

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 264

**PRISE EN CHARGE DES CANCERS
BRONCHIQUES PRIMITIFS :
EXPERIENCE DU SERVICE DE PNEUMOLOGIE DE L'HMIM V RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Karima OUARDI

Née le 26 Août 1990 à Salé

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer bronchique – Diagnostic – Bilan d'extension – Traitement –
Evaluation de la prise en charge.

JURY

Mr. J. E. BOURKADI

Professeur de Pneumo-phtisiologie

Mr. A. ABID

Professeur de Pneumo-phtisiologie

Mr. I. ABDERRAHMANI RHORFI

Professeur de Pneumo-phtisiologie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. L. HERRAK

Professeur de Pneumo-phtisiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنتَ العزيز الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH
KILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAoui Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (*mise en disponibilité*)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

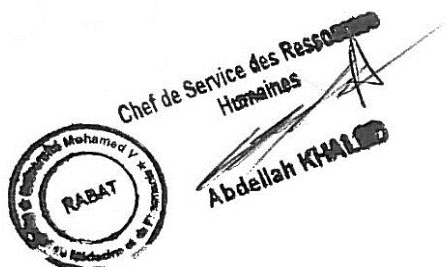
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. BARKYOU Malika
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

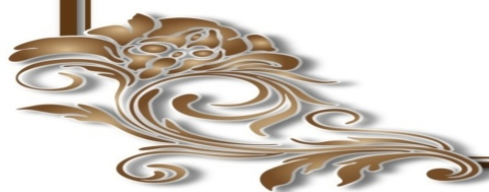
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Histologie-Embryologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



DEDICACES



A decorative border in a brown and gold color scheme, featuring a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À

FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées
Royales*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Bouchaib AAROUB

Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur de Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'HMIMV – Rabat.

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Hachemi L'Kassmi

Professeur de biologie

Médecin chef de l'HMMI-Meknès

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major

khalid SAIR

Professeur de Chirurgie Viscérale

Médecin chef de l'HMA - Marrakech.

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel

BAITE Abdelouahed

Professeur d'Anesthésie -Réanimation.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.



Je dédie cette thèse

A ma chère petite famille

A Mes très chers parents

Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir l'affection parentale.

Aucun merci ne saurait exprimer mon amour, et ma forte reconnaissance.

Vous faites certainement partie de ce travail !

Que Dieu vous protège!

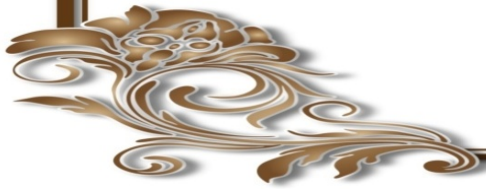
A ma sœur Nadia et mes frères Yassine et Mehdi

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels
que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

*A tous mes proches et mes amis, hassna, wafae, rihane, Wisal, Salma,
Najwa, Imane, maryam.....*

REMERCIEMENTS



A Notre Maître et Président de thèse

Monsieur Bourkadi jamal eddine

Professeur de pneumo-phtisiologie

Hopital Moulay Youssef –RABAT

Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité pour vos étudiants.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre grande estime et profonde gratitude.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Ahmed ABID

Professeur de pneumo-phtisiologie

HMIMV – RABAT

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.

Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.

Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Ismail Abderrahmani rhorfi,
Professeur de pneumo-phtisiologie
HMIMV –RABAT

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre
honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront
pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre
grand respect.*

A Notre maître et juge de thèse

Monsieur OUKABLI MOHAMMED

Professeur d'anatomie pathologique

HMIMV-Rabat

Vous avez aimablement accepté de juger notre thèse.

Nous avons pu apprécier vos qualités professionnelles et humaines.

*Veillez trouver ici cher maitre, le témoignage de notre reconnaissance et de
nos sincères remerciements*

A notre maître et juge de thèse

Madame HERRAK LAILA Professeur de Pneumo-phtisiologie

Allergologie CHU Ibn Sina Rabat .

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre
thèse.*

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance
d'avoir accepté de juger ce travail.*

*A monsieur le Docteur ADIL ZEGMOUÏ médecin spécialiste en
pneumologie, à l'HMIMV de RABAT,*

Sans qui la réalisation n'aurait pas été possible.

*Merci pour vos efforts inlassables, votre soutien indéfectible et votre
compétence à toutes les étapes de ce travail.*

*Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de
mon profond respect.*

*A monsieur le docteur KASOUATI JALAL, Epidémiologie et médecine
préventive HMIMV-Rabat.*

*Nous tenons vivement, à travers cette dédicace, à vous transmettre notre
vive reconnaissance envers tout l'aide que vous nous avez apporté en tout
ce qui concerne le calcul des données statistiques nécessaire pour réaliser
cette étude.*

ABREVIATION :

- ACE : Antigène carcino-embryonnaire
- ADP : adénopathie
- AP : artère pulmonaire
- ATS : american thoracic society
- BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructif
- CBNPC : carcinome bronchique non a petite cellule
- CBP : cancer broncho-pulmonaire
- CK : Cytokeratine.
- CPC : carcinome a petite cellule
- EGFR : récepteur au facteur de croissance épidermoïde
- ERS : european respiratory society.
- IASLC : International Association for the study of lung cancer.
- IHC : immunohistochimie
- IMC : indice de masse corporel
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- NEM : navigation électromagnétique
- NSE : neuron specific enolase.
- OMS : organisation mondiale de la santé

- PA : paquet-année

- PET-TDM ; TEP-SCAN : La tomoscintigraphie par émission de positons
(TEP)

- TDM : Tomodensitométrie

- TTF1 : Thyroid transcription factor-1 .

- VC : veine cave

- VPN : valeur prédictif négative

- VPP : valeur prédictif positif

SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. OBJECTIFS	5
1. Objectif général	5
2. Objectifs spécifiques	5
II. MATERIEL D’ETUDE	5
1. PRESENTATION DE L’ETUDE	5
2. POPULATION D ’ ETUDE	6
2.1. Critères d’inclusion	6
2.2. Critères de non-inclusion	6
III.METHODES D’ETUDES	6
1. RECUEIL DES DONNEES	6
2. Méthodes statistiques	8
RESULTATS	9
DISCUSSION	34
I- EPIDEMIOLOGIE	35
1. INFLUENCE DU SEXE	35
2. INFLUENCE DE L’Age	35
3. Les facteurs de risque	36
3.1. Tabagisme	36
3.2. CANNABISME	37

3.3. Les expositions professionnelles	38
3.4. Les radiations	38
3.5. Pathologies respiratoires.....	39
II- DEPISTAGE.....	40
1. Histoire du dépistage	40
2. Étude NLST	41
3. Autres études randomisées	41
4. Recommandations américaines.....	42
5. Questions non résolues	42
6. Conclusion	42
III- ANATOMIE PATHOLOGIE	45
1. Classification des cancers bronchiques	45
1.1. Classification des CPNPC	46
1.2. Classification des CPC	46
2. Diagnostic anatomo-pathologique	46
2.1. Matériel d'étude	46
2.2. Aspects anatomo-pathologiques	47
a) Le carcinome épidermoïde	47
b) L'adénocarcinome	47
c) Le carcinome à grandes cellules	48
d) Le carcinome à petites cellules	48
2.3. Apport de l'immunohistochimie	49

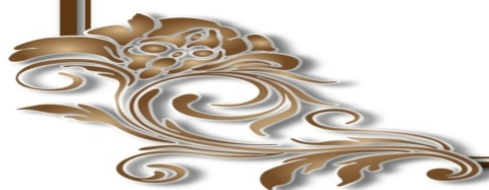
3. Biologie moléculaire	50
IV-DIAGNOSTIC.....	53
1. circonstances de découverte	53
1.1. découvertes fortuites.....	54
1.2. Signes respiratoire	54
1.3. Signes en rapport avec l'extension locorégionale	55
1.4. Signes en rapport avec l'extension métastatique.....	56
1.5. Les signes généraux	57
1.6. Les syndromes paranéoplasiques.....	57
2. Imagerie thoracique	58
2.1. radiographie standards.....	58
2.2. tomodensimétrie	59
2.3. IRM THORACIQUE.....	60
2.4. TEP ou TEP-TDM.....	60
3. Diagnostic histologique des cancers pulmonaires	61
3.1. La fibroscopie bronchique	61
3.1.1. Bronchoscopie souple	61
3.1.2. Endoscopie en autofluorescence	62
3.1.3. Échoendoscopie linéaire.....	63
3.1.4. La navigation électromagnétique.....	63
3.2. Autre méthodes diagnostiques	64
3.2.1. Ponction biopsie transpariétale échoguidée ou scannoguidée	64

3.2.2.Diagnostic d'un épanchement pleural.....	65
a- Thoracocentèse	65
b- Biopsie pleurale à l'aiguille	66
3.2.3.Ponction ou biopsies des lésions suspecte d'allures secondaires..	66
3.3. Méthodes diagnostiques chirurgicales	67
3.3.1.Médiastinoscopie et médiastinotomie antérieure	67
3.3.2.Thoracoscopie	67
3.3.3.Thoracotomie (ou thoracoscopie) exploratrice suivie de résection.....	67
4. Marqueurs tumoraux	68
V- BILAN PRETHERAPEUTIQUE	69
1. Bilan d'extension du cancer bronchique	69
1.1.Tumeur potentiellement accessible à un traitement locorégional	70
1.2.Tumeur non accessible à un traitement locorégional	76
1.3.Bilan d'extension d'un carcinome bronchique à petites cellules	77
2. Classification :.....	80
3. Bilan d'opérabilité des cancers bronchiques non à petites cellules.....	81
3.1.BILAN CARDIOVASCULAIRE	82
3.2.Bilan biologique	85
3.3.1.SPITOMETRIE.....	85
3.3.2.Transfert du monoxyde de carbone.....	86
3.3.3.Gazométrie artérielle	86

3.3.4. Tests low technology	87
3.4. Calcul des valeurs postopératoires prédites	89
3.5. Réduire le risque opératoire	90
VI-TRAITEMENT :	93
1. Traitement des CBNPC	93
2. Traitement de CPC	101
2.1. Traitement de première ligne	101
2.1.1. Les stades disséminés	101
2.1.2. Les stades localisés au thorax	103
2.1.3. L'irradiation crânienne prophylactique (IPC)	105
2.2. Traitement de deuxième ligne	106
2.3. Nouvelles cibles thérapeutiques	107
3. THERAPIE CIBLEE	108
3.1. Traitements antiangiogéniques	108
3.2. Les mutations activatrices de l'EGFR	109
3.3. Le gène de fusion EML4-ALK	111
4.1. Traitement des symptômes et des désordres généraux liés au cancer	113
4.1.1. Dyspnée	113
4.1.2. Toux	114
4.1.3. Compression cave supérieure	114
4.1.4. Hémoptysies	114
4.1.5. Anorexie	115

4.1.6.Causes métaboliques de confusion mentale	115
4.1.7.Techniques de désobstruction bronchique	116
4.2.Traitement particulier à certaines extensions et métastases.....	116
4.2.1. Douleurs:.....	117
4.2.2.Métastases cérébrales	118
4.2.3.Métastases osseuses	119
4.2.4.Compressions médullaires.....	119
4.2.5.Pleurésies et péricardites	119
4.3.Traitements des effets toxiques liés aux thérapeutiques.....	120
4.3.1.Toxicité hématologique	120
4.3.2.Toxicité digestive	122
4.3.3.Poumon radiothérapique.....	123
VII-PRONOSTIC	124
1. CBNPC	124
2. Carcinomes à petites cellules	125
VIII-SURVEILLANCE	126
CONCLUSION	127
RESUME	130
ANNEXES	134
REFERENCE	147

INTRODUCTION



Dans le monde, le cancer bronchopulmonaire(CBP)primitif reste au premier rang des cancers diagnostiqués chez l'homme et au quatrième rang chez la femme. Il est la principale cause de décès par cancer chez l'homme et la seconde cause chez la femme [1].Ces données rejoignent celle trouvées au pays du Maghreb.

Les premières étapes de la prise en charge d'un CBP sont fondamentales pour le choix du traitement et donc le pronostic du patient. Elles comportent le diagnostic, qui doit être établi avec certitude et précision, le bilan d'extension de la maladie, qui doit être exhaustif, et le bilan fonctionnel préthérapeutique du patient. Ces trois étapes doivent permettre de proposer au patient le traitement le mieux adapté et conforme aux référentiels. Au cours des dix dernières années, la prise en charge diagnostique et thérapeutique du CBP a évolué avec l'apparition et l'extension de nouvelles techniques d'imagerie (tomographie à émission de positons-tomodensitométrie[TEP-TDM]),d'endoscopie bronchique (endoscopie en autofluorescence, échoendoscopie bronchique et transœsophagienne, navigation électromagnétique) et de biologie moléculaire pour mieux caractériser les tumeurs. Les traitements ont également évolué, avec l'émergence de nouvelles molécules dont les thérapies ciblées [2]. Enfin, une nouvelle édition de la classification TNM (la septième édition) a été publiée en 2009.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, basée sur des traitements locorégionaux (chirurgie et radiothérapie) et systémique (Chimiothérapie, thérapie ciblée) avec des stratégies adaptées en fonction du type histologique et des données de la biologie moléculaire.

Malgré les progrès thérapeutique, le pronostic reste sombre avec une survie globale de l'ordre de 15% à 5 ans, tous stades confondus.

L'objectif de notre étude et de faire une mise au point de la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires primitif dans le service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V-Rabat-

*MATÉRIELS
ET MÉTHODES*

I. OBJECTIFS

1. Objectif général

Décrire et évaluer la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires primitif dans le service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V-Rabat- durant l'année 2015(du 1^{er} janvier2015 au 31 décembre 2015)

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer les facteurs épidémiologiques.
- Décrire les méthodes diagnostiques et thérapeutiques.
- Évalué les délais aux différentes phases de la prise en charge : premier symptôme, admission à l'hôpital, diagnostic et traitement.
- Evaluer la qualité de la prise en charge médicale du cancer bronchique primitif par rapport aux normes internationales afin d'améliorer la qualité de prise en charge.

II. MATERIEL D'ETUDE :

1. PRESENTATION DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, sur une période d'une année allant de janvier 2015 à décembre 2015.

2. POPULATION D ' ETUDE

2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les dossiers de patients hospitalisés pour cancer broncho-pulmonaires durant la période d'étude.

2.2. Critères de non-inclusion

Les dossiers incomplets et Les dossiers dont le diagnostic n'étaient pas encore retenus durant la période d'étude.

III. METHODES D'ETUDES :

1. RECUEIL DES DONNEES :

Différents données ont été recueillis pour chaque patient (annexe 1 : Fiche d'exploitation) dont :

- L'âge ;
- Le sexe ;
- Le type de la couverture médicale : mutualiste ou payant.
- Le tabagisme (paquet—année).
- Les antécédents pathologiques.
- L'aspect clinique.
- La présentation radiologique.
- L'aspect endoscopique.

- Le moyen de confirmation diagnostique.
- Le type histologique.
- Le bilan d'extension réalisé.
- Les sites métastatiques.
- Le stade au moment du diagnostic.
- Le traitement.

Nous avons utilisé la classification TNM de 2006 des cancers non à petites cellules (CBNPC).

Nous avons évalué les délais aux différentes phases de la prise en charge : premier symptôme, admission à l'hôpital, diagnostic et traitement.

L'estimation des délais de prise en charge était faite à partir de la date du premier symptôme (D1 s) ; la date de la prise en charge hospitalière (Dpch) ; la date du diagnostic (Ddg) ; date de signature du compte-rendu anatomopathologique ; la date du début du traitement.

On a ainsi défini :

- Le délai préhospitalier (D1 s-Dpch) ;
- Le délai diagnostique (Dpch-Ddg) ;
- Le délai thérapeutique (Ddg-Dttt) ;
- Le délai hospitalier (Dpch-Dttt) ;
- Le délai global (D1 s-Dttt) ;

2. Méthodes statistiques :

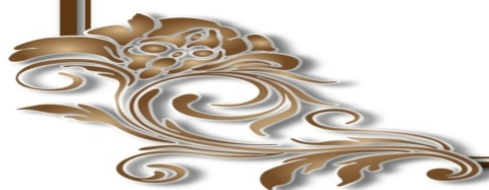
Les variables quantitatives, sont exprimées en moyenne +/- écart type, et comparées par le test de student.

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et comparées par le test de Chi2

Toute valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

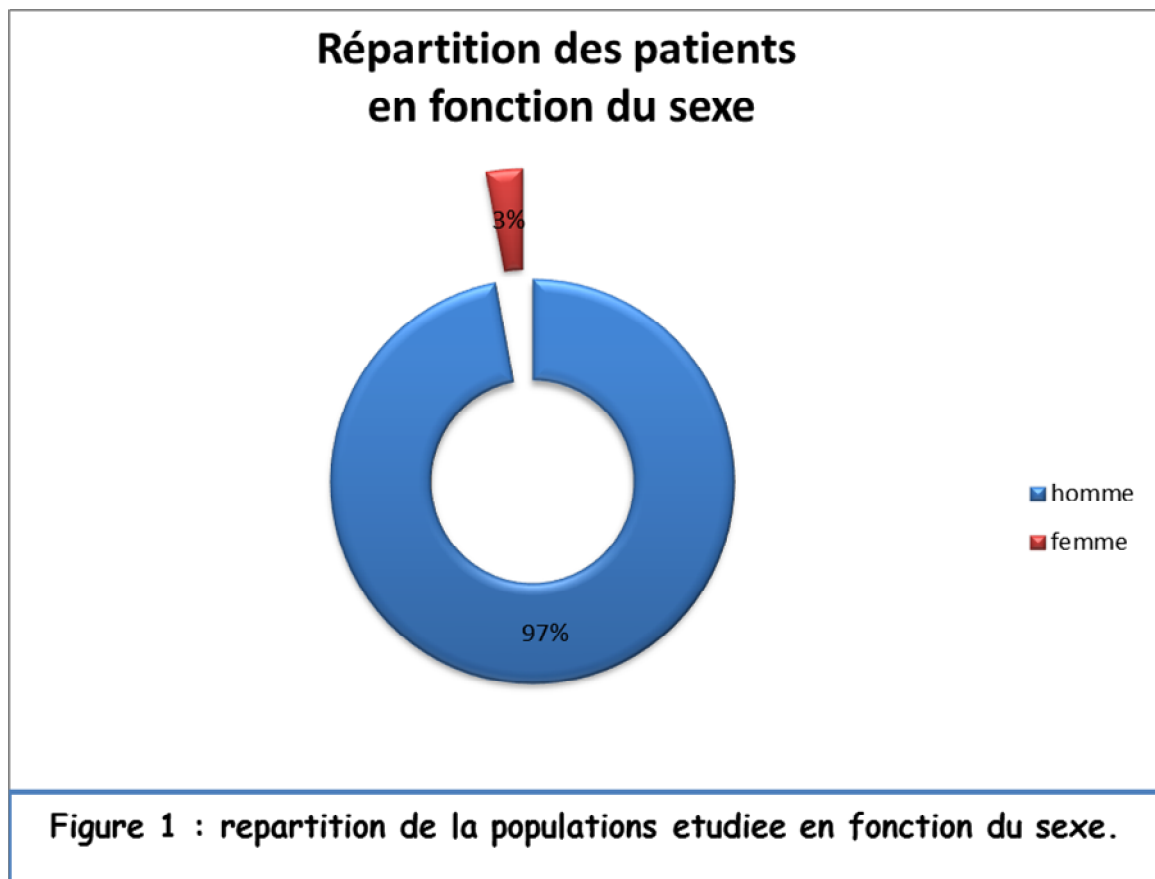
Pour l'analyse statistique, le test de Chi2 a été utilisé pour la comparaison des variables catégorielles (plus dominantes dans notre étude). Cette comparaison a porté principalement sur les délais médians, croisés aux différentes variables susceptibles de les influencer. Le logiciel SPSS a été utilisé pour le calcul des grandeurs statistiques et la recherche des associations entre les variables.

RESULTATS



- **nombre** : sur la période étudiée d'une année(2015), 70 patients atteints de cancer bronchique ont été inclus dans notre étude ;

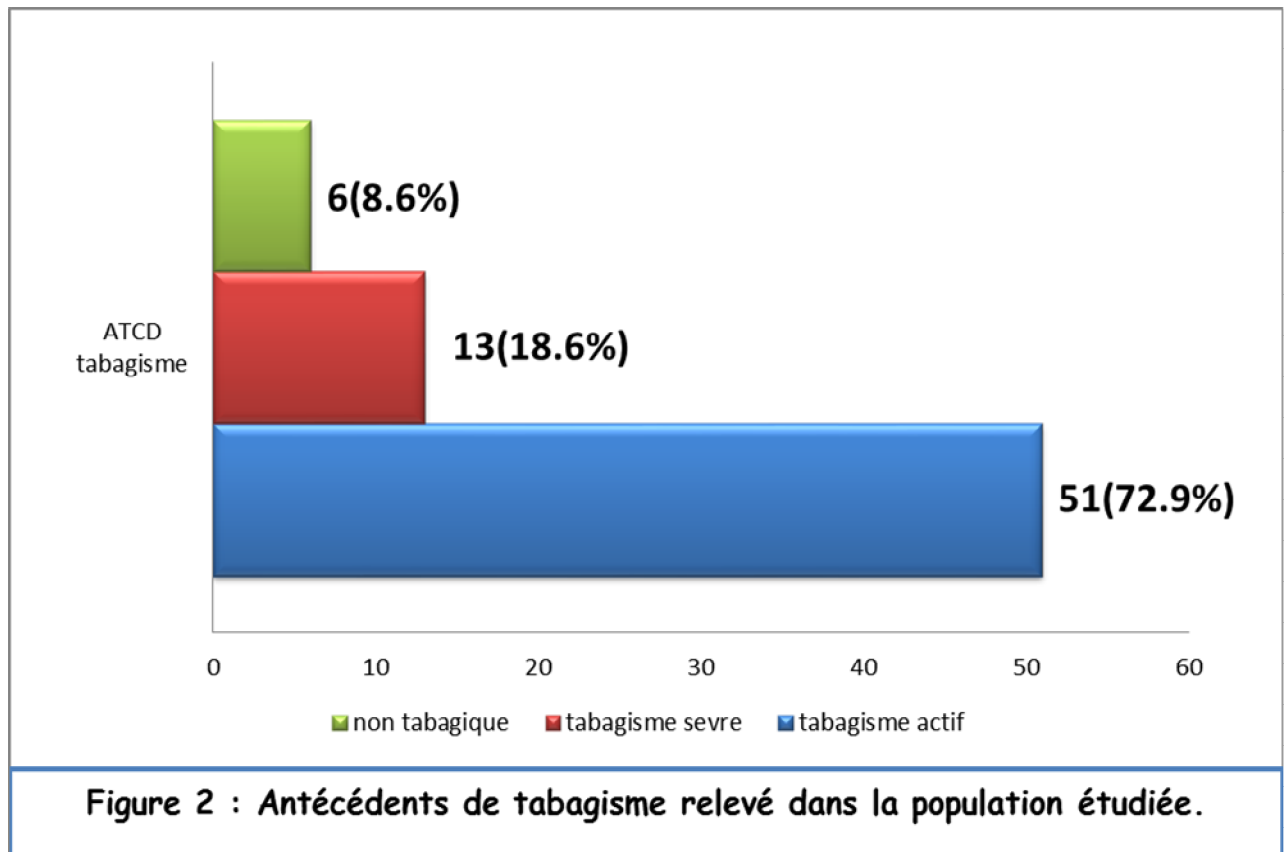
- **Sexe** : la quasi-totalité de nos patients était de sexe masculin: 68 hommes, soit 97,1 %, avec seulement deux femmes soit 2,9%.



- **âge** : l'âge moyen était de $58,21 \pm 7,78$ ans avec des extrêmes allant de 40 à 84 ans.

- **type de couverture médicale** : 96% des patients étaient des mutualistes.

- **tabagisme** : 72,9% de nos patients étaient des fumeurs actifs, tous de sexe masculin, avec un tabagisme moyen de 30 paquets années.(figure 2)

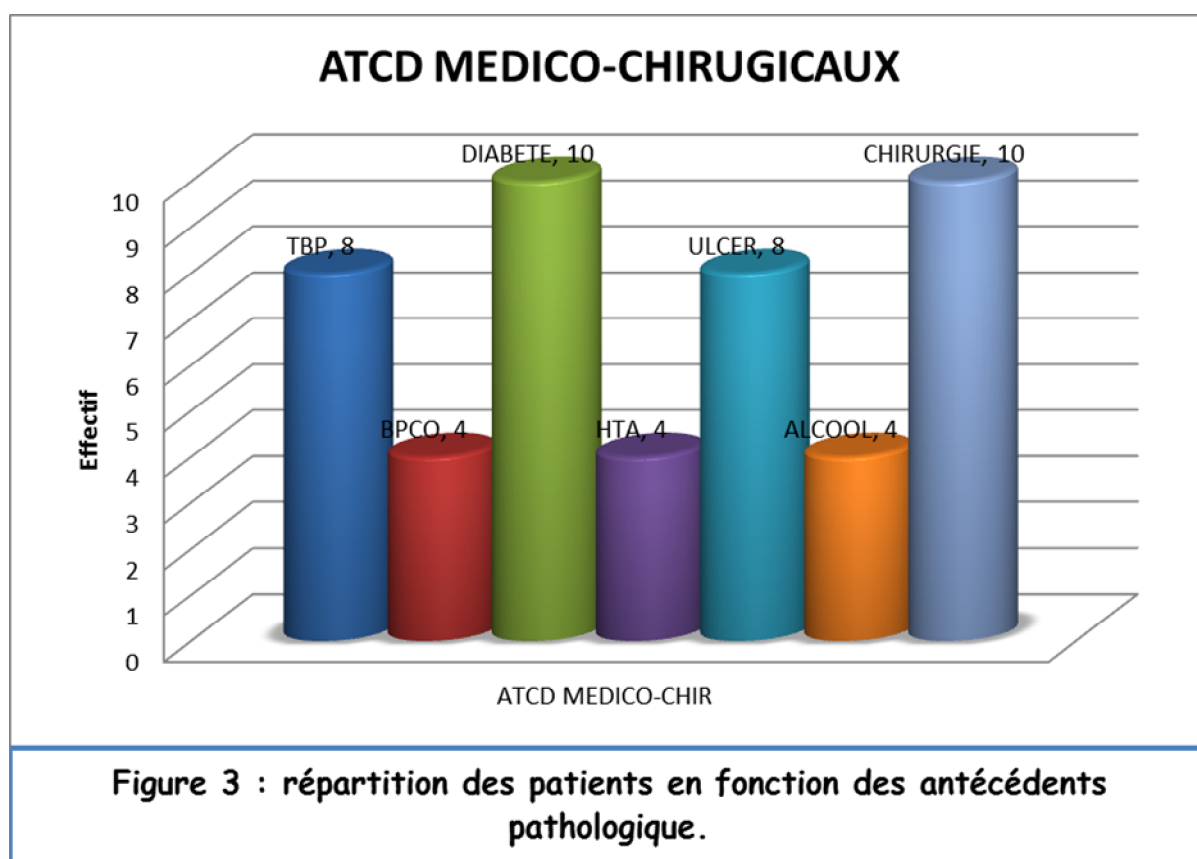


- Antécédents pathologiques (tableau 1) :

Les antécédents personnels respiratoires représentés par la tuberculose pulmonaire (11,42%) et la bronchite chronique obstructive chez 4 patients (5,71%).(figure 3)

Tableau 1 : Répartition des patients selon les antécédents pathologique personnels :

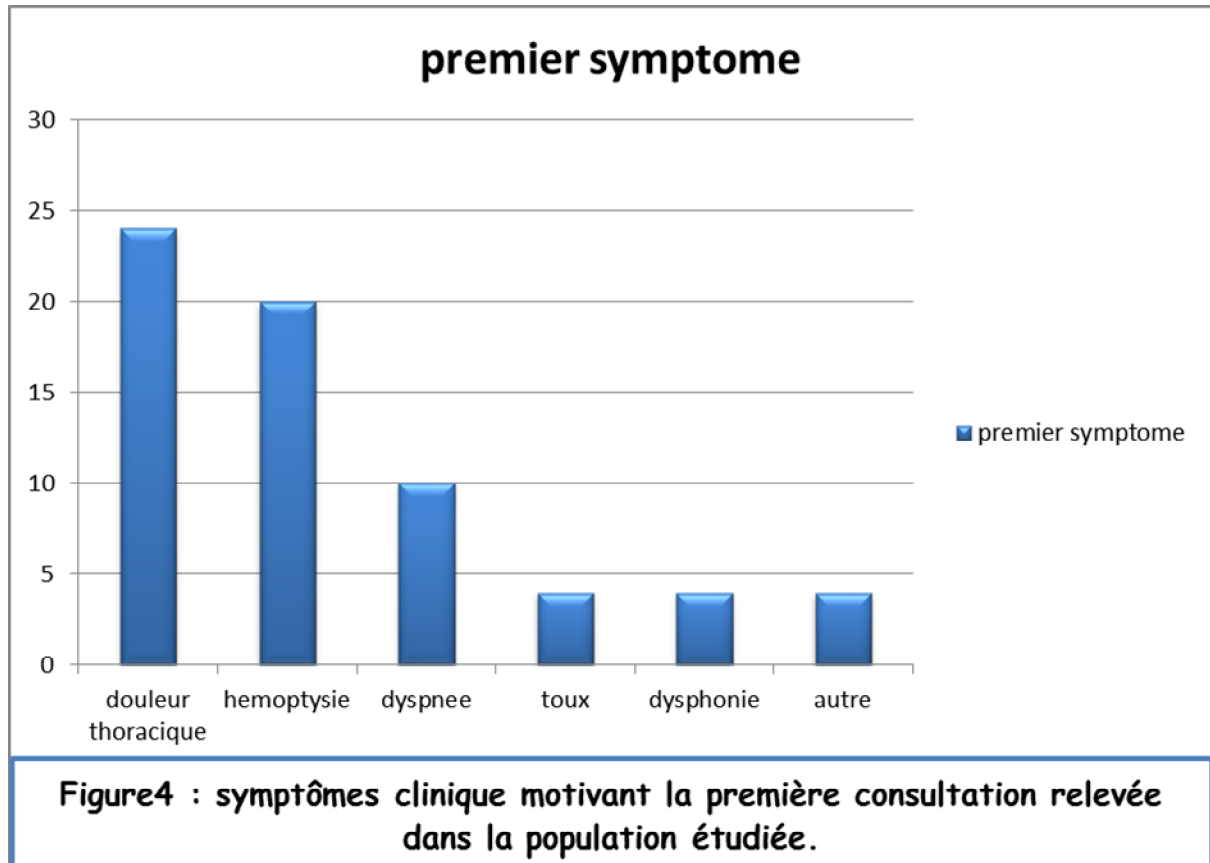
ATCD	Effectif	Pourcentage
Tuberculose pulmonaire	8	11,42
BPCO	4	5,71
DIABETE	10	14,42
ALCOOL	4	5,71
HTA	4	5,71
ULCER GASTRODUODENALE	8	11,42
CHIRURGIE	10	14,28
AUTRE	2	2,85
PAS D ATCD	34	48,57



- La présentation clinique initiale : Le premier symptôme clinique qui a motivé la consultation était la douleur thoracique (34,3%), suivie de l'hémoptysie dans 28,6 % des cas, la dyspnée chez 14,3% des patients (Tableau 2).

