



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

Année 2021

Thèse N° 051

Métastases cérébrales au cours du cancer bronchogénique : Etude prédictive et pronostique

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/04/2021

PAR

Mme. **Zakia ASKHATIR**

Née Le 25 Mars 1995 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Métastases cérébrales - Cancer bronchogénique - Facteurs prédictifs

JURY

Mme. **L.AMRO**

Professeur de Pneumo-phtisiologie

PRESIDENTE

Mme. **S.AIT BATAHAR**

Professeur agrégée de Pneumo-phtisiologie

RAPPORTEUR

Mme. **M.KHOUCHANI**

Professeur de Radiothérapie

M. **Y.MSOUGER**

Professeur de Chirurgie thoracique

} JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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





Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique

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

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

	orthopédie		
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Agrégés

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

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

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie

ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice etplastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie- virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation

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

LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021



DEDICACES



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

Marcel Proust.



Je dédie cette thèse

A Allah

Le Tout puissant, le Miséricordieux, Seigneur de l'univers, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé dans le bon chemin. Je te dois ce que je suis, Louanges et remerciements, Pour ta clémence et miséricorde.

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel j'ai bénéficié

de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, à qui je

tiens à dire profondément et sincèrement merci.

A la mémoire de mon très cher père Abdallah ASKHATIR

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai pour toi, ni la gratitude pour les efforts que tu avais fournis pour mon éducation et ma formation.

Personne ne saurait combler ton absence dans ma vie et spécialement aujourd'hui. Mais sache que tu es toujours présent dans nos coeurs.

En ce jour,

j'espère cher père, réaliser un de tes rêves.

Que Dieu tout puissant te procure Al Firdaws Al Aâla.

A ma très chère mère Madame Zaina BOUHADITE

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Aucun hommage ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le respect que je porte pour vous. Vous n'avez pas cessé de me soutenir et de m'encourager, votre amour, votre générosité exemplaire et votre présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que vous trouverez dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. Puisse Dieu tout puissant vous protéger du mal, vous procurer longue vie, santé et bonheur.

À mon très cher époux Ridouane OULHIQ

Les mots me manquent en ce jour pour exprimer tout l'amour et le soutien que tu m'as apportée pendant cette période. Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de stress, de souffrance et de démotivation.

Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût

et du sens à notre vie de couple. Tu resteras toujours ma source d'inspiration.

En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu.

À ma chère sœur Asma

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé le meilleur et le pire. Celle qui a toujours cru en moi et en mes compétences.

Cette dédicace est en témoignage de mon grand amour et ma gratitude infinie.

Que ce travail soit l'accomplissement de tes vœux tant allégués et le fruit de ton soutien infaillible.

À ma très chère sœur Salma

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es notre rayon de soleil à la maison. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Et à mon cher frère Ismaïl,

Le meilleur frère qu'on puisse avoir, à tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes et nos bêtises.

*Je te dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour toi,
Qu'aucun mot ne le saurait exprimer.*

*A mes chers oncles paternels et leurs conjointes: Omar ASKHATIR,
Mohamad ASKHATIR, Lhcen ASKHATIR, Hassan ASKHATIR.*

*A mes chers oncles maternels et leurs conjointes : Omar BOUHADITE,
Ahmad BOUHADITE, Ali BOUHADITE, Lhcen BOUHADITE*

*A mes tantes paternels et leurs conjoints : Fatima ASKHATIR, Mina
ASKHATIR et Khadija ASKHATIR*

*A mes tantes maternels et leurs conjoints : Fadma BOUHADITE, Rekiya
BOUHADITE, Aicha BOUHADITE, Sefia BOUHADITE, Kaltoum
BOUHADITE*

*Merci pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été
d'un grand soutien au cours de ce long parcours, J'espère que vous
trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus
chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte
à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour
vous honorer. Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a
tant de chaleur dans la bonté de vos coeurs. Il n'y a aucun mot qui suffit
pour vous dire merci, je vous aime énormément. J'implore Dieu pour qu'il
vous garde en bonne santé et qu'il me permette de profiter de votre
présence à mes côtés.*

A mes cousins et cousines ASKHATIR : Bouchra, Samira, Amina, Karima, Med-Amine, Youness, Meryam, Naïma, Zakaria, Fatima zahra, Bouchra, Abdelilah, Ayoub, Imad, abdelghani, reda, anass....

A mes cousins et cousines BOUHADITE : Mohamad et sa femme khadija, Hassna, Asma, Maryam, Hassan, Abdessalam, Khalid, Fatim zehra, Ibrahim, Mohamad, Abderrahim, Naïma, Maryam, Malika, Rachid, Fatima, Zineb....

Vous étiez tous comme des frères et des soeurs pour moi ; puisse Dieu vous procurer bonheur et prospérité.

À mes beaux-parents : Ibrahim OULHIQ et Fatima DRIOUCH

A mes chers beaux frères : Hicham, Hamza et Samir

Merci de m'avoir accueillie parmi vous. Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime.

À la mémoire de mes grands-pères et mes grandes mères et mon oncle Mhand BOUHADITE et Ahmed OUBIHI

Que votre âme repose en paix

A mes très chères amies : Fatima zahra MAHFOUF, Soukaina TIDRARINE, Nazíha DAALI, María EDRAJI, Soumia ALLAOUI, Fatima ARABI, Asma SADIK, Mounia ASSILI, Oumayma AZZOU, Naoual SOUCRATI, Fatima EZZAKI, Khadíja ENNAOUI, Maryam BOULJEDIANE, Fatima zahra ELBOUCHTAOUI, Fatima zahra KACHCHACH, Maryam Bensmaíl, Mahjouba BAIYA, Hana BALLOUK, Asmae NAJAH, Soukaina AIT AISSA, Nouha BAAZIZ, Kawtar BENKHALDOUN, Zineb ASRY, Ghizlan ALLAOUI...

Merci pour vos encouragements. Je vous dédie ce travail à travers lequel je vous exprime tout mon amour et affection. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A tous ceux qui m'ont enseigné depuis la maternelle

A tous mes anciens binômes

A tous les étudiants de médecine de ma promotion

A tous ceux qui me sont si chers et que j'ai omis de citer

A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'élaboration de ce travail

A tous mes maîtres

A tous les gens que j'ai connus un jour...



REMERCIEMENTS



À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE, PR L. AMRO
PROFESSEUR DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider notre jury de thèse. Nous avons eu le privilège d'être un de vos élèves. Nous avons toujours admiré la simplicité et la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Veuillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une reconnaissance infinie.

À MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE, PR Salma AIT
BATAHAR PROFESSEUR AGREGÉE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE.

Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois. Par votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de votre métier, vous avez su me communiquer le désir d'offrir le meilleur de moi-même. Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier la responsabilité de ce travail. Je vous en remercie profondément. Je vous suis très reconnaissant pour tout le temps et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations, Pour tous vos efforts incomparables, Pour toutes ces longues heures dépensées à m'expliquer, pour toutes ces informations si précieuses, gratuitement livrées, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément ému et resteront pour moi un exemple à suivre.

Merci de m'avoir fait découvrir et aimer l'univers de la Pneumologie.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PR M. KHOUCANI
PROFESSEUR DE RADIOTHÉRAPIE.

C'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury.

C'est ici l'occasion pour nous de vous rendre hommage, vous dire combien de fois nous avons été séduit par la qualité de votre enseignement et la douceur avec laquelle vous traitez vos patientes. Veuillez accepter chère maître, l'expression de nos sincères remerciements.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE, PR Y. MSOUGAR
PROFESSEUR DE CHIRURGIE THORACIQUE

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Permettez-nous cher maître de vous exprimer notre profond respect et sincère gratitude.



LISTE DES FIGURES



Liste des figures

- Figure 1.** Répartition des tranches d'âge dans le groupe cas
- Figure 2.** Répartition des tranches d'âge dans le groupe témoin
- Figure 3.** Répartition de genre dans les deux groupes
- Figure 4.** Répartition de l'origine géographique dans les deux groupes
- Figure 5.** Répartition d'exposition professionnelle dans le groupe cas
- Figure 6.** Répartition d'exposition professionnelle dans le groupe témoin
- Figure 7.** Répartition de comportement tabagique dans les deux groupes
- Figure 8.** Répartition de la consommation tabagique en PA entre les deux groupes
- Figure 9.** Répartition de l'exposition au tabagisme passif dans les deux groupes
- Figure 10.** Répartition des autres habitudes toxiques dans les deux groupes
- Figure 11.** Répartition des antécédents dans le groupe cas
- Figure 12.** Répartition des antécédents dans le groupe témoin
- Figure 13.** La répartition de délai de consultation entre les deux groupes
- Figure 14.** La répartition de la Symptomatologie révélatrice respiratoire entre les deux groupes
- Figure 15.** La répartition de la Symptomatologie révélatrice extra-respiratoire entre les deux groupes
- Figure 16.** La répartition des signes fonctionnels entre les deux groupes
- Figure 17.** La répartition des patients selon l'indice performance status de l'OMS de l'état général
- Figure 18.** Fréquence des anomalies objectivées à l'examen pleuro-pulmonaire dans le groupe cas
- Figure 19.** Fréquence des anomalies objectivées à l'examen pleuro-pulmonaire dans le groupe témoin
- Figure 20.** Fréquence des anomalies objectivées à l'examen extra-thoracique dans le groupe cas.
- Figure 21.** Fréquence des anomalies objectivées à l'examen extra-thoracique dans le groupe témoin

- Figure 22.** Répartition des aspects radiologiques objectivés à la radiographie thoracique standard dans les deux groupes
- Figure 23.** Image d'une radiographie thoracique face qui montre une opacité hilo-axillaire droite grossièrement ovalaire aux contours irréguliers
- Figure 24.** Répartition des aspects scanographiques objectivés dans les deux groupes
- Figure 25.** Coupes densitométriques montrant un processus tumoral lobaire supérieur droit associé à une lymphangite carcinomateuse de voisinage et une adénopathie médiastinale
- Figure 26.** Répartition selon la localisation tumorale dans les deux groupes.
- Figure 27.** Répartition selon la taille tumorale dans les deux groupes.
- Figure 28.** Répartition des différents aspects macroscopiques objectivés à la bronchoscopie dans les deux groupes
- Figure 29.** Différents aspects bronchoscopiques
- Figure 30.** Répartition des différentes anomalies objectivées à la TDM abdomino-pelvienne dans les deux groupes
- Figure 31.** TDM abdominale montrant une métastase surrénalienne
- Figure 32.** Répartition des pourcentages des anomalies objectivées à l'imagerie cérébrale dans le groupe cas
- Figure 33.** TDM cérébrale qui montre une lésion sus-tentorielle pariétale gauche
- Figure 34.** IRM encéphalique qui montre un œdème péri-lésionnel compressif
- Figure 35.** Répartition des stades entre les deux groupes
- Figure 36.** Répartition des différents types histologiques dans les deux groupes



LISTE DES TABLEAUX



Liste des tableaux

Tableau I.	La corrélation d'âge entre les deux groupes
Tableau II.	La corrélation de genre dans les deux groupes
Tableau III.	La corrélation de l'origine géographique dans les deux groupes
Tableau IV.	La corrélation d'exposition professionnelle entre les deux groupes
Tableau V.	La corrélation de comportement tabagique dans les deux groupes
Tableau VI.	La corrélation de la consommation tabagique en PA entre les deux groupes
Tableau VII.	La corrélation de l'exposition au tabagisme passif dans les deux groupes
Tableau VIII.	La corrélation des autres habitudes toxiques dans les deux groupes
Tableau IX.	La corrélation des antécédents entre les deux groupes
Tableau X.	La corrélation de délai de consultation entre les deux groupes
Tableau XI.	La corrélation de la Symptomatologie révélatrice respiratoire entre les deux groupes
Tableau XII.	La corrélation de la Symptomatologie révélatrice extra-respiratoire entre les deux groupes
Tableau XIII.	La corrélation des signes fonctionnels dans les deux groupes
Tableau XIII.	La corrélation entre les deux groupes selon l'indice performance status de l'OMS de l'état général
Tableau XV.	La corrélation des anomalies objectivées à l'examen pleuro-pulmonaire entre les deux groupes
Tableau XVI.	La corrélation des anomalies objectivées à l'examen extra-thoracique entre les deux groupes
Tableau XVII.	La corrélation des différents aspects objectivés à la radiographie thoracique entre les deux groupes
Tableau XVIII.	La corrélation des différentes anomalies scanographiques entre les deux groupes
Tableau XIX.	La corrélation des différentes localisations tumorales entre les deux groupes
Tableau XX.	La corrélation des différentes tailles tumorale entre les deux groupes

Tableau XXI.	La corrélation des différents aspects macroscopiques objectivés à la bronchoscopie entre les deux groupes
Tableau XXII.	La corrélation des différentes anomalies objectivées à la TDM ou à l'échographie abdominale entre les deux groupes
Tableau XXIII.	La répartition des différentes anomalies objectivées à l'imagerie cérébrale dans le groupe cas
Tableau XXIV.	la stadification entre les deux groupes
Tableau XXV.	La répartition de taux d'LDH entre les deux groupes
Tableau XXVI.	La corrélation de CRP entre les deux groupes
Tableau XXVII.	La corrélation de taux d'hémoglobine entre les deux groupes
Tableau XXVIII.	La corrélation de taux des globules blancs entre les deux groupes
Tableau XXIX.	La corrélation de taux des plaquettes entre les deux groupes
Tableau XXX.	La corrélation de la natrémie entre les deux groupes
Tableau XXXI.	La corrélation de la kaliémie entre les deux groupes
Tableau XXXII.	La corrélation de la chlorémie entre les deux groupes
Tableau XXXIII.	La corrélation des différents types histologiques entre les deux groupes
Tableau XXXIV.	Les données épidémiologiques et les MC
Tableau XXXV.	Les données cliniques et les MC
Tableau XXXVI.	Les données para-cliniques et les MC
Tableau XXXVII.	Le stade et les MC
Tableau XXXVIII.	Les données biologiques et les MC
Tableau XXXIX.	Tableau récapitulatif des facteurs influençant les MC au cours des carcinomes bronchogéniques
Tableau XL.	Facteurs prédictifs des MC au cours des cancers bronchiques primitifs par analyse multivariée
Tableau XLII.	Analyse univariée de l'âge dans les études antérieures
Tableau XLIII.	Analyse univariée du genre dans les études antérieures
Tableau XLIV.	Analyse univariée du tabagisme dans les études antérieures
Tableau XLV.	Analyse univariée de l'état général dans les études antérieures

Tableau XLV.	Analyse univariée de la localisation tumorale dans les études antérieures
Tableau XLVI.	Analyse univariée de la latéralité tumorale dans les études antérieures
Tableau XLVII.	Analyse univariée de stade T dans les études antérieures
Tableau XLVIII.	Analyse univariée de stade N dans les études antérieures
Tableau XLIX.	Analyse univariée de stade M dans les études antérieures
Tableau L.	Analyse univariée de taux de LDH dans les études antérieures
Tableau LI.	Analyse univariée du type histologique dans les études antérieures
Tableau LII.	Résultats de l'analyse multivariée dans les études antérieures
Tableau LIII.	8eme classification TNM du cancer du poumon [48]
Tableau LIV.	Stades du cancer du poumon [49]
Tableau LV.	Performance Status (OMS)



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

CBP	:	Cancer bronchique primitif
CPC	:	Carcinome à petites cellules
CNPC	:	Carcinome non à petites cellules
MC	:	Métastases cérébrales
ICP	:	Irradiation crânienne prophylactique
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
TDM	:	Tomodensitométrie
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
HTIC	:	Hypertension intracrânienne
LDH	:	Lactate déshydrogénase
CRP	:	Protéine C réactive
NFS	:	Numération de la formule sanguine
GB	:	Globule blanc
Hb	:	Hémoglobine
Plq	:	Plaquettes
Na	:	Sodium
K	:	Potassium
Cl	:	Chlorure

MC+	:	Carcinome bronchogénique avec des métastases cérébrales
MC-	:	Carcinome bronchogénique sans des métastases cérébrales
PA	:	Paquets-années
ATCD	:	Antécédent
BPCO	:	Bronchopneumopathie chronique obstructive
HTA	:	Hypertension artérielle
AEG	:	Altération de l'état général
ADPs	:	Adénopathies
RR	:	Le risque relatif
IC	:	Intervalle de confiance
RCRC	:	Registre des cancers de la région du grand Casablanca
RCR	:	Registre des cancers de Rabat
TEP	:	Tomographie par émission de positrons
S	:	Liaison significative
NS	:	Liaison non significative



PLAN



INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES.....	4
I. Méthodologie de recherche :.....	5
1. Présentation de l'étude :.....	5
2. Buts de l'étude :	5
3. Population cible :.....	5
4. Critères d'inclusion /Critères d'exclusion :.....	5
5. Recueil des données :.....	6
6. Les variables recueillies :	6
II. Analyse statistique :.....	7
III. Considérations éthiques :.....	7
RESULTATS.....	8
I. Données épidémiologiques :.....	9
1. Âge :.....	9
2. Genre :	11
3. L'origine géographique :	12
4. Exposition professionnelle :	13
5. Habitudes toxiques :	15
6. Antécédents :	19
II. Données cliniques :.....	22
1. Délai de consultation :.....	22
2. Symptomatologie révélatrice :	23
3. Présentation clinique :	26
III. Données para-cliniques :.....	33
1. Radiographie thoracique standard :.....	33
2. TDM thoracique :.....	35
3. Bronchoscopie :.....	40
4. TDM abdomino-pelvienne :.....	42
5. Imagerie cérébrale :.....	44
6. Scintigraphie osseuse :.....	47

IV.	Stadification :	47
V.	Données biologiques :	48
1.	Taux de LDH :	48
2.	CRP :	49
3.	Hémogramme :	49
4.	Ionogramme :	51
VI.	Données anatomopathologiques :	53
1.	Type histologique :	53
2.	Biologie moléculaire :	54
VII.	Analytique univariée des facteurs de risques :	55
1.	les paramètres épidémiologiques influençant la survenue de métastases cérébrales :	55
2.	les paramètres cliniques influençant la survenue de métastases cérébrales :	56
3.	Les paramètres para-cliniques influençant la survenue de métastases cérébrales :	56
4.	Le stade et les métastases cérébrales :	57
5.	Les paramètres biologiques influençant la survenue de métastases cérébrales :	57
VIII.	Analyse multivariée :	59
DISCUSSION		60
I.	Généralité sur le cancer bronchique primitif :	61
1.	Epidémiologies de cancer bronchique primitif :	61
2.	Etiopathogénie de cancer bronchique primitif :	63
3.	Type histologique :	68
4.	Diagnostic de cancer bronchique primitif :	69
5.	Bilan d'extension :	79
6.	Classification et stades des cancers bronchiques primitifs :	80
7.	Bilan pré-thérapeutique :	80
8.	Traitement :	81
9.	Prévention :	84
II.	Discussion des résultats :	86
1.	En analyse univariée:	86
1.1.	Données épidémiologiques :	86

1.2. Données cliniques :	90
1.3. Données para-cliniques :	91
1.4. Stadification TNM :	92
1.5. Données biologiques :	95
1.6. Données anatomopathologiques :	96
2. En analyse multi variée :	96
III. Limites et biais de l'étude :	98
CONCLUSION.....	99
ANNEXES.....	102
RESUMES.....	109
BIBLIOGRAPHIE.....	113



INTRODUCTION



Le cancer bronchique primitif (CBP) occupe le premier rang en termes d'incidence et de mortalité par cancer à travers le monde. Environ 90% des cas de cancer du poumon sont causés par le tabagisme et l'utilisation de produits du tabac. Cependant, d'autres facteurs environnementaux peuvent contribuer à la carcinogénèse agissant souvent comme facteurs synergiques avec le tabac [1].

