing, \geq 3rd line small cell lung cancer: Results from the phase 2 TRINITY study.
J Clin Oncol 2018;36
- 88. Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, Camerini A, Baldini E, Cinieri S.**
Italian, Multicenter, Phase III, Randomized Study of Cisplatin Plus Etoposide With or Without Bevacizumab as FirstLine Treatment in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: The GOIRC-AIFA FARM6PMFJM Trial.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;35:1281-7.
- 89. Li Q, Wu T, Jing L, Li M-J, Tian T, Ruan Z-P.**
Angiogenesis inhibitors for the treatment of small cell lung cancer (SCLC): A meta-analysis of 7 randomized controlled trials.
Medicine (Baltimore) 2017;96:e6412.

90. **Foy V, Schenk MW, Baker K, Gomes F, Lallo A, Frese KK.**
Targeting DNA damage in SCLC.
Lung Cancer Amst Neth 2017;114:12-22.
91. **Owonikoko T, Dahlberg SE, Sica G, Wagner LI, Walde JL, Srkalovic G.**
Randomized trial of cisplatin and etoposide in combination with veliparib or placebo for extensive stage small cell lung cancer: ECOG-ACRIN 2511 study. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:8505
92. **Owonikoko T, Nackaerts K, Csozsi T, Ostoros G, Baik C, Ullmann C.**
Randomized Phase 2 Study: Alisertib (MLN8237) or Placebo + Paclitaxel as Second-Line Therapy for Small-Cell Lung Cancer (SCLC).
Journal of Thoracic Oncology 2017;12:S261-262.
93. **Calvo E, Moreno V, Flynn M, Holgado E, Olmedo ME, Lopez Criado MP.**
Antitumor activity of lurbinectedin (PM01183) and doxorubicin in relapsed small-cell lung cancer: results from a phase I study.
Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2017;28:2559-66.
94. **Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R.**
Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9:34.
95. **George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G.**
Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer.
Nature 2015;524:47-53.
96. **Ott PA, Elez E, Hirt S, Kim D-W, Morosky A, Saraf S.**
Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;35:3823-9.
97. **Chung H, Lopez-Martin J, Chuan-Hao Kao S, Miller W, Ros W, Gao B.**
Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158 *J Clin Oncol* 2018;36:8506.

98. **Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP.**
Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial.
Lancet Oncol 2016;17:883-95.
99. **Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, Calvo E, Ascierto PA, Atmaca A.**
Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer.
Cancer Cell 2018;33:853-861.e4.
100. **small cell lung cancer: NCCN guidelines v2.2018. NCCN.org**
101. **Pakkala S, Owonikoko TK.**
Immune checkpoint inhibitors in small cell lung cancer.
J Thorac Dis 2018;10:S460-7.
102. **Bellefqih S, Khalil J, Mezouri I.**
Syndrome cave supérieur d'origine maligne.
Rev Pneumol Clin 2014;70:3436-352.
103. **Paulina F, Nowicki A.**
Palliative care in patients with lung cancer
Contemp Oncol 2013;17:238-245.
104. **Chiara D, Passaro A.**
Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies
Ther Adv Med Oncol 2014;6:101-114.
105. **Stahel R, Ginsberg R, Havermann K .**
Staging and pronostic factors in small cell lung cancer :a consensus report.
Lung cancer 1989 ;5 :119-126 .
106. **Lad Thomas.**
« A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. »
CHEST Journal 106.6_Supplement (1994) :320S-323S.

107. Fox W, Scadding JG .

(1973) Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus.

Ten-year follow-up. Lancet 2 :63-65

108. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP.

Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.

Chest. mai 2013;143(5 Suppl):e400S-19S.

109. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL .

A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer.

N Engl J Med. 3 déc 1992;327(23):1618-24.

110. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaas S .

Cisplatin and etoposid regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer : results from a randomized phase III trial with 5 year's follow-up

J Clin Oncol 2002 ;20 :4665-4672 .

111. Pujol JL, Carestia L, Daures JP.

Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent.

Br J Cancer 2000 ;83 :8-15 .

112. Stahel R, Ginsberg R, Havermann K.

Staging and prognostic factors in small cell lung cancer : a consensus report.

Lung cancer 1989 ;5 :119-126 .

113. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R.

Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide.

N Engl J Med. 28 janv 1999;340(4):265-71.