Tableau 2:symptômes clinique motivant la première consultation relevé dans la population étudiée.

Signe	Effectif	Pourcentage (%)
Douleur thoracique	24	34,3
Hémoptysie	20	28,6
Dyspnée	10	14,3
Toux	4	5,7
Dysphonie	4	5,7
Asymptomatique (opacité a la radio.)	2	2,9
Hippocratisme digitale	1	1,4
Fracture pathologique	1	1,4
Autre	2	2,9



- A l'admission 34,7%des patient présentaient un amaigrissement, L'état général était altéré dans 24,28% et la fièvre retrouvée chez 14%des patients .

- **L IMC** : 21,37 kg/m² [14 ; 33,50]

- **L'examen pleuro-pulmonaire** a l'admission : avait objectivé les résultats suivants :

Syndrome de condensation	20%
Syndrome d'épanchement liquidien	11,4%
Râles ronflants	7,1
Sensibilité à la palpation	4,3%
Tuméfaction pariétothoracique	1,4%
Normale	55,75%

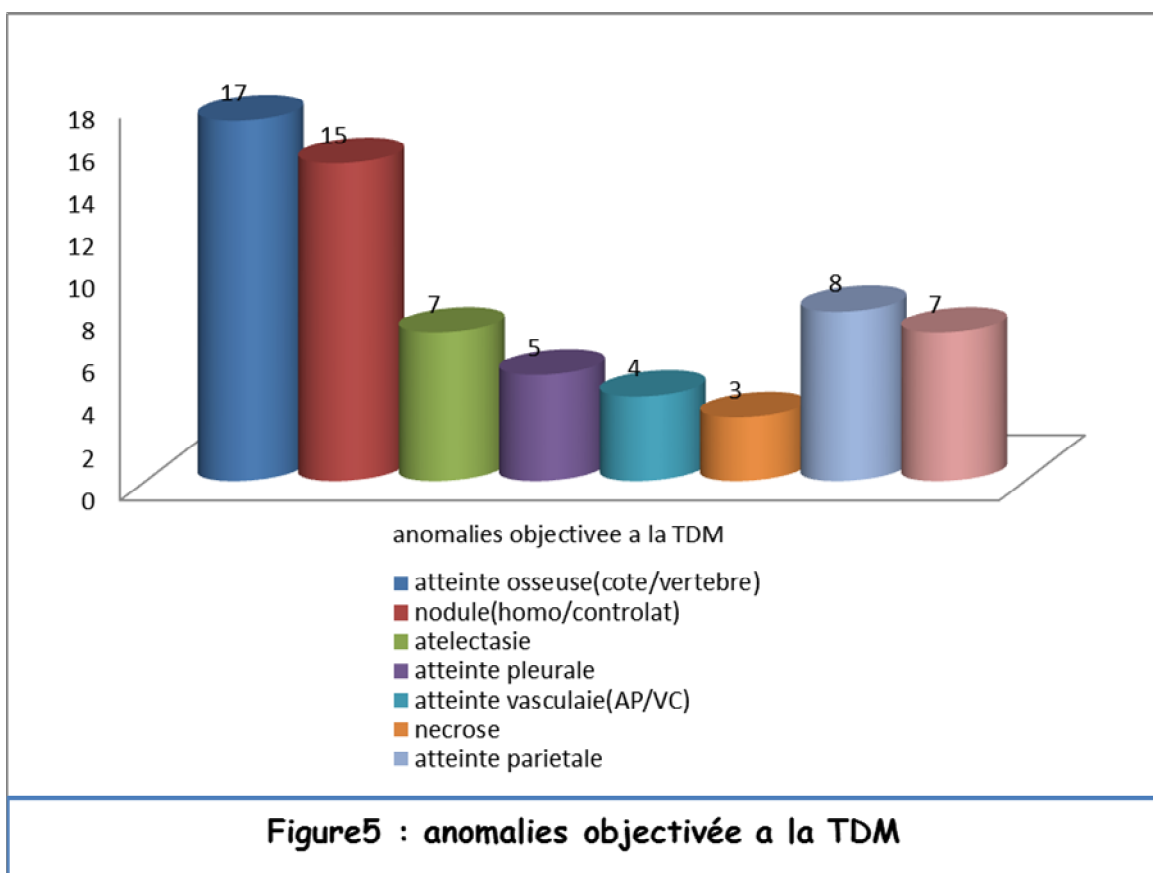
-L'examen ganglionnaire : les résultats de l'examen des aires ganglionnaires périphériques étaient comme suit :

ADP sus claviculaire	8,6%
ADP cervicale	7,1%
ADP axillaire	1,4%
normale	82,9%

- Les aspects radiologiques :

La radiographie thoracique avait montré une opacité hilare dans 28,5 % des cas, une opacité périhilaire dans 21,42 %, une opacité apicale dans 17,14%des cas, une pleurésie dans 10 % des cas et une lyse osseuse chez 1,4%.(figure 7 ; figure8)

Le scanner thoracique a permis d'apprécier la taille des tumeurs, leur localisation dont 40% des cas avaient une localisation périphérique, il a également objectivé des adénopathies médiastinales associées dans 25,71% des cas, une lyse costale dans 24,28 % des cas et une atteinte pariétale dans 7,14% des cas. Le reste des anomalies objectivées par la tomodensitométrie sont présentées dans les graphiques suivantes :



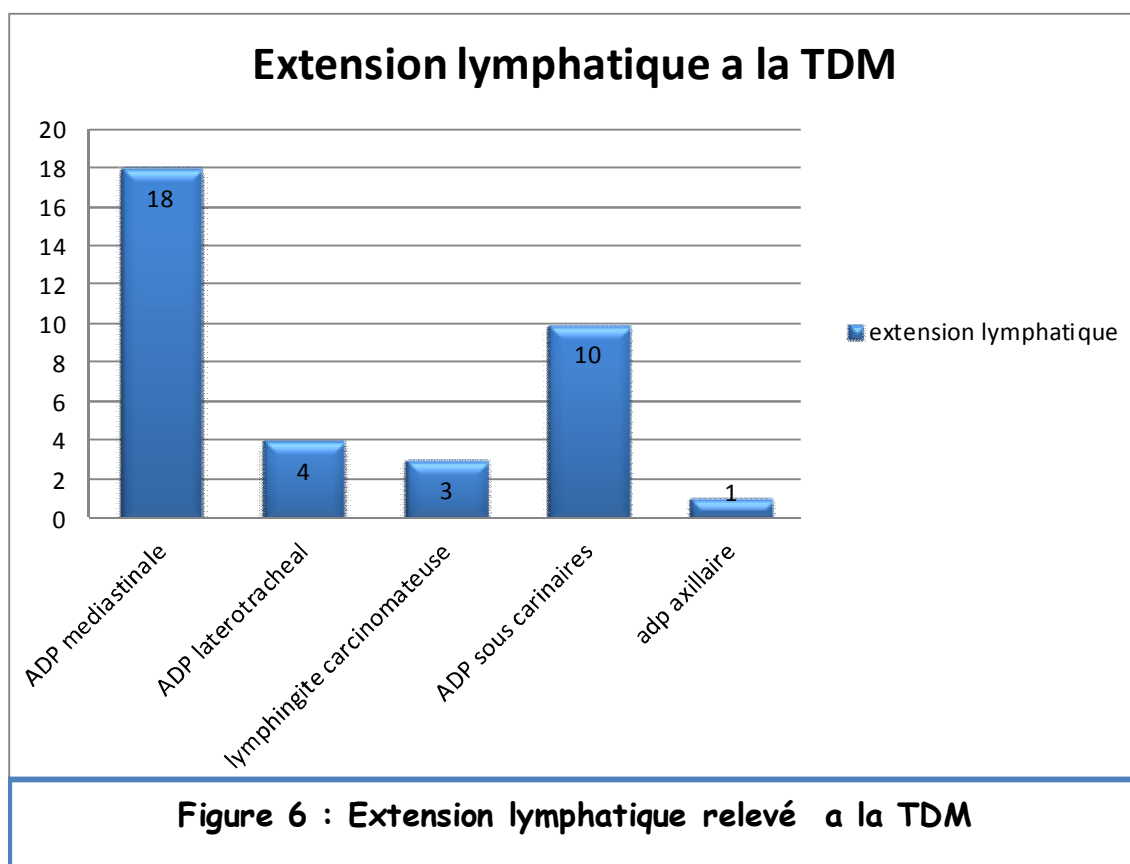




Figure 7: opacité hilare et paratrachéale droite

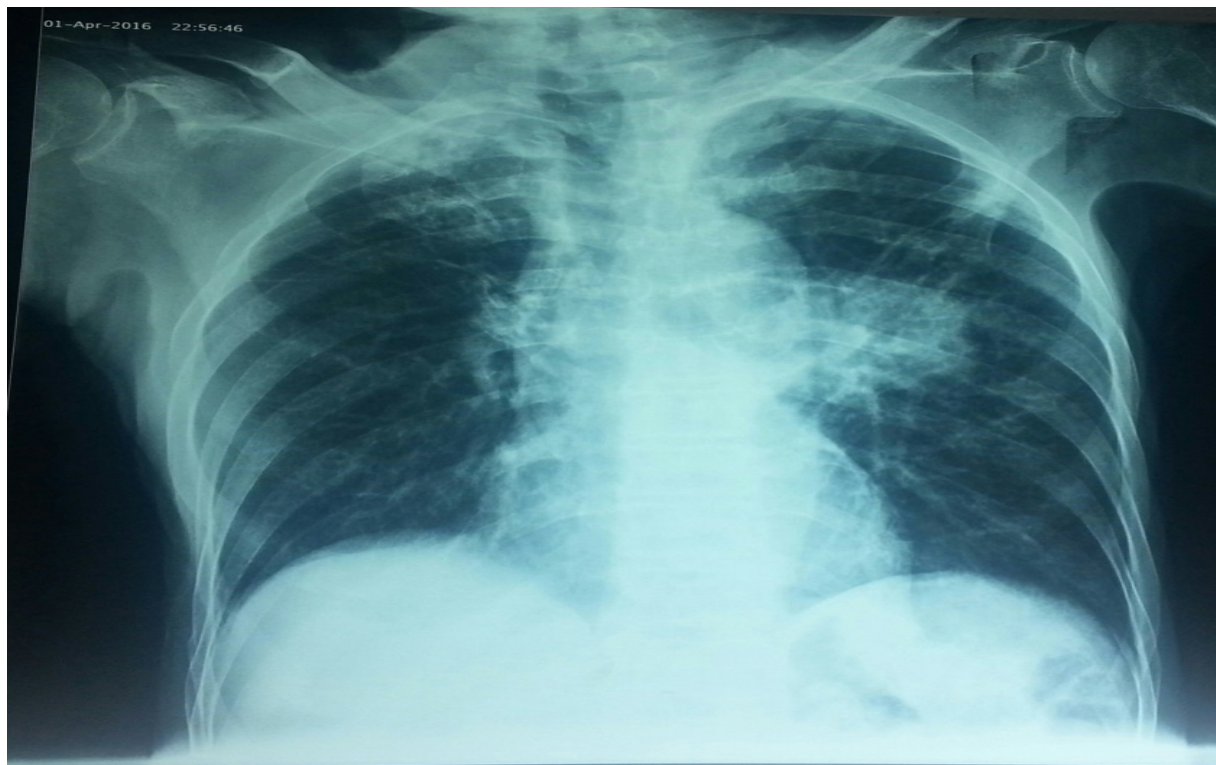


Figure 8: radio thoracique : opacité hilaire gauche

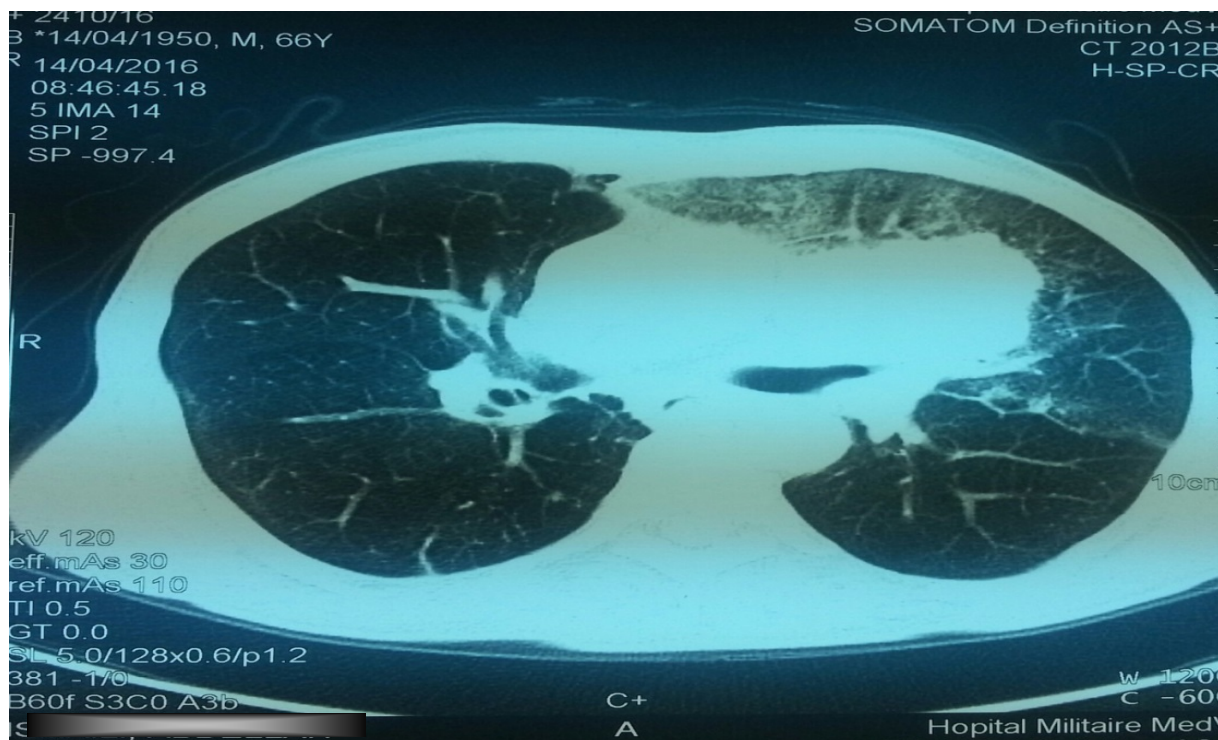


Figure 9: TDM Thoracique : aspect de lymphangite carcinomateuse.



Figure 11: TDM thoracique (fenêtre médiastinale) :processus tumoral du LSG associe à d'énormes adénopathies médiastinales.

- Aspects endoscopiques

La fibroscopie bronchique était réalisée chez la majorité de nos patients (74,28 %), elle avait mis en évidence une tumeur bourgeonnante dans 25% des cas, un épaissement de l'éperon dans 26%, une infiltration dans 15,38 %des cas et un aspect inflammatoire isolé dans 11,53%des cas.(tableau 3)

Tableau 3 : aspects endoscopie relevé dans la population étudiée.

Aspect endoscopique	Pourcentage
Bourgeon	25
Eperon épaissie	26,92
Infiltration	15,38
Inflammation	11,53
Sténose	7,69
Paralysie corde vocale	3,84
Compression extrinsèque	3,84
Normale	15,38

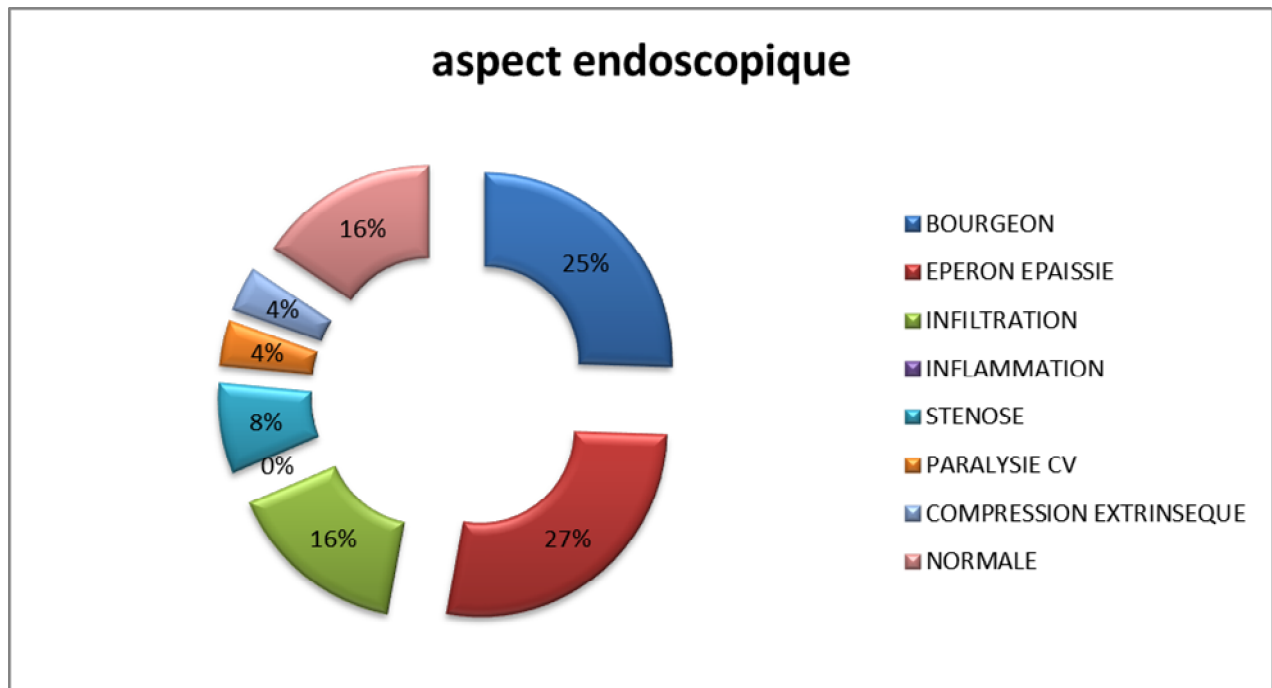


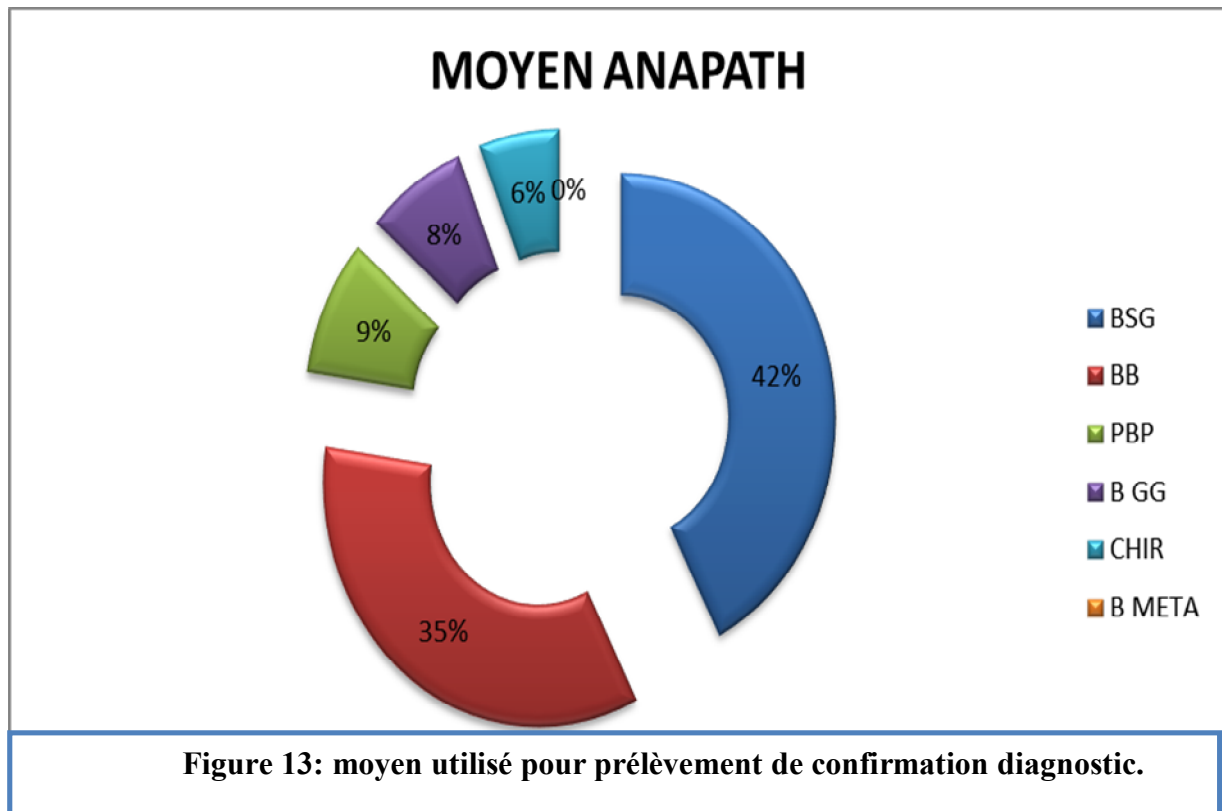
Figure 12 : aspects endoscopie relevé dans la population étudiée.

- Les moyens de confirmation diagnostique

La biopsie transpariétale scannoguidée a permis de poser le diagnostic dans 40% des cas, la biopsie bronchique sous bronchoscope dans 32,9 % des cas et par La biopsie pulmonaire transpariétale sans guidage dans 8,6% des cas.(tableau4)

Tableau 4: moyen utilisé pour prélèvement de confirmation diagnostique

Moyens de confirmation diagnostique	Pourcentage (%)
Biopsie transpariétale scannoguidée(BSG)	40
Biopsie bronchique sous bronchoscope(BSG)	32,9
Ponction biopsie pariétale sans guidage(PBP)	8,6
Biopsie ganglionnaire (B. GG)	7,1
Chirurgie	5,7
Biopsie d'une métastase(B. META)	2,9



- L'histologie

Le CBNPC est retrouvé chez 62 patients soit 88,57 % ; 58,6 % étaient des adénocarcinomes ; 20 % étaient des carcinomes épidermoïdes et 1,4 % étaient des carcinomes à grandes cellules.

Le CPC est retrouvé chez 8 patients soit 11,4 % des cas.

L'immunohistochimie réalisée chez 47,1% des cas.

- Les stades du diagnostic en fonction du type histologique :

Carcinomes non à petites cellules

Les CBNPC étaient diagnostiqués à des stades III et IV dans

91,56 % des cas ,5%des cas avait un CNPC au stade I et seulement 3,33% des CBNPC diagnostique au stade II.

L'adénocarcinome était découvert à un stade IV dans 61,5% des cas (24 cas au stade IV, contre 11 cas au stade III , un seul cas au stade II et 2 cas au stade I).

Concernant le carcinome épidermoïde, il était diagnostiqué au stade IV dans 66 % des cas, au stade IIIB dans 25 % des cas et seulement 8,3% étaient découverts au stade IIIA.

Carcinomes à petites cellules

La quasi-totalité des CPC étaient découverts à des stades disséminés et seulement 1 cas étaient diagnostiqués à un stade localisé.

- Bilan d'extension :

La recherche systématique de métastases fait partie intégrante du bilan préthérapeutique des cancers bronchiques, dans notre étude des métastases hépatiques était objectivées chez 5 cas et des métastases surrenaliennes chez 2 cas, cette recherche de métastases hépatiques ou surrenaliennes était faite par TDM abdominale parfois par l'échographie abdominale

La scintigraphie osseuse avait objectivée des métastases osseuses chez 25 cas. L'imagerie cérébrale (TDM OU IRM) a mis en évidence des métastases cérébrales chez 5 cas

Le Petscan a été réalisé pour les stades pouvant bénéficier d'un traitement locorégional. Elle a permis de retrouver de nouvelles localisations non objectivées à la TDM initiale dans 9 cas : nouvelles localisations ganglionnaires chez 7 patients, un hypermétabolisme surrénalien pathologique très suspect de localisation métastatique dans 4 cas. Des localisations osseuses secondaires dans 2 cas. Dans notre série, la TEP/TDM a permis de modifier le stade initial chez 12 patients ; 9 cas d'up-staging et 3 cas de down-staging. Le stade initial est resté inchangé chez 40% des patients qui ont bénéficié de la TEP/TDM (20 cas), conduisant à une prise en charge thérapeutique adéquate.

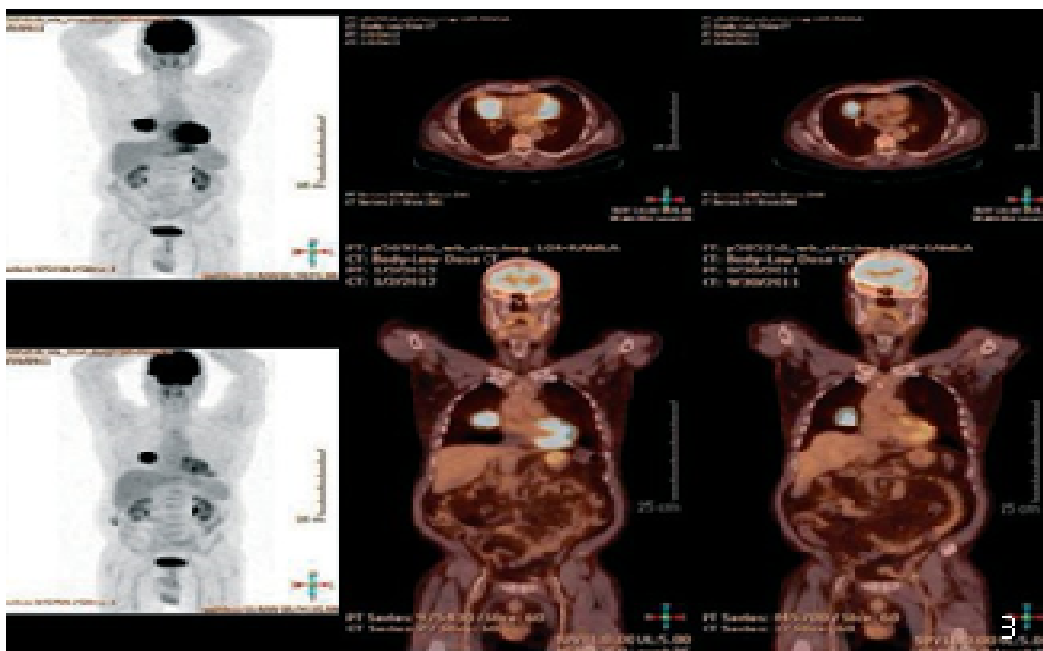
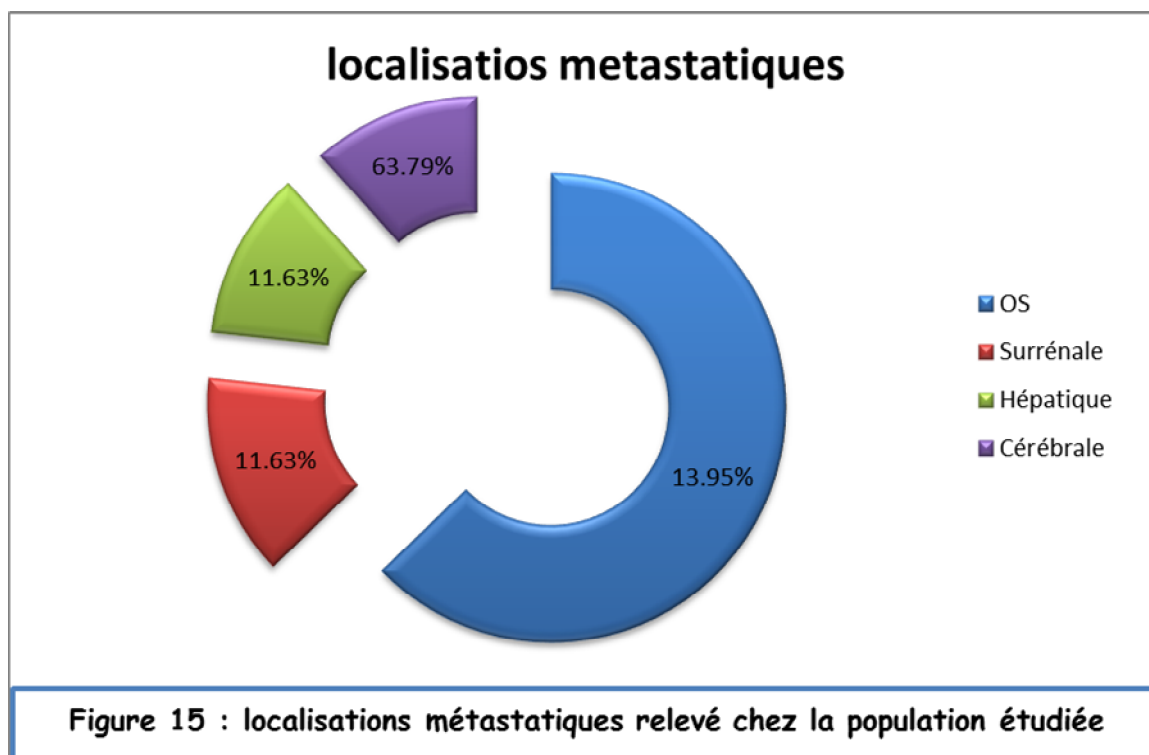


Figure 14 : PET-CAN d'un carcinome épidermoïde lobaire moyen

- METASTASES:

Les localisations métastatiques retrouvées dans notre étude étaient répartie comme le montre le tableau suivant :



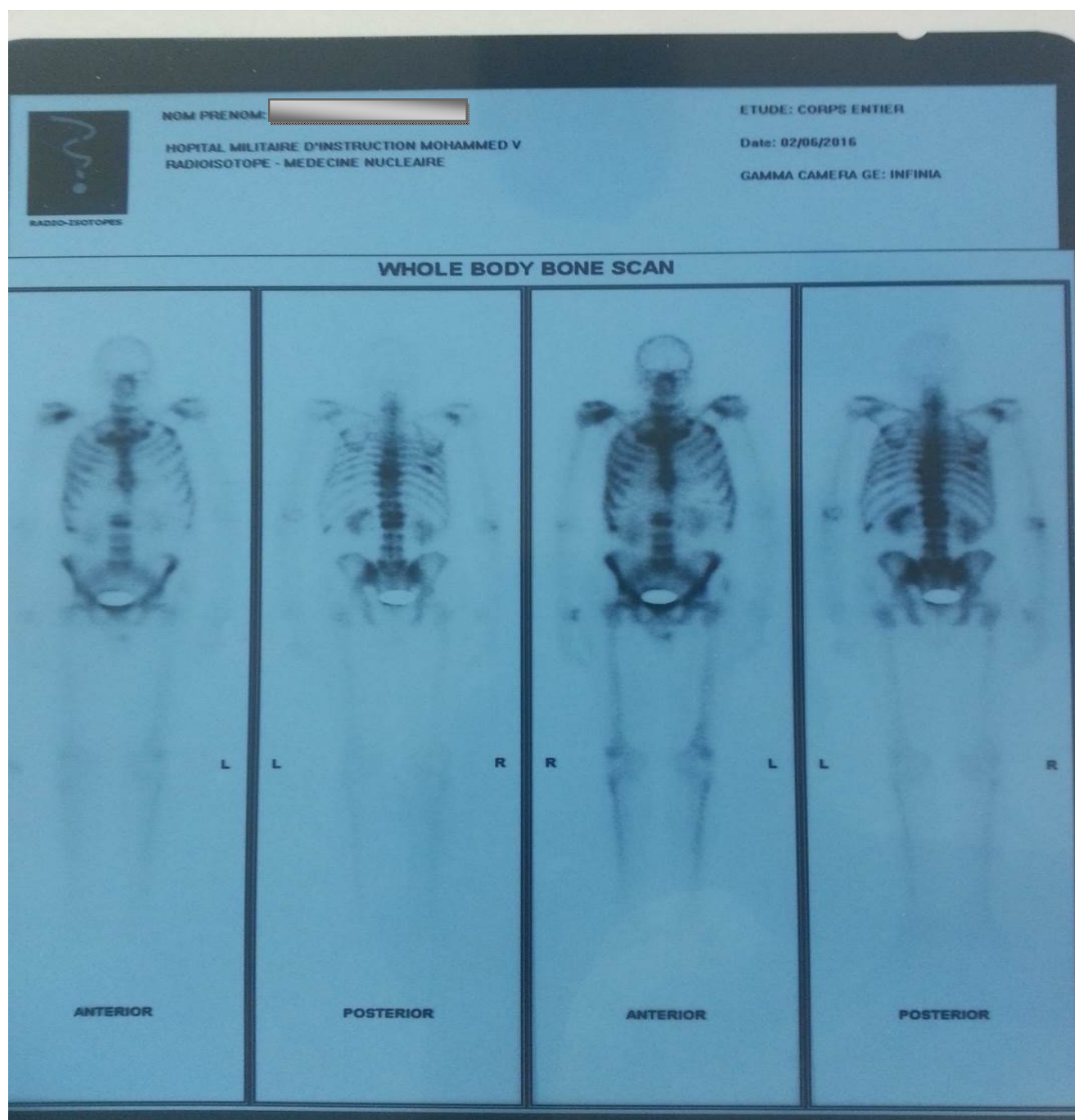


Figure16 : hyperfixations pathologiques suspectes de localisations osseuses secondaires au niveau du rachis, du gril costal et de l'épaule droite.