Evoqué devant des signes respiratoires peu spécifiques ou découvert fortuitement sur l'imagerie, le cancer bronchique primitif est souvent diagnostiqué à un stade tardif. Le diagnostic de certitude repose sur les résultats de l'examen anatomopathologique. Le cancer du poumon est divisé en deux grandes classes histologiques, qui se développent et se propagent différemment: les carcinomes du poumon à petites cellules (CPC) et les carcinomes du poumon non à petites cellules (CNPC).

C'est grâce à une détection précoce et d'une classification précise que l'on peut proposer aux patients un traitement sélectif optimal leur garantissant la meilleure chance de survie. La classification doit être complétée par l'évaluation du stade d'extension de la maladie qui est l'élément déterminant dans le traitement et le pronostic.

Les métastases cérébrales (MC) au cours des cancers bronchiques sont fréquentes. Dans les cancers bronchiques à petites cellules, 10 % présentent des métastases au moment du diagnostic, 20% pendant le traitement et 50 % sur les données autopsiques. Vingt à 40 % des cancers non à petites cellules présentent des métastases cérébrales au cours de l'évolution de la maladie, et leur fréquence est plus importante en cas d'adénocarcinome. Leur incidence augmente compte tenu de l'amélioration de la survie et des progrès de la neuro-imagerie. Leur pronostic est extrêmement défavorable puisque la médiane de survie est inférieure à 3 mois avec un traitement symptomatique seul et de 3 à 6 mois avec des traitements spécifiques [2].

L'irradiation crânienne prophylactique (ICP) est la méthode de prévention de la morbidité associée aux métastases cérébrales chez les patients. Bien que l'efficacité de l'ICP pour améliorer la survie des patients reste inconnue, des études ont montré que l'ICP est capable de réduire la

fréquence des métastases cérébrales d'environ 50%. Cependant, il est nécessaire d'identifier les patients qui peuvent en bénéficier.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude faite au niveau du service de pneumologie du centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech, dont le but est d'analyser les différents facteurs de risque qui peuvent être liés à la survenue des métastases cérébrales au cours du cancer bronchogénique, afin de proposer la meilleure stratégie de prévention de cette évolution pourvoyeuse d'une mortalité élevée.



PATIENTS ET METHODES



I. Méthodologie de recherche :

1. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique type cas témoins prospective réalisée au sein du Service de pneumologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Notre étude s'est étalée sur une période de 3 ans, allant du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2020 et a porté sur 111 patients ayant un diagnostic d'un carcinome bronchogénique.

2. Buts de l'étude :

Rechercher et déterminer les facteurs de risque prédictifs de survenue des métastases cérébrales chez les patients porteurs d'un carcinome bronchogénique.

Ceci en étudiant des paramètres épidémiologiques, cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et anatomopathologiques.

3. Population cible :

Cette étude a été conduite en comparant deux groupes de patients:

- Le groupe « cas »: a été composé des Patients hospitalisés en service de pneumologie durant la période d'étude pour carcinome bronchogénique confirmé histologiquement avec métastases cérébrales confirmé par une TDM (tomodensitométrie) cérébrale.
- Le groupe «Témoïn» : a été comporté des Patients admis au sein de la même structure pour carcinome bronchique primitif confirmé histologiquement avec TDM cérébrale ne montrant pas de métastases.

4. Critères d'inclusion /Critères d'exclusion :

Nous avons inclus :

Les patients hospitalisés pour carcinome bronchique primitif confirmé histologiquement.

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patients porteurs de tumeurs bronchiques secondaires.
- Les hémopathies malignes.
- Les tumeurs bénignes.
- Les dossiers incomplets.

5. Recueil des données :

La collecte des données a été réalisée dès l'hospitalisation du patient en se basant sur le dossier médical du service de pneumologie du CHU Mohammed VI.

6. Les variables recueillies :

On a collecté (Voir fiche d'exploitation: Annexe I)

Des variables épidémiologiques : (âge, genre, origine géographique, exposition professionnelle, tabagisme, les antécédents pathologiques)

Des variables cliniques : Les signes fonctionnels (début de premier signe clinique, signes neurologiques, signes d'HTIC (hypertension intracrânienne), signes digestifs), les signes physiques (poids, Œdèmes des membres inférieurs, Déshydratation, Etat général des patients, Examen pleuro-pulmonaire)

Des variables para-cliniques : Radiographie thoracique, La TDM thoracique, La TDM abdominale ou l'échographie abdominale, L'imagerie cérébrale, Scintigraphie osseuse, La bronchoscopie.

Des variables biologiques : Taux de LDH (lactate déshydrogénase), CRP (protéine C réactive), NFS (numération de la formule sanguine) : GB (globule blanc) ; Hb (hémoglobine) ; PLQ (plaquettes), Ionogramme : Na+(sodium), k+(potassium), Cl-(chlorure).

Classification (Annexe II).

Type histologique.

II. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide de Microsoft Office Excel et du logiciel « Statistical Package for Social Sciences » SPSS.

L'association des métastases cérébrales avec chaque variable a été étudiée en comparant le groupe 1 (cas) avec le groupe 2 (témoins). Une différence statistique est considérée comme significative si $P < 0,05$.

III. Considérations éthiques :

Il s'agit d'une étude observationnelle portant sur les données recueillies de façon anonyme des dossiers des patients hospitalisés.

Avant le recueil des données de chaque patient, l'investigatrice principale prend leurs accords verbaux.



RESULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. Âge :

1.1. Etude descriptive du groupe cas :

La moyenne d'âge des patients ayant un carcinome bronchogénique avec des métastases cérébrales (MC+) était de 57ans+/-9.76 ans avec des extrêmes allant de 28ans à 74 ans.

La tranche d'âge majoritaire est de 45ans à 65 ans, elle représente à elle seule 28 cas soit environ 62 % de l'ensemble des cas, suivie par les plus de 65 ans qui représentent 11cas soit environ 25 % puis les patients moins de 45 ans qui représentent 6 cas soit environ 13%.

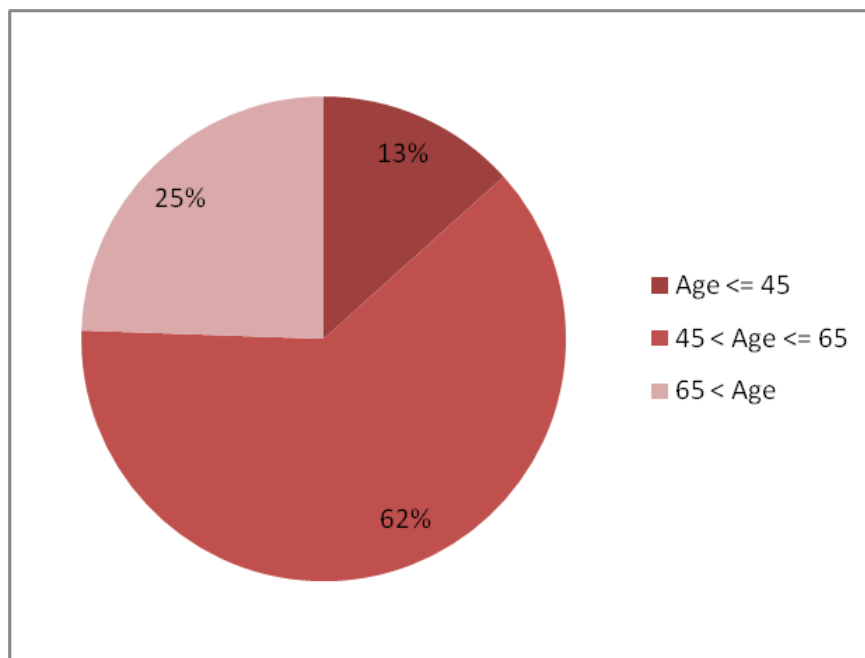


Figure 1. Répartition des tranches d'âge dans le groupe cas.

1.2. Etude descriptive du groupe témoin :

La moyenne d'âge des patients ayant un carcinome bronchogénique sans métastases cérébrales (MC-) était de 61 ans +/- 8.88 ans avec des extrêmes allant de 35 ans à 83 ans.

La tranche d'âge majoritaire est de 45 à 65ans, elle représente à elle seule 42 cas soit environ 64 % de l'ensemble des cas, suivie par les plus de 65 ans qui représentent 21cas soit environ 32% puis les patients moins de 45ans qui représentent 3 cas soit environ 4%.

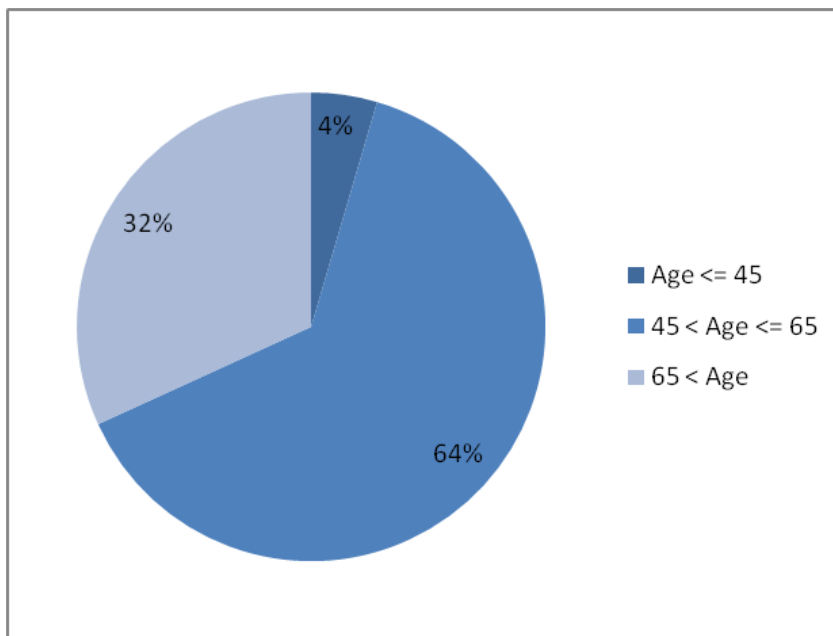


Figure 2. Répartition des tranches d'âge dans le groupe témoin.

1.3. Etude analytique de la variable âge :

La comparaison des moyennes d'âges montre qu'il existe une différence statistiquement significative d'âge entre les deux groupes ($p=0.033$).

Tableau I. La corrélation d'âge entre les deux groupes.

	Cas	témoin	P-value
moyenne	57+/-9.76 ans	61+/-8.88ans	0.033

2. Genre :

2.1. Etude descriptive :

Dans notre série, on note une prédominance bien marquée du sexe masculin dans les deux groupes estimée à 93% contre 6 % de sexe féminin, et par conséquent un sexe ratio de 15, comme l'illustre la figure3.

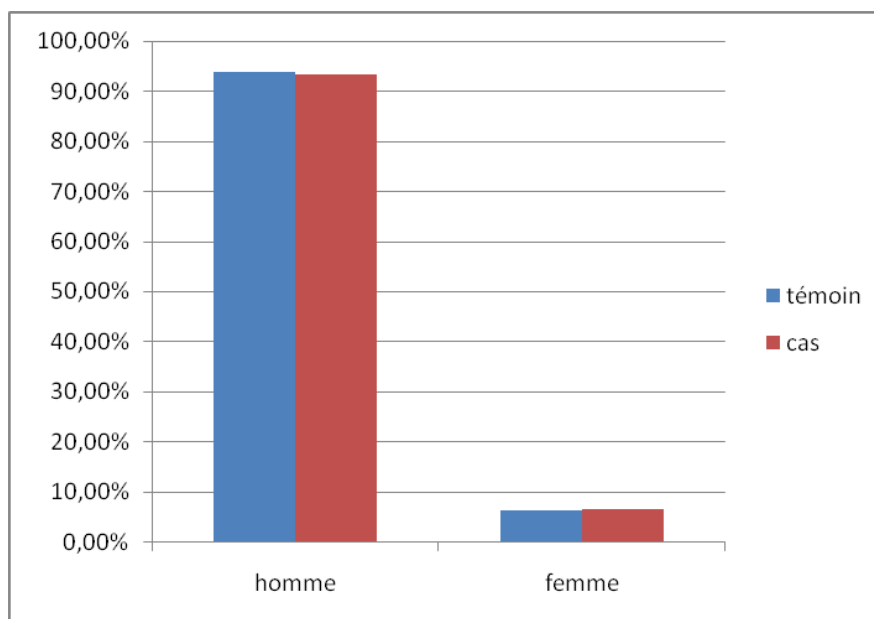


Figure 3. Répartition de genre dans les deux groupes.

2.2. Etude analytique de la variable genre :

La prédominance de sexe masculin était très marqué (93.3%) aussi bien pour les cas que pour les témoins (93.9 %), ce qui donne un (p=0,897) qui est statistiquement non significatif.

Tableau II. La corrélation de genre dans les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
homme	42	93.3	62	93.9	0.897
femme	3	6.6	4	6.4	

3. L'origine géographique :

3.1. Etude descriptive :

Dans les groupes cas et témoins, les résultats étaient assez proches avec 77% des patients d'origine urbaine contre 22% d'origine rurale. La plupart des patients était originaire de la région de Marrakech-Safi (Marrakech, Oudaya, Chichaoua, Essaouira...).

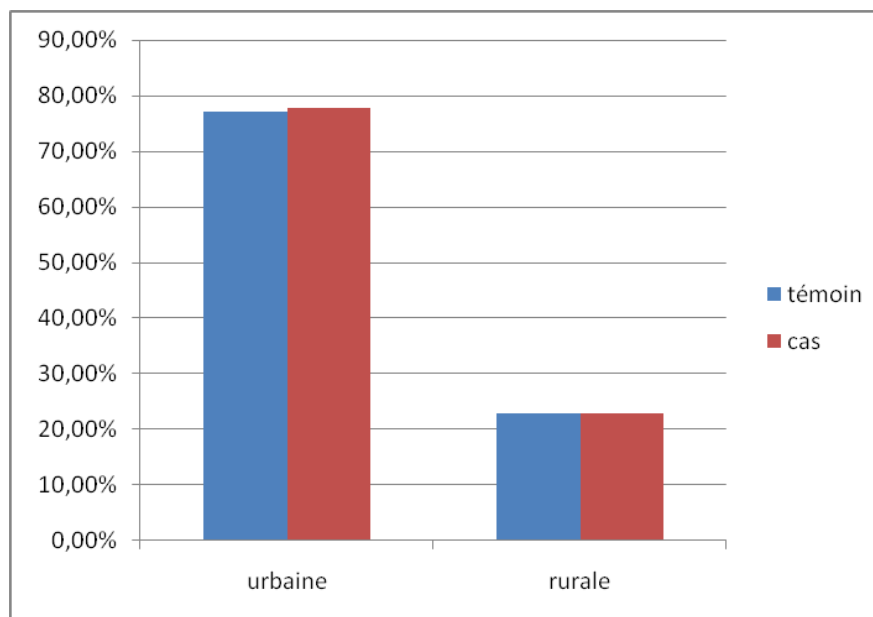


Figure 4. Répartition de l'origine géographique dans les deux groupes.

3.2. Etude analytique de la variable origine géographique :

La comparaison d'origine géographique montre qu'il n'existe pas une différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,950$).

Tableau III. La corrélation de l'origine géographique dans les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
urbaine	35	77.7	51	77.2	0.950
rurale	10	22.3	15	22.8	

4. Exposition professionnelle :

4.1. Etude descriptive du groupe cas :

Cinquante-trois pourcent des patients ayant MC+ a été soumis à une exposition professionnelle. L'exposition à la silice a été retrouvée chez 8 patients (maçons) soit 17.7%, suivie par l'exposition aux pesticides chez 7 patients (Agriculteurs) soit 15.5%, ensuite vient l'amiante chez 4 patients (soudeurs) soit 8.8% puis la fumée de bois 4.4% chez 2 patientes femmes sur trois femmes dans le groupe cas, et d'autres exposition 6.6% (une exposition à la fumée de diesel et deux exposition aux plâtre).