114. **Sun J-M, Ahn YC, Choi EK, Ahn M-J, Ahn JS, Lee S-H.**
Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or thirdcycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol.*
août 2013;24(8):2088-92.
115. **Giraud P, Lacornerie T, Mornex F.**
[Radiotherapy for primary lung carcinoma].
Cancer Radiother. sept 2016;20 Suppl:S147-156.
116. **Takada M, Fukuoka M, Kawahara M.**
Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer :results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104
J Clin Oncol. 2002.20(14) :3054-3060.
117. **Gregor A,**
Alternating versus sequential chemo/radiotherapy in small cell lung cancer (SCLC).
Phase III trial of the EORTC Lung Cancer 7 (1991) :151 .a
118. **Patel Shilpen O, Kenneth macdonald and Mohan Sunthralingam.**
Evaluation of the use of Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer.
115 .4 (2009) :842-850 .
119. **Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ.**
Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.
N Engl J Med 1999;341:476-84.
120. **Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C.**
Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003- 08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial.
Lancet Oncol 2009;10:467-74.

121. **Cancer bronchique à petites cellules,**
Référentiel national de RCP, *INCa*,
mars 2015. <https://www.oncopaca.org/>
122. **Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasas S .**
Cisplatin and etoposid regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer : results from a randomized phase III trial with 5 year's follow-up
J Clin Oncol 2002 ;20 :4665-4672 .
123. **Mascaux C , Pasmans M, Berghmans T .**
A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and metaanalysis. European Lung Cancer Working Party (ELCWP) .
Lung cancer 2000 ;30 :23-26
124. **Kosmidis P .A .**
cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer : A randomized phase III study. »
Lung cancer 112(1995) :146-147
125. **Lara PN , Jr , Natale R Crowley J .**
Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small cell lung cancer : clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124 .
J Clin Oncol 2009 ; 27 :2530-2535
126. **Fink TH , Huber RM , Heigener DF .**
Topotecan/cisplatin compared with cisplatin/etoposide as first-line treatment for patients with extensive disease small cell lung cancer : final results of a randomized phase III trial.
J Thorac Oncol 2012 ;7 :1432-1439
127. **Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M.**
Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial.
Lancet. 3 janv 2015;385(9962):36-42.

128. **Mennecier B, Lebitasy MP, Moreau L..**
Women and small cell lung cancer: social characteristics, medical history, management and survival: a retrospective study of all the male and female cases diagnosed in Bas-Rhin (Eastern France) between 1981 and 1994.
Lung Cancer 2003;42:141-52.
129. **Siegel R, Desantis C.**
Cancer Treatment and survivorship Statistics, 2014.
CA Cancer J Clin 2014;62:220-241
130. **Paesman M .**
facteurs pronostiques du cancer bronchique .
Rev Mal Respir 2005 ;22 ;8576-8580.
131. **Stahel RA., Ginsberg R ,Havemann K., Hirsch FR., Ihde DC, Jassem J et al . (1989).**
Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer, 5(4-6), 119-126.*
132. **M. Underner, G. Peiffer, J. Perriot:**
Prise en charge du tabagisme.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 320-334.
133. **B.Milleron,**
Comment réduire la mortalité du cancer du poumon ?
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 115-117
134. **Plan national du cancer de prévention et de contrôle du cancer2020-2029**
<http://contrelecancer.ma/>

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بَاذِلَةً وَسَعِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَاذِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ

وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأُذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

الطَّبِّيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 226

سنة 2020

**المظهر الوبائي التشريحي التشخيصي العلاجي
والتطوري لسرطان الرئة صغير الخلايا:
تجربة مصلحة الأورام والعلاج بالأشعة بالمستشفى
الجامعي محمد السادس بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/12/25

من طرف

الآنسة هناء القناع

المزداة في 09 أبريل 1994 بالفقيه بن صالح

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الرئة - خلايا صغيرة - تشخيص - علاج - تنبؤ

اللجنة

الرئيسة

ل. عمرو

السيدة

المشرفة

أستاذة في طب أمراض الرئة و السل

م. خوشاني

السيدة

أستاذة في العلاج بالأشعة

ح. رايس

السيدة

الحكام

أستاذة في التشريح المرضي

ر. بوشنتوف

السيد

أستاذ في طب أمراض الرئة و السل