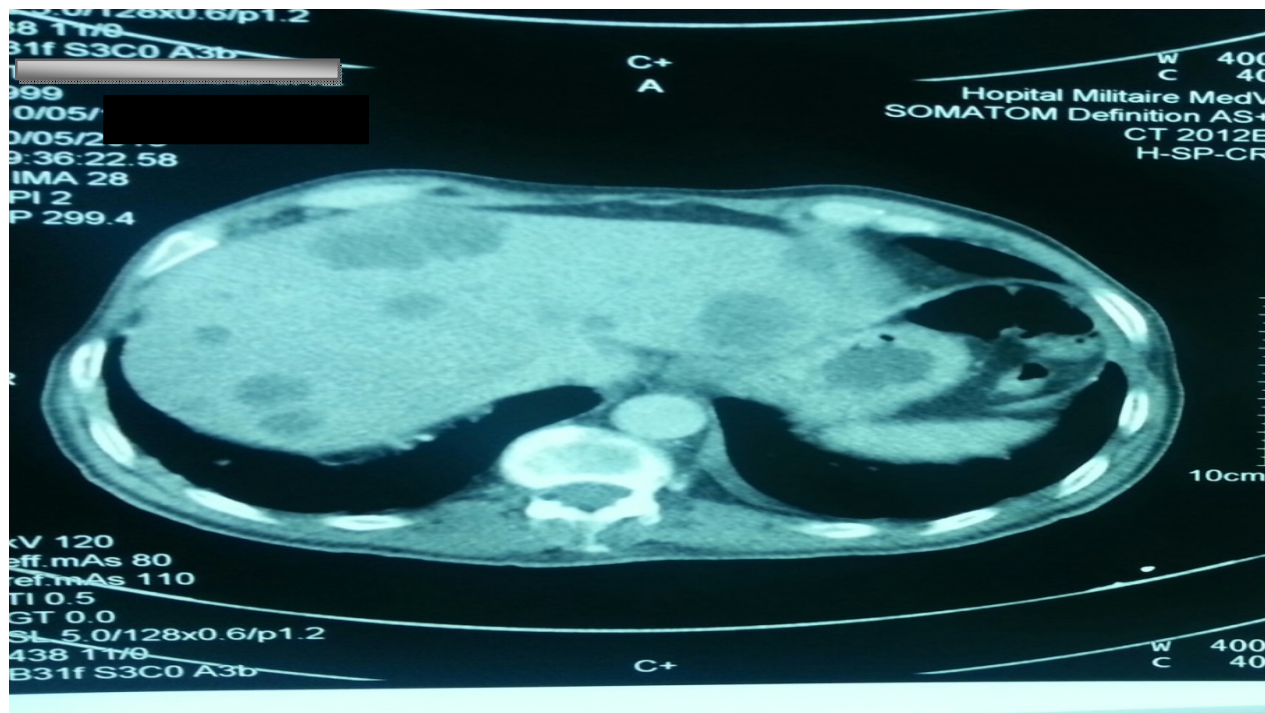


Figure 17: TDM Thoraco-abdominale : métastases hépatique.

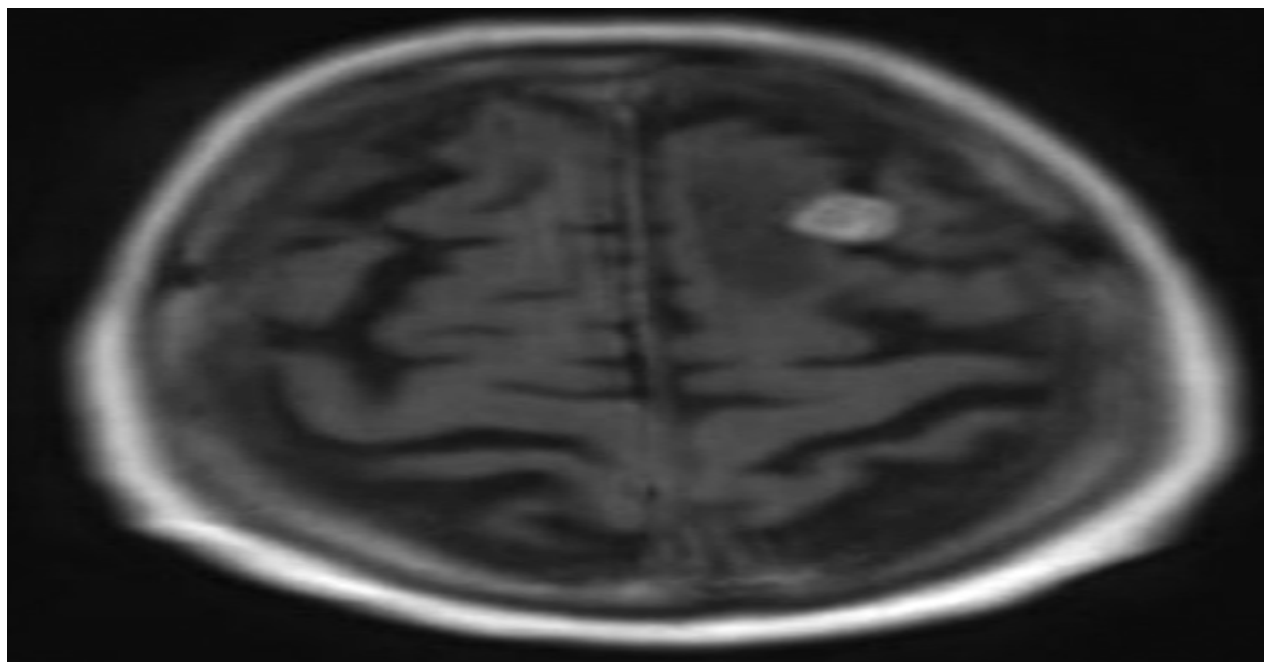


Figure 18: Imagerie par résonance magnétique cérébrale. Métastase cérébrale frontale gauche d'un adénocarcinome bronchopulmonaire primitif.

- Traitement :

Dix patients ont pu être opérés (stade I, II, IIIA) le geste chirurgical réalisé dans la quasi-totalité des cas était une lobectomie associée à un curage ganglionnaire alors que la pneumonectomie a été réalisée chez un seul cas ,

Après la chirurgie 7cas ont reçu une chimiothérapie associée, et un cas à bénéficier d'une radiothérapie pulmonaire après la chirurgie.

Vingt pour cent de nos patients ont reçu un traitement associant une radiothérapie et une chimiothérapie, alors que 46 % des cas n'ont reçu qu'une chimiothérapie exclusive.

Le traitement symptomatique de confort était prescrit chez 7,14% des cas.

-L'évolution : l'évolution à 6mois était marquée par une survie de 74% des cas (figure 19)

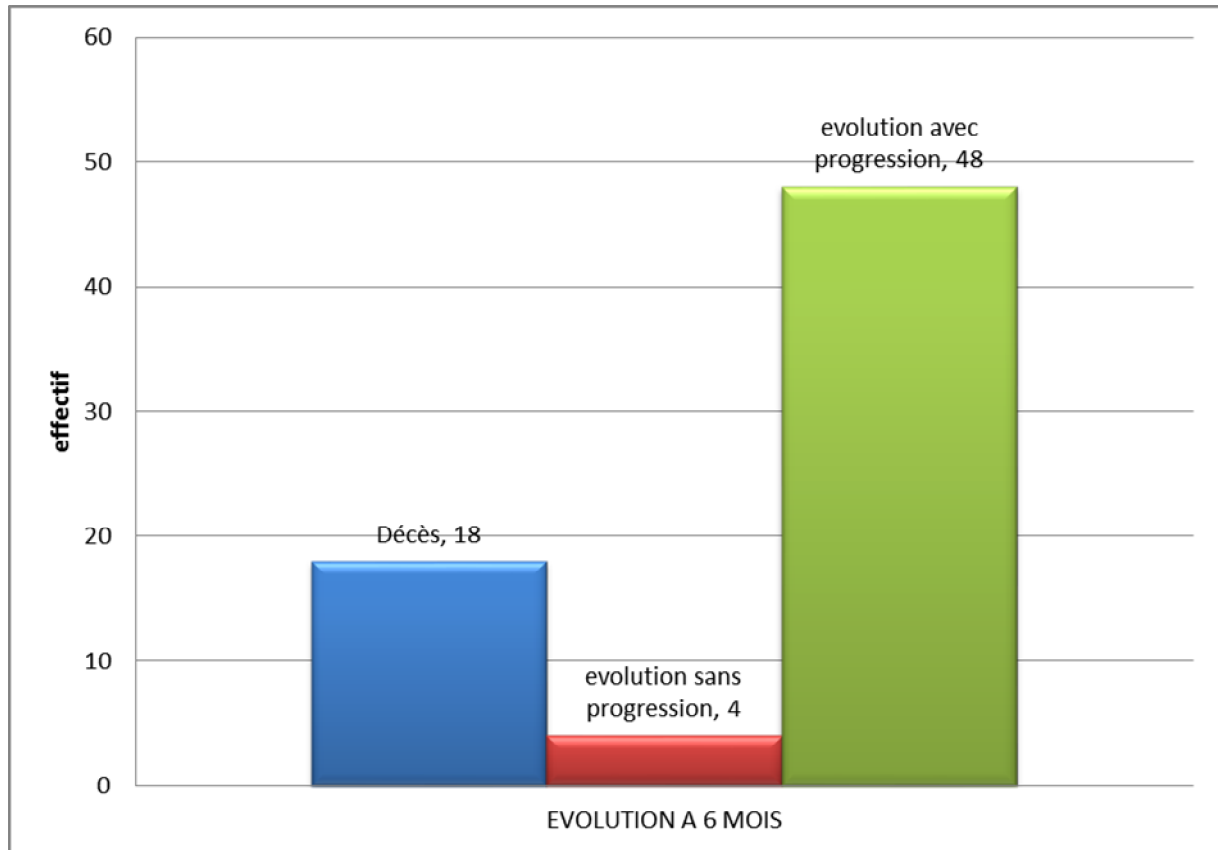


Figure 19 : l'évolution a 6mois dans la population étudiée

On a trouvé une association significatif ($p < 0.05$) entre l'évolution et le stade diagnostic. On remarque que le nombre de décès est plus important dans les stades métastatiques alors qu'il est nulle dans les stades localisés (I et II). L'évolution était marquée par la stabilisée des lésions surtout chez les cas qui avaient un stade localisé.

L'EVOLUTION EN FONCTION DU STADE

STADE	EVOLUTION		
	Evolution sans progression	Evolution avec progression	Décès
I	3	0	0
II	0	2	0
IIIA	1	3	0
IIIB	0	10	3
IV	0	26	12

Les complications et traitement symptomatique :

- L'anémie était le trouble hématologique le plus observé (9 cas) traité dans la majorité des cas par la transfusion de culots globulaires.

- L'Insuffisance rénale aigüe observée chez 4 cas, tous étaient sous cisplatine, nécessitant une bonne réhydratation et une reprise du schéma de chimiothérapie après la normalisation de la fonction rénale.

- Deux cas avaient un bilan hépatique perturbé, dont l'imagerie n'a pas objectivé de métastases hépatiques.

- La pneumopathie infectieuse observée chez 6 cas, l'origine était bactérienne dans 4 cas (traiter par antibiothérapie), fongique dans un seul cas (traité par antifongique), et tuberculeuse chez un seul cas (mis sous antibacillaire).

-La douleur était le signe le plus fréquent nécessitant un recours au traitement antalgique, soit des antalgiques de palier II ou rarement a des morphiniques, les biphosphonates utilisé chez un seul cas pour traiter des douleurs osseuses d'origine métastatique, et on a eu recours à la vertèbroplastie chez un seul cas pour traiter des douleurs osseuse dues à l'ostéolyse vertébrale.

-Le talcage utilisé chez sept patients pour traiter la pleurésie récidivante d'origine métastatique.

Les délais de prise en charge médicale

-Le délai préhospitalier (D1 s-Dpch), du premier symptôme à l'admission à l'hôpital, était de 60 jours [30 ; 90].

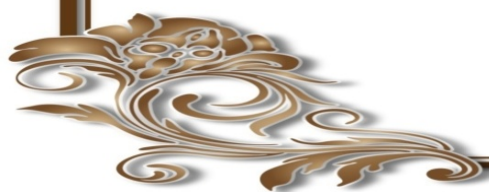
-Le délai diagnostic (Dpch-Ddg), de l'hospitalisation jusqu'à la confirmation du diagnostic, était de 25 jours [9,5 ; 36].

-Le délai thérapeutique (Ddg-Dttt), de la confirmation diagnostique à la date du début de traitement, était de 27 jours [17 ; 40].

-Le délai hospitalier (Dpch-Dttt), de l'hospitalisation au traitement, était de 46,5jours [33,50 ; 68,5].

Il n'y avait pas de corrélation significative entre ce délai et le type histologique ou le stade du cancer.

DISCUSSION



I- EPIDEMIOLOGIE

Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Au Maroc, selon les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005-2007(RCRC), il est de loin le cancer plus fréquemment observé chez les hommes [3].

1. INFLUENCE DU SEXE :

En Europe, le sex-ratio est d'une femme pour six hommes atteints, alors qu'il est de 4 femmes pour 6 hommes dans les pays anglo-saxons, où le tabagisme féminin s'est développé dès les années 1960.

À côté du tabagisme, d'autres facteurs de risque expliquent vraisemblablement les différences observées entre hommes et femmes, puisque, en France, 30 % des femmes présentant un cancer bronchique n'ont jamais fumé, contre 2,5 % chez les hommes [4]

La prédominance masculine dans notre étude serait expliquée par les habitudes toxiques observées chez les hommes et par le type de couverture médicale qui s'adresse surtout à des militaires

2. INFLUENCE DE L'Age

L'âge de survenue des cancers bronchiques est variable d'un pays à l'autre, résultant des habitudes tabagiques des populations [5] (Tableau1). L'âge médian de survenue d'un cancer broncho-pulmonaire en France est de 65,5 ans, alors qu'aux États-Unis, il est autour de 70ans[6]. Notre étude confirme ces données en trouvant un âge moyen de $58,21 \pm 7,78$ ans avec des extrêmes allant de 40 à 84 ans.

L'âge est un déterminant majeur du risque de développer un cancer de la sphère respiratoire. L'incidence des cancers bronchiques est ainsi multipliée par 90 chez l'homme et par 30 chez la femme lorsque l'on compare les âges de <44 et de >70 ans

Tableau 1 Taux annuel d'incidence des cancers bronchiques en Europe pour 100 000 habitants, selon la tranche d'âge, valeurs standardisées à la structure d'âge de la population mondiale (d'après⁵²).

< 44 ans		45-69 ans		> 70ans	
Pays	Taux	Pays	Taux	Pays	Taux
Hommes					
Grèce	4,1	Belgique	214	Pays-Bas	722
Espagne	4,0	Pays-Bas	201	Royaume-Uni	664
France	3,3	Italie	201	Belgique	645
Belgique	3,0	Luxembourg	198	Irlande	513
Luxembourg	2,7	Grèce	166	Luxembourg	513
Autriche	2,5	Royaume-Uni	161	Finlande	510
Italie	2,5	France	157	Danemark	450
Union européenne	2,5	Union européenne	164	Union européenne	447
Femmes					
Pays-Bas	1,4	Danemark	87	Royaume-Uni	182
Danemark	1,4	Royaume-Uni	70	Irlande	176
Autriche	1,3	Irlande	58	Danemark	129
Luxembourg	1,	Pays-Bas	44	Autriche	91
Royaume-Uni	1,0	Suède	34	Union européenne	76
Belgique	1,0	Autriche	31	Luxembourg	65
Grèce	1,0	Union européenne	30	Suède	63
Allemagne	0,9	Luxembourg	28	Finlande	63
Suède	0,9	Belgique	25	Italie	60
Union européenne	0,9	Allemagne	25	Allemagne	59

3. Les facteurs de risque :

3.1. Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque largement dominant responsable d'environ 90% des cancers bronchiques. Ainsi, le risque relatif de développer un cancer bronchique chez le fumeur est de 23,9 par rapport à un non-fumeur.

Le risque lié au tabagisme dépend de la quantité de tabac et la durée du tabagisme qui sont les éléments principaux, et la notion de « paquets-année »

tient compte de ces deux paramètres, même si la durée a un impact beaucoup plus important que la quantité fumée par jour.

Dans notre étude la totalité des patients étaient des fumeurs, ce qui suggère une forte relation de causalité entre tabagisme et le développement des cancer broncho-pulmonaire

Le tabagisme passif a été reconnu comme cancérigène certain pour le poumon en 2004 par l'International Agency for Research on Cancer (IARC). Il augmente le risque de 35%

La mortalité par cancer bronchopulmonaire est la conséquence directe du tabagisme des 20 à 30 années précédentes, et c'est pour cela qu'il est capital de lutter contre le tabagisme .en France La mortalité par cancer bronchopulmonaire chez l'homme de 35 à 44 ans a diminué de moitié, Cette évolution est liée à la consommation tabagique qui s'est stabilisée puis a baissé chez l'homme [6].

Après l'arrêt du tabac, le risque relatif diminue exponentiellement pendant la première année pour revenir pratiquement à celui du non-fumeur en 13 à 15 ans.

3.2. CANNABISME[7] :

Il est vraisemblable que l'usage régulier du cannabis constitue un facteur de risque. La fumée de cannabis contient quatre fois plus de goudrons que celle du tabac (environ 50 mg de goudrons dans un joint, 12 mg dans une cigarette) et renferme davantage de cancérigènes. De plus, le principe actif du cannabis – le tétrahydrocannabinol – dilate les bronches, ce qui facilite la pénétration de la fumée et de ses toxiques. L'exposition à la fumée de cannabis de la muqueuse

bronchique induit la formation de lésions histologiques identiques à celles provoquées par la fumée de tabac.

3.3. Les expositions professionnelles [8,9]

Il est généralement admis que 5 à 10 % des cancers bronchopulmonaires sont d'origine professionnelle dans les pays développés. Ce rôle est parfois sous-estimé en raison du facteur confondant que représente le tabagisme qui agit d'ailleurs parfois comme un facteur multiplicatif du risque relatif lié à ces expositions professionnelles.

Les facteurs de risque professionnels reconnus sont l'amiante, le chrome (acide chromique et bicarbonate de zinc)le nickel, le fer (sidérose)le bis-chloromethyl-ether et les radiation ionisantes (radon de mines de fer et d'uranium).Pour d'autres expositions, le risque est moins clair. Plusieurs études semblent montrer un risque accru de cancer bronchique en cas d'exposition aux vapeurs d'essence diesel. L'exposition à la silice constitue un risque moins clair.

3.4. Les radiations

- L'irradiation externe

Chez les survivants des bombes atomiques, le risque de cancer bronchique a été légèrement augmenté. De même il est connu que l'irradiation en mantelet réalisée dans les maladies de Hodgkin a été suivie d'un nombre non négligeable de cancers bronchiques.

- L'irradiation des matériaux radioactifs

Chez les mineurs l'uranium augmente considérablement le risque de cancers bronchiques surtout le type histologique à petites cellules.

3.5. Pathologies respiratoires[10,11,12]

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

Fibrose et affections interstitielles diffuses

L'incidence du cancer bronchique parmi les sujets atteints d'une fibrose interstitielle diffuse est multipliée par 8,25. On estime que la majorité de ces cancers correspondent à des « cancers bronchiques sur cicatrice ». Plus spécifiquement, la fibrose asbestosique semble être un facteur de risque du cancer bronchique, indépendamment du rôle de l'exposition professionnelle elle-même.

Autres affections respiratoires bénignes

L'existence d'une bronchite chronique obstructive est un facteur de risque du cancer bronchique. De nombreux travaux apportent des arguments en faveur d'une intrication de ces deux pathologies qui va au-delà d'une simple addition de facteurs de risques. Il existe, sur le plan épidémiologique, des données qui démontrent la sur incidence des cancers bronchiques chez les patients BPCO. Les liens entre ces deux pathologies sont encore mal expliqués, mais il existe de nombreux arguments sous-tendant une physiopathologie commune.

Rôle de l'infection

Un antécédent de tuberculose est associé au cancer bronchique avec un OR de 1,5. Plusieurs études ont essayé de clarifier ce lien entre tuberculose et développement ultérieur de cancer bronchique parmi lequel l'étude de Zheng qui rapporte que des patients infectés par la tuberculose ont un risque accru de

développer un cancer bronchique, celui-ci survenant plus fréquemment du côté atteint par la tuberculose. Dans notre étude 11,42% des cas avaient un ATCD de tuberculose pulmonaire.

D'autres facteurs sont incriminés dans le cancer bronchique, tel que la pollution atmosphérique, les habitudes alimentaires, les facteurs viraux et la sensibilité génétique. Cependant, il existe moins de preuves que ces facteurs influencent le risque de cancer du poumon [13].

II- DEPISTAGE [14,15,16,17]

Le dépistage est important en oncologie thoracique car le cancer du poumon est une maladie fréquente et grave (1^{ère} cause de mortalité par cancer). Il existe une cause précise, le tabac, qui permet de définir une population cible. De plus, il existe un délai entre l'apparition de l'anomalie radiologique et l'apparition des premiers symptômes. L'évolution de la maladie est dépendante du stade du cancer au dépistage.

1. Histoire du dépistage

Le dépistage a débuté dans les années 1970 avec la radiographie thoracique et la cytologie des expectorations. Dans les années 1980-1990 des études randomisées ont montré que le dépistage basé sur la radiographie thoracique et la cytologie des expectorations ne permet pas de réduire la mortalité du cancer du poumon. Dans les années 2000, des études ouvertes ont montré que le dépistage du cancer du poumon à l'aide du scanner permet de détecter des stades plus précoces et donc plus curables. Ces dernières années des études randomisées ont pour but de déterminer si le dépistage par scanner permet de diminuer la mortalité par cancer du poumon.

2. Étude NLST

L'étude NLST (National Lung Cancer Screening Trial) s'intéresse au dépistage du cancer du poumon par scanner low dose. Les patients randomisés étaient des patients de 55 à 74 ans, fumeurs actifs ou anciens fumeurs de plus de 30 paquets années, 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 (évoqueurs de cancer pulmonaire), dont 96 % de faux positifs. Parmi les vrais positifs, il s'agissait principalement des stades précoces (62,5 % de stades I-II à T0, 74,5 % à T2). La VPN du dépistage par scanner low dose était de 99,9 % alors que la VPP était mauvaise (autour de 4 %). La mortalité globale était réduite de 6,7 % dans le groupe dépistage par scanner low dose par rapport au groupe radiographie thoracique et la mortalité spécifique par cancer du poumon réduite de 20 %.

Extrapolation des données du NLST : Il faut réaliser 550 scanners de dépistage pour éviter un décès. Sur les 66 000 faux positifs, il y a 190 surdiagnostics et 24 décès liés à l'irradiation. Aux États-Unis, 10,5 millions de personnes seraient éligibles au dépistage et 18 000 décès par cancer bronchopulmonaire pourraient être évités chaque année

3. Autres études randomisées

L'étude NELSON a inclus 15 822 sujets. Les résultats sont attendus en 2015 – 2016. Les autres études ont un plus faible effectif. Les études DLCST, DANTE et MILD n'ont pas montré de diminution de la mortalité en cas de

dépistage par scanner mais ses études avaient des effectifs plus faibles et une population plus hétérogène.

4. Recommandations américaines

Elles sont basées sur l'étude NLST. La population ciblée par le dépistage 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.

5. Questions non résolues

Un certain nombre de questions restent non résolues :

- Fausse réassurance induite par un test négatif avec la poursuite du tabagisme
- Le coût du dépistage par scanner : certains pensent que l'argent investi dans le dépistage devrait plutôt être investi pour la prévention. C'est sans compter qu'il faut plus de 10 ans pour que le risque de cancer diminue
- Explorations inutiles chez les faux positifs (biopsie voir chirurgie). Cependant dans l'étude NLST, il y avait 6779 faux positifs, dont seulement 2,2% ont eu une fibroscopie bronchique, 0,2 % d'une médiastinoscopie, 0,6 % d'une thoracoscopie et 0,6 % d'une thoracotomie.

6. Conclusion

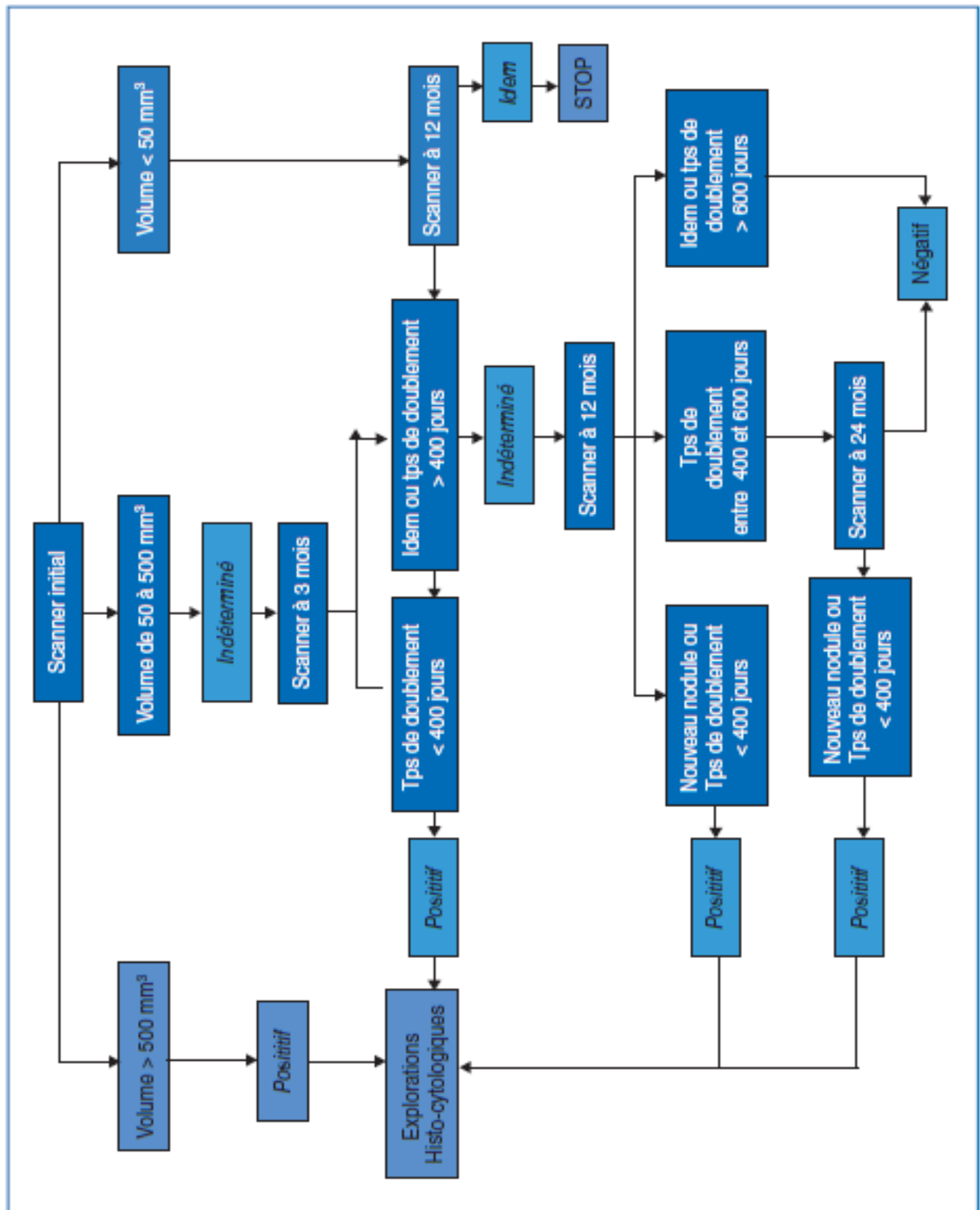
Le NLST est pour l'instant le seul essai de grande ampleur, dont les résultats sont disponibles. C'est également le seul, qui a démontré, 9 ans après la première inclusion, une diminution significative de la mortalité spécifique et de

la mortalité globale. Les résultats de trois autres études ont été publiés, mais il s'agit d'essais à faibles effectifs. Aux États-Unis et au Canada ces données ont suffi à l'élaboration de recommandations émises par la plupart des sociétés.