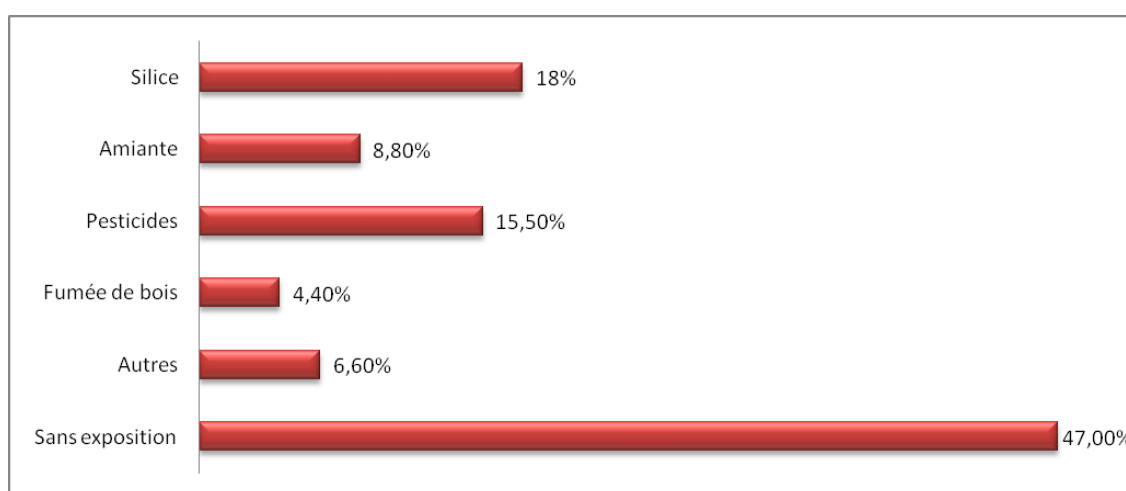


Figure 5. Répartition d'exposition professionnelle dans le groupe cas.

4.2. Etude descriptive du groupe témoin :

Soixante-trois pourcent des patients de groupe témoin a été soumis à une exposition professionnelle. L'exposition aux pesticides et à la silice représente 18.1% des patients du groupe pour chacune soit 12 patients, suivie par l'exposition à l'amiante et au fumée de bois retrouvée chez 10.6%, Autres exposition (deux fumée de diesel, une exposition à la résine et une à la porcelaine) représente 6% des témoins.

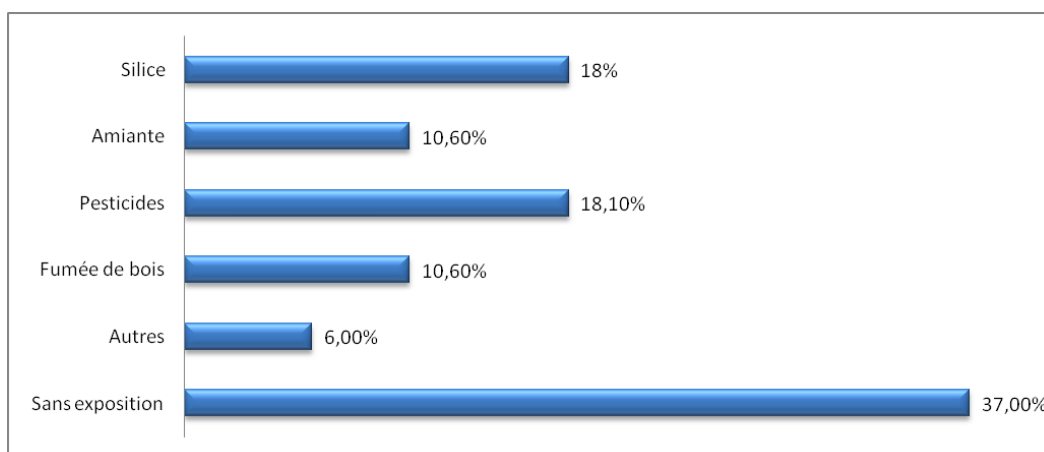


Figure 6. Répartition d'exposition professionnelle dans le groupe témoin.

4.3. Etude analytique de la variable :

La majorité des patients a été soumise à une exposition professionnelle (53%) chez les cas avec les métastases cérébrales, contre (63%) chez les témoins sans métastases cérébrales, Les expositions professionnelles étaient représentées avec des pourcentages variables toujours sans différence significative entre les deux groupes.

Tableau IV. La corrélation d'exposition professionnelle entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Silice	8	17.7	12	18.1	0.879
Amiante	4	8.8	7	10.6	0.767
Pesticides	7	15.5	12	18.1	0.457
Fumée de bois	2	4.4	7	10.6	0.257
Autres	3	6.6	4	6	0.629
Sans exposition	21	47	24	36.6	0.279

5. Habitudes toxiques :

5.1. Comportement tabagique :

Dans notre étude, la notion du tabagisme actuel était retrouvée chez 29 patients soit 64.4% dans le groupe cas, contre 33 patients soit environ 50% dans le groupe témoin, tous de sexe masculin.

Vingt-deux virgule deux pourcent (10 patients) dans le groupe cas et 40.9% (27 patients) déclarent avoir été sevrés, tous de sexe masculin.

Treize virgule quatre pourcent des cas (3 femmes et 3 hommes) qui n'ont jamais fumé, contre 6 témoins (4 femmes et 2 hommes) constituent 9.1%.

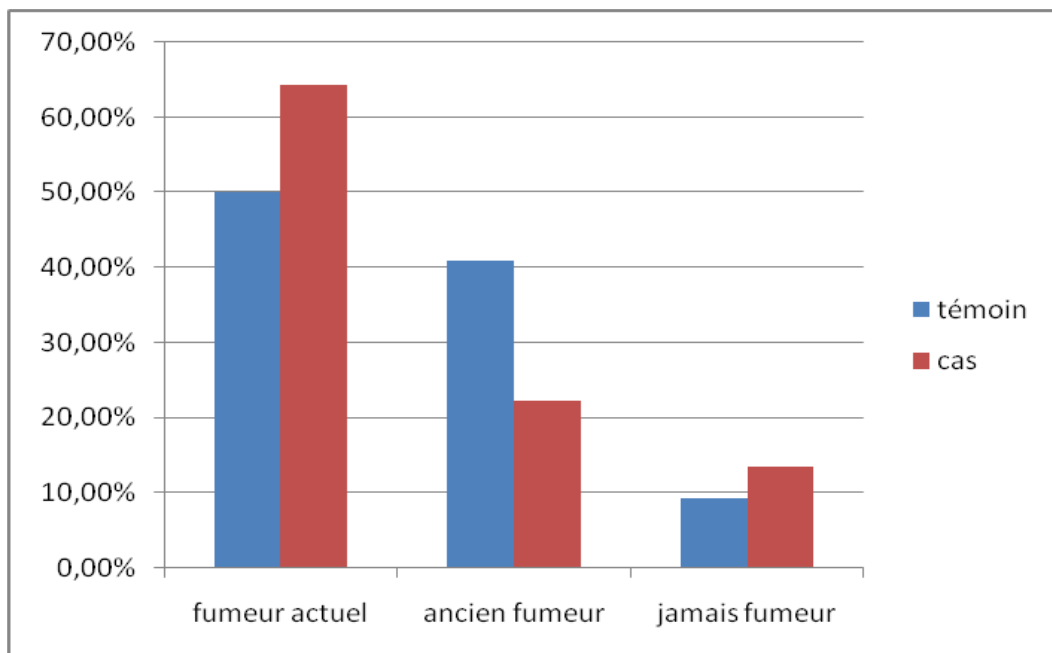


Figure 7. Répartition de comportement tabagique dans les deux groupes.

L'analyse statistique montre que la comparaison des anciens fumeurs entre les deux groupes est statistiquement significative avec $P=0.043$.

Tableau V. La corrélation de comportement tabagique dans les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Fumeur actuel	29	64.4	33	50	0.134
Ancien fumeur	10	22.2	27	40.9	0.043
Jamais fumeur	6	13.4	6	9.1	0.482

5.2. Consommation tabagique :

La consommation tabagique a été évaluée en paquets-années (PA). En moyenne, elle était de 38 paquets-années avec des extrêmes de 10 à 90 paquets-années dans le groupe cas et 35 paquets-années avec des extrêmes de 3 à 86 paquets-années dans le groupe témoin. L'évaluation de la consommation tabagique montre que 19 cas soit 50% déclarent avoir fumé plus de 40 paquets-années contre 27 témoins soit 46.5% , 7 cas soit 18.4% ont fumé entre 30-39 paquets-années contre 16 témoins soit 27.5% , 8 cas soit 21% entre 20-29 paquets-années contre 7 témoins soit 12% , 4 cas soit 10.6% entre 10-19 paquets-années contre 5 témoins soit 8.6% , seulement 3 patients soit 5.4% des patients dans le groupe témoin qui ont fumé moins de 10 paquets-années.

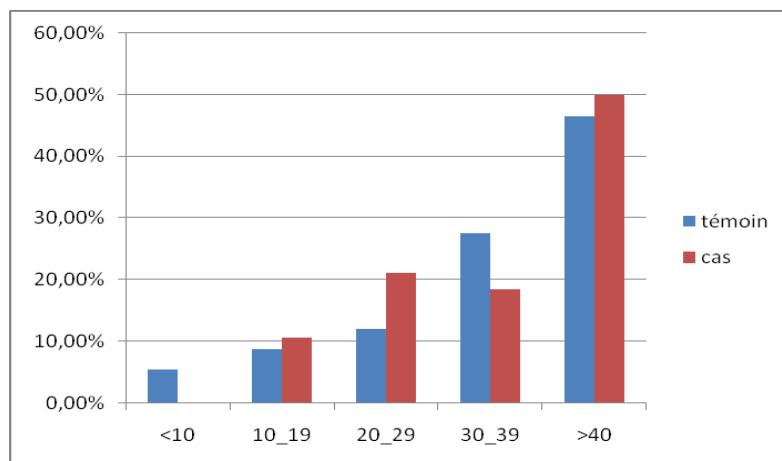


Figure 8. Répartition de la consommation tabagique en PA entre les deux groupes.

Dans notre étude, l'évaluation de la consommation tabagique montre que 50% des patients ayant des métastases cérébrales déclarent avoir fumé plus de 40 paquets-années contre 46.5% des patients sans métastases cérébrales, l'analyse statistique montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'apparition des métastases cérébrales et le nombre de PA consommé.

Tableau VI. La corrélation de la consommation tabagique en PA entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
<10	0	0	3	5.4	0.999
10_19	4	10.6	5	8.6	0.804
20-29	8	21	7	12	0.282
30_39	7	18.4	16	27.5	0.271
>40	19	50	27	46.5	0.924

5.3. Tabagisme passif :

Le tabagisme passif a été trouvé chez 26 patients de groupe cas (57.7%) versus 29 témoins soit environ 43.9%.

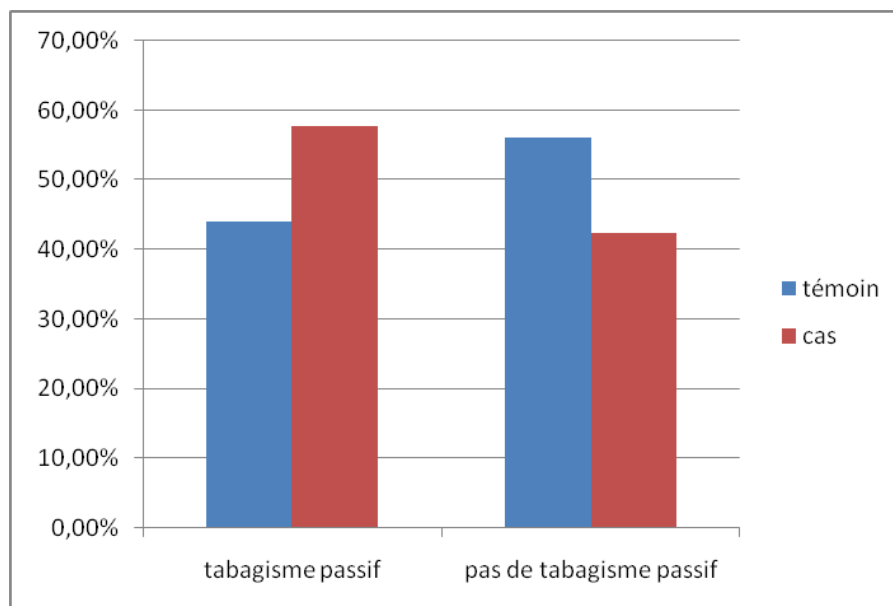


Figure 9. Répartition de l'exposition au tabagisme passif dans les deux groupes.

Le tabagisme passif était représenté chez 57.7% des cas contre 43.9% des témoins avec un $p=0.154$ ce qui est statistiquement non significatif.

Tableau VII. La corrélation de l'exposition au tabagisme passif dans les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Tabagisme passif	26	57.7	29	43.9	0.154
Pas de tabagisme passif	19	42.3	37	56.1	

5.4. Autres habitudes toxiques :

La consommation du kif a été retrouvée chez 21 cas soit 46.6% contre 28 témoins soit 42.4%. Celle du cannabis a été retrouvée chez 20 cas soit 44.4% contre 17 témoins soit 25.7%. La consommation de l'alcool a été retrouvée chez 12 cas soit 26.6% contre 22 témoin soit 33.3%.

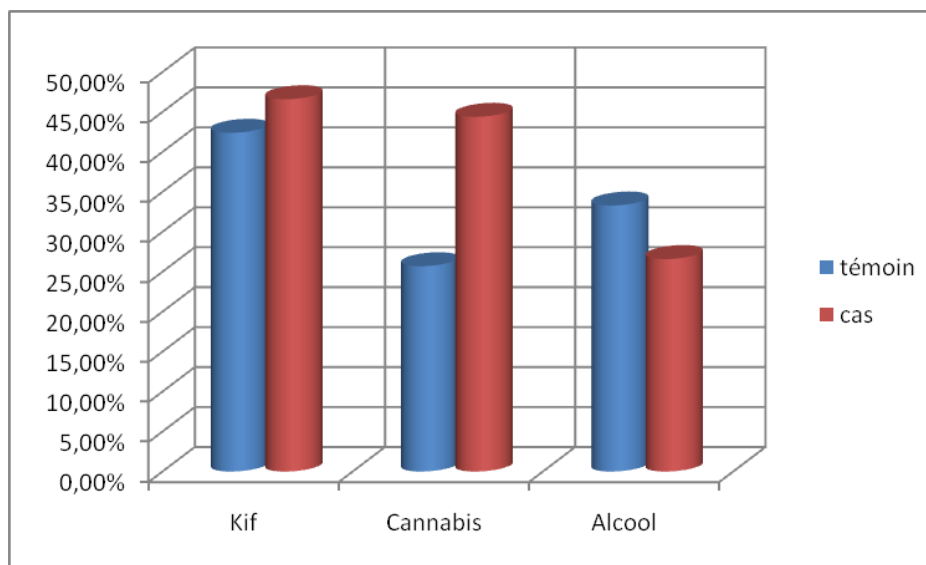


Figure 10. Répartition des autres habitudes toxiques dans les deux groupes.

L'analyse statistique des autres habitudes toxiques dans les deux groupes montre que la comparaison de la consommation du cannabis est statistiquement significative avec $p=0.042$.

Tableau VIII. La corrélation des autres habitudes toxiques dans les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
kif	21	46.6	28	42.4	0.468
cannabis	20	44.4	17	25.7	0.042
alcool	12	26.6	22	33.3	0.172

6. Antécédents :

6.1. Etude descriptive du groupe cas :

Dans le groupe cas les antécédents (ATCD) pathologiques ont été retrouvés chez 29 cas soit 64.2%. Dix-sept cas (soit 37.7%) d'entre eux ont un antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et 6 cas (soit 3.3%) ont un antécédent de tuberculose pulmonaire

traitée, L'hypertension artérielle (HTA) était présente chez 1 cas (2.2%) et des autres antécédents médicaux (psychiatrique, cardiaque) chez 2 cas (4.4%).

Les antécédents personnels chirurgicaux ont été retrouvés chez 3 cas, soit 6.6% de groupe cas.

Dans le groupe cas, on n'avait pas noté de cas d'antécédent familial de néoplasie.

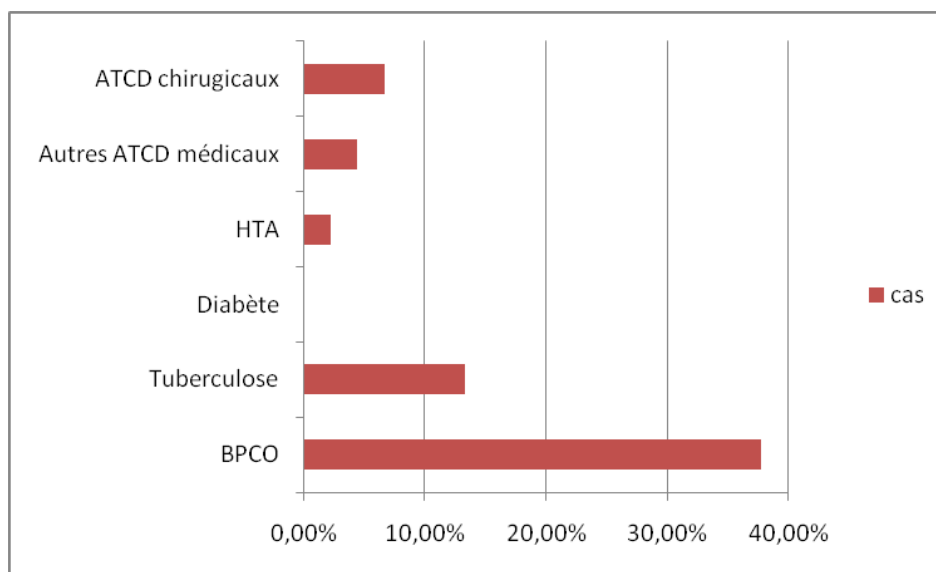


Figure 11. Répartition des antécédents dans le groupe cas.

6.2. Etude descriptive du groupe témoin :

Dans le groupe témoin les antécédents personnels pathologiques ont été retrouvés chez 45 témoins soit 68.1%. Une BPCO chez 23 témoins soit 34.8%, Une tuberculose pulmonaire traitée chez 8 témoins soit 12.1%, une hypertension artérielle chez 6 témoins soit 9.1%, un diabète chez 5 témoins soit 7.5%, les autres antécédents médicaux (antécédent psychiatrique) chez 1 témoin soit 1.5%.

Les antécédents personnels chirurgicaux ont été retrouvés chez 2 cas, soit 3.1% de groupe témoin.

Dans le groupe témoin, on n'avait pas noté de cas d'antécédent familial de néoplasie.