Compte tenu des données actuelles de la littérature, Il paraît possible d'effectuer un dépistage opportuniste :

- chez les personnes asymptomatiques et ayant les mêmes critères que ceux du NLST ;
- ayant été informées des données de la littérature et du risque élevé de faux positifs ;
- anciens fumeurs ou fumeurs engagés dans une démarche active de sevrage tabagique. Avec une procédure précise de gestion des cas positifs par une équipe multidisciplinaire entraînée selon des règles strictes (Fig. 1).

On propose la stratégies du dépistage proposée par Van Klaveren et al.



Le temps de doublement volumique(TDD) correspond au temps au bout duquel le volume d'un nodule a doublé. Il est estimé à partir de l'évolution du diamètre du nodule, par l'analyse rétrospective de données radiologiques standard. Le TDD peut être calculé par la formule suivante : $(t \cdot \ln 2) / \ln(V_f/V_i)$ où V_i : est le volume initial du nodule, V_f son volume final, t : la durée de l'intervalle d'observation et $\ln$ est le logarithme népérien. Des logiciels actuellement disponibles permettent de calculer le volume initial d'un nodule, son volume sur le scanner de contrôle. Ils intègrent le temps écoulé entre les deux scanners et affichent la valeur du TDD. Si cette valeur est de moins de 500 jrs, on doit considérer le nodule comme malin.

III- ANATOMIE PATHOLOGIE

1. Classification des cancers bronchiques

La grande majorité des tumeurs primitives pulmonaires dont des carcinomes, l'organisation mondiale de la santé distingue

- D'une part, les carcinomes à petites cellules
- D'autre part, les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules, représentant 80% des cancers pulmonaires et consistent en un ensemble hétérogène renfermant au moins trois sous-groupes : les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules. De grands progrès en immunohistochimie et en biologie moléculaire ont été réalisés dans le domaine des CBNPC, ce qui a débouché sur une nouvelle classification et des thérapies ciblées

1.1. Classification des CPNPC : (voir annexe)

Les cancers du poumon étaient classés autrefois uniquement selon l'aspect microscopique. Les progrès réalisés en immunohistochimie et en génétique ainsi que l'arrivée des profils moléculaires ont permis d'établir des sous types histologiques, puis une classification moléculaire, en particulier pour les adénocarcinomes. Ainsi, en 2009, IASLC/ATS/ERS ont adopté une nouvelle classification qui a préfiguré celle de l'OMS , actualisée et publiée en mars 2015 et dont l'intérêt est d'une part, de définir des catégories auxquelles se rattachent des critères cliniques, radiologiques, moléculaires et histologiques définissant ainsi des critères pronostiques prédictifs de réponse aux différentes thérapies, et d'autre part, de concerner aussi bien la cytologie, les petites biopsies et les pièces opératoires

1.2. Classification des CPC

La classification de l'OMS 2004 ne distingue plus que deux types

- Carcinomes à petites cellules
- Carcinomes à petites cellules compoites

2. Diagnostic anatomo-pathologique :

2.1. Matériel d'étude :

- La cytologie : elle peut être obtenue par brossage, lavage ou ponction aspiration. Elle est réalisée sur la tumeur, les adénopathies ou sur un site métastatique
- La biopsie bronchique par bronchoscopie est indiquée pour les tumeurs centrales

- La biopsie transpariétale à l'aiguille sous TDM, la biopsie sous thoracoscopie en cas d'épanchement exsudatif ou la biopsie ganglionnaire sous médiastinoscopie

- La pièce opératoire

- Les nouvelles techniques : echoendoscopie bronchique, echoendoscopie trans-oesophagienne et la navigation électromagnétique

- L'examen extemporané lorsque le bilan préopératoire n'a pas pu apporter la preuve de sa nature exacte

Dans notre étude la fibroscopie avait permis le diagnostic chez 32,9 % des cas et était rentable surtout dans les tumeurs proximales et surtout quand une anomalie microscopique était visible. Les tumeurs distales et périphériques étaient surtout diagnostiquées par les biopsies scannoguidée (40% des cas)

2.2. Aspects anatomo-pathologiques

a) Le carcinome épidermoïde (30%)

Classiquement centrale. Il naît dans une bronche proximale. La tumeur est grisâtre et réalise un bourgeon endobronchique. Microscopiquement, elle est caractérisée par la présence de ponts d'union intercellulaire et/ ou d'une kératinisation. La tumeur peut être bien, moyennement ou peu différenciée. Plusieurs sous types histologiques existent

b) L'adénocarcinome (40à 50%) :

Souvent périphérique. Il naît dans les petites bronches et les Bronchioles, avec une prédilection pour les cicatrices fibreuses. Microscopiquement, le degré de différenciation est variable. Dans sa forme différenciée, l'adénocarcinome est

caractérisé par la présence de tubes et/ou de mucine. Les différents types d'après la classification IALSC 2011 sont : l'adénocarcinome in situ ; l'adénocarcinome avec invasion minime et les adénocarcinomes invasifs (l'épidermoïde, acineux, papillaire, solide et micropapillaire et les variantes invasives)

c) Le carcinome à grandes cellules (9%) :

Diagnostic d'exclusion, évoqué devant une prolifération à grande cellules sous forme de massifs sans kératine, ponts d'union ni glandes ou mucines.

d) Le carcinome à petites cellules (20%)

Le CPC est une tumeur maligne épithéliale neuroendocrine de haut grade de malignité.

Mode de présentation : Il se distingue des cancers « non à petites cellules » par sa présentation clinique, son agressivité (la moitié des patients présentant des métastases ganglionnaires ou extrathoraciques au moment du diagnostic initial) et sa sensibilité à la chimiothérapie.

Ce sont des tumeurs le plus souvent proximales et environ 70 % des cas se présentent comme une masse périhilaire liée à l'envahissement ganglionnaire. L'extension ganglionnaire médiastinale est précoce. La tumeur infiltre l'arbre bronchique, le plus souvent sans bourgeon endoluminal. Elle est molle, friable, souvent nécrosée. Ces caractères expliquent la difficulté de la prise biopsique et l'écrasement cellulaire fréquent. Exceptionnellement (5 % des cas), il s'agit d'un nodule isolé périphérique diagnostiqué le plus souvent après exérèse chirurgicale [36].

Microscopiquement Le CPC est fait de cellules de petite taille, n'excédant pas en général la taille de trois petits lymphocytes. La tumeur a, au faible grossissement, un aspect très basophile lié à la faible quantité de cytoplasme et à l'intrication des noyaux très proches les uns des autres. Ces noyaux possèdent une chromatine fine, ponctuée, « poivre et sel ». Le nucléole est souvent petit ou non visible. L'index mitotique est élevé. L'architecture de la tumeur est souvent caractéristique : infiltrat en nappe du chorion, sans stroma inflammatoire, associé fréquemment à une infiltration pagétoïde de l'épithélium de surface, formant parfois de petits nids intraépithéliaux de cellules tumorales.

2.3. Apport de l'immunohistochimie :

Avant, cette technique était surtout utilisée pour différencier les CPC et les CBNPC. Par la suite, la distinction de sous types-histologiques, carcinome épidermoïde vs adénocarcinome est devenue utile.

Cette technique est nécessaire dans les formes peu différenciées et doit tenir compte de la nécessité de préserver autant que possible le matériel tumoral pour les analyses moléculaires. L'IHC est également utile en cas de diagnostic d'adénocarcinome moyennement différencié en permettant d'affirmer leur nature primitive.

Le panel recommandé est représenté par

- P63 ou Ck5/6, ou p40 pour les carcinomes épidermoïdes
- TTF1 ou Napsine pour les adénocarcinomes

3. Biologie moléculaire :

Pout tout CBNPC de type non épidermoïde et localement avancé ou métastatique, du matériel tumoral doit faire l'objet d'une analyse moléculaire à la recherche d'une mutation EGFR ou encore des autres biomarqueurs émergents (EML4-ALK, KRAS, BRAF, etc)

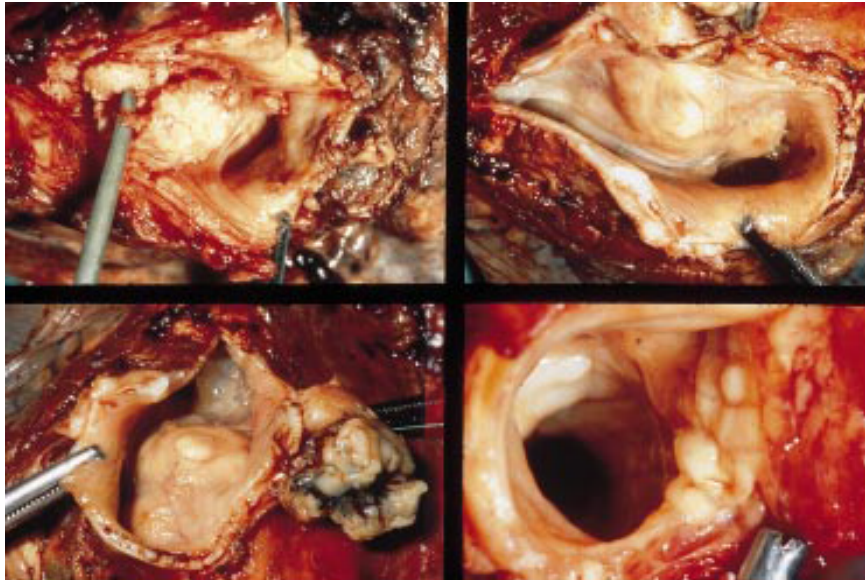


Figure 20 :Formes obstructives de bourgeons tumoraux endobronchiques (collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).



Figure21 : Forme massive, infiltrante et excavée de carcinome Bronchopulmonaire (collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).

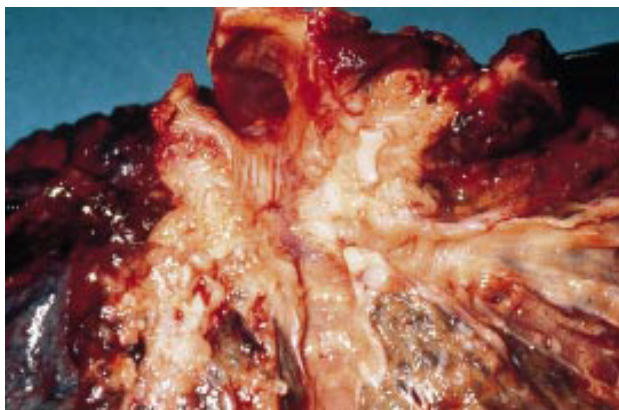


Figure 22 :Carcinome à petites cellules. Sténose et infiltration de la bronche (collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).

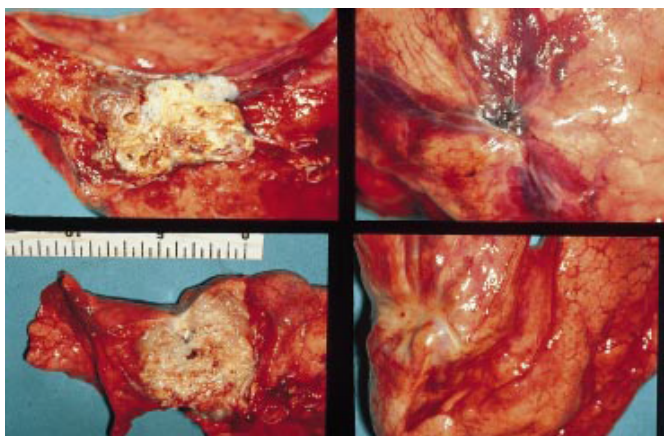


Figure23 :Carcinome périphérique. Ombilication de la plèvre viscérale (collection service d'anatomie pathologique B, CHRU de Nantes).

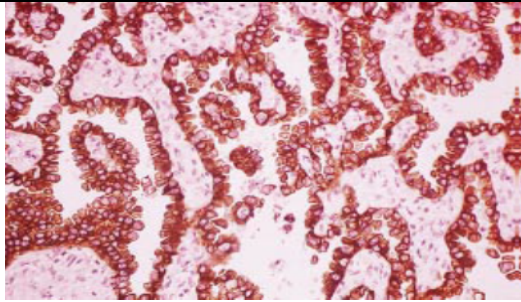


Figure 24 : Immunohistochimie : expression de la cytokératine 7 (CK7) par les cellules tumorales dans un carcinome bronchioloalvéolaire, marquage cytoplasmique (CK7 immunoperoxydase $\times 40$).

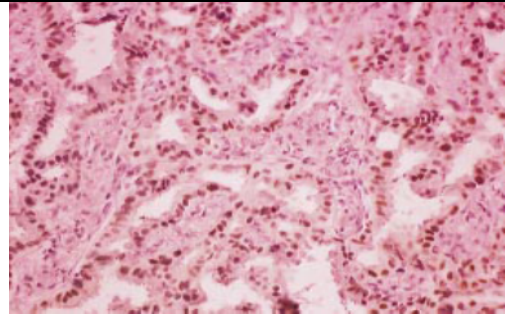


Figure 25 : Immunohistochimie : expression de « thyroid transcription factor » TTF-1 par les cellules tumorales dans un adénocarcinome, marquage nucléaire (TTF-1 immunoperoxydase $\times 25$).

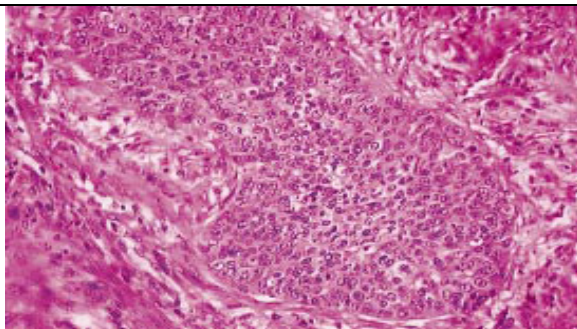


Figure 26 : Carcinome épidermoïde peu différencié.

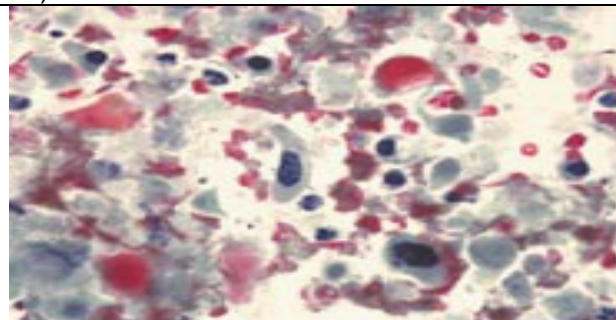


Figure 27 : Carcinome épidermoïde bien différencié et kératinisant.

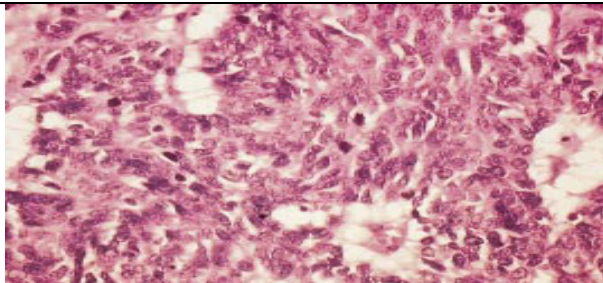


Figure 28 : Carcinome à petites cellules.

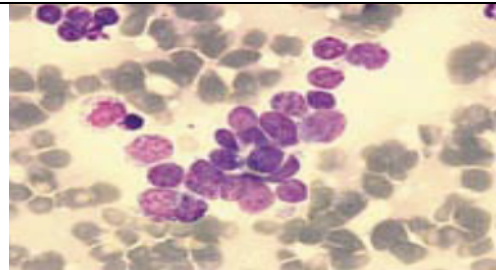


Figure 29 : Carcinome à petites cellules. (cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, May-Grünwald-Giemsa $\times 1\,200$).

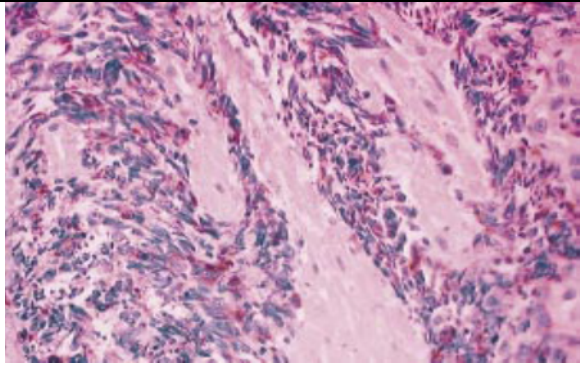


Figure 30 : Carcinome à petites cellules. Immunomarquage par la chromogranine A

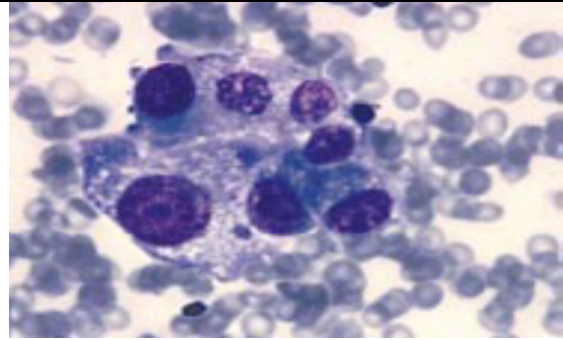


Figure31 : Adénocarcinome commun. Groupement acinoïde de cellules de grande taille, à cytoplasme abondant, microvacuolisé, aux noyaux excentrés à un pôle de la cellule.

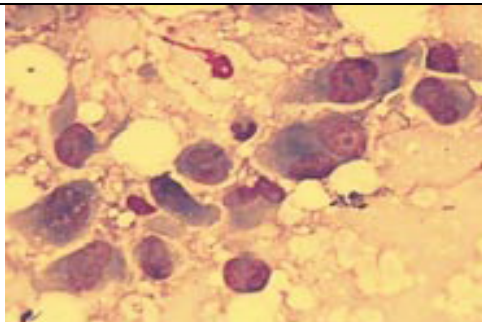


Figure 32 : Carcinome à grandes cellules. Cellules peu cohésives, de grande taille, noyau volumineux, nucléolé, cytoplasme de forme variée (May-Grünwald-Giemsa $\times 1\,150$).

IV- DIAGNOSTIC

1. circonstances de découverte :

Les circonstances qui amènent à suspecter un cancer broncho pulmonaire sont très variées et, au-delà des découvertes fortuites, on peut simplement dire que tout symptôme inhabituel, même banal, et persistant (plus de 15 jours) chez un fumeur ou un ex-fumeur , doit faire suspecter le diagnostic et mener les explorations adaptées .

1.1. découvertes fortuites:

La découverte d'un cancer bronchique à la suite d'un dépistage individuel (radiographie thoracique chez un fumeur à l'initiative du médecin traitant par exemple) ou la découverte fortuite, sur des examens réalisés dans le cadre d'une autre pathologie, est une circonstance de découverte de cancers broncho-pulmonaires asymptomatiques.

1.2. Signes respiratoire :

- *La toux*

La toux est le signe le plus fréquent des symptômes inauguraux. Elle n'amène cependant que rarement le patient à consulter car il la considère comme banale et due au tabagisme. Cette toux est liée à la stimulation des récepteurs endobronchiques par des phénomènes mécaniques (compression par la tumeur) ou des phénomènes inflammatoires. Ces récepteurs sont moins fréquents en périphérie au niveau des bronchioles qu'au niveau des grosses bronches.

- *L'expectoration.*

L'apparition d'une expectoration purulente avec ou sans fièvre peut être due à une infection en amont d'une sténose ou à une nécrose tumorale. Celle-ci est surtout le fait des carcinomes épidermoïdes. Classiquement le carcinome bronchiolo-alvéolaire serait responsable d'une sécrétion muqueuse abondante. Ce phénomène est en fait rare et tardif.

- *La dyspnée.*

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

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

- *L'hémoptysie.*

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

1.3. Signes en rapport avec l'extension locorégionale

- ***Le syndrome cave supérieur*** associant des céphalées, une cyanose de la face, un oedème en pèlerine, une turgescence des jugulaires, une circulation collatérale thoracique antérieure est relativement fréquent et en rapport avec l'engainement ou la compression de la veine cave supérieure par la tumeur ou par une adénopathie latéro-trachéale droite. Dans notre étude 2 cas avaient présenté le syndrome cave durant l'évolution de leur maladie.

- ***Une compression oesophagienne*** par la tumeur ou par une adénopathie sera à l'origine d'une **dysphagie**.

- ***Les épanchements pleuraux*** sont généralement secondaires à l'envahissement de la plèvre viscérale et donc néoplasiques, mais parfois ils sont simplement liés à une atélectasie.

- ***Une tamponnade, une arythmie récente*** signent l'envahissement péricardique par la tumeur ou ses extensions lymphatiques.

- ***Un hoquet ou une paralysie phrénique*** sont en rapport avec une compression du nerf phrénique.

- **Des douleurs pariétales thoraciques** lorsqu'elles sont fixées, insomniantes, évoqueront l'envahissement de la paroi par la tumeur.
- **Une dysphonie** témoigne généralement d'une compression du nerf récurrent gauche sous la crosse de l'aorte, par une adénopathie ou par la tumeur.
- **Une adénopathie sus-claviculaire** généralement de consistance dure, mobile ou fixée au plan profond peut révéler un cancer bronchique.
- **Le syndrome de Pancoast-Tobias** reconnaît le plus souvent une étiologie cancéreuse et associe des douleurs scapulaires puis des douleurs de type radiculaire C8 - D1 irradiant jusqu'au 5e doigt, un syndrome de Claude Bernard Horner homolatéral (par lésions des fibres sympathiques médullaires au niveau de C8 et D1) avec myosis, enophtalmie, un blépharospasme et une anhydrose palpébrale. Ces signes sont liés au développement d'un cancer de l'apex envahissant le plexus brachial, le ganglion stellaire sympathique et détruisant les 2 premiers arcs costaux.

1.4. Signes en rapport avec l'extension métastatique

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

1.5. Les signes généraux

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

1.6. Les syndromes paranéoplasiques

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

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

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

Syndrome de Cushing, syndrome de Lambert-Eaton. Les thrombophlébites paranéoplasiques sont fréquentes.

2. Imagerie thoracique :

2.1. radiographie standards

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

La traduction radiologique du CBP peut être multiple. Certains aspects peuvent orienter vers un diagnostic spécifique : un nodule périphérique évoque un adénocarcinome, une masse proximale périhilaire un carcinome épidermoïde et une opacité alvéolaire une composante bronchioloalvéolaire. Des opacités multiples à limite externe nette réalisant un aspect en « lâcher de ballon » peuvent correspondre à une dissémination métastatique d'un CBP, mais doivent également faire évoquer une évolution pulmonaire d'un cancer extrathoracique. Une image hydroaérique peut être en rapport soit avec une tumeur excavée, soit avec un abcès en aval de la tumeur. Des opacités médiastinales polycycliques évoquent des adénopathies et un syndrome interstitiel évoque une lymphangite carcinomateuse. L'ascension d'une coupole diaphragmatique témoigne de la compression du nerf phrénique. Un épanchement pleural peut être réactionnel ou néoplasique. Dans le cadre du syndrome de Pancoast-Tobias le développement d'un cancer de l'apex envahissant le plexus brachial et le ganglion stellaire sympathique , détruisant les 2 premiers arcs costaux se traduit volontiers par une coiffe apicale accompagnée de la lyse des premiers arcs costaux.

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

Une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic de CBP. La présence ou la persistance de symptômes respiratoires, en particulier chez un patient tabagique, impose la réalisation d'examens complémentaires (tomodensitométrie [TDM] thoracique, endoscopie bronchique). L'existence de radiographies antérieures peut aider à préciser la date d'apparition et l'évolutivité des lésions.

2.2. tomodensimétrie

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

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

En fenêtres médiastinales, elle permet tout particulièrement de préciser les rapports de la tumeur avec la veine cave supérieure, les cavités cardiaques, les artères pulmonaires, l'aorte, l'œsophage et la paroi thoracique. Des coupes abdominales hautes sont généralement réalisées dans le même temps afin d'anticiper le bilan d'extension, et d'explorer le parenchyme hépatique et les surrénales. Une TDM thoracique normale n'élimine pas formellement le diagnostic de CBP. En cas de persistance de signes cliniques (toux, hémoptysie), les investigations doivent être complétées par une bronchoscopie souple.

2.3. IRM THORACIQUE

La TDM thoracique reste l'examen recommandé dans la majorité des cas, à l'exception des tumeurs de l'apex (Pancoast -Tobias) où l'IRM thoracique permet l'analyse des rapports aux structures vasculaires, neurologique et osseuse. L'IRM thoracique reste la plus performante pour l'analyse de l'envahissement vertébral, des trous de conjugaison, et éventuellement des envahissements du plexus brachial. Actuellement, les scanners thoraciques nouvelles générations avec reconstruction sont beaucoup plus précis que l'IRM.

2.4. TEP ou TEP-TDM [18,19]

La tomographie à émission de positons (TEP), utilisant le fluorodeoxyglucose marqué au fluorine 18(18FDG), et la TEP couplée au scanner (TEP-TDM) sont de plus en plus utilisées en routine pour le diagnostic et le bilan d'extension des cancers bronchopulmonaire.

La TEP détecte les zones d'activité métabolique augmentée en rapport avec la lésion tumorale avec une captation du fluorodeoxyglucose(FDG) proportionnelle à l'agressivité tumorale et à la vitesse de croissance. L'insuffisance des informations anatomiques de la TEP liée à sa faible résolution spatiale peut être compensée par la fusion des données fonctionnelles de la TEP et des données morphologiques de la TDM.

Malgré une excellente valeur prédictive négative, la valeur prédictive positive de la TEP est faible il en est de même pour le TEP-TDM. Cela s'explique par les faux positifs liés à des phénomènes inflammatoires ou à des maladies granulomateuses. Les faux négatifs doivent également être connus, concernant en particulier certains types tumoraux à faible métabolisme tels que les carcinomes bronchiolo-alvéolaires ou les carcinoïdes.

3. Diagnostic histologique des cancers pulmonaires

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

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

3.1. La fibroscopie bronchique

3.1.1. Bronchoscopie souple :

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

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

Il est recommandé de réaliser trois à cinq biopsies accompagnées d'un brossage, d'un lavage et d'une aspiration pour obtenir une rentabilité estimée à 80 % [20]. Des biopsies d'éperons, notamment sus-jacents, peuvent être réalisées pour préciser l'extension tumorale et guider le choix thérapeutique.

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

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

3.1.2. Endoscopie en autofluorescence :

L'utilisation de l'endoscopie en autofluorescence permet de localiser assez facilement des lésions précancéreuses de l'arbre bronchique proximal qui restaient totalement ignorées il y a encore une dizaine d'années. Le Principe de cette technique tire parti des propriétés d'autofluorescence de la muqueuse bronchique. L'autofluorescence peut être observée à l'œil nu en équipant l'endoscope d'une simple pièce oculaire qui filtre la lumière bleue, ou à l'aide d'une vidéo-caméra adaptée au traitement des signaux de faible intensité. Les cancers invasifs, mais également les lésions plus superficielles, de type carcinome *in situ*, ainsi que les lésions précancéreuses dysplasiques peuvent être facilement repérées en autofluorescence, alors qu'elles ne produisent que des anomalies très discrètes en endoscopie conventionnelle.

L'examen en autofluorescence présente de **nombreux faux positifs** qu'il est important de connaître :

- Toutes les *lésions hypervascularisées* (granulome, angiome..)
- Les *anomalies acquises de la membrane basale épithéliale* sont responsables d'un défaut de fluorescence souvent complet. (zones antérieurement biopsiées, zones traitées par cryothérapie ou thermocoagulation, des zones de suture bronchique),

- *Les traumatismes de la muqueuse* (traumatisme d'aspiration) et toute cause de saignement bronchique superficiel en cours d'endoscopie.

3.1.3. Échoendoscopie linéaire

L'échoendoscope linéaire (EBUS-L) consiste en une bronchoscope souple (de 6,2 mm de diamètre) équipé à son extrémité d'une sonde d'échographie. Celui-ci permet l'exploration des structures extrabronchiques jusqu'au niveau des bronches segmentaires. Dans ce contexte, l'EBUS-L peut être utilisé pour la ponction des ganglions médiastinaux et hilaires mais aussi pour la ponction des masses médiastinales. La technique est utilisable pour la stadification médiastinale comme pour le diagnostic du cancer bronchique, lorsque celui-ci a une localisation péribronchique ou péri-trachéale.

Ainsi, dans les situations de bronchoscopies classiques non diagnostiques pour des lésions centrales, les techniques endoscopiques de ponction sous contrôle échographique par voie transbronchique (EBUS) ou par voie transoesophagienne (EUS) permettent un diagnostic de cancer bronchique dans 96 % des cas [21]. Il est recommandé de réaliser 3 à 4 ponctions à l'aiguille par ganglion lymphatique.

3.1.4. La navigation électromagnétique [22,23,24]

La NEM est un système de guidage des outils de prélèvement au travers de l'arbre bronchique jusqu'à la lésion. Brièvement, la technique consiste à réaliser une reconstruction virtuelle de l'arbre bronchique du patient à partir de la tomодensitométrie et à introduire ces données dans un logiciel qui, après avoir placé le patient dans un champ électromagnétique et fixé quelques repères, superposant l'image de l'arbre bronchique sur l'anatomie du patient afin de

guider l'extrémité d'un cathéter, passé à travers le canal de fonction de l'endoscope et repérable dans le champ électromagnétique, jusqu'à la lésion à biopsier. Le rendement diagnostique de la technique dans le diagnostic du cancer bronchique est compris entre 63 et 80 %, indépendamment de la taille ou de la localisation de la lésion.

3.2. Autre méthodes diagnostiques :

3.2.1. Ponction biopsie transpariétale échoguidée ou scannoguidée[25,26]

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

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

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

Les troubles de la crase sanguine sont des contre-indications aux biopsies. Une insuffisance respiratoire, un poumon fonctionnel unique, une hypertension artérielle pulmonaire constituent des contre-indications relatives, car le risque de complications est significativement augmenté.

Les complications peuvent être graves et engagent le pronostic vital. Elles doivent être parfaitement connues. Parmi les complications on cite le pneumothorax, l'hémorragie alvéolaire, l'hémoptysie, l'embolie gazeuse et l'ensemencement du trajet de ponction. La douleur et l'hématome au point de ponction sont des complications généralement bénignes.

3.2.2. Diagnostic d'un épanchement pleural

a- Thoracocentèse

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

La thoracocentèse peut être guidée par échographie pleurale, ce qui permet d'augmenter le taux de succès de la ponction et de diminuer l'incidence des pneumothorax iatrogènes [27].

Dans la mesure où les métastases pleurales sont fréquentes sur la plèvre viscérale et sont souvent focales lorsqu'elles envahissent la plèvre pariétale, la

cytologie du liquide pleural est un test diagnostique plus sensible que La biopsie à l'aiguille (Castelain, Abrams) [28].

b- Biopsie pleurale à l'aiguille

Le rendement diagnostique de cancer pulmonaire n'augmentait que de 7 % par rapport à celui de l'analyse du liquide pleural. La faible sensibilité dans le contexte des pathologies néoplasiques et les complications inhérentes à la technique ont largement contribué au passage au second plan de la biopsie à l'aiguille d'Abrams, laquelle est supplantée par les techniques vidéo-endoscopiques lorsqu'elles sont disponibles. L'utilisation du scanner pour guider la biopsie pleurale permet de réaliser des prélèvements dans des lésions focales. Cette technique améliore le rendement de la biopsie pleurale à l'aiguille dans le diagnostic du cancer pulmonaire puisqu'elle montre une sensibilité de 84% [29]. Le taux de pneumothorax de la technique guidée est de 5 %.

3.2.3. Ponction ou biopsies des lésions suspecte d'allures secondaires :

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

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

3.3. Méthodes diagnostiques chirurgicales

3.3.1. Médiastinoscopie et médiastinotomie antérieure

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

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

3.3.2. Thoracoscopie

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

3.3.3. Thoracotomie (ou thoracoscopie) exploratrice suivie de résection

Dans un petit nombre de cas, le diagnostic histologique de cancer bronchique n'est apporté que lors d'un abord chirurgical. En pratique, ce type de chirurgie n'est recommandé qu'en cas de forte suspicion de cancer bronchique de stade clinique I ou II, et si une exérèse à visée curatrice paraît réalisable. Dans ce cas, le premier temps de l'exploration chirurgicale est une biopsie ou exérèse de la tumeur, suivie, en cas d'examen extemporané confirmant le

diagnostic de carcinome, et si une exérèse complète paraît possible, par une résection réglée (selon les cas : segmentectomie ou lobectomie, voire pneumonectomie) avec curage ganglionnaire médiastinal. La voie d'abord (thoracotomie ou thoracoscopie) est indifférente si elle permet la même résection dans les mêmes conditions de sécurité.

4. Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux (ACE, CYFRA, NSE...) ne sont ni sensibles ni spécifiques et n'ont donc aucune place dans le diagnostic de cancer bronchique [30].

L'ACE est surtout élevé dans les adénocarcinomes et en présence de métastases hépatiques. Le Cyfra 21-1 est surtout élevé dans les épithéliomas épidermoïdes. La NSE est élevée dans plus de 70 % des cancers bronchiques à petites cellules et l'augmentation est assez bien corrélée avec l'extension de la maladie. Les marqueurs sont dans l'ensemble beaucoup plus utiles pour le suivi des patients car leur variation est parallèle à l'évolution de la maladie. La NSE a une valeur pronostique dans le cancer bronchique à petites cellules et le Cyfra 21-1 a une valeur pronostique indépendante dans le cancer bronchique non à petites cellules. Néanmoins les recommandations actuelles sont de ne pas doser ces marqueurs en routine.

Dans notre étude, Le délai diagnostique (Dpch-Ddg), de l'hospitalisation jusqu'à la confirmation du diagnostic, était de 25 jours [9,5 ; 36], et qui expliqué par les délais de réalisation d'une imagerie thoracique initiale (TDM thoracique) qui était de 10 à 17 jours. et le délai de lecture d'un prélèvement anatomo-pathologique qui variait de 10 à 15 jours. Les résultats de ce premier

prélèvement étaient non concluants dans 40% des cas, imposant à réaliser d'autres prélèvements ou à changer la technique d'obtention des fragments. La fibroscopie bronchique était réalisée dans la majorité des cas dans la semaine qui suit l'hospitalisation.

V- BILAN PRETHERAPEUTIQUE

1. Bilan d'extension du cancer bronchique [31-45]

En se basant sur des données cliniques, radiologiques, endoscopiques, ce bilan devra sélectionner les malades en groupes pronostiques assez homogènes pour relever d'un traitement locale (chirurgie), locorégionale (radiothérapie) ou générale (chimiothérapie). Il permet d'aboutir à une classification aussi précise que possible, de l'extension de la tumeur, des ganglions et des éventuelles lésions extrathoraciques, résumée sous la forme d'un stade TNM clinique ou pathologique, qui servira de base à la réflexion thérapeutique collégiale.

Il n'existe pas de recommandation formelle sur la manière chronologique de conduire ce bilan et en pratique clinique les examens sont souvent demandés simultanément afin de raccourcir au mieux le délai de mise en place de la stratégie thérapeutique. dans notre étude les stades localisés potentiellement accessible à un traitement locorégionale avait bénéficié d'un bilan extensif comprenant un TEP-TDM et une imagerie cérébrale (TDM ou IRM), alors que les stades métastatiques d'emblée ou chez les patients dont l'état général était altérés, le bilan comprenait un TDM thoracique avec une scintigraphie osseuse. L'analyse de ces données suggère un respect des recommandations sur la réalisation du bilan d'extension dans la majorité des cas.

1.1. Tumeur potentiellement accessible à un traitement locorégional

La classification TNM demeure l'élément essentiel du pronostic et l'élément majeur du choix thérapeutique des CBNPC. Le T concerne la taille, la localisation et l'extension de la tumeur. Le N la présence et la localisation des atteintes ganglionnaires, et le M la présence ou l'absence de métastases à distance.

Évaluation du T

L'évaluation du T précise :

- les dimensions du nodule ou d'une masse ;
- L'absence ou la présence de nodules satellites ;
- L'absence, la présence et l'extension d'une atélectasie ;
- L'envahissement des structures adjacentes.

La radiographie pulmonaire face et profil participe à l'évaluation du statut tumoral en mettant en évidence des troubles de ventilation systématisés ou des nodules pulmonaires. Cependant, l'examen-clé est la TDM thoracique, de préférence en coupes fines, avec injection d'iode afin de bien visualiser les structures vasculaires médiastinales. La TDM permet de mesurer la taille de la tumeur, d'évaluer ses rapports avec les organes du médiastin (cœur, aorte, artères pulmonaires, œsophage et corps vertébraux) (T4). Elle recherche la présence de nodules tumoraux satellites dans le même lobe (T3) ou dans un lobe voisin homolatéral (T4). Enfin, elle permet de distinguer la masse tumorale d'une atélectasie ou d'un épanchement pleural. L'atteinte pariétale est aisée à confirmer au scanner lorsqu'il existe une lyse costale en regard de la tumeur.

Dans les situations litigieuses et pour toute tumeur de l'apex de type Pancoast-Tobias, une IRM thoracique est préconisée car supérieure à la TDM dans l'appréciation de l'extension pariétale. En outre, l'IRM permet une appréciation de l'atteinte du plexus brachial, des vaisseaux sous-claviers, des vertèbres et des cavités cardiaques.

La place de tomographie par émission de positons-tomodensitométrie (TEP-TDM) dans le bilan d'extension d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) potentiellement accessible à un traitement locorégional est incontournable. Dans la stadification du T, la TEP-TDM permet de visualiser la tumeur primitive dès lors qu'elle mesure au moins 10 mm. Sa sensibilité est de 96,8 % et sa spécificité de 77,8 % pour le diagnostic de malignité d'un nodule pulmonaire supra-centimétrique. Elle permet également de distinguer la masse tumorale d'une atelectasie, et de mettre en évidence des nodules pulmonaires secondaires ou une atteinte pleurale. Il ne faut pas cependant méconnaître les faux positifs que sont les granulomatoses (tuberculose, sarcoïdose) et les faux négatifs liés à l'histologie tumorale (tumeur carcinoïde, carcinome bronchioloalvéolaire).

La fibroscopie bronchique participe également à l'établissement de l'extension tumorale par la recherche d'une atteinte trachéale, de la carène ou d'une obstruction complète d'une bronche souche. En cas de bourgeon tumoral plus distal, on évalue sa distance par rapport à la carène (supérieure ou inférieure à 2 cm), et l'envahissement potentiel d'éperons de division pouvant influencer une décision chirurgicale. Des biopsies d'éperons sont préconisées pour éliminer tout envahissement et déterminer ainsi la limite de résection. De nouvelles techniques diagnostiques endoscopiques telles que l'échographie

endobronchique par minisondes radiales ou la navigation électromagnétique augmentent le rendement de la fibroscopie bronchique souple dans l'exploration des nodules périphériques. L'échographie linéaire œsophagienne ou bronchique permet l'exploration des masses tumorales plus proximales.

Évaluation du N

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire médiastinal est déterminant pour la proposition thérapeutique. Un CBNPC non métastatique avec une atteinte classée N0 ou N1 est potentiellement résécable, alors qu'une atteinte N3 ne l'est pas. Enfin, les atteintes N2 doivent être discutées au cas par cas et imposent souvent une approche multimodale. L'objectif crucial est de confirmer qu'un ganglion est bien le siège d'une atteinte néoplasique, et ce grâce aux examens d'imagerie (TDM, TEP-TDM) et aux techniques invasives endoscopiques (biopsie transbronchique, échoendoscopie bronchique ou transœsophagienne) et chirurgicales (médiastinoscopie, thoracoscopie).

Sur la TDM thoracique, on considère qu'un ganglion est pathologique lorsque son plus petit diamètre est d'au moins 10 mm. Or, la sensibilité du TDM pour les adénopathies n'est que de 57 %, la spécificité de 82 %, la valeur prédictive positive (VPP) de 56 %, et la valeur prédictive négative (VPN) de 83%. On retrouve dans les méta-analyses jusqu'à 20 % de ganglions infracentimétriques malins et à l'inverse jusqu'à 40 % de ganglions supracentimétriques bénins. Il est cependant démontré que la fréquence de l'envahissement tumoral d'un ganglion augmente avec sa taille (30 % pour les adénopathies entre 10 et 20 mm, et plus de 70 % au-delà de 20 mm). Les

performances insuffisantes de la TDM seule ont justifié la large utilisation du TEP-TDM dans la stadification ganglionnaire des formes localisées du CBNPC.

La TEP-TDM est nettement plus performante pour juger de l'envahissement ganglionnaire, comme en témoigne sa bonne sensibilité de 83 à 85 % et sa spécificité de 89 à 92 %. Toutes les recommandations des sociétés savantes préconisent la réalisation d'une TEP-TDM pour les formes localisées des CBNPC. Sa très bonne VPN (93 %), notamment pour les stades I, permet de proposer directement une chirurgie sans prélèvement ganglionnaire préalable en cas de tumeur périphérique selon les recommandations de l'ESTS. En revanche, certaines situations pouvant mettre en défaut la TEP-TDM (faux négatifs) ou présageant d'une atteinte pN2 occulte requièrent une preuve histologique selon l'ESTS : les tumeurs centrales, les ganglions de plus de 16 mm à la TDM, les N1 fixant à la TEP-TDM, les tumeurs fixant faiblement le 18F-FDG. Les recommandations des sociétés savantes sont assez unanimes concernant la nécessité de faire la preuve histologique de tout ganglion médiastinal N2/N3 fixant à la TEP-TDM en raison d'une faible VPP (79 %) dans ces cas. L'ATS va encore plus loin dans les preuves histologiques en demandant un prélèvement ganglionnaire médiastinal systématique avant toute chirurgie, quel que soit le résultat du TEP-TDM.

La preuve histologique de l'envahissement ganglionnaire médiastinal est cruciale pour la décision thérapeutique et notamment pour les indications opératoires. Elle peut se faire par des techniques endoscopiques ou chirurgicales. Les premières sont la ponction-biopsie transbronchique simple à l'aiguille de Wang, l'échoendoscopie bronchique et l'échoendoscopie œso-phagienne. Les techniques chirurgicales reposent essentiellement sur la médiastinoscopie, la

médiastinotomie et la thoracoscopie gauche étant beaucoup moins utilisées. Le choix de la technique dépend de l'accès possible à ces examens, de l'expérience de chaque centre, mais aussi des aires ganglionnaires à explorer. Il est important de noter que les techniques d'endoscopie telles que l'EBUS et l'EUS requièrent des opérateurs entraînés. Elles ont l'avantage d'être moins invasives que les techniques chirurgicales, avec une morbidité quasi nulle. Cependant, l'INCa comme l'ACCP recommandent de réaliser une médiastinoscopie lorsque les résultats de ces techniques endoscopiques reviennent négatifs en raison des taux de faux négatifs non négligeables estimés entre 15 % et 25 %. Les prélèvements réalisés durant ces endoscopies sont essentiellement cytologiques, ce qui peut constituer un frein aux analyses de biologie moléculaire. De ce fait, il est important de répéter les prélèvements si une telle analyse est envisagée, avec notamment une possibilité de centrifugation pour des blocs cellulaires conservés dans de la paraffine. La médiastinoscopie, avec un taux de morbidité assez faible (0,08–2 %), est souvent considérée comme le gold standard de l'exploration des aires ganglionnaires médiastinales accessibles. Elle ne permet pas d'accéder aux ganglions aortico-pulmonaires que l'on peut atteindre par une médiastinotomie antérieure.

Évaluation du M

Dans les stades potentiellement résécables, la recherche de métastases doit être exhaustive.

La TEP-TDM a là encore une place prépondérante puisque selon les séries elle permet de détecter 10 à 29 % de métastases méconnues sur le bilan scanographique traditionnel. L'absence de fixation pathologique extrathoracique

permet dans la grande majorité des cas d'envisager l'indication opératoire thoracique. La TEP-TDM ne permet cependant pas d'explorer le cerveau, mais elle est d'une grande valeur prédictive négative pour les métastases surrenaliennes (> 95 %). La réalisation systématique d'une TDM abdominale est également recommandée par les sociétés savantes, principalement pour la recherche de métastases hépatiques et surrenaliennes. Des fenêtres osseuses sont également demandées et complètent les données de la TEP-TDM qui possède de meilleures sensibilité (93 contre 74 %) et spécificité (93 contre 68 %) dans la détection des métastases osseuses que la scintigraphie osseuse au technétium. La TEP-TDM n'explore cependant pas l'extrémité distale des membres inférieurs.

Dans notre étude toute fixation sur le TEP-TDM était considérés comme métastatique, la confirmation histologique n'a été réalisée, et la faible valeur prédictive positive de cette technique dans la littérature doit nous inciter à confirmer histologiquement les lésions mise en évidence par la TEP-TDM.

Enfin, dans ces stades potentiellement opérables, une imagerie cérébrale (TDM ou IRM) est réalisée de façon systématique. L'IRM cérébrale est plus sensible que la TDM injectée dans la détection des métastases cérébrales. Sa réalisation est préconisée d'emblée si l'accès en est aisé ou en cas de métastase unique sur la TDM.

Une confirmation histologique d'une image unique suspecte de métastase est nécessaire si son résultat modifie la stratégie thérapeutique, notamment pour une indication opératoire. Ceci est particulièrement le cas pour une image unique hépatique ou surrenalienne. L'ESMO souligne ce point quel que soit le

site méta- statique hormis le cerveau, le but étant de ne pas récuser à tort une chirurgie curatrice pouvant être bifocale.

1.2. Tumeur non accessible à un traitement locorégional

Les CBNPC sont découverts à un stade métastatique dans 40 à 50 % des cas. Lorsque le bilan clinique et/ou scanographique initial (souvent une TDM thoraco-abdomino-pelvienne [TDM TAP]) met en évidence une dissémination métastatique d'emblée, il n'y a pas lieu de réaliser une TEP-TDM dont le résultat ne modifie pas la stratégie thérapeutique qui repose essentiellement sur un traitement systémique de type chimiothérapie ou thérapie ciblée en cas de mutation de l'EGFR. Cependant, en raison de son accessibilité croissante, la TEP-TDM est de plus en plus réalisée dans les stades métastatiques, en partie pour ses grandes sensibilités et spécificité dans la détection des métastases osseuses et surrenaliennes. Elle peut se substituer à la scintigraphie au technetium. Ainsi, les nouvelles recommandations de l'ESMO dans le bilan d'extension des CBNPC de stade IV en 2012 incluent la TEP- TDM dans l'arsenal des examens réalisables compte tenu de sa haute sensibilité dans la détection des adénopathies et des métastases. En revanche, l'INCa réserve la TEP-TDM aux formes possiblement opérables.

La TDM TAP avec fenêtre osseuse permet la recherche de métastases osseuses. Elle peut être complétée par une scintigraphie osseuse au technétium qui est un examen sensible (74 %) mais peu spécifique (68 %), mais qui a l'avantage d'être facilement accessible. Les radiographies standards des zones suspectes peuvent également aider dans la recherche de lyse osseuse.

L'IRM cérébrale est alors l'examen de référence pour la recherche de métastases cérébrales. Le scanner cérébral injecté se substitue à l'IRM en cas de délai excessif. Le stade avancé et l'histologie non épidermoïde (généralement adénocarcinome) sont des facteurs de risque accru de métastases cérébrales dont l'incidence à un stade asymptomatique peut atteindre 11 %.

L'IRM médullaire est nécessaire en cas de suspicion de compression médullaire.

1.3. Bilan d'extension d'un carcinome bronchique à petites cellules [38,46-51]

Le carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) représente environ 15% des cancers primitifs du poumon.

L'objectif du bilan d'extension est de distinguer les formes localisées des formes disséminées qui ont un pronostic et un traitement différents. Les formes disséminées représentent environ deux tiers des patients. Une atteinte osseuse est retrouvée dans 27 à 41 % des cas, hépatique dans 21 à 36 %, cérébrale dans 10 à 14 % des cas. Le traitement de référence des formes localisées comprend une association chimiothérapie-radiothérapie thoracique associée à une irradiation prophylactique cérébrale alors que celui des formes disséminées comporte une polychimiothérapie éventuellement associée en cas de réponse à une irradiation prophylactique cérébrale.

Le caractère localisé reposait sur la classification de la Veterans Administration Lung Cancer Study Group qui définissait comme localisée toute tumeur pulmonaire associée à des adénopathies médiastinales homo- ou controlatérales, et éventuellement à des adénopathies sus-claviculaires

homolatérales sans autre lésion. La maladie était considérée comme disséminée s'il existait une atteinte pleurale, sus-claviculaire controlatérale ou une atteinte extrathoracique.

Désormais, la nouvelle classification TNM (septième édition) s'applique au CBPC : les formes localisées correspondant aux patients TxNxM0 et les formes disséminées aux patients TxNxM1a ou TxNxM1b.

Le bilan d'extension du CBPC repose d'abord sur l'examen clinique qui recherche systématiquement des adénopathies sus-claviculaires et/ou cervicales et la radiographie thoracique face profil pour une première évaluation du parenchyme pulmonaire, de la plèvre et du médiastin.

Le bilan standard recommandé comporte ensuite une TDM thoraco-abdominale qui permet une étude plus précise de la cavité thoracique et du médiastin. Elle recherche également des localisations secondaires hépatiques ou surrénaliennes, et permet l'étude d'une partie du squelette en fenêtre osseuse.

La bronchoscopie souple est réalisée systématiquement, d'abord à but diagnostique mais également pour faire le bilan des lésions endobronchiques.

Une IRM ou une TDM cérébrales sont toujours envisagées pour éliminer des lésions secondaires pouvant nécessiter parfois un traitement urgent.

Si au terme de ce premier bilan aucune métastase n'a été découverte, une scintigraphie osseuse est réalisée. Cependant, de plus en plus souvent, une TEP-TDM complète le bilan malgré l'absence d'arguments objectifs affirmant son intérêt dans le bilan du CBPC. Elle permet un bilan exhaustif et, en cas d'absence de métastase, aide à définir les champs d'irradiation pour le radiothérapeute. Elle est plus performante que le scanner pour l'évaluation

ganglionnaire extrathoracique et pour la détection des métastases à distance hors métastase cérébrale. Elle est également plus sensible que la scintigraphie au technétium pour la détection des métastases osseuses.

La biopsie ostéomédullaire n'est plus guère réalisée en raison d'un faible taux de positivité en cas de bilan négatif. Elle garde peut-être une indication si le bilan est négatif chez un patient présentant des anomalies hématologiques non expliquées clairement par une autre pathologie afin de confirmer le caractère disséminé de la maladie.

La découverte d'une métastase unique doit conduire dans la mesure du possible à la biopsie de la lésion afin de confirmer le caractère disséminé de la maladie.

Certains marqueurs sériques (lactate déshydrogénase, éolase neurospécifique) ont une valeur pronostique. Cependant, aucun n'est suffisamment sensible ou spécifique pour être utile au diagnostic et aucun n'est validé pour guider la stratégie thérapeutique ou la surveillance. Leur dosage n'est actuellement pas recommandé.

Dans notre étude les stades localisés potentiellement accessible à un traitement locorégionale avait bénéficié d'un bilan extensif comprenant un TEP-TDM et une imagerie cérébrale (TDM ou IRM), alors que les stades métastatiques d'emblée ou chez les patients dont l'état général était altérés, le bilan comprenait un TDM thoracique avec une scintigraphie osseuse. L'analyse de ces données suggère un respect des recommandations sur la réalisation du bilan d'extension dans la majorité des cas.

2. Classification :

-Nouvelle classification 2009 (7^e édition)[voir annexe]

-Classification des CPC:

Historiquement, les modalités thérapeutiques ont conduit à distinguer deux stades pour des raisons pratiques : le stade localisé et le stade disséminé, selon une classification établie par le VALCSG (Veterans Administration Lung Cancer Study Group).

Le stade localisé était défini par une lésion incluse dans un champ d'irradiation, donc une tumeur confinée à un hémithorax et aux ganglions lymphatiques régionaux. La présence de ganglions sus-claviculaires ipsilatéraux pouvait entrer dans le cadre d'une maladie localisée si ceux-ci pouvaient être inclus dans le même champ d'irradiation que la tumeur primitive. L'existence d'un épanchement pleural, même homolatéral ou péricardique métastatique, cytologiquement ou histologiquement prouvé, faisait considérer la maladie comme disséminée.

Toutes les présentations de CPC qui n'entraient pas dans le cadre de la définition d'une maladie localisée étaient considérées comme disséminées.

L'analyse de la base de données de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ayant conduit à la septième classification TNM a également montré la pertinence de celle-ci dans les CPC.

Même si la classification du VALCSG reste classiquement très utilisée, il est désormais recommandé pour plus de précision d'utiliser également la classification TNM dans les CPC

3. Bilan d'opérabilité des cancers bronchiques non à petites cellules

La chirurgie est le traitement du cancer bronchique offrant la plus longue survie aux patients. Cependant, en dépit de progrès certains dans la prise en charge périopératoire et la sélection des patients, la chirurgie thoracique pour cancer présente encore une morbi-mortalité non négligeable, liée à l'étendu de la résection mais aussi (et surtout) aux comorbidités, en particulier la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), et aux complications cardiovasculaires. La mortalité opératoire se situe entre 3 % pour une lobectomie et 6 % pour une pneumonectomie. La chirurgie d'exérèse pulmonaire est également grevée d'une morbidité importante, principalement respiratoire (20 % de complications pulmonaires sévères) et cardio-vasculaire (10 %).

Le bilan préopératoire doit donc permettre d'identifier les patients qui risquent de développer ces complications : il évalue les différentes fonctions pour avoir un index de morbidité et de mortalité. De ce fait ce bilan est nécessairement multidisciplinaire. Cette évaluation préopératoire doit permettre de faire la balance risque/bénéfice attendu en évaluant à la fois le risque périopératoire immédiat et le risque à long terme (capacité fonctionnelle respiratoire résiduelle et qualité de vie pour juger du handicap respiratoire).

L'évaluation de l'opérabilité repose sur trois points fondamentaux – les explorations cardio-vasculaires, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et les tests d'exercice. Le but de cette évaluation est de fournir des éléments objectifs d'appréciation du risque opératoire (en classant

éventuellement les patients dans des groupes à risques), permettant de prévoir le niveau de prise en charge requise au cours de la période postopératoire. De nombreux algorithmes décisionnels, intégrés dans la pratique quotidienne, ont été proposés afin de sélectionner les patients les plus à risque et de hiérarchiser la réalisation des différents tests à disposition.

3.1. BILAN CARDIOVASCULAIRE [52,53]

L'évaluation cardiologique est la première étape du bilan préopératoire d'un CBP. En effet, le tabac est un facteur de risque commun au CBP et aux pathologies cardiovasculaires. Les complications cardiovasculaires après résection pulmonaire représentent 10 % des complications majeures et 50 % des complications mineures. Néanmoins l'intervention devient à haut risque s'il existe une perte de sang, une fuite plasmatique importante, une intervention de longue durée ou une pneumonectomie qui est l'intervention qui entraîne le maximum d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.

Le risque de complications cardiovasculaires est classiquement évalué grâce à des scores basés sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'électrocardiogramme de repos. Ils permettent de classer les patients en niveau de risque de complications cardio-vasculaires (faible risque, à risque intermédiaire, à haut risque) et définissent la nécessité d'explorations complémentaires. Pour les deux autres catégories il faut réaliser un bilan spécifique, aboutissant bien souvent à la mise en place d'un traitement avant la résection pulmonaire. Les attitudes proposées pour la catégorie « à risque intermédiaire » sont assez différentes d'un comité d'experts à l'autre, l'idée de réserver les explorations complémentaires invasives (par exemple,

coronarographie) aux patients présentant des facteurs de risques multiples afin de garantir la sécurité de l'acte chirurgicale , de dépister des pronostics compromis et de traiter des pathologies méconnues.

Les tests non invasifs de dépistage de la maladie coronarienne incluent l'échocardiographie avec stress à la dobutamine (ou l'échographie d'effort), la scintigraphie myocardique au thalliumdipyridamole et les tests d'effort couplés ou non à la scintigraphie. Avant résection pulmonaire, ces tests peuvent avoir un double intérêt s'ils sont couplés à la mesure de la consommations d'oxygène et de l'adaptation ventilatoire du patient (attention aux facteurs limitant que sont l'artérite des membres inférieurs et les problèmes moteurs pouvant limiter l'exercice et masquer la survenue de signes ischémiques . il est important de noter que la revascularisation coronariennes préopératoire ne réduit pas le risque opératoire chez les patient ayant une coronaropathie stable, et que la réalisation d'une chirurgie combinée coronarienne et pulmonaire lors de la même séance opératoire est controversée du fait d'une augmentation de morbi-mortalité. La réalisation d'un doppler carotidien est recommandée en cas d'ATCD d'accident vasculaire cérébrale, d'accident ischémique transitoire ou de souffle carotidien. En pratique le doppler carotidien est beaucoup plus largement réalisé, notamment chez les patient fumeurs.

Facteurs de risque cliniques de complications cardiovasculaires périopératoires (d'après ACC/AHA 2006 guidelines update on périopérative cardiovascular évaluation for non cardiac surgery : foccused update on périopérative beta-bloker therapy.JACC, 2006).	
MAJEUR	Syndrome coronarien instable : - Infarctus du myocarde aigu ou récent (>7jours ou ,< 1 mois)ou risque ischémique important(symptômes ou examens complémentaire positifs) - Angor instable ou sévère Insuffisance cardiaque décompensée Arythmie significative - Bloc atrio-ventriculaire de haut grade - Arythmie ventriculaire symptomatique en présence de la maladie sous-jacente - Arythmie supra-ventriculaire non contrôle Maladie valvulaire sévère
INTERMEDIAIRE S	Angor « léger » Antécédent d'infarctus du myocarde (anamnèse ou onde Q pathologique sur l ECG) Insuffisance cardiaque compensée ou atcd d'insuffisance cardiaque Diabète, en particulier insulino dépendant Insuffisance rénale
MINEURS	Patient âgé ECG anormale (hypertrophie ventriculaire gauche, bloc de branche gauche, anomalie ST-T) Rythme non sinusale : fibrillation auriculaire Capacité fonctionnelle diminuée (impossibilité de monter un étage avec un sac type « épicerie ») Antécédent d'accident vasculaire cérébral Hypertension artérielle non contrôlée

3.2. Bilan biologique

La numération formule sanguine peut objectiver une diminution du taux d'hémoglobine qui est un élément de mauvais pronostic, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une leucopénie ou une hyperplaquettose semble d'être des éléments de mauvais pronostic et témoignent d'une inflammation liée à la tumeur. Les troubles hydro électrolytiques peuvent être rencontrés, une hypercalcémie est, une fois sur deux, liée à des métastases osseuses. L'hypoalbuminémie témoignant un état de dénutrition et donc de risque périopératoires augmentés. On complètera le bilan par un groupage et une demande de sang.