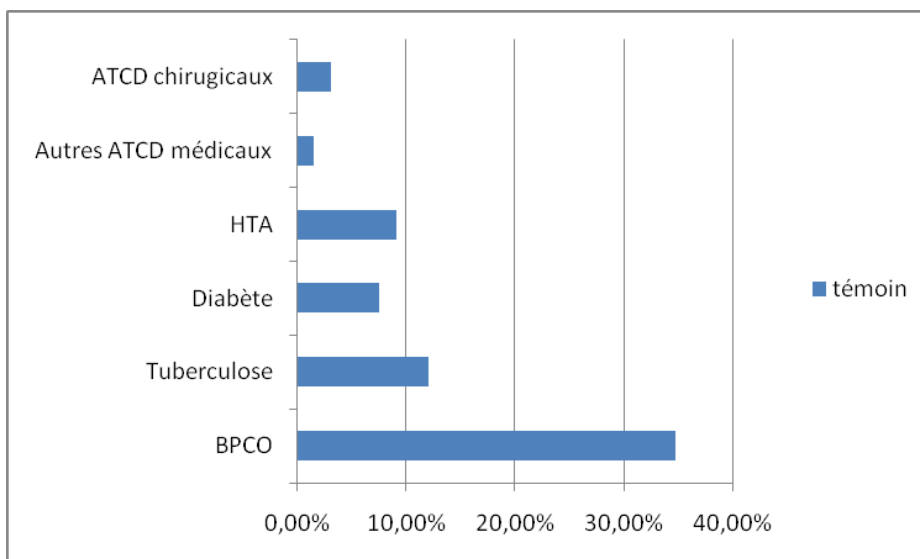


Figure 12. Répartition des antécédents dans le groupe témoin.

6.3. Etude analytique des antécédents :

L'analyse statistique des antécédents pathologiques dans les deux groupes montre une différence statistiquement non significative entre les antécédents et les MC.

Tableau IX. La corrélation des antécédents entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
BPCO	17	37.7	23	34.8	0.752
Tuberculose	6	13.3	8	12.1	0.850
Diabète	0	0	5	9.1	0.999
HTA	1	2.2	6	7.5	0.177
Autres antécédents médicaux	2	4.4	1	1.5	0.372
Antécédents chirurgicaux	3	6.6	2	3.1	0.696

II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

1.1. Etude descriptive :

Le délai entre le début des symptômes et la consultation dans le groupe cas était de 4 mois en moyenne, il est variable entre 1 mois et 18 mois. Par contre dans le groupe témoin était de 5 mois en moyenne, il est variable entre 1 mois et 24 mois.

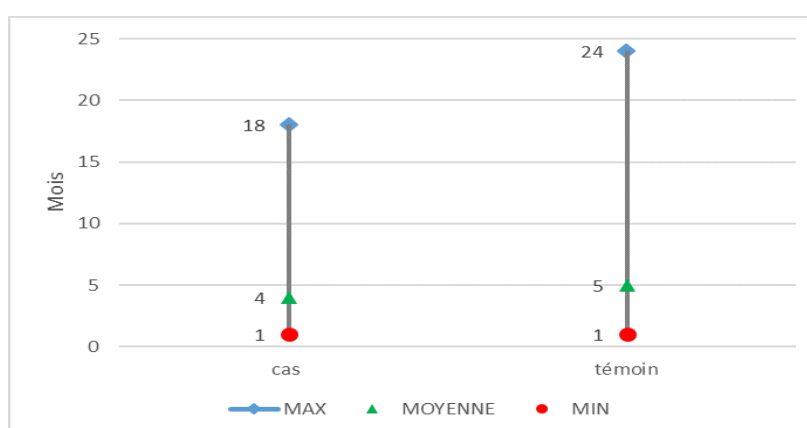


Figure 13. La répartition de délai de consultation entre les deux groupes.

1.2. Etude analytique :

La comparaison des moyennes du délai de la consultation montre qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.083$).

Tableau X. La corrélation de délai de consultation entre les deux groupes.

	cas	témoin	P-value
Moyenne de délai de consultation	4 mois	5 mois	0.083

2. Symptomatologie révélatrice :

2.1. Les signes respiratoires :

Une symptomatologie respiratoire a motivé la consultation chez 86.5% des cas versus 97% des témoins.

Les signes d'appel les plus fréquents étaient : la toux persistante avec un pourcentage de 46.6% (soit 21 des cas) contre 50% dans le groupe témoin (soit 33 témoins), ensuite, la dyspnée chez 10 patients du groupe cas (soit 22%) contre 15 témoins soit (22.8%), la douleur thoracique chez 8 cas (soit 17.7%) contre 16 témoins (soit 24.2%). Alors que Les expectorations et les hémoptysies n'étaient pas retrouvées chez nos patients comme signes révélateurs de la maladie.

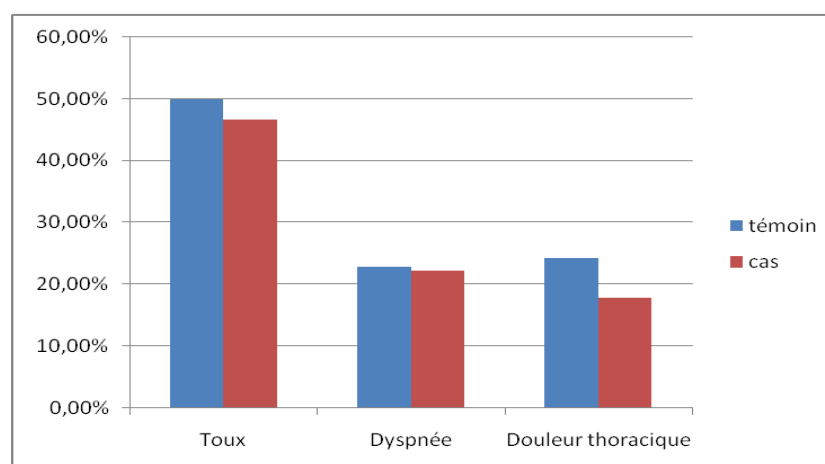


Figure 14. La répartition de la Symptomatologie révélatrice respiratoire entre les deux groupes.

L'analyse statistique a montré que la liaison des symptômes respiratoires révélateurs de la maladie entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative.

Tableau XI. La corrélation de la Symptomatologie révélatrice respiratoire entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Toux	21	46.6	33	50	0.730
Dyspnée	10	22.2	15	22.8	0.834
Douleur thoracique	8	17.7	16	24.2	0.418

2.2. Les signes extra-respiratoires :

Une symptomatologie extra-respiratoire a motivé la consultation chez 13.5% des cas versus 3% des témoins.

La névralgie cervico-brachiale était le premier signe extra respiratoire révélateur de la maladie, elle était notée chez 6.6% des cas (soit 3 patients) contre 1.5% des témoins (soit 1 patient). Dans le groupe cas, on a noté une hémiparésie chez 2 cas (soit 4.7%) et un syndrome cérébelleux (1cas soit 2.2%). Par contre dans le groupe témoin, on a noté une douleur osseuse chez 1 témoin soit 1.5%.

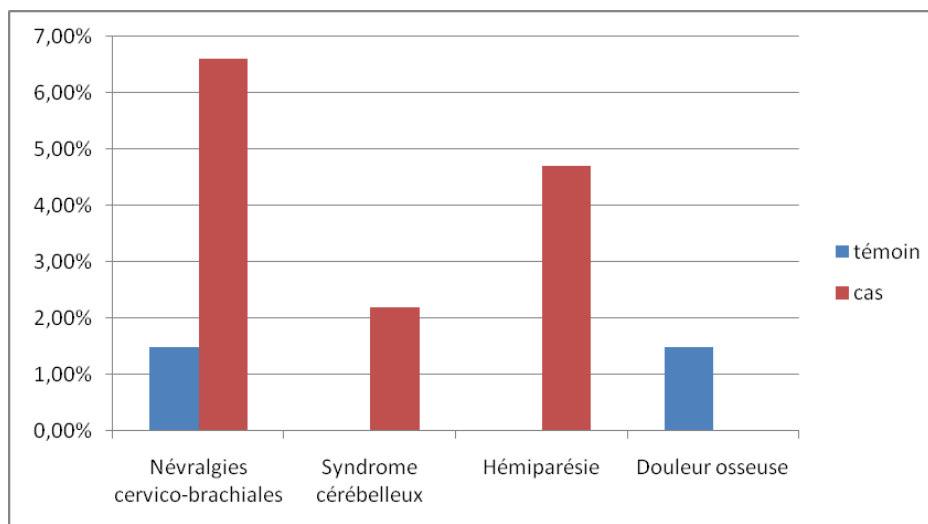


Figure 15. La répartition de la Symptomatologie révélatrice extra-respiratoire entre les deux groupes.

L'analyse statistique a montré que la comparaison des symptômes extra-respiratoires révélateurs de la maladie entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative.

Tableau XII. La corrélation de la Symptomatologie révélatrice extra-respiratoire entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Névralgies cervico-brachiales	3	6.6	1	1.5	0.190
Hémiparésie	2	4.7	0	0	0.999
Syndrome cérébelleux	1	2.2	0	0	0.999
Douleurs osseuses	0	0	1	1.5	0.999

3. Présentation clinique :

3.1. Les signes fonctionnels :

A l'admission, les malades de notre série on présente un ou plusieurs signes fonctionnels.

Les signes respiratoires objectifs sont la toux à 66.6% dans le groupe cas contre 51.5% dans le groupe témoin, la dyspnée dans 40% des cas contre 54.5% des témoins, les hémoptysies chez 13.3% des cas contre 21.2% des témoins et les expectorations chez 22.2% versus 25.7% des témoins.

Les signes d'extension locorégionale retrouvé sont les douleurs thoraciques chez 62.2% des cas contre 66.6% des témoins, le hoquet chez 4.4% des cas contre 1.5% des témoins et la dysphagie chez 13.3% des cas contre 6.06% des témoins.

L'altération de l'état général (AEG) (asthénie, anorexie et amaigrissement) est objectivée chez 80% des cas versus 72.7% des témoins. La présence d'une fièvre est retrouvée 11.1% des cas contre 9.09% des témoins.

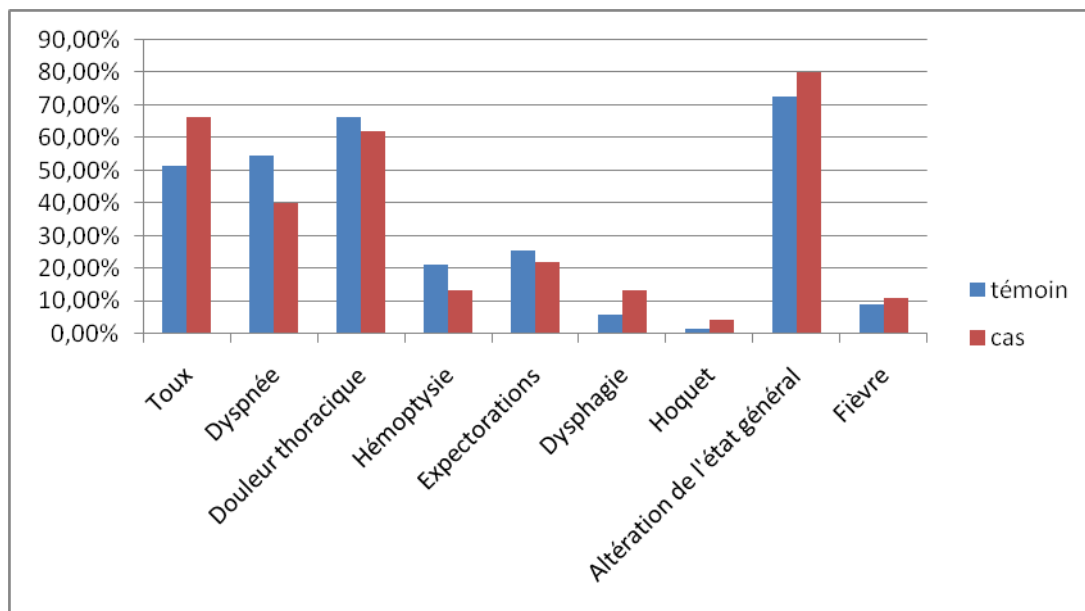


Figure 16. La répartition des signes fonctionnels entre les deux groupes.

L'analyse statistique des signes fonctionnels entre les deux groupes est statistiquement non significative.

Tableau XIII. La corrélation des signes fonctionnels dans les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Toux	30	66.6	34	51.5	0.498
Dyspnée	18	40	36	54.5	0.224
Douleur thoracique	28	62.2	44	66.6	0.844
Hémoptysie	6	13.3	14	21.2	0.115
Expectorations	10	22.2	17	25.7	0.788
Dysphagie	6	13.3	4	6.06	0.199
Hoquet	2	4.4	1	1.5	0.398
AEG	36	80	48	72.7	0.545
Fièvre	5	11.1	6	9.69	0.766

3.2. Examen général :

L'état général des patients était qualifié par l'indice de performance status de l'OMS (annexe III) comme suit : 7 patients dans le groupe cas avaient une échelle 0 (soit 15.5% des cas) contre 5 patients dans le groupe témoin (soit 7.5% des témoins), 18 patients dans le groupe cas avaient une échelle 1 (soit 40 % des cas) versus 39 patients dans le groupe témoin (soit 59.2% des témoins), une échelle 2 était objectivée chez 8 cas (soit 17.9% de groupe cas) contre 14 témoins (soit 21.2% de groupe témoin), pour l'échelle 3, elle était objectivée chez 6 cas (soit 13.3% des cas) et 8 témoins (soit 12.1% des témoins) , l'échelle 4 était trouvée chez 6 malades de groupe cas .

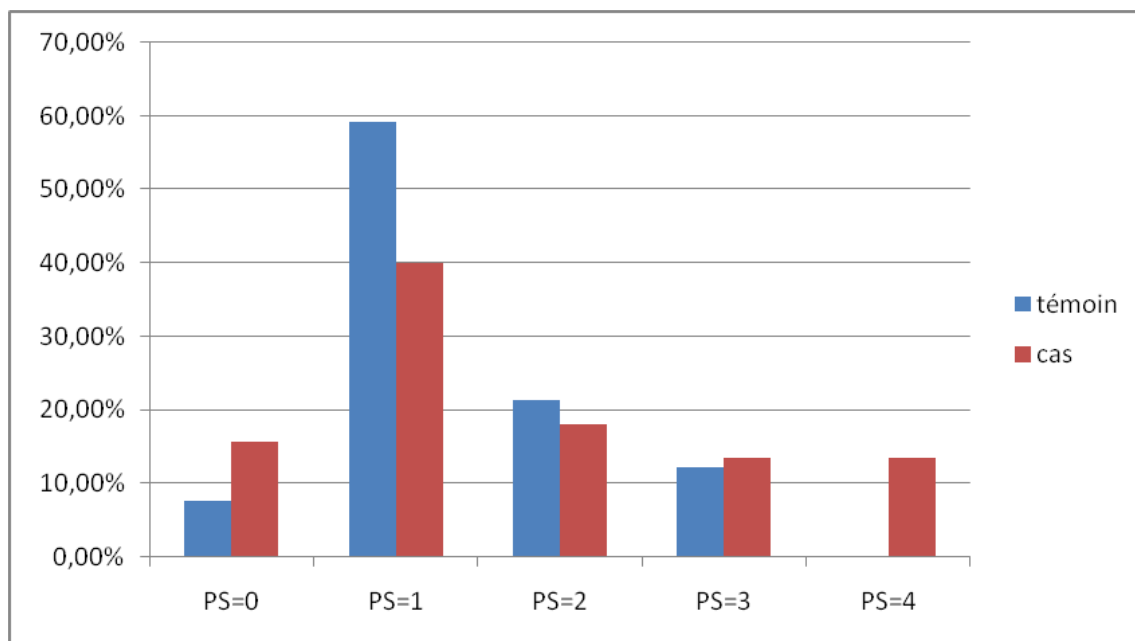


Figure 17. La répartition des patients selon l'indice performance status de l'OMS de l'état général.

L'analyse statistique a montré que la comparaison de l'indice performance status de l'OMS entre les deux groupes est statistiquement non significative.

Tableau XIV. La corrélation entre les deux groupes selon l'indice performance status de l'OMS de l'état général.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
PS=0	7	15.5	5	7.5	0.192
PS=1	18	40	39	59.2	0.050
PS=2	8	17.9	14	21.2	0.656
PS=3	6	13.3	8	12.1	0.850
PS=4	6	13.3	0	0	0.999

3.3. Examen pleuro-pulmonaire :

L'examen pleuro-pulmonaire à l'admission avait objectivé chez le groupe cas un syndrome de condensation pulmonaire chez 17 patients (soit 37% des cas), suivi d'un syndrome d'épanchement liquidien chez 4 patients (soit 8.8 % des cas) et un syndrome cave supérieur était objectivé chez 2 patients (soit 4.4% des cas). L'hippocratisme digital est présent chez 32 patients (soit 71% des cas). (figure18)

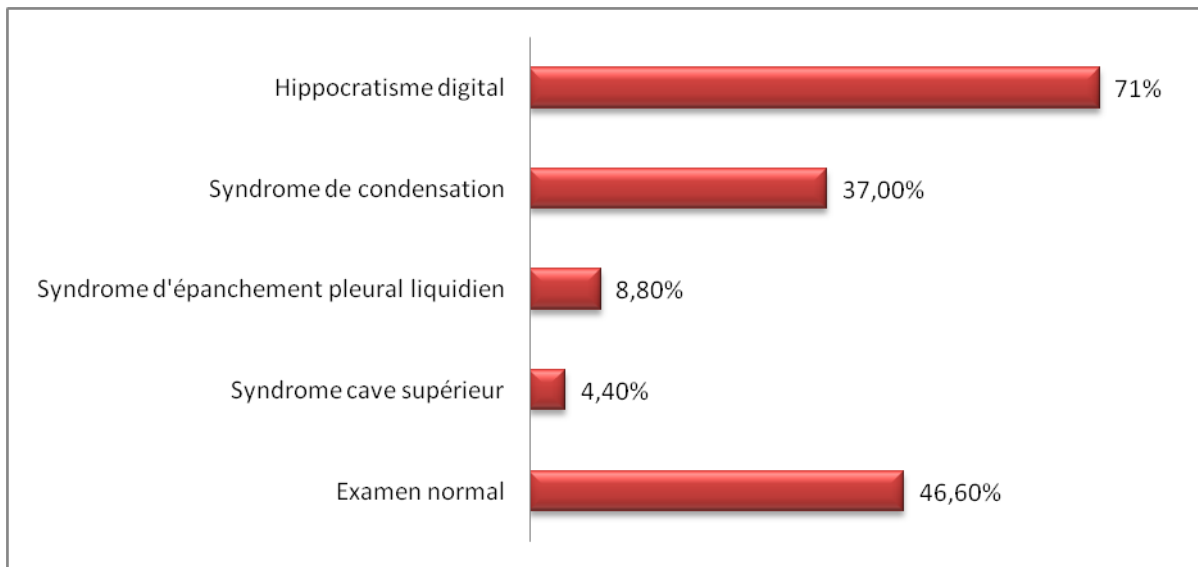


Figure 18. Fréquence des anomalies objectivées à l'examen pleuro-pulmonaire dans le groupe cas.