3.3 Bilan respiratoire[53 ,54,55,56]

La grande majorité des tests respiratoires demandent une bonne coopération de la part du patient, qui doit être favorisée par de bonnes conditions d'examen. Compte tenu des conséquences du diagnostic « d'inopérabilité », toute évaluation fonctionnelle respiratoire doit être réalisée alors que le patient est au mieux de sa forme, voire répétée après une préparation du malade.

3.3.1. SPITOMETRIE

La spirométrie est un test largement retenue par les équipes médico-chirurgicales car non invasif et bien standardisé. Elle est classiquement la première étape du bilan respiratoire des algorithmes décisionnels (cf. infra). Parmi les paramètres spirométriques (capacité vitale, ventilation maximale minute, débit maximal à 50 % de la capacité vitale), le volume maximum expiré en 1 seconde (VEMS) apparaît comme étant le plus pertinent et ayant la meilleure valeur prédictive du risque de complications postopératoires et de

survie à 3 ans. Sa valeur doit être exprimée en pourcentage de la valeur prédite (VP) ou théorique. Classiquement, un VEMS supérieur à 80 % de la VP permet d'envisager une pneumonectomie. Si le VEMS est inférieur à 80 % du VEMS théorique, un VEMS postopératoire prédit (pop) doit être calculé (cf. infra). Un VEMS inférieur à 35 % de la VP est classiquement un critère d'inopérabilité (plutôt 30 %).

3.3.2. Transfert du monoxyde de carbone

Le transfert du monoxyde de carbone (Tco) reflète à la fois la qualité de la ventilation et de la perfusion pulmonaire. Il permet d'apprécier l'intégrité de la membrane alvéolo-capillaire. Sa diminution à un niveau inférieur à 60 % de la valeur prédite avant résection pulmonaire majeure ressort comme facteur prédictif indépendant de mortalité postopératoire, de morbidité postopératoire et de dyspnée résiduelle, ainsi que d'altération de la qualité de vie. Comme pour le VEMS, un Tco pop peut être calculé.

3.3.3. Gazométrie artérielle

Une pression partielle en O₂ (PaO₂) inférieure à 55 mmHg, une pression partielle en gaz carbonique (PaCO₂) supérieure à 50 mmHg, une saturation de l'hémoglobine en O₂ (SaO₂) inférieure à 90 % ont été associées à une augmentation du risque des complications périopératoires. Cependant, il n'y a actuellement aucun consensus au niveau international concernant ces valeurs critiques de PaO₂ ou PaCO₂. En pratique, une gazométrie artérielle altérée ne doit pas faire récuser la résection pulmonaire prévue mais doit inciter à poursuivre les investigations.

3.3.4. Tests low technology [38,53]

La mesure de la VO₂max, qui nécessite un matériel sophistiqué et un personnel entraîné, n'est pas toujours facile à obtenir rapidement. Les tests dits low technology sont des tests d'exercice qui ne nécessitent pas de plateau technique lourd et qui sont utilisés pour effectuer une première sélection des patients. Les patients qui ont une bonne capacité à l'exercice peuvent être opérés, les autres doivent réaliser une mesure de la VO₂max. Il existe plusieurs tests low technology : le test en « navette » ou shuttle test, le test de montée des escaliers, le test de marche de six minutes.

Le test en « navette » ou shuttle test consiste à réaliser des allers et retours d'un plot à un autre distants de 10 m à une vitesse de marche activée par un signal audio enregistré et augmentée régulièrement. Le test se termine lorsque le patient n'arrive plus à garder le rythme imposé ou quand il atteint 85 % de la fréquence cardiaque maximale théorique. La fréquence cardiaque et la saturation en oxygène sont surveillées par méthode transcutanée.

Le test en navette serait reproductible et la distance parcourue corrélée à la VO₂max ; cependant, il n'est pas corrélé au risque de complication postopératoire. Il peut être utilisé comme un test de dépistage. Il a été évalué que si la distance parcourue est inférieure à 400 m, la VO₂max peut être inférieure à 15 ml/min/kg, chiffre en dessous duquel le risque opératoire est considéré comme élevé. Les patients parcourant moins de 400 m doivent réaliser un test d'effort avec mesure de la VO₂max.

Le test de montée des escaliers est difficile à standardiser car la forme des escaliers, la hauteur des marches et des étages, peuvent probablement influencer

les performances des patients. Cependant, la vitesse d'ascension et la hauteur atteinte sont corrélées à la VO₂max : au-delà de 22 m d'ascension, 98 % des patients ont une VO₂max supérieure à 15 ml/min/kg, et un risque de morbidité et mortalité cardiorespiratoires postopératoires faible. Les patients montant moins de 22 m doivent réaliser un test d'effort avec mesure de la VO₂max.

La désaturation en oxygène à l'exercice serait également associée à une augmentation des complications respiratoires postopératoires, de la durée d'hospitalisation, du recours à une oxygénothérapie : les patients présentant une désaturation en oxygène supérieure à 4 % pendant le test de montée des escaliers devraient réaliser une mesure de la VO₂max.

Le test de marche de six minutes est le plus utilisé dans les services de pneumologie. Il consiste à mesurer la distance maximale parcourue à plat en six minutes par un patient. Le patient est encouragé à marcher le plus vite possible et à parcourir la plus longue distance possible au cours des six minutes. La fréquence cardiaque et la saturation en oxygène sont surveillées par méthode transcutanée. Les valeurs de référence pour la distance parcourue tiennent compte de l'âge, de la taille et du poids du sujet.

Il permet d'évaluer la capacité fonctionnelle d'effort en endurance proche des activités quotidiennes. Cependant, la distance parcourue n'est pas corrélée à la VO₂max et le risque de complication postopératoire n'est pas corrélé à la distance parcourue dans toutes les études publiées. Le test de marche de six minutes ne doit donc pas être utilisé pour sélectionner les patients à risque de complication postopératoire.

3.4. Calcul des valeurs postopératoires prédites

Le but de ces calculs est d'évaluer la contribution du poumon à réséquer à l'ensemble de la fonction pulmonaire. Cela permet d'estimer le risque périopératoire et la fonction pulmonaire résiduelle chez des patients ayant une altération de la fonction pulmonaire. Deux approches ont été proposées.

Calcul base sur des données anatomiques

Le poumon possède fonctionnellement 19 segments. chaque segment contribue donc théoriquement a 5,26% de la fonction pulmonaire. La formule est la suivante :

$VEMS_{pop} = VEMS_{préopératoire} \times (1 - 0,0526 \times N)$ où N est le nombre de segments à réséquer

Calcul basé sur les données de scintigraphie de perfusion

La formule utilisée est alors :

$VEMS_{pop} = VEMS_{préopératoire} \times (1 - C)$ où C'est la contribution du parenchyme à réséquer à la fonction totale (% de la perfusion totale).

Ces mêmes formules peuvent être utilisées pour calculer les Tco et VO_{2pop} .

Il est recommandé de n'utiliser que pour des résections n'excédant pas un lobe ; pour une pneumonectomie, le calcul des données pop est base sur les données scintigraphies, la méthode anatomique ayant tendance à sous-estimer les valeurs pop. On peut retenir de façon grossière qu'une lobectomie diminue le VEMS d'environ 15%.

3.5. Réduire le risque opératoire

Il ne faut cependant pas négliger lors de la prise de décision finale les facteurs influençant le pronostic – âge, état nutritionnel, difficultés chirurgicales prévisibles, traitements oncologiques néo-adjuvants – et tenir compte des alternatives chirurgicales potentielles (résection infralobaire, résection anastomose bronchique par exemple). La préparation préopératoire des patients est également un élément fondamental. Il faut insister sur l'importance de l'arrêt de toute intoxication tabagique idéalement 6 à 8 semaines avant l'intervention et pendant la phase de cicatrisation, associé à un traitement bronchodilatateur efficace et à une réhabilitation préopératoire (préparation kinésithérapique ; réentraînement à l'effort) chez les patients limites. De même, les progrès conjoints de l'anesthésie et de la réanimation postopératoire ont eux aussi permis de faire reculer les limites d'opérabilité ; mais la prise en charge postopératoire devrait se poursuivre dans des programmes de réhabilitation pour améliorer la qualité de vie, la survie et le pronostic fonctionnel.

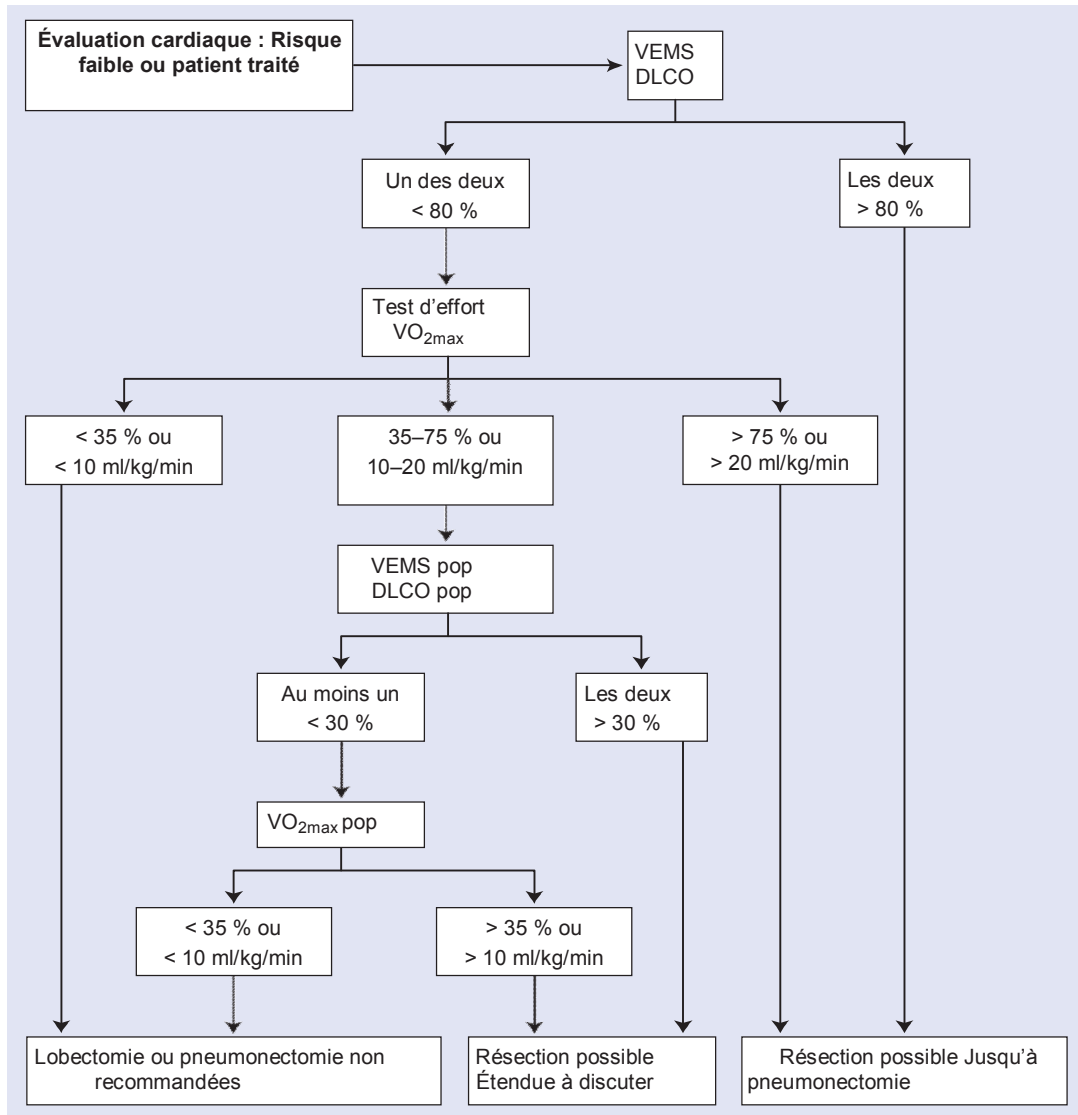


Figure 33. Arbredécisionnel.Évaluationde la fonction respiratoire avant résection pulmonaire pour cancer bronchopulmonaire : recommandations European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons. VEMS : volume maximum expiré en une seconde ; DLCO: diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone; VO2max : consommation maximale d'oxygène ; ppo: valeur postopératoire prédite.

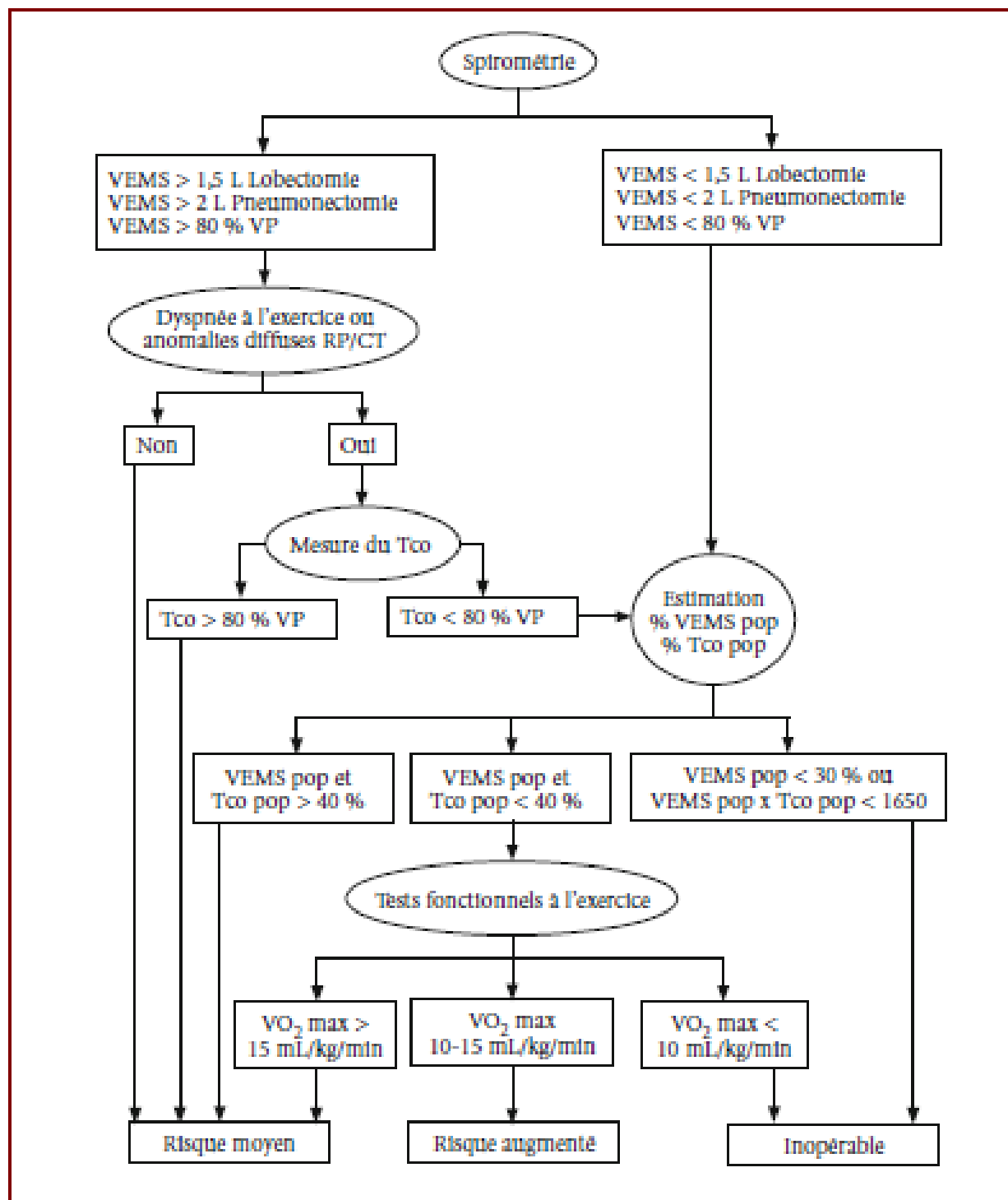


Figure 34 :Algorithme de l'American College of Chest Physicians.

VI- TRAITEMENT :

La stratégie thérapeutique des cancers doit reposer sur l'usage de référentiels et faire l'objet d'une discussion au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour déboucher sur la présentation au patient de son programme personnalisé de soins. La décision thérapeutique prend en compte plusieurs paramètres, parmi lesquels l'extension de la maladie, le type histologique, l'état général du patient, son âge, ses comorbidités et le contexte socio-psychologique.

Dans notre étude seulement 10 patients ont pu être opérés. Et ceci est expliqué par le fait que la majorité des cancers broncho-pulmonaires était diagnostiquée à des stades avancés (stades III et IV dans 91,56 % des cas).

les stades avancés du CPNPC étaient traités par association contenant un sel de platine avec un agent métabolique de 3^{ème} génération, le protocole le plus utilisé dans notre expérience était cisplatine-pemetrexed pour les CBNPC. Les cancers à petites cellules étaient tous traités par une chimiothérapie à base cisplatine-etoposide

vingt pourcent de nos patients ont reçu un traitement associant une radiothérapie et une chimiothérapie. .

1. Traitement des CBNPC [54,57,58]

CBNPC de stades I et II, IIIA N0-1

La base du traitement des CBNPC de stades I, II, et IIIA N0-1, c'est-à-dire sans atteinte ganglionnaire médiastinale ni à distance est la chirurgie, sous réserve de la résécabilité et du bilan d'opérabilité. En utilisant la 7^e

classification TNM (voir annexe : *Nouvelle classification TNM*), les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 73 % dans les stades pIA, de 58 % dans les pIB, de 46 % dans les pIIA, de 36 % dans les pIIB et de 24 % dans les pIIIA. Les Standards, Options et Recommandations recommandaient (En utilisant la 7^e classification TNM), la chimiothérapie périopératoire, qui n'a pas d'indication dans les stades IA et IB, peut être recommandée aux stades IIA, IIB et IIIA N0-1. La chimiothérapie peut être postopératoire, induisant un gain de survie à 5 ans de 5 %, et c'est en adjuvant que le niveau de preuve de son efficacité est le meilleur, en faisant un standard. La chimiothérapie périopératoire comporte trois ou quatre cycles d'une bithérapie à base de cisplatine, l'association la mieux validée par les études de phase III étant cisplatine-vinorelbine. La dose totale de cisplatine doit être d'au moins 300 mg/m². En cas de contre-indication au cisplatine, l'association carboplatine-paclitaxel peut être proposée.

CBNPC de stade IIIA-N2

Dans les CBNPC de stade IIIA-N2, c'est-à-dire avec une atteinte ganglionnaire médiastinale homolatérale, l'approche pluridisciplinaire est particulièrement importante. Selon l'extension des adénopathies médiastinales, plusieurs situations peuvent se présenter.

Si l'atteinte ganglionnaire médiastinale n'était pas détectable au bilan préthérapeutique et qu'elle a été découverte en peropératoire ou sur l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, la chirurgie doit être suivie d'une chimiothérapie selon les mêmes modalités que celles décrites dans le précédent paragraphe. Même en cas de résection complète, la radiothérapie thoracique peut se discuter, dans ce cas après la chimiothérapie adjuvante.

La radiothérapie postopératoire a été évaluée dans le cadre d'essais de phase III, et certains d'entre eux ont été intégrés à une méta-analyse, mise à jour en 2005. La publication de 2005, basée sur dix études et 2 232 patients, a confirmé l'influence négative de la radiothérapie postopératoire sur la survie des patients opérés pour un CBNPC de stade I ou II, dans les N0-1. Son effet dans les stades III-N2 n'est toujours pas clarifié. Les données de ces études sont sujettes à controverses, principalement parce que les techniques de radiothérapie utilisées ne répondent plus aux critères de qualité actuels de la radiothérapie thoracique, et que les patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie postopératoire. Certaines études ont montré une réduction du risque de récurrence locorégionale après radiothérapie postopératoire.

En particulier, dans l'analyse de sous-groupe de l'étude de phase III ANITA ayant comparé la chirurgie seule à la chirurgie suivie d'une chimiothérapie par cisplatine-vinorelbine, la survie des patients N2 traités par radiothérapie était significativement plus longue qu'ils aient (survie à 5 ans de 47,4 % *versus* 34 %), ou non (survie à 5 ans de 21,3 % *versus* 16,6 %) reçu la chimiothérapie adjuvante. Certaines recommandations suggèrent de proposer la radiothérapie thoracique postopératoire aux tumeurs N2 considérées à haut risque de récurrence locale, parmi lesquelles peuvent être identifiées les effractions capsulaires. Un essai de phase III conduit sous l'égide de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, utilisant des techniques de radiothérapie et des chimiothérapies modernes, évalue actuellement la radiothérapie thoracique postopératoire dans les CBNPC de stade IIIAN2.

Dans le cas d'un « bulky » N2, la chirurgie n'est pas discutable et le traitement consistera en l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie, selon des modalités détaillées dans le paragraphe traitant des CBNPC de stade IIIB. De manière plus large, les CBNPC N2 non opérables d'emblée relèvent de la chimio-radiothérapie concomitante. En effet, un essai de phase III européen conduit chez 332 patients répondeurs à trois cycles d'une chimiothérapie à base de sels de platine n'a pas montré de supériorité de la chirurgie sur la radiothérapie thoracique dans cette situation.

Dans les CBNPC N2 identifié en préopératoire, le traitement standard est la chimio-radiothérapie, délivrée selon les modalités détaillées au paragraphe suivant. En outre pour des équipes traditionnellement plus chirurgicale, et la chirurgie associée à une chimiothérapie, le plus souvent préopératoire, est fréquemment envisagée. Il n'existe pas d'essai randomisé ayant démontré la supériorité de l'une ou l'autre de ces deux stratégies. Un traitement à trois modalités peut également être proposé, par chimio-radiothérapie concomitante suivie de chirurgie. Une étude nord-américaine de phase

III a comparé la radiothérapie à la chirurgie, chez 396 patients avec un CBNPC T1-3 pN2 contrôlé après deux cycles de chimiothérapie par cisplatine-étoposide et radiothérapie thoracique concomitante. Dans les deux groupes, les patients recevaient deux cycles supplémentaires de cisplatine-étoposide après la fin du traitement locorégional. Aucune des deux stratégies n'a fait la preuve de sa supériorité en termes de survie. Une analyse exploratoire de cet essai a comparé : d'une part, les patients du groupe chirurgie traités par pneumonectomie à un nombre de patients identique opérés par pneumonectomie dans le groupe radiothérapie, appariés sur l'âge, le sexe, le performance status et

le T ; d'autre part, les patients du groupe chirurgie traités par lobectomie à un nombre de patients identique traités par lobectomie dans le groupe radiothérapie, appariés sur l'âge, le sexe, le performance status et le T. Les résultats de cette analyse, même s'ils doivent être analysés avec prudence comme ceux de toute analyse de sous-groupe non planifiée lors de la construction d'un l'essai, suggèrent que la chirurgie pourrait être supérieure à la radiothérapie lorsque l'exérèse n'est pas une pneumonectomie.

CBNPC de stade IIIB

Les CBNPC de stade IIIB qui, dans la 7e classification TNM, excluent les atteintes pleurales et péricardiques, correspondent aux tumeurs dont l'extension est locorégionale, avec en particulier une atteinte ganglionnaire médiastinale controlatérale. Leur traitement repose sur l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie thoracique. Au cours des trente dernières années, les études randomisées ont montré la supériorité de l'association chimio-radiothérapie sur la radiothérapie seule, puis de l'association concomitante sur la délivrance séquentielle, avec une survie à 2 ans de l'ordre de 25 % et à 5 ans de 8 %.

La chimiothérapie d'induction, avant chimio-radiothérapie, et la chimiothérapie de consolidation, après chimio-radiothérapie, n'ont pas permis d'améliorer la survie globale. La mise en place de la radiothérapie nécessitant du temps, un ou deux cycles de chimiothérapie sont en pratique fréquemment délivrés avant que l'association ne puisse débiter. La chimiothérapie est une bithérapie à base d'un sel de platine. Classiquement, l'association cisplatine étoposide est la plus testée en phase III. Parmi les chimiothérapies modernes, l'association carboplatine-paclitaxel a été fréquemment utilisée. La comparaison

cisplatine-docetaxel *versus* MVP (mitomycine-vindésine-cisplatine) est en faveur du doublet, avec une survie à deux ans de 60,3 % contre 48,1 % ($p = 0,059$) chez des patients traités par chimio-radiothérapie concomitantes pour un CBNPC de stade IIIA ou IIIB.

CBNPC métastatiques (stade IV)

La chirurgie

Le traitement des stades métastatiques est dit « palliatif » en dehors de quelques rares situations : présence d'une métastase unique résecable avec primitif résecable également (surrénale, cerveau, poumon, etc.). En effet un nodule solitaire dans le poumon controlatéral (stade IV M1a) doit être considéré comme un deuxième primitif et traité à visée curative si les deux lésions sont résecables.

Les autres indications de la chirurgie dans les stades IV sont palliatives. Dans le cas particulier des pleurésies néoplasiques récidivantes, il est important de bien évaluer la capacité de réexpansion du poumon après drainage complet de la cavité pleurale : si le poumon « revient à la paroi » sur le cliché radiographique de contrôle, il faudra proposer une symphyse pleurale par talcage. En revanche, si le poumon « ne revient pas à la paroi » après drainage, il est illusoire d'espérer une quelconque efficacité d'un talcage pleural, le poumon étant engainé dans un tissu fibreux et tumoral. Il est alors possible de mettre en place chirurgicalement un système de vidange à demeure de la cavité pleurale : PleurXR, Port-a-CathR pleural, etc.

**Tableau 5 – Place de la chirurgie et de l'endoscopie interventionnelle
dans les stades IV.**

Indications de la chirurgie	Procédure chirurgicale
Pleurésie récidivante	Symphyse pleurale par talcage, ou mise en place d'un système de vidange de la cavité pleurale (PleurX, PAC pleural, etc
Pneumopathie intrapulmonaire non contrôlée empêchant toute chimiothérapie	Chirurgie de propreté (résection parenchymateuse)
Métastase unique	Exérèse, si le primitif est resecable également
Obstruction des voies aériennes symptomatique (dyspnee, infection d'aval)	Libération endoscopique (laser, cryotherapie, prothese endobronchique)

La radiothérapie

L'irradiation cérébrale in toto est réalisée en cas de métastases cérébrales multiples symptomatiques.

Au niveau cérébral, la radiochirurgie stéréotaxique est une alternative à la chirurgie d'exérèse d'une métastase unique et peut même être proposée si le primitif n'est pas résecable.

Les autres indications de la radiothérapie sont palliatives : douleur pariétale ou osseuse, obstruction locale trachéobronchique symptomatique, hémoptysie, syndrome cave supérieur, compression médullaire et fractures pathologiques.

Le traitement médicamenteux

La prise en charge médicale palliative des stades IV se décline aujourd'hui sous deux formes, conjuguées ou non : la chimiothérapie et/ou les thérapies

ciblées. La première chose à évaluer devant ce type de patient est le *performans status*.

Performans status compris entre 0 et 2

Un traitement par chimiothérapie et/ou thérapie ciblée est indiqué.

En première ligne, la chimiothérapie associant un agent de 3^e génération (vinorelbine, gemcitabine, taxanes, irinotecan ou pemetrexed) à un sel de platine (cisplatine plutôt que carboplatine si possible) améliore la survie et la qualité de vie des patients. Trois à quatre cycles doivent être administrés, sans dépasser six cycles chez les patients répondeurs. Dans les formes non épidermoïdes, le bevacizumab en association avec la combinaison paclitaxel carboplatine améliore encore la survie. Chez les patients présentant une mutation de l'EGF-R, le gefitinib est une option de traitement en première ligne, utilisé seul. La place des traitements de maintenance s'affirme de plus en plus.

En deuxième et troisième ligne, l'erlotinib est indiqué en monothérapie après échec de la chimiothérapie.

Performans status supérieur ou égal à 3-4

Les soins de support sont préférés. La chimiothérapie étant déconseillée, on discutera tout de même d'un traitement par thérapie ciblée de type inhibiteur de l'EGF-R (erlotinib, gefitinib) lorsqu'il s'agit d'un cancer avec mutation de l'EGFR.

Suivi des patients

Les patients traités à visée curative, sans complication liée au traitement, doivent bénéficier d'une surveillance tous les six mois pendant deux ans puis

annuellement (examen clinique et scanner thoracique). Le suivi est rapporté en RCP. Ces patients doivent être encouragés à arrêter leur tabagisme. Les patients en stade IV doivent bénéficier d'une surveillance au cas par cas en fonction de leur symptomatologie.

2. Traitement de CPC [59,60]

2.1. Traitement de première ligne

- La survie médiane d'un patient atteint d'un CPC est d'environ trois mois sans traitement spécifique. La chimiothérapie est le traitement de référence du CPC. Du fait de la rapidité de croissance cellulaire, même lorsque le CPC semble localisé au thorax, l'existence de métastases occultes est probable d'où l'utilisation de la chimiothérapie quel que soit le stade. Le traitement du CPC est considéré comme une urgence thérapeutique relative. Quel que soit l'état général du patient, un traitement de première ligne doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

2.1.1. Les stades disséminés

- Le traitement des CPC disséminés repose sur une chimiothérapie exclusive. Les taux de réponses objectives à la chimiothérapie de première ligne varient de 60 à 75 %.

- Le protocole de chimiothérapie considéré actuellement comme le traitement de référence de première ligne associe cisplatine et étoposide. Il existe un corpus de données qui atteste l'efficacité de cette association, notamment deux méta- analyses. Les décennies 1980 et 1990 ont été marquées par des efforts substantiels pour éviter les chimio-résistances secondaires, testant

notamment des schémas alternatifs ou des stratégies d'intensification de dose. La plupart des études d'intensification ont conclu à une majoration de la toxicité sans bénéfice de survie. Une étude comparant l'association PCDE (cisplatine-cyclophosphamide- épirubicine- étoposide) au classique cisplatine-étoposide a mis en évidence une amélioration significative des taux de réponse et de survie avec le PCDE. Néanmoins un excès de décès toxiques a été observé chez les patients de performance status 2, ce qui fait réserver cette alternative aux patients en bon état général. Une autre association, cisplatine- irinotecan a fait l'objet de comparaisons de phase III avec cisplatine- étoposide. Alors qu'un essai japonais a montré un allongement significatif de survie chez les patients qui recevaient cisplatine- irinotecan, un essai nord- américain comparable n'a mis en évidence aucune différence de survie entre les deux traitements. Chez les patients dont l'état général est altéré et/ou en cas de comorbidités contre-indiquant l'utilisation du cisplatine, le carboplatine paraît pouvoir être utilisé sans perte de chance. Quatre à six cycles de chimiothérapie sont généralement délivrés. La chimiothérapie de maintenance n'est pas recommandée. Dans la revue systématique de treize essais randomisés publiée par Sculier et al., un seul essai a montré une différence statistiquement significative sur la survie en faveur de la maintenance, cinq études n'ont montré un avantage de survie que dans certains sous- groupes de patients, une étude a observé une survie significativement plus courte avec le traitement de maintenance, et six études n'ont objectivé aucune différence. L'intérêt d'une radiothérapie thoracique peut se discuter chez des patients traités pour un CPC disséminé, lorsque la localisation primitive est considérée en réponse et qu'une réponse complète de l'ensemble des sites extrathoraciques est obtenue. C'est ce que suggèrent les résultats d'un essai qui

a randomisé 109 patients dans cette situation après trois cycles de cisplatine-étoposide, entre la poursuite de quatre cycles de la même chimiothérapie ou deux cycles de carboplatine-étoposide délivrés avec une radiothérapie thoracique concomitante avant deux nouveaux cycles de cisplatine-étoposide. La stratégie de chimioradiothérapie a permis d'améliorer significativement la survie avec un taux de survie à cinq ans de 9,1 % contre 3,7 % avec la chimiothérapie seule ($p = 0,041$). Aucune thérapie ciblée n'a d'indication dans le traitement du CPC. De nombreuses pistes ont été explorées sans succès, parmi lesquelles l'utilisation du thalidomide, pour ses propriétés anti-angiogéniques.

2.1.2. Les stades localisés au thorax

Le traitement du CPC localisé au thorax repose sur la délivrance de radiothérapie et de chimiothérapie. Depuis les années 1970, plusieurs études reprises dans des méta analyses ont montré une supériorité de l'association radio- chimiothérapie sur une chimiothérapie seule chez les patients présentant une maladie localisée. Pignon et al. ont montré une réduction globale du risque de décès de 14 % avec la radio- chimiothérapie en comparaison à la chimiothérapie seule, et un meilleur contrôle local. La discussion s'est ensuite orientée sur la meilleure façon d'intégrer la radiothérapie à la chimiothérapie. L'analyse des différentes études randomisées plaide plutôt pour l'introduction précoce, concomitante, de la radiothérapie thoracique, si possible dans les 30 jours après le début de la chimiothérapie. L'augmentation de la dose biologique de radiothérapie permet vraisemblablement d'améliorer l'efficacité du traitement. C'est ce qu'a montré l'étude de Turrisi et al., qui a comparé chez 381 patients traités par l'association avec cisplatine-étoposide une dose totale de radiothérapie concomitante de 45 Gy délivrée selon un schéma accéléré

hyperfractionné de deux fractions quotidiennes de 1,5 Gy sur 3 semaines au schéma classique monofractionné, administrant une seule fraction quotidienne de 1,8 Gy en 25 séances réparties sur 5 semaines. Les taux de survie à 2 et 5 ans étaient significativement meilleurs chez les patients traités par radiothérapie accélérée bifractionnée (respectivement 47 % vs 41 %, et 26 % vs 16 %). Le volume irradié comporte la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires atteints. Lorsque la chimiothérapie a été débutée, résultant en une réduction du volume tumoral, le volume cible correspond au volume résiduel. Une étude prospective a randomisé 201 patients répondeurs partiels ou stables après chimiothérapie entre une radiothérapie du volume tumoral initial et une radiothérapie ciblant le volume post induction. Aucune différence en termes de contrôle local ou de survie n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement. Une autre étude, rétrospective, sur 67 patients de la Mayo Clinic a comparé une irradiation du volume tumoral initial, une irradiation des images résiduelles après chimiothérapie. Aucune différence de contrôle local ou de survie n'a été notée entre les deux groupes. La chimiothérapie la plus fréquemment utilisée en association avec la radiothérapie est cisplatine-étoposide. D'autres préfèrent une stratégie alternée entre la radiothérapie et une chimiothérapie par cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine et étoposide. Arriagada et al. ont démontré l'importance des doses initiales de chimiothérapie en comparant deux groupes de patients recevant le même protocole de chimiothérapie des doses différentes. Le premier groupe a reçu du cisplatine 100 mg/m² et du cyclophosphamide 300 mg/m² quatre jours de suite, le second du cisplatine 80 mg/m² et du cyclophosphamide 225 mg/m² quatre jours de suite. Les doses de doxorubicine et d'étoposide étaient identiques dans les deux

groupes. Le taux de survie 2 ans pour les 55 patients traités par les plus hautes doses de chimiothérapie était de 43 %, comparé 26 % pour les 50 patients ayant reçu des doses plus faibles ($p = 0,02$), et la survie sans progression 2 ans était respectivement de 28 % et 8 % ($p = 0,02$). Il existe très peu d'indications opératoires dans les CPC du fait de leur potentiel prolifératif et migratoire élevé. La chirurgie, associée à une chimiothérapie adjuvante, doit néanmoins être discutée dans les stades I après un bilan d'extension comportant un bilan ganglionnaire médiastinal mini-invasif voire une médiastinoscopie si nécessaire.

2.1.3. L'irradiation crânienne prophylactique (IPC)

Au moment du diagnostic, 18 % des patients atteints de CPC ont des métastases cérébrales. Le risque de métastases cérébrales à deux ans atteint près de 50 % en cas de CPC limité au thorax et 80 % dans les stades étendus. Chez 20 à 30 % des patients, le système nerveux central sera le seul site métastatique. Une méta-analyse étudiant l'irradiation crânienne prophylactique chez les patients présentant une réponse complète, surtout avec une maladie localisée, a conclu que l'IPC réduisait le risque de récurrence cérébrale d'environ 50 % avec un gain de survie sans progression de 25 % ($p = 0,001$) [25]. En 2007, Slotman et al. ont montré des résultats comparables dans les CPC disséminés en réponse à la chimiothérapie. Il est donc recommandé de proposer une irradiation prophylactique cérébrale chez les patients en réponse d'un CPC localisé ou disséminé, à la dose de 25 Gy en 10 fractions.

2.2. Traitement de deuxième ligne

Bien que les taux de réponse au traitement de première ligne soient très élevés (jusqu'à 96 % pour les stades limités et 65 % pour les CPC étendus), une progression survient dans 95 % des cas, dans les 12 mois environ pour les stades limités et dans les 4 mois après chimiothérapie pour un CPC étendu. Le but des traitements de seconde ligne est d'allonger la survie mais surtout d'apporter une palliation des symptômes. Les rechutes sont le plus souvent exclusivement traitées par chimiothérapie. L'algorithme décisionnel du Traitement de deuxième ligne doit tenir compte de l'intervalle libre depuis la fin de la première ligne, définissant ainsi des CPC dits « sensibles » et d'autres « réfractaires ». Un CBPC est dit sensible lorsque la réponse à durer au moins 90 jours après la fin du traitement de première ligne. Un CBPC est considéré comme réfractaire lorsque la progression survient dans les 90 jours suivant la fin du traitement initial. Certains auteurs font même une différence entre les patients sensibles et les patients très sensibles, dissociant ainsi les progressions entre 3 et 6 mois, et celles détectées au-delà de 6 mois. Un seul essai randomisé a comparé la chimiothérapie aux seuls soins de support en deuxième ligne. Les auteurs ont comparé un traitement par topotecan oral aux meilleurs soins de support chez des patients considérés inaptes recevoir une chimiothérapie par voie intraveineuse. Près de la moitié des patients inclus dans cette étude avaient une maladie considérée comme sensible et seuls les patients de performance status supérieur à 2 étaient inéligibles. La survie médiane était de 5,9 mois sous topotécan contre 3,2 mois chez les patients en soins de support seuls ($p = 0,01$) Une étude comparant le topotécan et l'association cyclophosphamide-épidoxorubicine- vincristine (CEV) en traitement de deuxième ligne chez des

patients ayant une rechute de plus de 60 jours après la fin du traitement initial, a démontré que la tolérance du topotécan était meilleure que celle du schéma CEV, sans différence significative de survie sans progression et de survie globale. Le topotécan est depuis considéré comme le traitement de deuxième ligne de choix des CPC réfractaires, alors que la réintroduction de la chimiothérapie de première ligne peut être envisagée dans les CPC chimio-sensibles avec des taux de réponse allant de 46 à 67 % et environ 15 % de réponses complètes. Les dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians positionnent la réintroduction de la chimiothérapie initiale dans les progressions survenant au-delà de 6 mois après la fin du traitement de première ligne.

2.3. Nouvelles cibles thérapeutiques

Le démantèlement biologique des CPC et la recherche parallèle de molécules ciblant les biomarqueurs se poursuivent (clinicaltrials.gov). La plupart des études testant le bevacizumab en première ou deuxième ligne sont actuellement terminées. Les molécules en cours d'études ciblent toujours des tyrosine kinases de récepteurs comme cmet, l'insuline-like growth factor- 1 receptor (IGF- 1R), les vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR), les platelet derived growth factor receptors (PDGFR), les FI broblast growth factor receptors (FGFR) et ckit, mais également HSP90, l'activité kinase cycline- dépendante, la famille PARP (Poly (ADP- ribose) polymérase), impliquée dans la réparation de l'ADN, les histone deacétylases, enzymes clés de la régulation épigénétique, des marqueurs de surface, comme CD56 et les gangliosides (en particulier GM2), des voies de signalisation, comme la voie Hedgehog, et la réponse immunitaire, comme les inhibiteurs de CTLA4

3. THERAPIE CIBLEE [61-68]

La recherche a permis une meilleure compréhension des mécanismes biologiques qui sous-tendent le développement du processus cancéreux en jouant un rôle clé dans la prolifération, l'invasion et le phénomène métastatique. Ces avancées dans la connaissance biologique ont conduit au développement de nouvelles thérapeutiques plus rationnelles s'attaquant au mécanisme intime du cancer du poumon : les thérapies ciblées.

Deux cibles ont plus particulièrement fait l'objet d'avancées thérapeutiques dans le cancer bronchique non à petites cellules : la néoangiogenèse tumorale et la transduction du signal de prolifération.

3.1. Traitements antiangiogéniques

L'angiogenèse joue un rôle crucial dans le développement de la tumeur primitive et des métastases. Les cellules cancéreuses expriment de nombreux facteurs angiogéniques, relargués dans la matrice extracellulaire, qui induisent un signal spécifique de l'angiogenèse. Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est considéré aujourd'hui comme le facteur pro-angiogénique le plus puissant, est donc la cible essentielle des traitements antiangiogéniques, anticorps monoclonaux ou antityrosine kinase.

Les thérapies anti-VEGF peuvent affecter la croissance tumorale selon plusieurs mécanismes. Le plus simple consiste en l'inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Un autre mécanisme potentiel serait un effet direct sur la perméabilité et la fonction des vaisseaux. Ces vaisseaux tumoraux sont en général très anormaux, tortueux et hyperperméables. Le blocage du VEGF entraîne une sorte de « normalisation » de ces vaisseaux permettant une

meilleure activité de la chimiothérapie. Enfin, les thérapies antiangiogéniques pourraient aussi s'attaquer directement à certaines cellules cancéreuses et moduler la réaction immunitaire dans le microenvironnement tumoral.

Le bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé dirige contre l'ensemble des isotypes du VEGF-A (plus souvent appelé VEGF), est l'agent dont le développement est le plus avancé en cancérologie bronchique. Son développement dans CBNPC avancé a été conduit en première ligne en combinaison avec la chimiothérapie. La constatation d'un risque accru de nécrose tumorale responsable d'hémoptysies sévères dans les carcinomes épidermoïdes a amené à limiter le développement et l'utilisation ultérieure du bevacizumab aux CBNPC d'histologies non épidermoïde, non spontanément hémoptoïques, sans envahissement vasculaire.

La combinaison du bevacizumab avec une chimiothérapie à base de platine en première ligne entraîne une augmentation cliniquement et statistiquement significative des taux de réponses et la survie sans progression dans deux essais de phase III dans le CBNPC avancé. Une méta-analyse confirme l'efficacité de l'adjonction du bevacizumab en termes de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale.

Les patients avec métastases cérébrales étaient exclus de ces essais, mais des études ultérieures ont confirmé la bonne tolérance du bevacizumab chez des patients avec métastases cérébrales contrôlées.

3.2. Les mutations activatrices de l'EGFR

Le récepteur au facteur de croissance épidermoïde (EGFR) appartient à la famille des récepteurs à tyrosine kinases qui jouent un rôle majeur dans la

transduction du signal cellulaire. Dans les cellules normales, son activation est déclenchée par la fixation de son ligand, ce qui entraîne une cascade d'évènements intracellulaires aboutissant à la croissance, à la prolifération et au contrôle de la mort cellulaire.

L'EGFR est oncogénique et joue un rôle important dans l'apparition et le développement des cancers. Les propriétés oncogéniques d'EGFR résultent de la survenue de mutations intéressant les exons 18 à 21 du gène, codant pour la partie catalytique du domaine tyrosine-kinase avec pour conséquence une auto-activation consécutive dans 10-40% des adénocarcinomes, et exceptionnellement dans d'autres histologies. La fréquence de ces mutations est significativement accrue chez les patients non-fumeurs, les asiatiques et les femmes.

Au Maroc, le taux de mutations d'après une étude rétrospective est de 21%.

Plusieurs essais de phases III ont démontré la supériorité des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR sur la chimiothérapie en première ligne de traitement des patients présentant un CBNPC avancé dépendant d'une mutation de l'EGFR, avec une amélioration des taux de réponse et de la survie sans progression, le profil de tolérance et la qualité de vie étant également à l'avantage des inhibiteurs de l'EGFR. Bien que ces essais ne démontrent pas d'amélioration de la survie en raison du crossover vers les inhibiteurs de l'EGFR pour la majorité des patients recevant la chimiothérapie, la survie médiane des patients oscillant entre 23 et 30 mois montre clairement que l'histoire naturelle de la maladie est modifiée par les inhibiteurs de l'EGFR. Une méta-analyse regroupant 13 essais randomisés de phase III évaluant en première ligne

thérapeutique, un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR, par rapport à une chimiothérapie classique, a été publiée récemment, incluant 2620 patients (dont 1475 avec une mutation activatrice de l'EGFR) confirme que le traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (gefitinib ou erlotinib) apporte un bénéfice réel par rapport au traitement standard par chimiothérapie, en termes de taux de réponse et de durée de survie sans progression pour les patients dont la tumeur porte une mutation de l'EGFR. Ce bénéfice n'est pas retrouvé au niveau de la survie globale médiane du fait de l'impact des lignes ultérieures de traitement avec un crossover pour la majorité des patients. L'ensemble de ces résultats plaide pour l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (gefitinib, erlotinib ou afatinib) dès la première ligne de traitement en cas de CBNPC exprimant une mutation activatrice de l'EGFR.

3.3. Le gène de fusion EML4-ALK

La protéine ALK est un récepteur à tyrosine kinase de la superfamille des récepteurs à l'insuline et dont le ligand est encore inconnu. Diverses altérations du gène ALK peuvent être trouvées dans les cancers. Ainsi, dans le cancer du poumon, un réarrangement d'ALK est observé dans 3 à 5% des tumeurs. L'altération la plus fréquente est une inversion du bras court du chromosome 2 aboutissant à la formation du gène de fusion EML4-ALK. Le plus souvent, les réarrangements d'ALK aboutissent à la synthèse d'une protéine de fusion intracytoplasmique avec activation constitutive de son domaine tyrosine kinase, et de ce fait, des voies de signalisation en aval contrôlant la prolifération et la survie cellulaire.

La crizotinib est inhibiteur de tyrosine kinase agissant sur les protéines ALK,ROS1 et MET.

Lors d'un essai clinique de phase I, le crizotinib, a démontré son efficacité pour le traitement en seconde ligne ou plus des patients dont la tumeur porte une translocation d'LAK. En effet, parmi les 143 patients évaluable, 60,8% (n=87) ont eu une réponse objective incluant 3 réponses complètes et 84 réponses partielles ; sur les résultats préliminaires, la survie à 1 an est de 74,8% pour les patients sous cizotinib. Sur une actualisation récente, la survie à 2 ans est de 55%.

L'efficacité du crizotinib a été confirmée en deuxième ligne. Dans un essai de phase III, le crizotinib a été comparé à une chimiothérapie classique (docetaxel ou pemetrexed) chez des patients avec CBNPC avance, LK+, progressifs après une première ligne à base de patine. Le crizotinib triple le taux de réponse objective et prolonge significativement la survie sans progression (7,7 vs 3 mois, HR : 0,49). L'impact en survie globale n'a pas été démontré en raison du crossover, mais la survie médiane projetée à plus de 20 mois montre également que le crizotinib modifie l'histoire naturelle des cancers pulmonaires dépendant d'un réarrangement d'ALK.

A partir de ces résultats, l'emploi du crizotinib est autorisé aux Etats-Unis pour les patients avec un CBNPC ALK+ dès la première ligne thérapeutique. La positivité de l'essai Profile 1014, comparant en première ligne le crizotinib à l'association ciplatine-pemetrexed et montrant une amélioration significative de la survie sans progression, conduirait à une autorisation prochaine en première ligne en Europe également.

Dans notre étude on remarque que le carcinome non à petite cellule de type non épidermoïde était le type histologique le plus fréquent (60% des cas), et la majorité de ces patients étaient diagnostiqués à de stades avancés ne permettant aucun traitement loco-régional, et 7,14% relevaient d'un traitement symptomatique (soins de supports). Ces données suggèrent l'importance de rechercher ces mutations pour cibler les anomalies génétiques et proposer un traitement adapté à ces mutations soit en 1ère ou en 2ème ligne, ce qui peut s'avérer d'un apport supplémentaire.

4. Traitement symptomatique et palliatif des cancers bronchopulmonaires

4.1. Traitement des symptômes et des désordres généraux liés au cancer :

L'Institut national du cancer (INCa) précise qu'une prise en charge symptomatique globale (douleur, nutrition) fait partie intégrante du traitement de ces patients. Cette prise en charge des symptômes a fait l'objet de recommandations de la part de l'Agency for Health Care Policy and Research (AHCP)

4.1.1. Dyspnée

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

-Les bronchodilatateurs, bêta 2-agonistes et/ou anticholinergiques font partie des traitements communément prescrits, notamment chez les patients

atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou asthmatiques.

- 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

4.1.2. 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 ainsi que celui de la lidocaïne en nébulisations

4.1.3. 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 et 63 % des carcinomes non à petites cellules. La chimiothérapie a un effet comparable à la radiothérapie, aussi bien pour les carcinomes à petites cellules que pour les carcinomes non à petites cellules. Un traitement plus récent consiste à introduire une prothèse métallique dans la veine cave supérieure.

4.1.4. Hémoptysies

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 l'acide tranexamique peuvent être utilisés avec succès. Des

hémoptysies abondantes (supérieures à 300 ml/24 h) nécessitent le recours à la vasopressine. La terlipressine. Toutefois, peu d'études ont été publiées sur l'intérêt de l'embolisation dans le cancer bronchique

4.1.5. Anorexie

L'anorexie est un symptôme fréquent, lié aux cytokines circulantes, au dérèglement hormonal, aux médicaments 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

4.1.6. Causes métaboliques de confusion mentale

- Hypercalcémie paranéoplasique

L'introduction des bisphosphonates a totalement modifié la thérapeutique classique des hypercalcémies malignes qui était basée sur la rehydratation avec doses élevées de furosémide, les glucocorticoïdes, la calcitonine

- Hyponatrémie paranéoplasique (syndrome de Schwartz-Bartter)

Son traitement repose sur la restriction hydrique et l'administration de déméclocycline à la dose de 600 à 1 200 mg/j, soit 4 à 9 comprimés.

- Fécalome et/ou rétention urinaire

Ce sont des causes fréquentes de confusion mentale qui doivent être systématiquement recherchées chez les patients en fin de vie.

- Causes respiratoires

Elles ne sont pas à négliger avec l'hypoxie-hypercapnie chez ces patients ayant une amputation parenchymateuse de fait, souvent une BPCO à la base et parfois aggravées par les morphiniques et/ou les psychotropes.

4.1.7. Techniques de désobstruction bronchique

L'obstruction peut résulter d'un envahissement de la lumière bronchique par des bourgeons tumoraux ou d'une compression extrinsèque.

Les techniques de désobstruction bronchique peuvent être divisées en deux groupes, selon leur effet immédiat ou retardé. Les premières sont le laser et la thermocoagulation. Les secondes sont la cryothérapie, la photothérapie et la curiethérapie endobronchique. Par ailleurs, il existe actuellement plusieurs types de prothèse endobronchique selon le siège et le type d'obstruction.

Quel que soit le type d'intervention, la bronchoscopie interventionnelle nécessite la réalisation d'une bronchoscopie rigide sous anesthésie générale, parfois dans un contexte d'urgence du fait de la détresse respiratoire liée à l'obstruction de la trachée ou d'une bronche principale

4.2. 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.

4.2.1. 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, phénolisation d'une ou de deux racines postérieures en cas de douleurs intercostales, phénolisation intrathécale si plusieurs espaces intercostaux sont concernés. Les douleurs plus diffuses ou d'origine viscérale sont traitées le plus souvent par des médicaments dont nous rappelons quelques schémas d'administration

- Traitement d'une douleur légère : acide acétylsalicylique à la dose maximale de 3 à 4 g/24 h ; paracétamol avec au maximum 3 g/24 h.
- Traitement d'une douleur d'intensité moyenne : il s'agit de l'association de paracétamol (500 mg) à du phosphate de codéine (30 mg) ; la posologie maximale est de 6 comprimés/j. Ou l'utilisation de la buprénorphine, agoniste-antagoniste de la morphine.
- Traitement d'une douleur sévère : il fait appel aux morphiniques, administrés si possible per os (morphine buvable à prendre toutes les 4 heures à une dose unitaire variant de 5 mg à 50 mg de chlorhydrate de morphine dilués dans 10 ml d'eau chloroformée à 0,5 % ; ceci va permettre de fixer la dose optimale de sulfate de morphine à libération continue, dont il existe des comprimés (respectivement des gélules à 10 mg, 30 mg, 60 mg et 100 mg en deux prises par 24 h).

Le traitement par morphine obéit à quelques règles simples : comme pour tout antalgique, il ne faut jamais le prescrire à la demande mais à horaires réguliers. En effet, il ne faut pas attendre la résurgence de la douleur pour administrer le calmant, mais arriver à faire autant que possible oublier ce qu'était cette douleur. L'usage de la morphine est justifié non par la brièveté du pronostic mais par l'intensité de la douleur.

Les effets secondaires des morphiniques doivent être systématiquement prévenus : la constipation par l'administration de laxatifs, les nausées et vomissements par l'administration Halopéridol fort 5 gouttes deux à quatre fois par jour ou de Chlorpromazine à 4 % 5 gouttes trois à quatre fois par jour.

En cas d'échec, la morphine peut être injectée par voie sous-cutanée (microfuseur relié à une pompe portable) ou encore par voie intraveineuse si possible sur un site implantable.

Dans notre étude la prescription des antalgiques s'effectue selon les paliers .quel que soit la localisation tumoral ou métastatiques, et seulement 20% de nos cas ont eu recours aux morphiniques.

4.2.2. Métastases cérébrales

- Carcinomes non à petites cellules :

Le traitement standard des métastases cérébrales des CBNPC demeure la radiothérapie encéphalique. Elle est accompagnée d'un traitement corticoïde et d'un traitement anticonvulsivant en cas de crises convulsives préalables. Les métastases uniques peuvent faire l'objet d'une résection suivie d'une irradiation.

- Carcinomes à petites cellules :

Les patients ayant des métastases multiples sont traités en priorité par chimiothérapie avec adjonction d'une radiothérapie s'ils sont symptomatiques. Si les métastases cérébrales sont asymptomatiques, la radiothérapie n'a pas d'intérêt sur la survie globale.

4.2.3. 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.

4.2.4. 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 épidural, de la stabilité rachidienne.

Dans notre étude un seul cas avait bénéficié d'une vertébroplasie à visée prophylactique chez un patient qui présentait une ostéolyse vertébrale.

4.2.5. Pleurésies et péricardites

Les pleurésies métastatiques justifient une tentative d'accolement pleural en cas de récurrence et 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.

4.3. Traitements des effets toxiques liés aux thérapeutiques

La chimiothérapie constitue une des modalités essentielles de traitement du cancer bronchique. 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.

4.3.1. Toxicité hématologique

Les agents cytotoxiques sont myélosuppresseurs et touchent les trois lignées.

- Une anémie secondaire à la réticulocytopénie 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.

Aucune prescription d'érythropoïétine n'a été faite chez nos patients, alors que sept cas avaient reçu une transfusion sanguine.

- 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.

Aucun cas n'a reçu une supplémentation en plaquette et aucun syndrome hémorragique secondaire à la thrombopénie n'a été enregistré.

- La leuconéutropénie est à l'origine de complications infectieuses. La neutropénie chimio-induite favorise les infections bactériennes et dans un second temps les infections fongiques. 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.

- L'antibiothérapie est empirique car les germes responsables ne sont identifiés que dans 40 % à 50 % des cas par hémocultures ou prélèvements protégés. Cette antibiothérapie doit être adaptée aux germes les plus fréquemment rencontrés : bacilles à Gram négatifs en premier lieu, mais aussi germes à Gram positifs, notamment staphylocoques et streptocoques. Les céphalosporines de troisième génération associées aux aminosides constituent les associations les plus efficaces en première intention.

Dans notre étude le bilan préthérapeutique (contenant une Numération formule sanguine) a été prescrit systématiquement avant toute cure de chimiothérapie, et l'antibiothérapie été réservée chez les cas présentant des signes clinique ou biologique d'infection.

- Les facteurs de croissance de l'hématopoïèse comportent deux molécules aujourd'hui sur le marché : le granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) et le granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF). Ils ont pour but de diminuer la durée des neutropénies sévères mais ne protègent

pas de la toxicité des chimiothérapies sur la lignée plaquettaire et, dans certaines circonstances, pourraient aggraver la thrombopénie.

Deux raisons théoriques justifient l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques en association avec les traitements chimiothérapiques : administration de doses optimales d'agents cytotoxiques et prophylaxie des infections sous chimiothérapie.

Concernant nos patients, Trois malades avaient bénéficiés d'une prescription de facteurs de croissances et qui avaient un taux de neutropénie était inférieur à 800 éléments par mm³. ils étaient tous traité par pemetrexet, la cure de la chimiothérapie a été différer et le taux de neutrophile s'est corrigé après l'administration des facteurs de croissance.

4.3.2. 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.

L'ondansétron a été le premier agent disponible ayant une action antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT₃. Une étude comparative contre le métoclopramide a démontré la supériorité de l'ondansétron dans le contrôle des nausées et vomissements [82, 83]. La combinaison ondansétron et dexaméthasone s'est révélée supérieure à l'ondansétron seul, pendant les

premières 24 heures, chez les patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine .

4.3.3. Poumon radiothérapique

La pneumonie radique se manifeste par une toux, une dyspnée progressive avec sensation d'oppression thoracique. La tomодensitométrie permet d'évaluer le poumon radique et surtout différencier ces lésions d'une éventuelle récurrence tumorale.

Les moyens de diminuer les risques de poumon radique reposent sur la délimitation la plus concise possible des volumes à irradier, un fractionnement des doses permettant une meilleure réparation des tissus sains. La prophylaxie de ces complications à l'aide de médicament s'est révélée à ce jour inefficace. L'administration préventive de corticoïdes s'est montrée efficace sur des modèles animaux mais comporte un risque de rebond à l'arrêt. En revanche, en cas de lésions sévères, la corticothérapie à fortes doses est recommandée, avec une diminution très progressive des doses. Au stade de fibrose, seules des médications symptomatiques telles qu'antibiotiques en cas de surinfection et oxygénothérapie sont indiquées

Dans notre étude, aucun protocole n'est établi concernant la gestion des effets indésirables. Le traitement et la poursuite de la chimiothérapie relève d'une discussion collégiale au staff (transfusion, prescription des facteurs de croissances

VII- PRONOSTIC[69]

1. CBNPC

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

Les facteurs pronostiques sont :

- Le stade de la maladie ;
- L'état général du patient ;
- L'âge du patient ;
- Le type histologique : adénocarcinome de meilleur pronostic.
- Le traitement qui peut être utilisé (résécabilité, biologie moléculaire pour thérapie ciblée ; etc.) .

Tableau 6: résultat d'une surveillance épidémiologique (SEER) programme:1999-2005

stade	Survie relative a 5 ans	Répartition des diagnostics(%)
Localisé	52,6	15
Régional	23,7	22
A distance	3,5	55
Non déterminé	8,5	8
Tous stades	15,6	100

Dans notre étude on a trouvé une association significative ($p < 0.05$) entre l'évolution et le stade au moment du diagnostic. On remarque que le nombre de décès est plus important dans les stades métastatiques alors qu'il est nulle dans les stades localisés (I et II). La survie sans progression est plus marquée chez les cas qui avaient un stade localisé.

La survie sans progression et la survie globale dans notre série était évalués après 6 mois, ce délai reste court pour avoir une idée sur le pronostic. Cependant le délai hospitalier (Dpch-Dttt), de l'hospitalisation au traitement, était de 46,5 jours [33,50 ; 68,5]. et une amélioration du pronostic des cancers broncho-pulmonaire passe par une amélioration de la prise en charge avec raccourcissement de ce délai. Cette approche nécessite une collaboration multidisciplinaire.

2. Carcinomes à petites cellules :

Malgré une chimio- sensibilité initiale, la survie à 2 ans est de l'ordre de 2% et les médianes de survie varient de 9 à 14 mois en fonction des études et des protocoles étudiés. Cela s'explique par la sélection d'un phénotype tumoral chimio- résistant au traitement d'induction, responsable d'une progression tumorale.