L'examen pleuro-pulmonaire à l'admission avait objectivé chez le groupe témoin un syndrome de condensation pulmonaire chez 21 patients (soit 31.8% des témoins), suivi d'un syndrome d'épanchement liquidien chez 14 patients (soit 21.2 % des témoins) et un syndrome cave supérieur était objectivé chez 2 patients (soit 3.03% des témoins). L'hippocratisme digital est présent chez 46 patients (soit 69.6% des témoins). (figure19)

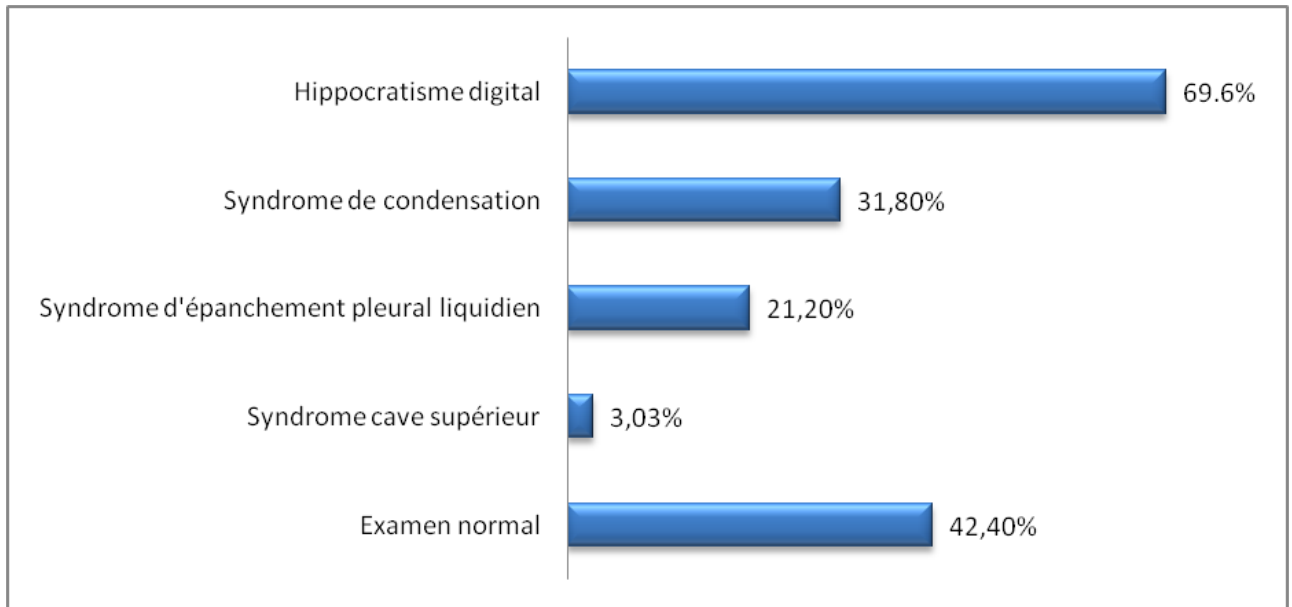


Figure 19. Fréquence des anomalies objectivées à l'examen pleuro-pulmonaire dans le groupe témoin.

La comparaison des anomalies objectivées à l'examen pleuro-pulmonaire entre les deux groupes est statistiquement non significative.

Tableau XV. La corrélation des anomalies objectivées à l'examen pleuro-pulmonaire entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Hippocratismes digitaux	32	71	46	69.6	0.873
Syndrome de condensation	17	37	21	31.8	0.516
Syndrome d'épanchement pleural liquidien	4	8.8	14	21.2	0.093
Syndrome veine cave supérieur	2	4.4	2	3.03	0.190
Examen normal	21	46.6	28	42.4	0.659

3.4. Examen extra-thoracique :

L'examen extra-thoracique dans le groupe cas a révélé plusieurs anomalies, un déficit neurologique chez 12 patients soit 26.6%, une dysphonie chez 10 patients soit 22.2% des patients, des adénopathies (ADPs) périphériques ont été retrouvées chez 9 patients soit 20%, des douleurs osseuses à la palpation chez 7 patients soit 15.5%, le syndrome de Claude Bernard Horner chez 2 patients soit 4.4%, les nodules sous cutanés chez 1 patient soit 2.2%.

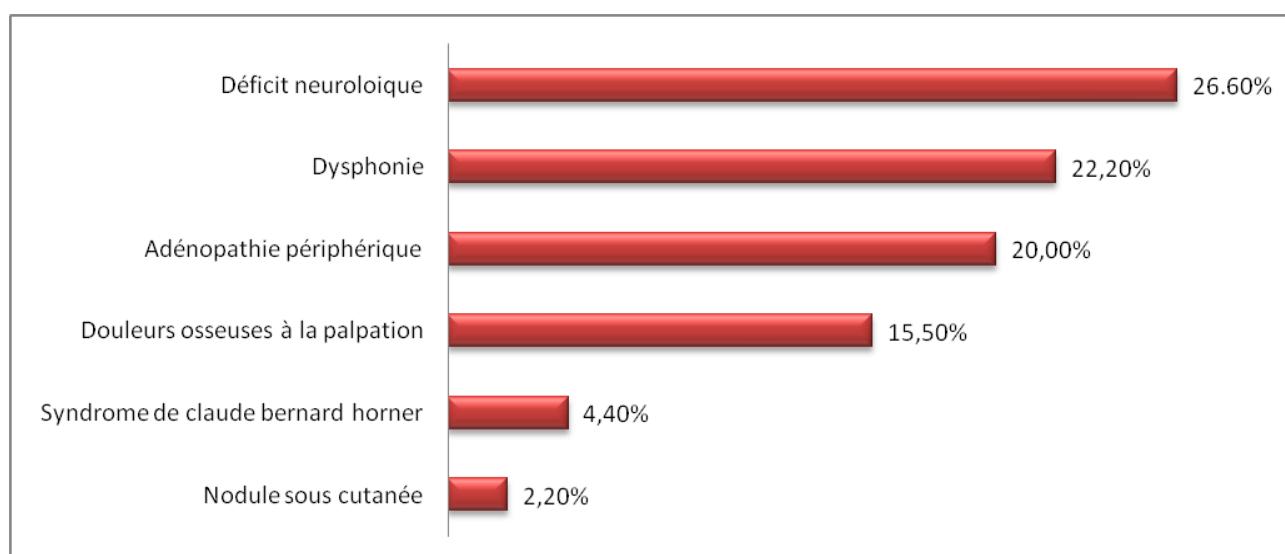


Figure 20. Fréquence des anomalies objectivées à l'examen extra-thoracique dans le groupe cas.

L'examen extra-thoracique dans le groupe témoin a objectivé plusieurs anomalies, un déficit neurologique chez 2 témoins soit 3.03%, une dysphonie chez 13 témoins soit 19.7%, des adénopathies périphériques ont été retrouvées chez 4 témoins soit 6.06%, des douleurs osseuses à la palpation chez 2 patients soit 3.03%, un syndrome de Claude Bernard Horner chez 1 patients soit 1.5%, les nodules sous cutanés chez 3 témoins soit 4.5%.

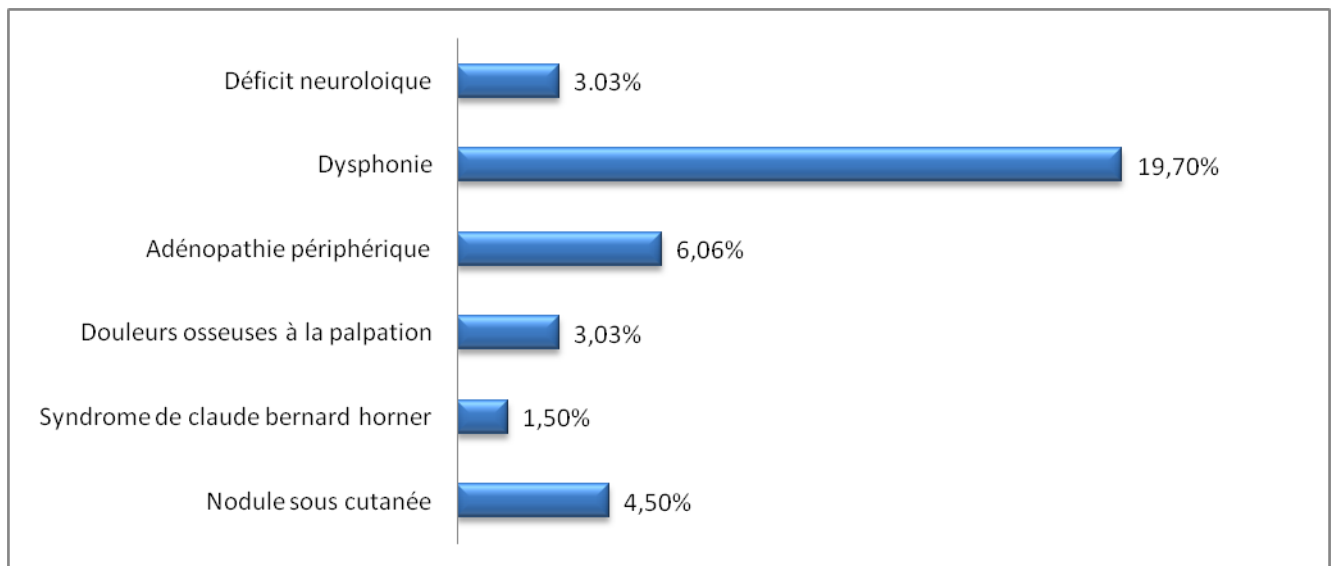


Figure 21. Fréquence des anomalies objectivées à l'examen extra-thoracique dans le groupe témoin.

L'analyse statistique est significative pour les ADPs périphérique palpable à l'examen clinique avec $p=0.033$ et la présence de déficit neurologique à l'examen clinique ($p=0.010$), ce dernier est expliqué par la présence de métastases cérébrales.

Tableau XVI. La corrélation des anomalies objectivées à l'examen extra-thoracique entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Adénopathie périphérique	9	20	4	6.06	0.033
Syndrome de claude bernard horner	2	4.4	1	1.5	0.999
Douleurs osseuses	7	15.5	2	3.03	0.060
Déficit neurologique	12	26.6	2	3.03	0.010
Nodule sous cutanée	1	2.2	3	4.5	0.528
Dysphonie	10	22.2	13	19.7	0.601

III. Données para-cliniques :

1. Radiographie thoracique standard :

La radiographie thoracique de face est réalisée systématiquement chez tous nos patients, et elle a mis en évidence différentes anomalies chez 100% de nos patients.

Les opacités tumorales constituaient l'aspect radiologique le plus fréquemment rencontré, présent chez 36 cas soit 80% versus 42 témoins soit 63.6%, viennent ensuite l'épanchement pleural chez 6 cas soit 13.3% des cas contre 6 témoins soit 9% des témoins. Un syndrome alvéolaire était objectivé chez 4 cas soit 8.8% contre 3 témoins soit 4.5%. Une lyse costale était révélée chez 4 cas soit 8.8% versus 2 témoins soit 3%.

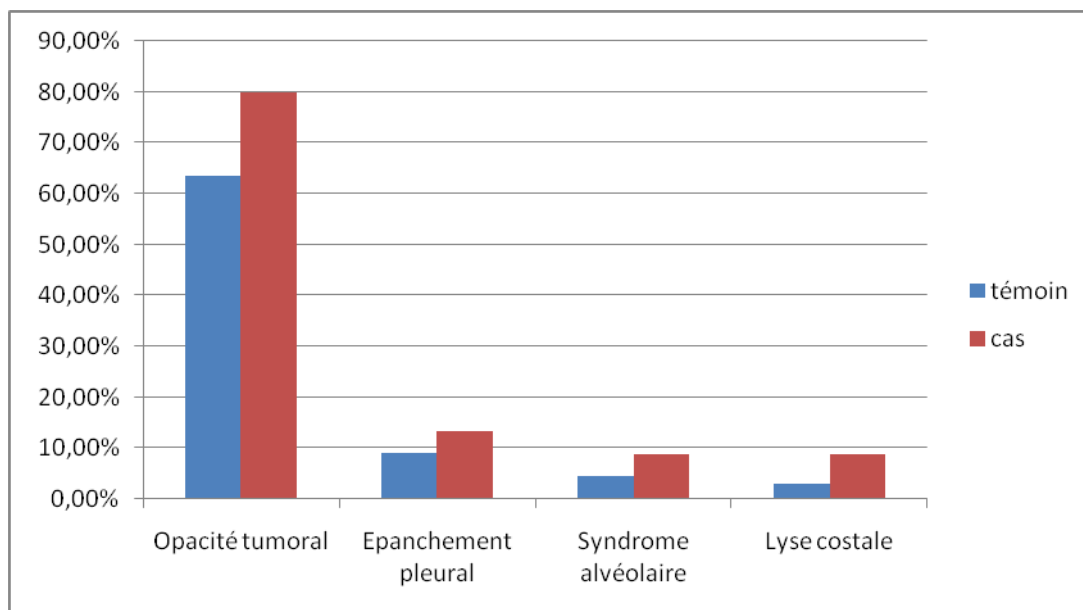


Figure 22. Répartition des aspects radiologiques objectifs à la radiographie thoracique standard dans les deux groupes.

L'analyse statistique des aspects radiologiques objectifs à la radiographie thoracique standard est non significative.

Tableau XVII. La corrélation des différents aspects objectifs à la radiographie thoracique entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Opacité tumoral	36	80	42	63.6	0.425
Syndrome d'épanchement	6	13.3	6	9	0.999
Syndrome alvéolaire	4	8.8	3	4.5	0.999
Lyse osseuse	4	8.8	2	3	0.200



Figure 23. Image d'une radiographie thoracique face qui montre une opacité hilo-axillaire droite grossièrement ovalaire aux contours irréguliers.

2. TDM thoracique :

2.1. Aspect scanographique :

Un scanner thoracique a été réalisé chez tous nos patients. Un processus tumoral a été objectivé chez 29 cas soit 64.4% des cas contre 47 témoins soit 71.2% des témoins, le complexe ganglio-tumoral retrouvé chez 10 cas soit 22.2% versus 15 témoins soit 22.7%. Associé à des adénopathies médiastinales chez 22 cas soit 48.8% contre 35 témoins soit 53%, à une lymphangite carcinomateuse chez 5 cas soit 11.1% versus 8 témoins soit 12.1% et à une lyse costale chez 6 cas soit 13.3% contre 8 témoins soit 12.1%. (figure24)

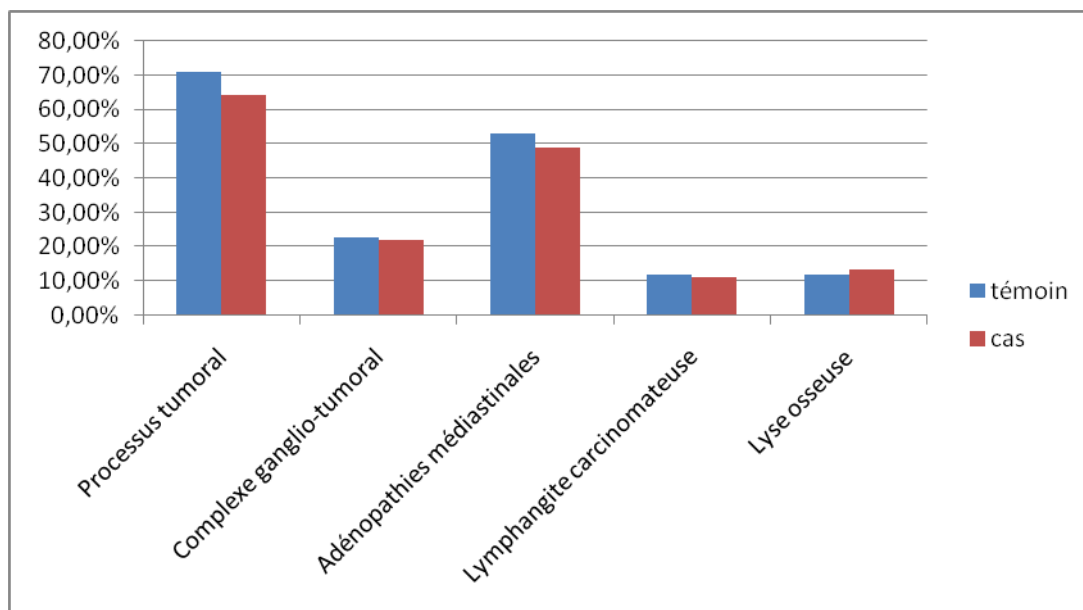


Figure 24. Répartition des aspects scanographiques objectivés dans les deux groupes.

L'analyse statistique a montré que la comparaison des anomalies scanographiques étudiées est non significative.

Tableau XVIII. La corrélation des différentes anomalies scanographiques entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Processus tumoral	29	64.4	47	71.2	0.452
Complexe ganglio-tumoral	10	22.2	15	22.7	0.950
Adénopathies médiastinales	22	48.8	35	53	0.668
Lymphangite carcinomateuse	5	11.1	8	12.1	0.871
Lyse osseuse	6	13.3	8	12.1	0.850

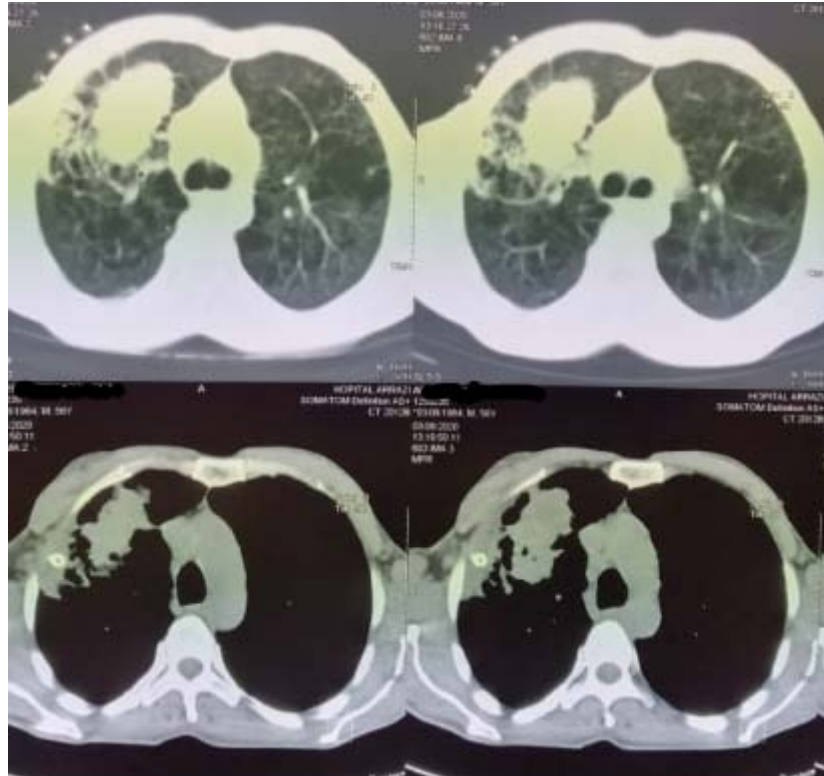


Figure 25. Coupes densitométriques montrant un processus tumoral lobaire supérieur droit associé à une lymphangite carcinomateuse de voisinage et une adénopathie médiastinale.

2.2. Localisation tumorale :

Le scanner thoracique avait objectivé un processus tumoral de localisation pulmonaire droite chez 62.1% des cas contre 71% des témoins et une localisation pulmonaire gauche chez 33.2% des cas versus 28.6% des témoins.

La localisation lobaire supérieure droite est retrouvée chez 24 cas soit 53.3% contre 32 témoin soit 48.4%, lobaire moyenne droite chez 1 cas soit 2.2% contre 5 témoins soit 7.5%, lobaire inférieure droite chez 3 cas soit 6.6% contre 10 témoins soit 15.1%.

La localisation lobaire supérieure gauche est retrouvée chez 11 cas soit 24.4% contre 13 témoins soit 19.6%, lobaire inférieure gauche chez 4 cas soit 8.8% versus 6 témoins soit 9.09%.

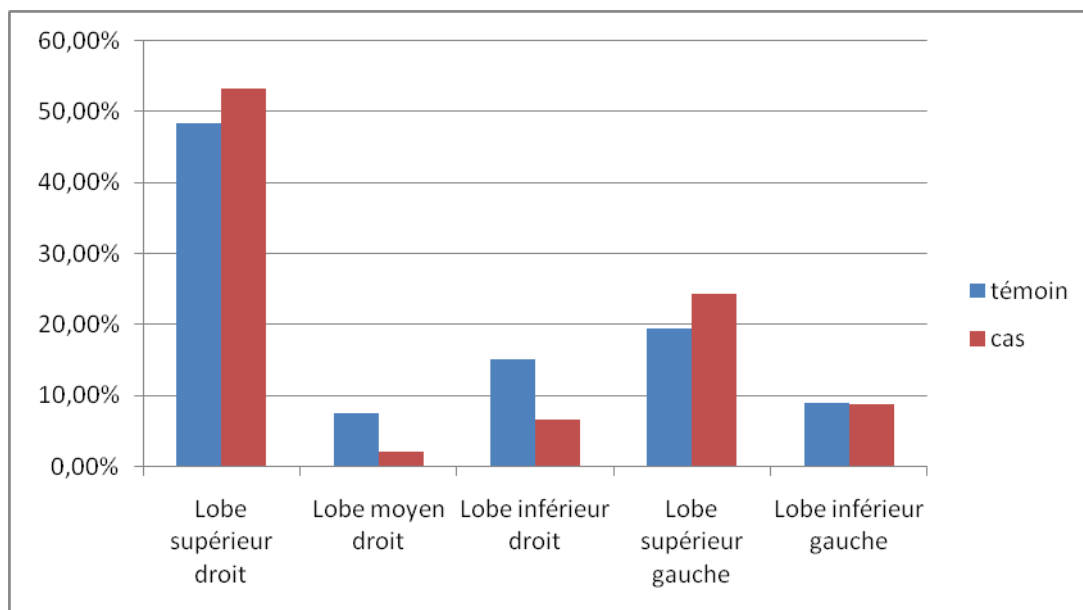


Figure 26. Répartition selon la localisation tumorale dans les deux groupes.

La corrélation des différentes localisations tumorales entre les deux groupes est statistiquement non significative.

Tableau XIX. La corrélation des différentes localisations tumorales entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Lobe supérieur droit	24	53.3	32	48.4	0.616
Lobe moyen droit	1	2.2	5	7.5	0.249
Lobe inférieur droit	3	6.6	10	15.1	0.184
Lobe supérieur gauche	11	24.4	13	19.6	0.551
Lobe inférieur gauche	4	8.8	6	9.09	0.971

2.3. La taille tumorale :

La taille moyenne des tumeurs était de 6.21 +/- 2.7 cm dans le groupe cas avec une taille maximale de 16 cm et minimale de 1.2cm, par contre dans le groupe témoin la moyenne était de 4.75 +/- 2.3 cm avec une taille maximale de 12cm et minimale de 2cm.

Trois cas (soit 6.6% des cas) contre 12 témoins (soit 18.2% des témoins) avait une tumeur de taille inférieure à 3cm, 8 cas (soit 17.7% des cas) contre 21 témoins (soit 31.8%) une tumeur de taille comprise entre 3 et 5cm, 16 cas (soit 35.5% des cas) versus 21 témoins (soit 31.8% des témoins) une tumeur de taille comprise entre 5 et 7 cm, 16 cas (soit 35.5% des cas) contre 12 témoins (soit 18.2% des témoins) une tumeur de taille supérieure à 7cm. (figure 27)

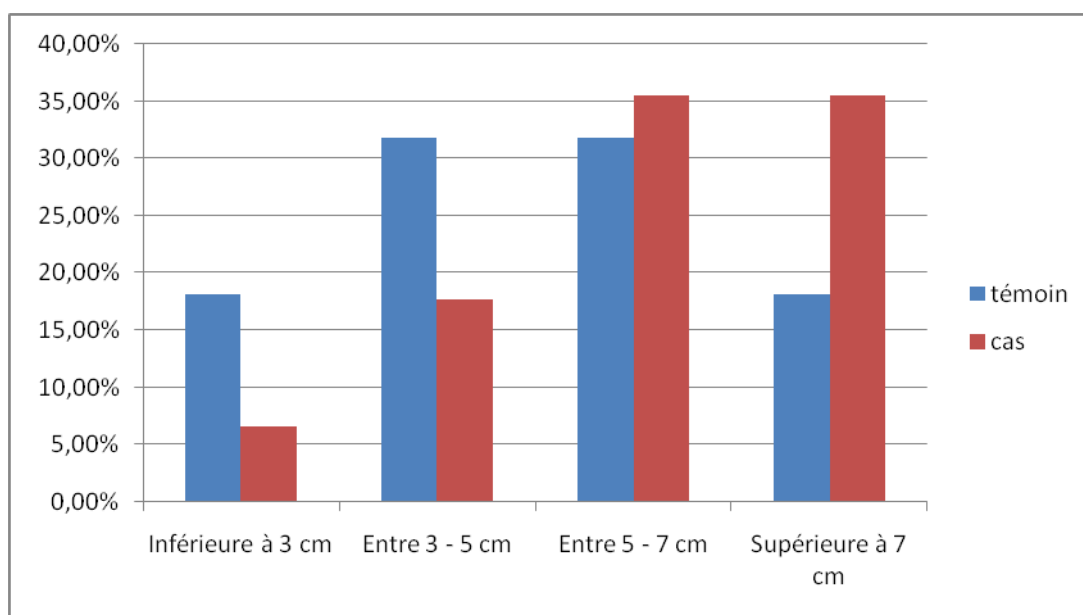


Figure 27. Répartition selon la taille tumorale dans les deux groupes.

L'analyse statistique a révélé que la taille tumorale supérieure ou égale a 7 cm est statistiquement significative avec $p=0.041$.

Tableau XX. La corrélation des différentes tailles tumorale entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Inférieure à 3cm	3	6.6	12	18.2	0.094
Entre 3-5 cm	8	17.7	21	31.8	0.102
Entre 5-7 cm	16	35.5	21	31.8	0.682
Supérieure à 7 cm	16	35.5	12	18.2	0.041

3. Bronchoscopie :

La bronchoscopie était réalisée chez 43 cas (soit 95.5%) et 63 témoins (soit 95.4%). 2 cas et 3 témoins n'avaient pas pu en bénéficier devant l'existence d'un mauvais état général.

Elle était pathologique dans 88.9% des cas et 87.9% des témoins. sur le plan macroscopique, elle avait mis en évidence une sténose chez 12 cas soit 26.6% contre 6 témoins soit 9.09%, un bourgeon chez 11 cas soit 24.4 % contre 22 témoins soit 33.3%, un aspect de compression chez 9 cas soit 20% contre 10 témoins soit 15.1% , un épaissement chez 3 cas soit 6.6% contre 11 témoins soit 16.6% ,un aspect inflammatoire chez 2 cas soit 4.4% contre 6 témoins soit 9.09%, une paralysie des cordes vocales chez 4 cas soit 8.8% contre 3 témoins soit 4.5%, et enfin un aspect normal chez 5 cas soit 11.1% contre 8 témoins soit 12.1%.

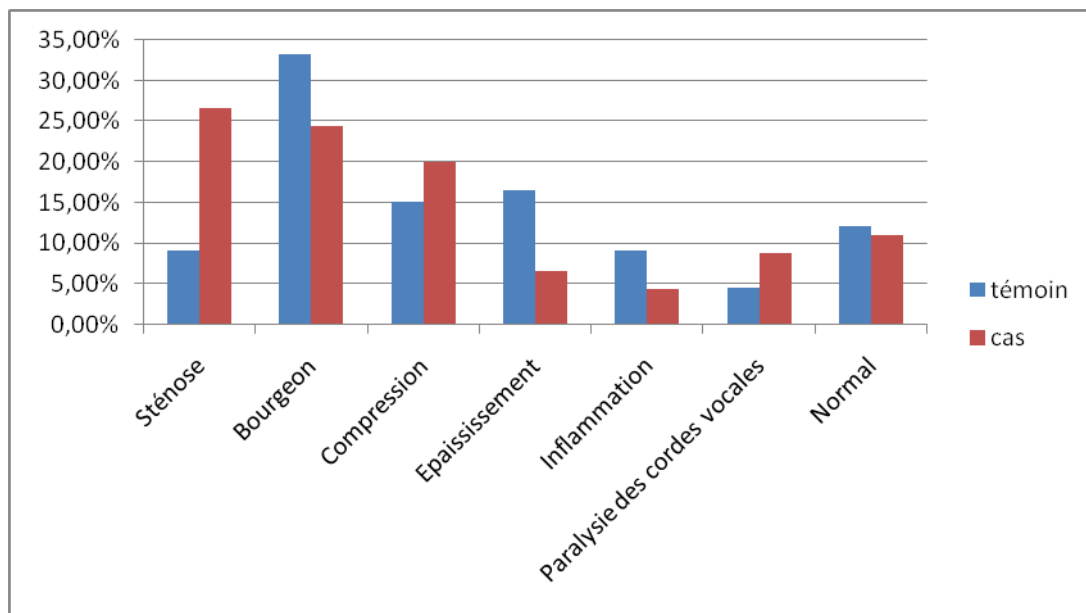


Figure 28. Répartition des différents aspects macroscopiques observés à la bronchoscopie dans les deux groupes.

L'aspect sténose à la bronchoscopie est statistiquement significatif ($p=0.018$) selon l'analyse statistique.

Tableau XXI. La corrélation des différents aspects macroscopiques objectivés à la bronchoscopie entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Sténose	12	26.6	6	9.09	0.018
Bourgeon	11	24.4	22	33.3	0.316
Compression	9	20	10	15.1	0.507
Epaissement	3	6.6	11	16.6	0.132
Inflammation	2	4.4	6	9.09	0.362
Paralysie des cordes vocales	4	8.8	3	4.5	0.629
Normal	5	11.1	8	12.1	0.871



a. Sténose de la bronche lobaire supérieure gauche



b. Bourgeon tumoral de la bronche lobaire supérieure droite



c. Bourgeon tumoral nécrosé

Figure 29. Différents aspects bronchoscopiques.

4. TDM abdomino-pelvienne :

La TDM abdominale était faite chez 100% des patients des deux groupes. Elle à révélé la présence des métastases surrenaliennes chez 14 cas soit 31.1% contre 8 témoins soit 12.1%, des métastases hépatiques chez 8 cas soit 17.7% versus 3 témoins soit 4.5%, des métastases pancréatiques chez 1 cas soit 2.2% contre 2 témoins soit 3.03%, des métastases rénales chez 2

cas soit 4.4% contre 1 témoin soit 1.5% et des métastases spléniques chez un seul témoin soit 1.5% des témoins.

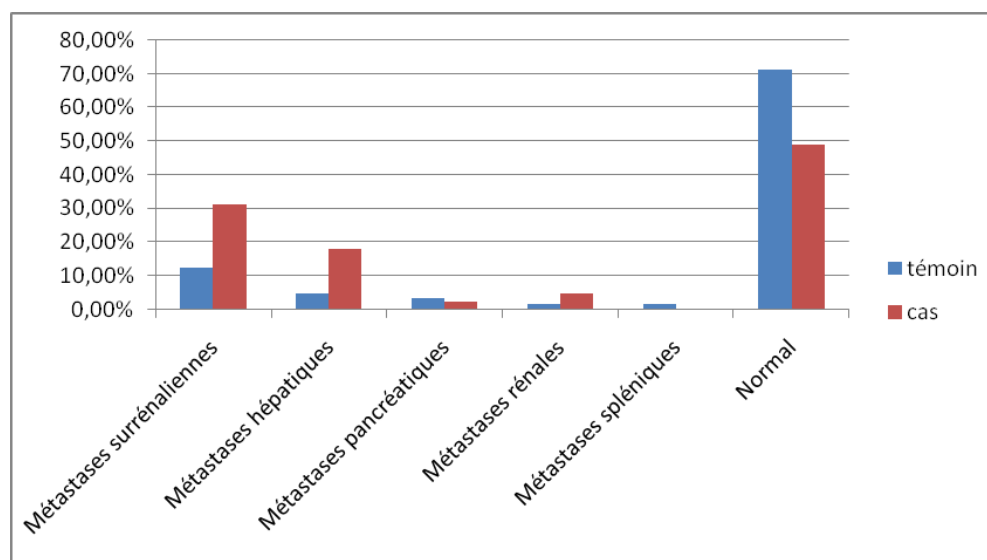


Figure 30. Répartition des différentes anomalies objectivées à la TDM abdomino-pelvienne dans les deux groupes.

L'analyse statistique a montré que les métastases surrenaliennes ($p=0.017$) et hépatiques ($p=0.033$) et aspect normal de la TDM abdomino-pelvienne ($p=0.005$) est statistiquement significative.

Tableau XXII. La corrélation des différentes anomalies objectivées à la TDM ou à l'échographie abdominale entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Métastases surrenaliennes	14	31.1	8	12.1	0.017
Métastases hépatiques	8	17.7	3	4.5	0.033
Métastases pancréatiques	1	2.2	2	3.03	0.797
Métastases rénales	2	4.4	1	1.5	0.372
Métastases spléniques	0	0	1	1.5	0.999
Normal	22	48.8	47	71.2	0.005



Figure 31. TDM abdominale montrant une métastase surrénalienne.

5. Imagerie cérébrale :

Dans le groupe cas, l'imagerie cérébrale a révélé plusieurs lésions chez 26 cas soit environ 57.8% des cas et une seule lésion cérébrale chez 19 cas soit environ 42.2%. La localisation sus-tentorial chez 33 cas (soit 73.3%) sous-tentorial chez 4 cas (soit 8.8%) et mixte sus et sous tentorial chez 8 cas (soit 17.9%). La présence d'œdème péri-lésionnel est observé chez 13 cas soit environ 28.9% de groupe cas.

L'IRM encéphalique a été réalisée chez 2 patients dans notre série.

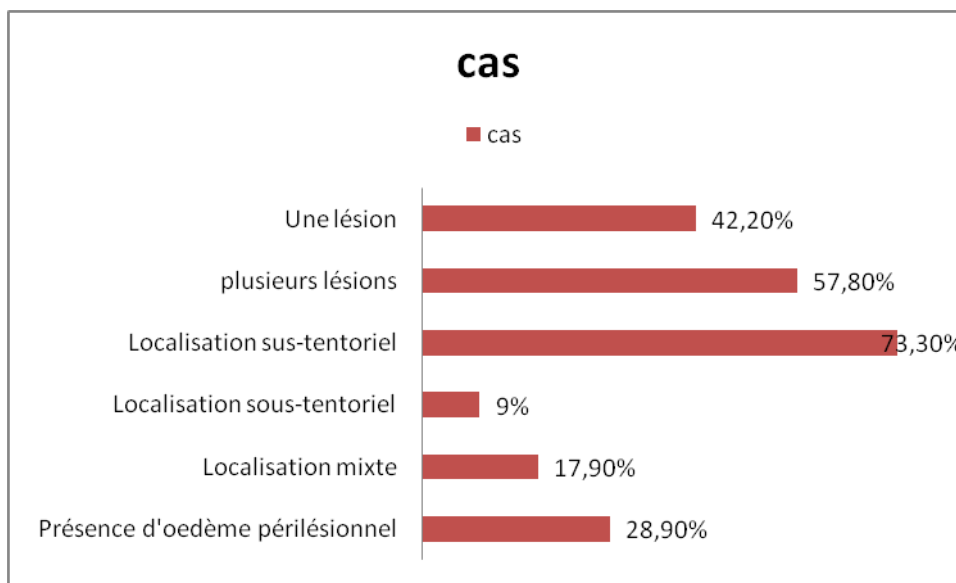


Figure 32. Répartition des pourcentages des anomalies objectivées à l'imagerie cérébrale dans le groupe cas.