Le stade et la performance status sont les deux facteurs pronostiques les plus importants, mis en évidence dans plusieurs analyses multivariées. Selon les études, le nombre de sites métastatiques et leurs localisations, notamment cérébrales, hépatiques ou osseuses, sont rapportés comme des facteurs pronostiques défavorables. Une influence pronostique de l'âge, du sexe et de l'amaigrissement est inconstamment mise en évidence. Sur le plan biologique,

les lactates déshydrogénases (LDH), les phosphatases alcalines (PAL), la natrémie et les bicarbonates sanguins ont une valeur pronostique (critères de Manchester). Plusieurs études ont également montré un effet pronostique péjoratif d'un taux sérique de NSE élevé lors du diagnostic.

VIII- SURVEILLANCE

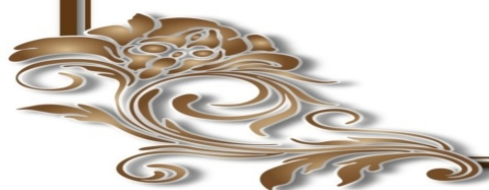
Le patient doit bénéficier d'une surveillance à cause des risques de rechute et de cancer secondaire. L'objectif des consultations et des examens, pour augmenter la survie, est de parvenir à diagnostiquer ceux qui sont accessible à un traitement performant.

La surveillance est basée sur l'examen clinique et les examens paracliniques : radiographie thoracique et /ou TDM thoracique, endoscopie bronchique, échographie abdominale, scintigraphie osseuse, TDM ou IRM cérébrale, voire PET scan.

Chez les patient opérés, la rechute métastatique survient surtout dans les deux premières années et la rechute locorégionale en général entre 1 à 3 ans, d'où l'intérêt d'une surveillance rapprochée les deux premières années.

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

CONCLUSION



Il ressort de notre étude que la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires dans notre structure hospitalière respecte globalement les recommandations. Cependant, Malgré les efforts fournis, la prise en charge reste insatisfaisante dans certains aspects avec des délais relativement longs en relation avec le diagnostic et la thérapeutique, certains aspects méritent d'être renforcés et pris en considération :

- Sur le plan diagnostique :
 - Introduire les nouvelles techniques diagnostique.
 - Développer l'étude génétique du cancer bronchique.
 - Codifier le bilan préthérapeutique.
- Sur le plan thérapeutique :
 - Un développement de thérapeutique interventionnelle est très souhaité.
 - une actualisation des protocoles de prise en charge s'avèrent importante, surtout après l'avènement de nouvelles thérapeutique et l'apport de la biologie moléculaire.
 - Une codification de l'évaluation et de la prise en charge des effets secondaires est importante dans l'adhésion au traitement.
- Sur le plan psychosocial : Les apports de la psycho-oncologie sont indéniables. L'adaptation psychologique, les stratégies d'ajustement, les notions de crises psychologiques accompagnent la maladie cancéreuse, le soutien social (associé au conjoint, à la famille, à la fratrie, aux collègues de travail, aux amis...). L'ensemble de ces phénomènes concourt à rappeler l'importance d'une collaboration régulière entre « psychiatre », « oncologue » et « pneumologue »,

dans l'espoir d'aider les individus à mieux faire face à cet événement de vie particulièrement stressant.

- Sur le plan organisationnel

- Améliorer la prise en charge des cancers bronchopulmonaire passe par un renforcement de l'approche pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle. Notre étude confirme le retentissement des délais de la réalisation des examens radiologiques, la lecture histo-pathologique...etc, sur les délais globaux de diagnostic et sur l'accès précoce aux soins. D'où la nécessité d'élaboration d'un projet de soins personnalisés réalisés en pluridisciplinarité.

- Développer l'hospitalisation de jour permet de raccourcir les différents délais étudiés, et permet -pour les patients- d'améliorer la perception du temps qu'ils passent dans cette structure et d'améliorer la qualité des relations qu'elles y entretiennent avec l'équipe soignante et les autres patients.

- Prévoir des structures chargées des soins de supports et des soins palliatifs, qui s'occupe du malade sur le plan symptomatique une fois la chimiothérapie terminée. Ces derniers place au cœur de la prise en charge la préservation, voire la restauration du lien social, afin de limiter l'isolement souvent associé à la maladie, et proposent des activités thérapeutiques et créatives aux patients.

RESUME



Résumé

Titre: Prise en charge des cancers bronchiques primitifs : expérience du service de pneumologie à l'HMIMV de Rabat

Auteur: OUARDI KARIMA

Mots-clés: Cancer bronchique ; diagnostic ; bilan d'extension ; traitement ; évaluation de la prise en charge.

Le cancer bronchique représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme malgré les avancées thérapeutiques dans le domaine d'oncologie thoracique.

C'est une étude descriptive de la prise en charge (PEC) des cancers bronchique primitifs (CBP) intéressant l'expérience du service de pneumologie à l'HMIMV de Rabat durant l'année 2015.

Résultats: 70 patients sont colligés durant cette période, avec une prédominance masculine. L'âge moyen est de 58,21 ans. Le tabagisme actif est retrouvé chez 72,9% des cas. La biopsie scannoguidée a permis de poser le diagnostic dans 40% des cas, la biopsie bronchique dans 32,9 % des cas et par la biopsie pulmonaire transpariétale dans 8,6% des cas.

Le CBNPC est retrouvé chez 88,57% des cas et le CPC est retrouvé chez 11,4% des cas.

Le bilan d'extension des stades localisés potentiellement accessible à un traitement locorégional comprenant un TEP-TDM et une imagerie cérébrale, alors que les stades métastatiques d'emblée ou patients dont l'état général était altérés, le bilan comprenait un TDM thoracique avec une scintigraphie osseuse.

Dix patients ont pu être opérés, dont 7 ont reçu une chimiothérapie associée, et un patient a bénéficié d'une radiothérapie pulmonaire après la chirurgie. 20% de nos patients ont reçu un traitement associant une radiothérapie et une chimiothérapie, alors que 46% des cas n'ont reçu qu'une chimiothérapie exclusive. Un traitement symptomatique de confort était prescrit chez 7,14% des cas.

Il ressort de cette étude que la PEC des CBP dans notre structure respecte globalement les recommandations.

Toutefois, des insuffisances sont observées aux plans diagnostique, thérapeutique, psychosocial et organisationnel, méritant des efforts en plus pour y remédier.

ABSTRACT

Title: Management of primary lung cancer: experience of pulmonology department at Rabat HMIMV.

Author: OUARDI KARIMA

Keywords: LUNG CANCER ; diagnosis; staging ; evaluation of management

Lung cancer is the leading cause of cancer death in men despite therapeutic advances in the field of thoracic oncology.

Our study aims to describe the diagnostic and therapeutic methods and to a development of the care of lung cancers primitive, through a retrospective study interesting experience of pulmonology service in Rabat HMIMV during 2015.

Results: 70 patients were collected during this period, with a male predominance (68men); the average age is 58.21 years. Active smoking was found in 72.9% of cases. The CT-guided biopsy allows the diagnosis in 40% of cases, bronchial biopsy in 32.9% of cases.

Non-small cell lung cancer is found in 88.57% of cases and the small cell lung cancer is found in 11.4% of cases.

The staging of localized stages including a PET scan and brain imaging while the metastatic stages and patients whose condition was alter, the staging included chest CT and bone scan.

20% of our patients received treatment contains radiotherapy and chemotherapy, while 46% of patients received only chemotherapy. Symptomatic treatment was prescribed for 7.14% of cases.

It appears from this study that the management of lung cancer in our structure generally respects the recommendations.

However, some weaknesses were observed in diagnostic, therapeutic, psychosocial and organizational, which need more efforts to remedy.

ملخص

العنوان : البحث في مراحل التكفل بمرضى الاورام السرطانية الرئوية نموذج مصلحة الطب امراض الجهاز التنفسي بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس الرباط
من طرف: كريمة وردي
الكلمات الأساسية :- سرطان الرئة ,التشخيص ,دراسة إنتشار الورم ,تقييم مراحل التكفل

بالرغم من التطورات العلاجية في مجال علم الأورام الرئوية, يعتبر سرطان الرئة المسبب الأول للوفيات بالسرطان عند الذكور.

تهدف هذه الدراسة الاسترجاعية لوصف طرق تشخيص وعلاج سرطانات الرئة بقسم أمراض الجهاز التنفسي بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط لسنة 2015.

تم جمع 70 حالة خلال هذه الفترة مع غلبة الذكور (68) رجل (يبلغ متوسط العمر 58 عام، 72% من الحالات مدخنون).

تم التوصل إلى التشخيص عند 40% من الحالات عن طريق الخزعة المسترشدة بصور المقطعية، وعن طريق خزع القصبات الهوائية عند ما يقارب 33%.

11% من الحالات ترجع إلى السرطان الرئوي صغير الخلايا.

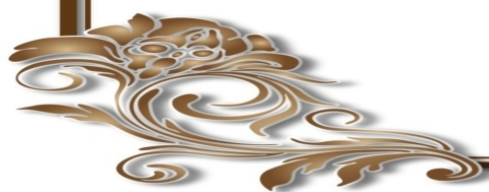
تقتصر الفحوصات المجرات لدراسة انتشار الورم في الجسم بعمل تصوير مقطعي للدماغ و تصوير مقطعي بالإصدار البوزيتروني بالنسبة للمراحل الأولية للمرض. أما المراحل المتقدمة والمرضى ذو الحالة الصحية المتدهورة يقتصر الفحص على تصوير مقطعي للصدر مع مسح للعام.

استعملت الجراحة عند 10 حالات 20% من المرضى تلقوا علاجاً يجمع بين العلاج الكيماوي والعلاج بالأشعة 40%. تلقوا علاج كيميائي 7.14%. تلقوا فقط علاجاً للأعراض.

نستنتج من هذه الدراسة أن التكفل بمرضى سرطان الرئة يحترم التوصيات بشكل عام.

برغم من ذلك نجد بعض جوانب القصور فيما يخص الجانب التشخيصي والعلاجي، وكذلك الجانب النفسي والاجتماعي والتنظيمي يستحق منا مجهودات من أجل إصلاحها .

ANNEXES



Principes de la classification OMS des tumeurs broncho-pulmonaires incluant les lésions prénéoplasiques, d'après Lantuejoul

Types	Sous-types
Lésions prénéoplasiques	Dysplasies et carcinomes in situ
	Hyperplasie alvéolaire atypique (HAA)
	Hyperplasie diffuse idiopathique des cellules neuro-endocrines (DIPNECH)
Carcinomes malpighiens	
Adénocarcinomes (le plus souvent mixtes)	Acinaire
	Papillaire
	Solide
	Bronchiolo-alvéolaire
Carcinomes à petites cellules	
Carcinomes à grandes cellules	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
	Carcinome basaloïde
Carcinomes adéno-squameux	
Carcinomes sarcomatoïdes	Carcinome pléiomorphe
	Carcinosarcome
	Blastome
Carcinoïdes typiques et atypiques	

CLASSIFICATION TNM 2009 (7E ÉDITION)

T – Tumeur primitive

TX : Tumeur ne pouvant être évaluée ou être démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis : Carcinome <i>in situ</i>
T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche) T1a : Tumeur de 2 cm ou moins 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* : • 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 l'ensemble du poumon. 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 la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
T4 :Tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, coeur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, oesophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe dupoumon atteint

N – Ganglions lymphatiques régionaux

NX : Les ganglions ne peuvent pas être évalués
N0 : Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1 : Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct
N2 : Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires
N3 : Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

M – Métastase à distance

MX : Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
M0 : Absence de métastase à distance
M1 : Métastase 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 à distance

CLASSIFICATION PAR STADES (2009)

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Fiche d'exploitation :

❖ Identité : -
nom :
...

Prénom :

- numéro du
dossier :

-
tel :

❖ Age: - sexe : OH ,O F -
profession :

❖ -Lieu de résidence : - O urbain et périurbain, O rural

-distance par rapport au chu :

❖ -Niveau socio-économique : O bas , O moyen, O aise

❖ -type de prise en charge : O mutualiste, O non mutualiste (payant / indigent)

❖ ATCD :

○ Tabagisme : O passif , O active : P..... *A..... = P/A

○ Exposition professionnel :

○ Médicaux : -.....

-.....

-.....

-.....

○ Chirurgicaux : -.....

-.....

-.....

-.....

○ Gyneco-obstetrique :

.....

.....

❖ ASPECT CLINIQUE :

○□Asymptomatique

○□Symptomatique :

✓ 1^{er} symptôme :.....

✓ Signes d'appel respiratoire :

O Douleur thoracique , O hémoptysie , Otoux (O seche /O productif),

O wheezing ; O Dyspnée(Orepos /O effort)

OExpectoration (O purulente/O non purulente)

✓ Signes d'envahissement locorégional :

A. veineuse : O syndrome cave supérieur

A. nerveuse :O enrouement ,O voie bitonale (paralysie corde vocale : recurrent)

O Hoquet ,O ascension d une hemicoupole (paralysie phrénique)

O Syndrome de Claude Bernard-Horner (sympathique cervicale)

O Douleur de l'épaule (plexus brachial)

A. œsophagienne : O dysphagie , O vomissement

A. du canal thoracique : O chylothorax

A. Cardiaque : O péricardite , O trouble du rythme

A. Pleurale : O pleurésie ,O douleur pariétale

ADP sus claviculaire :O dure et fixée

✓ Syndrome paranéoplasique :

O Hippocratisme digitale ,O osteoarthropathie hypertrophiante ,O Thrombophlébite

O Sd de schwartz-bartter(O hyponatrémie, O signes neuro,)

O Sd de cushing () ,O hypercalcémie , O sd de lambert-eaton, O Encéphalites

- ✓ Métastases : O pulmonaire , O pleurale , O ganglionnaire , O osseuses, O hépatique , O cérébrale surrénale, sous cutanées. AUTRE :
- ✓ Signes généraux : O AMG, O ANOREXIE, O ASTHENIE, O FIEVRE

L'INDICE DE L'OMS :

- 0 : Activité normale ,
- 1 : diminution de l'activité physique
- 2 : activité < 50% de la période diurne ,
- 3 : activité > 50% de la période diurne ,
- 4 : grabataire

○ EXAMEN CLINIQUE :

Poids :kg Taille :cm IMC

O sd de condensation . O sd d'épanchement liquidien . O épanchement aérique
O hydro-aérique O tuméfaction thoracique O nodule s/c O adp
périphérique. siège :

- Autre :
.....
.....
.....

❖ ASPECT RADIOLOGIQUE :

- -Radio standard

O Normal

O opacité proximale, O opacité périphérique , O Atélectasie , O opacité médiastinale
, O Pleurésie (O homolatéral/O controlatéral/O bilat.) , O Lyse osseuse, O Ascension
de la coupole diaphragmatique O ADP médiastinale (:O homolat/O controlat) O adp
hilaire/interbronchique (O homolat/O controlat)

O Sd interstitiel .

- -TDM : taille de la tumeur
O

Localisation :
.....

O Atélectasie (O lobe /O poumon/O apex)

O ADP(O HILAIRES/INTERBRONCHIQUE/O
MEDIASTINALE) :OHOMOLAT O CONTROLAT

O PLEURESIE (O HOMOLAT /O CONTROLAT./O BILATERAL)

O EXTENSION LOCOREGIONAL: O trachee .O pericarde Ocoeur O gros
vaisseaux O oesophage O plevre O os O parties molle

O lyse costales

❖ ASPECT ENDOSCOPIQUE :

- Tm bourgeonnante
- Infiltration
- compression extrinsèque
- aspect inflammatoire isole

autre :

.....

.....

❖ ANATOMOPATHOLOGIE :

- MOYENS :

O Cytologie d expectoration

O Aspiration bronchique

O biopsie bronchique

O Brossage

O Lavage

bronchique

O ponction aspiration transbronchique a aiguille

O Thoracotomie

O Ponction transparietale a l aiguille sous TDM

O Mediastinoscopie

O Thoracoscopie

- TYPE HISTOLOGIQUE :

CBNPC : O Adénocarcinome

O Carcinome épidermoïdes

O Carcinome a grands cellules

CBPC : Carcinomes a petites cellules

- Recherche de mutation des gènes : O EGFR O ALK

❖ BILAN PRETHERAPEUTIQUES :

- BILAN D'EXTENSION : LA TUMEUR EST ELLE OPERABLE ?

- ✓ Locorégionale :

- FIBROSCOPIE :

- SEIGE.....

- ETENDUE.....

-

- EXTENSION :.....

-

- TDM :

- TAILLE

-

-

- NOMBRES

-

-

- RAPPORT

- AVEC

- AUTRE

- STRUCTURES.....

-

- AUTRES.....

-

- THORACOSCOPIE

- MEDIASTINOSCOPIE

- ANGIOGRAPHIE

- FIBROSCOPIE DIGESTIVE

- ✓ METASTATIQUES :

- TDM THORACO ABDOMINALE :O att homolatéral O atteinte
controlatérale

- O M. Surrénalienne, O M .hépatique ,O atteinte GG

- Autre.....

-

-

.....

 ➤ Echographie abdominale

.....

 ➤ TDM CECERBRALE
 ➤ SCINTIGRAPHIE OSSEUSE
 ➤ MARQUEUR TUMORAUX :O ACE, O NSE, O CYFRA 21-10
 ➤ PET-
 SCAN :.....

➤ AUTRE

• BILAN D'opérabilité : patient est-il opérable ?

O oui

O non : pourquoi ?

- Causes cliniques : O AEG O état nutritionnel ,O comorbidités
- Causes biologiques : perturbation :O hydro électrolytique ,O NFS O calcémie O bilan hépatique O fonction rénale
- L'état fonctionnel respiratoire : O plethysmographie, O gazométrie artérielle.
- Prédiction de la fonction respiratoire postopératoire : la scintigraphie de perfusion et éventuellement de ventilation

• Classification TNM :

T : OT1 OT2 OT3 OT4

M : OM0 OM1

❖ STADES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC :

O IA O IB
 O IIA O IIB
 O IIIA O IIIB
 O IV

❖ TRAITEMENT :

- CHIRURGIE :
 - GESTE: O lobectomie , O segmectomie , O pneumonectomie
O CURAGE GANGLIONNAIRES MEDIASTINALE
 - EXERESE PARIETALE O
 - AUTRE
- CHIMIOThERAPIE :
 - O PREOPERATOIRE O POST OPERATOIRE
 - MEDICAMENTS
 - Nombre de cycle
 - Protocol:
 - O CDDP+VP16 O CDDP+NVB O CDDP+VP16+CPM+ADR+VDS(CECAV)
 - O CDDP+ADR+VP16 (CAV)
 - CDDP=CISPLATINE OU platamine; NVB : NAVELBINE ;
VP16 :VEPESIDE ;CPM :cyclophosphamide (endoxan) ; ADR
adriablstine
- RADIOTHERAPIE :

➤ Region:

.....

➤ Dose:

.....

...

➤ Duree:

.....

.

- TRAITEMENT SYPTOMATIQUE :

O Antalgique PALIER.. ; O morphinique ;O corticothérapie ;O coagulants,
O neuroleptique

O Rx ttt (O métastase invalidante /O compression médullaire/Meta osseuses
/M. Cérébrale/ M hépatique)

- DESOBSTRUCTION ENDOBRONCHIQUE PALLIATIF :

O Laser , O cryothérapie , O curiethérapie , O prothèse end
bronchique

- Thérapeutiques

cibles :

.....

.....

.....

.....

- Stade après

chirurgie :.....

.....

❖ SUIVI :

- RYTHME.....

.....

- BILANS :.....

.....

❖ EVOLUTION :

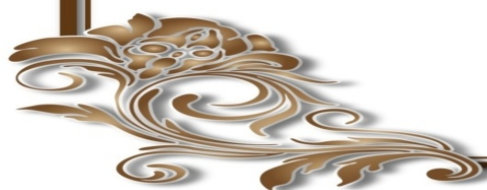
❖ DELAI DE DIFFERENTES PHASES SE LA PEC :

- D. prehospitalier(D1s) -D
pch)=.....
- D. diagnostic (Dpch) -D
dg)=.....
- D. therapeutique (Ddg-
Dttt)=.....
- D. hospitalier(D pch) -D
ttt)=.....
- D globale (D1s-
Dttt)=.....
.....
D1s:date du 1er symptom
:
D pch: date de la prise en charge
:
D dg: date du diagnostic=date de signature du compte rendu d'Anapath:
.....
D ttt: date du debut de traitement

Performans status (maintenant plus utilisé bien que moins précis)

- | | |
|---|---|
| 0 | Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction. |
| 1 | Activité physique diminuée mais malade ambulateur et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue. |
| 2 | Malade ambulateur et capable de prendre soin 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. |

REFERENCE



- [1] Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- [2] Zalcman G, Bergot E. Lechapt. Update on nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2010;19:173–85
- [3] Registre des cancers de la région du grand Casablanca années 2005-2006-2007. <http://www.contrelecancer.ma/site-media/uploaded-files/RCRC-28mai-2012.pdf>
- [4] Blanchon F, Grivau M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Benichou Flurin M, et al. Épidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux Français. Étude KBP 2000 CHPG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux Français. *Rev Mal Respir* 2002;19:727–734.
- [5] Skuladottir H, Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Month* 2001;17:1–12.
- [6] M. Locatelli-Sanchez, S. Couraud, P.-J. Souquet. Epidemiologie du cancer bronchique : données actuelles. *Rev Mal Resp Actual* 2015 ;7(4) : 285-289.
- [7] Underner M, et al. Cannabis et cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2013.12.002>

- [8] Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France, *J Occup Environ Med* 2010;52:339-406.
- [9] Silverman DT, Samanic CM, Lubin J H, Blair AE, Stewart PA, Vermeulen R, et al. The diesel exhaust in miners study: A nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:855-68.
- [10] 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.
- [11] G. Prevota, G. Plat a, J. Mazieres. BPCO et cancer bronchique : liens épidémiologiques et biologiques. *Rev Mal Resp* 2012 ; 29 : 545-556.
- [12] L. Thiberville, C. Paris. Epidemiology and risk factors of primary lung cancer. *EMC-Pneumologie* 2004 ;1 : 7–18
- [13] Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 ;132 (3 suppl): 29S-55S.
- [14] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365 : 395-409.

- [15] Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174 : 269-74
- [16] Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS, et al . Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 748-56.
- [17] Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, van Iersel CA, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361: 2221-9.
- [18] Beigelman-Aubry C, Yang W. Imageries des tumeurs malignes primitives broncho-pulmonaires : apport de l'imagerie a la stratégie et à la surveillance thérapeutique *EMC* 2007 ; 32-460-A-10
- [19] Melloni B, Gazaille V, F. Bertin, S. Guillard, J Monteil. Diagnostic des CBP. L'apport de la fusion TEP-TDM dans le diagnostic des cancers bronchiques. *Rev Mal Resp* 2006 :23 : 16S11-16S16
- [20] Cancer du poumon : bilan initial. Collection recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne- Billancourt, juin 2011. Téléchargeable gratuitement sur <http://www.ecancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>

- [21] Annema JT, Veselick M, Rabe KF. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. *Lung Cancer* 2005; 48 : 357. NEM[14-16]
- [22] Gildea TR, MazzonePJ, Karnak D, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:982—9.
- [23] Makris D, Scherpereel A, Leroy S. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy for small peripheral lesions. *Eur Respir J* 2007;29:1187—92.
- [24] Eberhardt R, Anantham D, Herth F, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lesions. *Chest* 2007;131:1800—5.
- [25] N. Cherif Idrissi El Ganouni, D. Basraoui, A. Benhammoud, A. Nadir, M. Ouali Idrissi, M. El Hajjam. *Imageries*. In : A. Tahiri, editors. *Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules Connaissances et pratique*. France : John Libbery Eurotext; 2016. P.53
- [26] Brun AL, et al. *Radiologies interventionnelle thoracique, EMC radiologie et imagerie medicale cardiovasculaire, thoracique et cervical*. EMC 2011,32-500-A-10
- [27] Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009; 64 : 139—43.

- [28] Remmelink M, et al. Techniques et stratégie de prise en charge des prélèvements anatomopathologiques dans le cadre de l'approche diagnostique et thérapeutique du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.12.007>
- [29] Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1326—30.
- [30] P. Girarda, R. Caliendo, J.-B. Sterna, D. Natalia, S. Lenoir, P. Validirec, D. Gossota. Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan d'extension. *Rev Mal Resp* 2013 ;5(5), 410-418
- [31] Cancer du poumon : bilan initial. Collection recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne- Billancourt, juin 2011. Téléchargeable gratuitement sur <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>
- [32] Crino L, Weder W, Van Meerbeeck J, Felip E, on behalf of the ESMO guidelines working group. Early stage and locally advanced (non metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl.5):103—15.

- [33] D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E, on behalf of the ESMO guidelines working group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5): 116–9.
- [34] Peters S, Adjei A, Gridelli C, Reck M, Felip E, on behalf of ESMO working group. Metastatic non-small-cell-lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl.7):vii56–64.
- [35] Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA, American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(Suppl. 3):202S–20S.
- [36] De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32: 1–8.
- [37] Pfister D, Johnson D, Azzoli C, Sause W, Smith T, Baker S, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22: 330–53.
- [38] L. Bigay-Game, J. Créquit, C. Decroisette, C. Locher. Diagnostic, bilan préthérapeutique et classification des tumeurs bronchopulmonaires primitives. EMC 2014 ;11(1) : 6-002-G-10

- [39] Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patient with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879–92.
- [40] Bruynee l M, Ninane V. Apport des nouvelles techniques diagnostiques endoscopiques dans le diagnostic et le bilan d'extension des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir Actual* 2009 ;1 : 339–46.
- [41] Toloda EM, Harpole L, McCrozy DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137S–46S.
- [42] Colavolpe C, Bonardel G, Guedj E, Cammilleri S, Mundler F, Barlesi F. Intérêt de la TEP-TDM dans le cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIAN2. *Rev Mal Respir* 2012; 29 : 149–60.
- [43] Hwangbo B, Lee G, Lee H, Lim K, Lee S, Kim H ,et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest* 2010; 138 : 795–802.
- [44] Vaylet F, Riviere F, Le Floch H, Billhot M, Margery J, Bonardel G, et al. Bilan d'extension du cancer bronchique par la tomographie à émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose (FDG-TEP). *Rev Mal Respir* 2010;27:212–20.

- [45] BE. V. Gounant, A. Khalil, K. Kerrou, H. Masmoudi, M.Giol, N. Roszenstajn, et al. optimizer le bilan d'extension locoregional. *Rev Mal R esp Actual* 2015 ; 7(4) : 331-339
- [46] A. Chafik, A. Boustani, J.F. Reignard Diagnostic et bilan d'extension. In : A. Tahiri, editors. *Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules Connaissances et pratique*. France : John Libbery Eurotext; 2016. P.29-47
- [47] Planchard D, Le Péchoux C. Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment. *Eur J Cancer* 2011; 47(Suppl. 3): S272–83.
- [48] Simon GR, Turrisi A, American College of Chest Physicians. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(Suppl. 3): 324S–39S.
- [49] Brink I, Schumacher T, Mix M, Ruhland S, Stoelben E, Digel W, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31: 1614–20.
- [50] Niho S, Fujii H, Murakami K, Nagase S, Yoh K, Goto K , et al. Detection of un suspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET [corrected] scan in apparent limited-disease small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;57:328–33.

- [51] Fischer BM, Mortensen J, Langer SW , Loft A , Berthelsen AK ,Petersen BI, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol*2007;18:338–45.
- [52] Ginsberg RJ. Lung cancer surgery: acceptable morbidity and mortality, expected results and quality control. *Surg Oncol* 2002;11: 263–6.
- [53] A Chafik, J.F. Reignard. Bilan d'opérabilité.In : A. Tahiri, editors. Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules Connaissances et pratique. France : John Libbery Eurotext; 2016. P.93-100
- [54] Datta D, Lahiri B (2003) Preoperative evaluation for patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 123: 2096-103
- [55] Varela G, Novoa N, Jimenez MF (2000) Influence of age and predictive forced expiratory volume in 1 s on prognosis following complete resection for non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 18: 2-6
- [56] Handy JR Jr, Aspah JW, Skokan L *et al.* (2002) What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. *Chest* 122: 21-30
- [57] V. Westeel, P. Jacoulet et A. Marescaux.Stratégie thérapeutique initialedans les cancers bronchiquesnon à petites cellules. In : J.-F. Morere, v. Westeel,editors. *Oncologie thoracique*. France: Springer-Verlage; 2011. P94-100

- [58] L. Cartier, P. Fournel. Principes et traitements par chimiothérapie et radiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules. EMC 2009 ; 6-002-L-12
- [59] D. Templement, V. Westeel. Les cancers bronchiques à petites cellules. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2013) 5, 441-446
- [60] P. Fournel et al. Cancers bronchiques à petites cellules étendus Traitement standard et nouvelles approches thérapeutiques. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 519-524
- [61] Errihani H, Inrahaoun H, Boukir A, et al. Frequency and type of epidermal growth factor receptor mutations in moroccan patients with lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2013; 8 :232-43.
- [62] Rosell R, Carecereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (EURTAC) : a multicenter, openlabel, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2012 ;13 : 239-46
- [63] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013;30 : 3327-34

- [64] Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival : a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2013 ; 105 : 595-605
- [65] Camnidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol 2012 ; 13 : 1011-9.
- [66] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer . N Eng J Med 2013 ; 368 : 2385-94.
- [67] Soria JC, Maugen A, Reck M, et al..Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2013 ; 24 : 20-30
- [68] R. Belbaraka, N. Ismaili, M. Perol. Avancées dans le traitement systémique. In : A. Tahiri, editors. Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules Connaissances et pratique. France : John Libbery Eurotext; 2016. P.147-157
- [69] T. Berghmans. Facteurs pronostiques et cancer bronchopulmonaire. Rev Mal Resp Actuel 2015 ; 7(4) : 322-330.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.**
- **Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

**البحث في مراحل "التكفل"
بمرضى الأورام السرطانية الرئوية:
نموذج مطبقة أمراض الجهاز التنفسي
بالمستشفى العسكري الجامعي محمد الخامس - الرباط**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: كريمة وردي

المزودة في: 26 غشت 1990 بسلا

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الرئة - التشخيص - دراسة إنتشار الورم - العلاج -
تقييم مراحل التكفل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: جمال الدين بورقادي

أستاذ في أمراض الصدر

مشرف

السيد: أحمد عبيد

أستاذ في أمراض الصدر

السيد: اسماعيل عبد الرحمان الغري

أستاذ في أمراض الصدر

أعضاء

السيد: محمد أوقيلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيدة: ليلى الحراق

أستاذة في أمراض الصدر