Tableau XXIII. La répartition des différentes anomalies objectivées à l'imagerie cérébrale dans le groupe cas.

		Effectif	Pourcentage %
Nombre de lésion	Une lésion	19	42.2
	Plusieurs lésions	26	57.8
Localisation	Sus-tentorial	33	73.3
	Sous-tentorial	4	8.8
	Mixte	8	17.9
œdème péri-lésionnel	Présent	13	28.9
	Absent	32	71.1

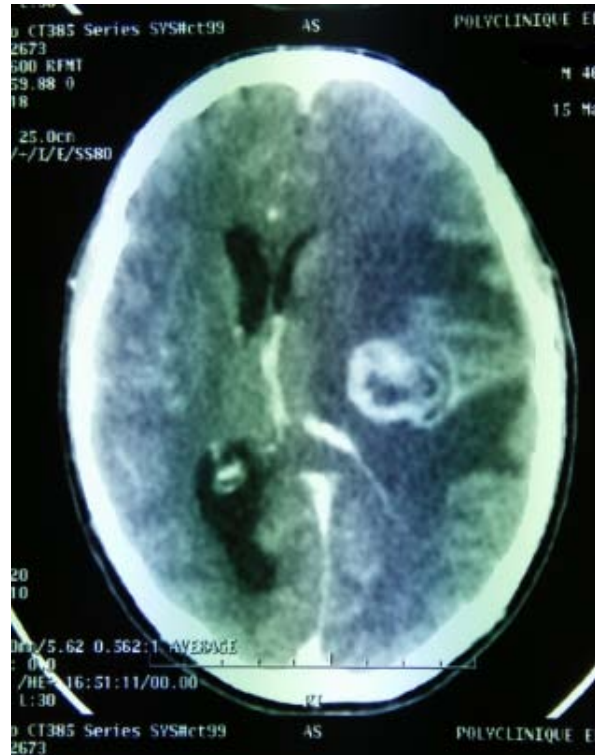


Figure 33. TDM cérébrale qui montre une lésion sus-tentorielle pariétale gauche.



Figure 34. IRM encéphalique qui montre un œdème péri-lésionnel compressif.

6. Scintigraphie osseuse :

Une scintigraphie osseuse a été réalisée chez les patients ayant des signes osseux, dans notre étude et selon la disponibilité du produit elle était réalisée chez 6 patients dans le groupe cas et 9 patients dans le groupe témoin.

Elle avait révélé des métastases osseuses chez 2 cas, le premier au niveau claviculaire et le deuxième au niveau fémorale et costale. Chez le groupe témoin, la scintigraphie osseuse a mis en évidence des métastases osseuses chez un seul témoin au niveau costale et iliaque.

IV. Stadification :

Dans notre étude, selon la classification TNM 8ème édition (Annexe II), le groupe cas est classé stade IV (groupe avec métastases cérébrales), 19 cas soit environ 42.2% des cas classé stade IV A et 26 cas soit environ 57.8% de groupe classé stade IV B.

Dans le groupe témoin, le stade le plus fréquent était le stade IV chez 55.6% des témoins (43.3% stade IV A et 12.3% stade IV B), puis le stade III chez 33.7% des témoins (12.3% stade III A, 10.7% stade III B et 10.7% stade III C) et le stade II chez 10.7% des témoins (1.5% stade II A et 9.2% stade II B), aucun patient n'était diagnostiqué au stade I.

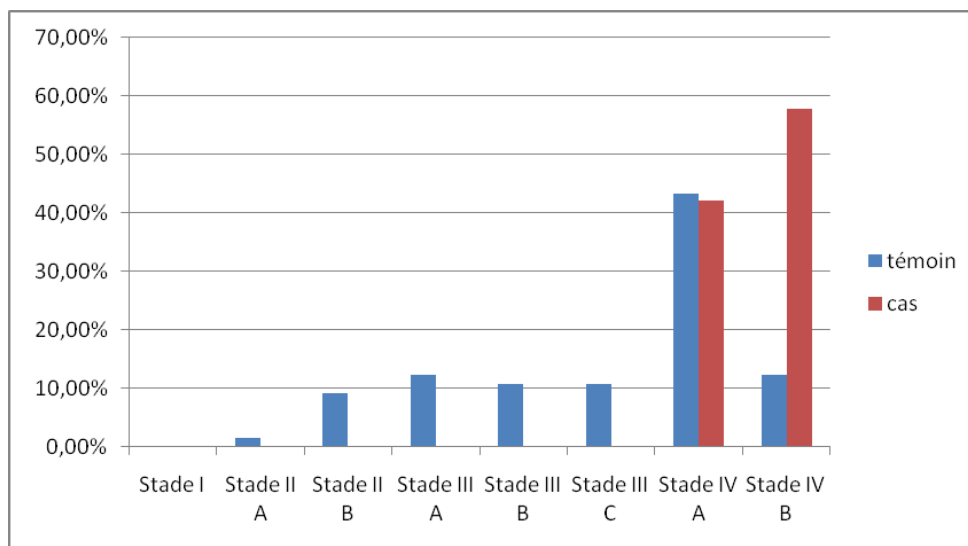


Figure 35. Répartition des stades entre les deux groupes.

L'analyse statistique a montré une liaison fortement significative entre le stade IV B et la présence des métastases cérébrales ($p=0,0001$).

Tableau XXIV. La stadification entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
I A	0	0	0	0	-
I B	0	0	0	0	-
II A	0	0	1	1.5	0.9999
IIB	0	0	6	9.2	0.9999
III A	0	0	8	12.3	0.9999
III B	0	0	7	10.7	0.9999
III C	0	0	7	10.7	0.9999
IV A	19	42.2	28	43.3	0.983
IV B	26	57.8	8	12.3	0.0001

V. Données biologiques :

1. Taux de LDH :

Le taux moyen de LDH était de 391 U/l avec des extrêmes allant de 142 U/l à 1413 U/L dans le groupe cas contre une moyenne de 323 U/L avec des extrêmes 139 U/L à 1565U/L dans le groupe témoin.

L'augmentation de LDH à été retrouvé chez 68.8% des cas contre 53% des témoins.

L'analyse statistique de taux de LDH est statistiquement non significative ($p=0.097$).

Tableau XXV. La répartition de taux d'LDH entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Normal	14	31.2	31	47	0.097
LDH supérieure à 250	31	68.8	35	53	

2. CRP :

La moyenne de la CRP a été de 51.1 mg/L avec des extrêmes allant de 0.35 mg/L à 375 mg/L contre une moyenne de 62.4 mg/L avec des extrêmes de 1.06 mg/L à 296 mg/L dans le groupe témoin.

Une CRP positive (CRP>20mg/L) à été retrouvée chez 64.5% des cas (soit 29 cas) contre 68.2% des témoins (soit 45 témoins).

L'analyse statistique de la corrélation de CRP entre les deux groupes est statistiquement non significative avec p=0.682.

Tableau XXVI. La corrélation de CRP entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
CRP inférieur à 20	16	35.5	21	31.8	0.682
CRP supérieure à 20	29	64.5	45	68.2	

3. Hémogramme :

3.1. Hémoglobine :

L'anémie a été retenue pour une hémoglobine inférieure à 12 g/dl. L'anémie à été objectivée chez 22.2% des cas soit 10 patients contre 24.2% des témoins soit 16 patients.

L'analyse statistique a montré qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux d'hémoglobine et les métastases cérébrales.

Tableau XXVII. La corrélation de taux d'hémoglobine entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Normal	35	77.8	50	75.8	0.805
Anémie	10	22.2	16	24.2	

3.2. Globules blancs :

La moyenne des globules blancs (GB) était de 9018,53 éléments/mm³ avec des extrêmes allant de 1024 à 26560 éléments/mm³ dans le groupe cas, contre une moyenne de 10970.46 éléments/mm³ avec des extrêmes allant de 4330 à 36540 éléments/mm³ dans le groupe témoins.

Une hyperleucocytose (GB > 10 000 éléments/mm³) a été retrouvée chez 37.8% des cas (soit 17 cas) contre 36.4% des témoins (soit 24 témoins).

Une leucopénie (GB < 4000 éléments/mm³) a été objectivé chez 22.2% des cas (soit 10 cas) contre 3% des témoins (soit 2 témoins).

Le calcul statistique a objectivé une corrélation significative avec la leucopénie (p=0.006) et avec le taux normal des GBs (p=0.034).

Tableau XXVIII. La corrélation de taux des globules blancs entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Leucopénie	10	22.2	2	3	0.006
Normal 4000 à 10.000	18	40	40	60.6	0.034
Hyperleucocytose	17	37.8	24	36.4	0.880

3.3. Les plaquettes :

La moyenne des plaquettes était de 350 000 éléments/mm³ avec des extrêmes allant de 180 000 éléments/mm³ à 723 000 éléments/mm³ dans le groupe cas, contre une moyenne de 329 000 éléments/mm³ avec des extrêmes allant de 122 000 éléments/mm³ à 581 000 éléments/mm³ dans le groupe témoin.

Une thrombocytose (plaquettes >450 000 éléments/mm³) chez 13.4% des cas (soit 6 cas) contre 12.2% des témoins (soit 8 témoins).

Une thrombopénie (plaquettes < 150 000 éléments/mm³) chez 3% des témoins (soit 2 témoins).

L'analyse statistique ne montre pas de corrélation significative.

Tableau XXIX. La corrélation de taux des plaquettes entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Thrombopénie	0	0	2	3	0.999
Normal 150 à 450	39	86.6	56	84.8	0.789
Thrombocytose	6	13.4	8	12.2	0.850

4. Ionogramme :

4.1. Natrémie :

Dans le groupe cas le taux moyen de la natrémie était de 137,5 mmol/L avec des extrêmes de 131 mmol/L à 144 mmol/L, contre une moyenne de 137,8 mmol/L avec des extrêmes de 120 mmol/L à 145 mmol/L dans le groupe témoin.

Une hyponatrémie a été trouvée chez 20% des cas contre 15.1% des témoins.

L'analyse statistique de la natrémie entre les deux groupes est statistiquement non significative.

Tableau XXX. La corrélation de la natrémie entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Normal	36	80	56	84.9	0.507
Hyponatrémie	9	20	10	15.1	

4.2. Kaliémie :

Dans le groupe cas le taux moyen de la kaliémie était de 4,5 mmol/L avec des extrêmes de 3.5 mmol/L à 6.1 mmol/L, contre une moyenne de 4.6 mmol/L avec des extrêmes de 3.5 mmol/L à 7.5 mmol/L dans le groupe témoin.

Une hyperkaliémie a été trouvée chez 44.4% des cas (soit 20 patients) contre 47% des témoins (soit 31 témoins).

Le calcul statistique ne montre pas de liaison significative ($p=0.793$).

Tableau XXXI. La corrélation de la kaliémie entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Normal 3.5 à 4.5	25	55.5	35	53	0.793
Hyperkaliémie	20	44.4	31	47	

4.3. La chlorémie :

Dans le groupe cas le taux moyen de la chlorémie était de 98.4 mmol/L avec des extrêmes de 87 mmol/L à 106 mmol/L contre une moyenne de 98.8 mmol/L avec des extrêmes de 78 mmol/L à 108 mmol/L dans le groupe témoin.

Une hypochlorémie a été trouvée chez 17.8% des cas (soit 8 patients) contre 24.3% des témoins (soit 16 témoins).

L'analyse statistique montre qu'il n'y a pas de corrélation statistiquement significative ($p=0.418$).

Tableau XXXII. La corrélation de la chlorémie entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Normal 98 à 108	37	82.2	50	75.7	0.418
hypochlorémie	8	17.8	16	24.3	

VI. Données anatomopathologiques :

1. Type histologique :

Le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) est retrouvé chez 37 cas soit 88.1% contre 54 témoins soit 87.1%, 45.2 % des cas contre 45.1% des témoins étaient des Adénocarcinomes, 19.1% des cas contre 27.4 % des témoins étaient des carcinomes épidermoïdes, 23.8% des cas contre 12.9% des témoins étaient des carcinomes indifférenciés et 1.7% des témoins étaient des carcinomes à grandes cellules.

Le carcinome bronchique à petites cellules (CPC) est retrouvé chez 5 cas soit 11.9% des cas contre 8 témoins soit 12.9% des témoins.

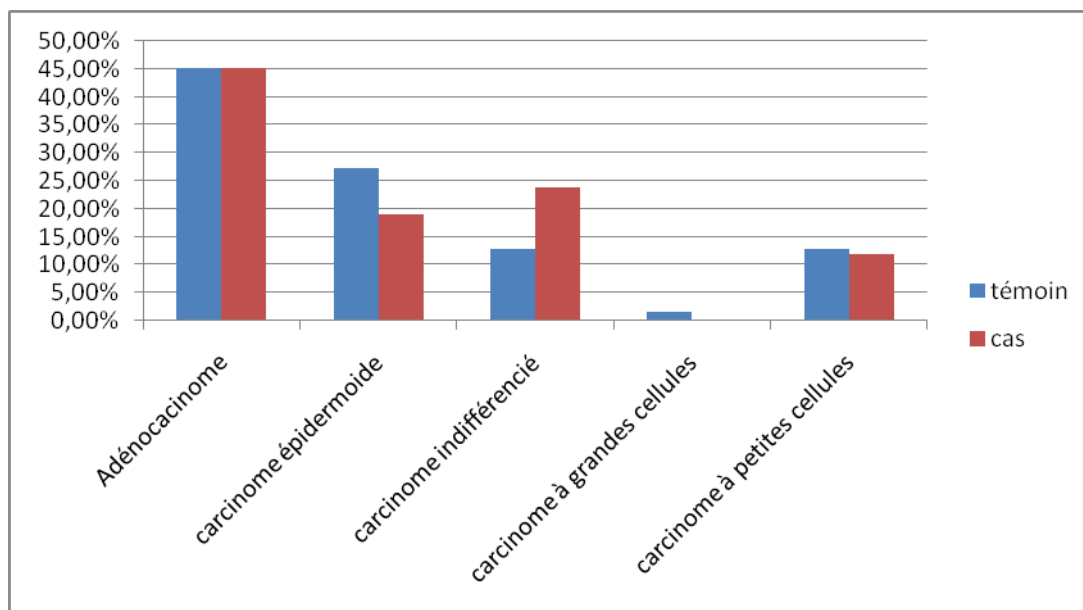


Figure 36. Répartition des différents types histologiques dans les deux groupes.

L'analyse statistique, selon notre étude, a montré qu'il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre le type histologique et les métastases cérébrale ($p > 0.05$).

Tableau XXXIII. La corrélation des différents types histologiques entre les deux groupes.

	Cas		Témoins		P-value
	Fréquence	%	Fréquence	%	
Adénocarcinome	19	45.2	28	45.1	0.983
Carcinome épidermoïde	8	19.1	17	27.4	0.325
Carcinome indifférencié	10	23.8	8	12.9	0.162
Carcinome à grandes cellules	0	0	1	1.7	0.999
Carcinome à petites cellules	5	11.9	8	12.9	0.592

2. Biologie moléculaire :

Les résultats anatomopathologiques ne comportent pas de données sur la recherche de mutations génétiques sur les biopsies.

VII. Analytique univariée des facteurs de risques :

1. les paramètres épidémiologiques influençant la survenue de métastases cérébrales :

Nous remarquons après l'analyse des données épidémiologiques que l'association entre la survenue de métastases cérébrales était statistiquement significative pour :

- L'âge : RR = 0.954 (IC 95 % : 0.914–0.996), (p = 0,033). L'âge des patients varie en sens inverse avec les risque de survenue des métastases cérébrale (RR<1). Selon analyse statistique l'âge jeune est un facteur de risque des MC des carcinomes bronchogéniques. Chaque fois l'âge diminue une année le risque de survenue des MC augmente de 5%.
- L'arrêt de tabagisme : RR=0.413 (0.175–0.972) (p =0,043). Le sevrage précoce de tabagisme semble être un facteur protecteur de survenue des MC.
- La consommation de cannabis : RR=2.306 (1.030–5.164) (p =0,042). La probabilité de survenue des MC chez les patients porteurs des carcinomes bronchiques primitifs est 2 fois plus élevée lorsque le patient est un consommateur de cannabis. Selon notre étude la consommation de cannabis associé au tabac est un facteur de risque des MC.

Tableau XXXIV. Les données épidémiologiques et les MC.

Données épidémiologiques significatives			
La variable	La valeur P	Le Risque Relatif(RR)	Intervalle de confiance (IC)
Moyen d'âge	0.033	0.954	0.914–0.996
Ancien fumeur	0.043	0.413	0.175–0.972
Consommation de cannabis	0.042	2.306	1.030–5.164

2. les paramètres cliniques influençant la survenue de métastases cérébrales :

L'étude des paramètres cliniques a montré que la survenue des MC a été associée d'une façon significative:

- La présence des adénopathies périphériques à l'examen clinique ($p= 0,033$), $RR=3.875$ (1,678–5,342), est un facteur de risque des MC, la probabilité de la survenue des MC est 3 fois ($RR=3.87$) plus élevée si présence d'ADPs périphériques.

Tableau XXXV. Les données cliniques et les MC.

Données cliniques significatives			
La variable	p	RR	IC
ADP palpable à examen clinique	0.033	3.875	1.113–13.489

3. Les paramètres para-cliniques influençant la survenue de métastases cérébrales :

L'étude des paramètres para-cliniques a montré que la survenue des MC a été associée d'une façon significative aux facteurs suivants:

- La taille tumorale sup ou égale à 7cm, ($p= 0,041$), $RR= 2,483$ (1,036–5,950), est un facteur de risque avec la probabilité de survenue des MC de 2 fois plus si la tumeur est de taille de 7 cm ou plus.
- La présence de sténose a la bronchoscopie ($p= 0,018$), $RR= 3.636$ (1,250–10,581) est un facteur de risque des MC selon notre analyse avec une probabilité 3 fois plus élevée.
- La présence des métastases surrenaliennes avec $p= 0,017$, $RR = 3.274$ (IC 95% : 1.239–8.654) et des métastases hépatiques $p=0.033$, $RR=4.541$ (IC : 0.134–18.186) sont des facteurs de risques des MC, tandis qu'une TDM abdominale normal semble être associée à l'absence de MC avec $p=0,005$, $RR =0,323$ (IC 95 % : 0,146–0,715).

Tableau XXXVI. Les données para-cliniques et les MC.

Données para-cliniques significatives			
La variable	p	RR	IC
La taille tumorale sup ou égale à 7 cm	0.041	2.483	1.036-5.950
Sténose a la bronchoscopie	0.018	3.636	1.250-10.581
Métastases surrenaliennes	0.017	3.274	1.239-8.654
Métastases hépatiques	0.033	4.541	1.134-18.186
TDM abdominale normal	0.005	0.323	0.146-0.715

4. Le stade et les métastases cérébrales :

L'analyse statistique a montré que les patients ayant un stade IV B ont plus de MC que les patients ayant un stade IVA.

Tableau XXXVII. Le stade et les MC.

Stadification			
La variable	p	RR	IC
Stade IV B	0.001	9.921	3.849-25.570

5. Les paramètres biologiques influençant la survenue de métastases cérébrales :

L'étude des paramètres biologiques a montré que l'association entre la survenue des métastases cérébrales était statistiquement significative avec :

- Leucopénie: RR =9.143 (IC 95% :1.896-44.083), p = 0.006, selon l'analyse statistique la leucopénie est un facteur de risque (RR>1) des MC au cours des carcinomes bronchogéniques. Tandis qu'une valeur normal des GBs (p=0.034/RR=0.433/IC :0.200-0.940) est un facteur protecteur (RR<1).

Tableau XXXVIII. Les données biologiques et les MC.

Données biologiques significatives			
La variable	p	RR	IC
Valeur normal des GBs	0.034	0.433	0.200–0.940
Leucopénie	0.006	9.143	1.896–44.083

Tableau XXXIX. Tableau récapitulatif des facteurs influençant les MC au cours des carcinomes bronchogéniques.

La variable	La valeur P	Le Risque Relatif(RR)	Intervalle de confiance (IC)
Données épidémiologiques significatives			
Moyen d'âge	0.033	0.954	0.914–0.996
Ancien fumeur	0.043	0.413	0.175–0.972
Consommation de cannabis	0.042	2.306	1.030–5.164
Données cliniques significatives			
ADP palpable a examen clinique	0.033	3.875	1.113–13.489
Données para-cliniques significatives			
La taille tumorale sup ou égale à 7 cm	0.041	2.483	1.036–5.950
Sténose a la bronchoscopie	0.018	3.636	1.250–10.581
Métastases surrenaliennes	0.017	3.274	1.239–8.654
Métastases hépatiques	0.033	4.541	1.134–18.186
TDM abdominale normal	0.005	0.323	0.146–0.715
Stadification			
Stade IV B	0.001	9.921	3.849–25.570
Données biologiques significatives			
Valeur normal des GBs	0.034	0.433	0.200–0.940
Leucopénie	0.006	9.143	1.896–44.083

VIII. Analyse multivariée :

L'analyse multivariée par régressions logistiques multiples des variables déjà retrouvé par l'analyse univariée, le modèle final a retenu les variables suivantes comme facteurs de risque des métastases cérébrales au cours des cancers bronchogéniques : Les métastases hépatiques et la leucopénie (GB<4000).

Tableau XL. Facteurs prédictifs des MC au cours des cancers bronchiques primitifs par analyse multivariée.

La variable	La valeur P	Le Risque Relatif(RR)	Intervalle de confiance (IC)
Ancien fumeur	0.011	0.138	0.030-0.633
ADP palpable a examen clinique	0.051	5.230	0.994-27.505
Métastases surrenaliennes	0.052	9.267	0.982-87.501
Métastases hépatiques	0.024	19.518	1.476-258.130
TDM abdominale normal	0.050	8.258	0.997-68.431
Leucopénie	0.002	27.001	3.309-220.351



DISCUSSION



I. Généralité sur le cancer bronchique primitif :

Le cancer bronchique primitif représente un véritable problème de santé publique à travers le monde et depuis bien des années, les chercheurs peinent à enrayer sa progression en développant des moyens de diagnostics afin d'améliorer son pronostic et optimiser la prise en charge.

1. Epidémiologies de cancer bronchique primitif :

1.1. Incidence a l'échelle mondiale :

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

1.2. Incidence a l'échelle nationale :

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

Le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) des années 2005–2007 (édition 2012) a noté 1290 nouveaux cas de CBP, soit 12,3% du total des cancers (le premier rang chez l'homme et 9ème chez la femme) [5].

Le registre des cancers de Rabat (RCR) 2009–2012 a enregistré 389 nouveaux cas de CBP. C'est la localisation la plus fréquente chez l'homme avec une incidence 10 fois plus élevée que chez la femme [6].

1.3. Répartition selon le sexe :

Malgré que l'incidence et la mortalité du cancer du poumon continuent de croître chez les femmes dans différentes régions tels que l'Europe et les Etats unis [7], la prédominance masculine reste classiquement notée.

Cette prédominance peut être attribuée aux habitudes toxiques plus fréquentes chez le sexe masculin : l'âge précoce de début du tabagisme, la consommation excessive et les professions à risque qui restent l'apanage des hommes.

Au Maroc comme dans les autres pays nord africains, l'incidence du cancer du poumon, en particulier chez les femmes, reste inférieure à celle observée dans d'autres pays en Europe, en Amérique du nord et en extrême orient [8].

1.4. Répartition selon l'âge :

L'âge médian de diagnostic du CBP varie selon les pays, le niveau des soins et les habitudes tabagiques des populations et l'efficacité des mesures prises pour la lutte contre la consommation tabagique.

Aux États-Unis, l'âge médian est situé autour de 70 ans [9].

En France, l'incidence par âge montre qu'en 2012 le pic d'incidence était atteint chez les hommes de la classe d'âge 70–74 ans .Chez la femme, il existe un plateau de 50 à 80 ans sans véritable pic d'incidence [10].

Par contre, l'âge médian du diagnostic est stable au fil des années : 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme [11].

En Chine, Les données de 72 registres de cancer indiquent qu'il y a eu une augmentation spectaculaire de l'incidence et de la mortalité du cancer du poumon dans la population âgée de > 60 ans [12].

Selon le Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca Années : 2005–2006–2007 :

La moyenne d'âge pour le cancer du poumon chez les hommes a été de 59,5 ans les patients âgés de moins de 50 ans représentent 18,3% des cas.

L'incidence augmente proportionnellement avec l'âge aussi bien chez l'homme que chez la femme, alors qu'il reste rare chez le sujet jeune avant l'âge de 30 ans [5].

Selon le registre des cancers de la Région de Rabat années 2009–2012 : Plus de 80% des cas de CBP sont diagnostiqués à un âge compris entre 45 et 75 ans. Cet incidence augmente nettement avec l'âge : allant de 30 cas pour 100000 avant l'âge de 65 ans jusqu'à atteindre 200 pour 100 000 après 65 ans. La moyenne d'âge a été de 61 ans [6].

2. Etiopathogénie de cancer bronchique primitif :

2.1. Tabagisme : [13;14]

La relation causale entre le cancer du poumon et le tabagisme fut avancée pour la 1ère fois en 1898 et ensuite clairement démontrée dans des études de cohorte dans les années 1950 et 1960. L'International Agency for Research on Cancer (IARC) estima que dans les populations avec une consommation tabagique prolongée, la proportion de cancers du poumon dus au tabagisme était de plus de 90 %. Selon les études menées en Europe, au Japon et en Amérique du Nord, 91 % des cancers du poumon chez les hommes et 69 % chez les femmes étaient attribuables au tabagisme. Le risque de cancer du poumon chez les fumeurs dépend de différents aspects du comportement tabagique, notamment la durée du tabagisme, la quantité de cigarettes fumées, le type de cigarette fumée et le type d'inhalation. Le tabagisme cause des

changements génétiques dans les cellules pulmonaires, qui conduisent au développement du cancer.

La durée du tabagisme est le plus fort déterminant dans le risque du cancer du poumon chez les hommes et les femmes. Un âge précoce de début du tabagisme est donc associé à un risque élevé de cancer du poumon au cours de la vie. L'intensité ou la quantité de cigarettes fumées est aussi significative, mais pas autant que le nombre d'années de tabagisme.

Le bénéfice de l'arrêt du tabac devient significatif approximativement 5 ans après l'arrêt et diminue avec le temps.

Le tabagisme passif est également un facteur de risque et est responsable de plus de 3000 cas (20 %) de cancer du poumon par an chez les Américains et Américaines non-fumeurs. Le tabagisme passif inclut la fumée secondaire (80 %) due aux produits de combustion du tabac et la fumée principale (20 %) exhalée par les fumeurs. La fumée secondaire contient des concentrations en carcinogènes (ex : nitrosamines, benzo(a)pyrène) et autres toxiques plus élevées que dans la fumée principale.

2.2. Consommation de cannabis :

L'impact de la consommation du cannabis sur l'appareil respiratoire est de plus en plus démontré ; étant non seulement en rapport avec la pathologie tumorale, mais également à l'origine de plusieurs différentes autres altérations cellulaires et tissulaires, notamment en matière d'emphysèmes pulmonaires, de fibrose broncho-pulmonaire et de l'histiocytose Langerhansienne [15].

La fumée de cannabis contient une concentration en hydrocarbures aromatiques polycycliques et en carcinogènes plus importante que celle du tabac. Des études cellulaires et tissulaires, chez l'animal et chez l'homme, ainsi que des études épidémiologiques, ont mis en évidence qu'elle était un facteur de risque de cancer bronchique. L'exposition à la fumée de marijuana multiplie, au moins par deux, le risque de développer un cancer bronchique. Cela doit

encourager les praticiens à identifier la consommation de cannabis et à proposer aux consommateurs des prises en charge de sevrage [16].

2.3. Ethylisme :

Le lien entre alcool et cancer du poumon est difficile à établir en raison de la grande fréquence d'un tabagisme associé et les résultats des différentes études sont contrastés ; il pourrait exister une augmentation de cancer du poumon chez les anciens buveurs devenus abstinents. Chez les alcooliques non-fumeurs, une méta-analyse n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de cancer du poumon et une étude a retrouvé une association négative et dose-dépendante entre la consommation d'alcool et la survenue d'un cancer du poumon [17].

2.4. Facteurs professionnels :

La distinction entre exposition professionnelle et exposition environnementale aux carcinogènes est faite en fonction de la proportion des produits dans l'environnement et la profession. Il est parfois difficile de prouver une origine professionnelle, c'est pourquoi l'IARC a listé les agents professionnels considérés comme carcinogènes. L'association entre l'exposition à l'amiante lourde et le carcinome du poumon est acceptée universellement. Les études épidémiologiques ont pu démontrer une relation dose-effet entre l'exposition à l'amiante et le risque de cancer du poumon. Le risque relatif de cancer augmente de 0,5 % à 4 % pour une exposition cumulée d'une fibre par cm² par an (fibre année). L'exposition à l'amiante agit de façon synergétique avec le tabagisme. En effet celui-ci semble augmenter la pénétration des fibres d'amiante à travers la muqueuse bronchique et interférer avec la clairance des fibres. Les fibres d'amiante peuvent activer la protéine kinase C et activer les proto-oncogènes c-fos et c-jun comme l'expression de gènes dépendant du facteur nucléaire NF-κB et le proto-oncogène c-myc. Moins de 2 % des cas de cancer du cancer du poumon sont liés à l'amiante [13;14].

2.5. Facteurs environnementaux :

L'inhalation de radon, gaz naturel radioactif omniprésent dans l'environnement et provenant du centre de la Terre, est considérée comme la 2ème cause de cancer du poumon aux Etats-Unis. Le rapport de la National Academy of Science de 1998 attribue 15 000 à 20 000 cas (10-15 %) et décès annuels de cancer du poumon aux Etats-Unis, à l'exposition permanente au radon. Les études épidémiologiques suggèrent que le radon pourrait être responsable de 20% des cancers en Suède, 7 % en Allemagne et 4 % aux Pays-Bas [13 ; 14].

2.6. Facteurs hormonaux :

Plusieurs études rétrospectives retrouvent des facteurs de risque du cancer bronchique liés aux hormones : une ménopause précoce, moins de 3 grossesses, des cycles menstruels courts, la prise de substituts oestrogéniques, des antécédents familiaux de cancers hormonaux dépendants. De plus il pourrait y avoir une potentialisation des effets du tabac par les oestrogènes [18].

2.7. Susceptibilité génétique :

On estime qu'environ 10 % des cancers se développent dans un contexte de prédisposition génétique majeure. Cependant, la proportion des cancers héréditaires varie d'un type de cancer à l'autre : elle est très faible pour le cancer du poumon [19].

2.8. Carcinogénèse :

La carcinogénèse évolue en plusieurs étapes, impliquant une série des modifications chromosomiques et des mutations qui entraînent l'activation des oncogènes et / ou l'inactivation de gènes suppresseurs des tumeurs, aboutissant à l'acquisition des propriétés fondamentales de la cellule cancéreuse [20].

Plusieurs oncogènes sont incriminés dont les plus étudiés sont :

- Oncogènes à type de récepteurs tyrosine kinase : EGFR. , ErbB2/Her-neu, ckit, Cmet/ « hepatocyte growth factor receptor ».
- Famille RAS (k-ras, H-ras, N-ras).

- Famille MYC (C-myc, N-myc, L-myc).
- Gène suppresseur P53, gène suppresseur Rb [20].

2.9. Angiogenèse :

Une tumeur de moins de 1 à 2 mm de diamètre peut recevoir tous les nutriments par simple diffusion, mais la croissance tumorale ultérieure dépend du développement d'une vascularisation par néoangiogénèse [21].

L'angiogenèse tumorale résulte du déséquilibre local entre l'action : [22]

Des substances proangiogéniques : vascular endothelium growth factor (VEGF), transforming growth factor, tumor necrosis factor, angiogénine, interleukines8, métalloprotéinases matricielles.

Des substances anti-angiogéniques : (endostatine, angiostatine, prolactine, hormone de croissance...).

Donc la cellule endothéliale passe d'un état dormant à un état actif « angiogénique », transition appelée « Switch angiogénique », elle devient capable de se diviser, de migrer et d'établir des connections avec les cellules avoisinantes. Ainsi constitué, le réseau vasculaire tumoral s'oppose point par point au réseau vasculaire normal : sur le plan structurel et sur le plan fonctionnel [23].

Le VEGF est un des facteurs proangiogéniques les plus importants, indispensable pour le développement des nouveaux vaisseaux tumoraux. Au moins cinq membres de la famille des VEGF ont été identifiés, allant de VEGF-A à VEGF-E, où le VEGF-A apparaît comme ayant l'impact principal dans l'angiogenèse, ils sont reconnus par 3 récepteurs membranaire a activité tyrosine kinase à la surface des cellules endothéliales , le VEGF est secrété par tous les types de cellules tumorales, et son taux est bien corrélé à la densité de la néovascularisation tumorale, à l'évolution métastatiques et une survie plus courte, particulièrement dans le cancer bronchique [24].

3. Type histologique :

La répartition par types histologiques a considérablement changé durant ces dernières décennies. Dans les premières dizaines d'années qui ont suivi la connaissance du rôle du tabac dans la survenue des cancers bronchiques, c'est le type épidermoïde qui a été le plus fréquent chez les fumeurs suivi du cancer bronchique à petites cellules.

L'adénocarcinome est actuellement le type histologique le plus fréquent parmi les carcinomes non à petites cellules [25].

Les principaux types histologiques de cancer pulmonaire selon la classification OMS du cancer broncho-pulmonaire sont : [26]

➤ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

Il se subdivise en 3 groupes :

- Les adénocarcinomes : représentent 40%, se localisent préférentiellement en périphérie du poumon, environ 10% à 15% d'entre eux sont associés à une mutation de l'EGFR. Se distinguent des autres carcinomes non à petites cellules par une fréquence accrue de survenue chez les femmes, et les non fumeurs.
- Les carcinomes épidermoïdes: représentent 35%, ils se développent dans les parties proximales du poumon.
- Les cancers à grandes cellules: représentent 10% .Ils regroupent les carcinomes à grandes cellules indifférenciés et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.

➤ Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :

Il représente 15% des CBP, il se développe généralement dans les bronches principales. Il est le plus agressif caractérisé par un pouvoir métastatique élevé.

4. Diagnostic de cancer bronchique primitif :

La majorité des cas du cancer bronchique sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (non opérables) parce que:

- Les symptômes du cancer bronchique n'apparaissent que lorsque des organes périphériques (paroi) ou centraux (bronches ou vaisseaux) ou sont touchés, ou en cas de métastase(s).
- Les symptômes révélateurs du cancer bronchique ne sont pas spécifiques.
- Les symptômes sont présents dans 60% des cas.

Tout signe fonctionnel ou clinique persistant plus de 15 jours chez un fumeur ou ex-fumeur, sans explication patente, doit faire suspecter un cancer bronchique [27].

4.1. Signes respiratoires :

Ils constituent souvent le motif de consultation initiale.

- La toux : sa modification récente, son aggravation, son allure quinteuse ou sa résistance aux thérapeutiques habituelles doit attirer l'attention.
- La dyspnée : inspiratoire avec wheezing doit attirer l'attention et faire suspecter une obstruction d'un gros tronc.
- La douleur thoracique: de siège variable mais fixe et tenace, résistantes aux traitements antalgiques habituels.
- Bronchorrhée: sécrétions très abondantes, propres, fluides (= mucines), observée électivement dans les carcinomes bronchiolo-alvéolaires.
- L'hémoptysie: il s'agit d'un symptôme qui, en l'absence de pathologie connue chez le patient, est une indication d'endoscopie bronchique.

Les épisodes respiratoires aigus d'allure infectieuse constituent un mode de début fréquent: un épisode infectieux respiratoire inhabituel chez un fumeur justifie un contrôle

radiologique voir une bronchoscopie et un scanner thoracique en cas récidive ou de résolution incomplète [28].

4.2. Signes locorégionaux :

a. Atteinte veineuse (Le syndrome cave supérieur) : [29; 30]

Le syndrome veineux cave supérieur est souvent d'origine néoplasique (90 % des cas), Mais, peut être lié à une compression extrinsèque ganglio-tumorale, à une invasion tumorale ou à une thrombose.

Les signes cliniques peuvent être regroupés en 3 groupes :

- Les signes hémodynamiques : OEdème facial, œdème des membres supérieurs, turgescence des veines jugulaires, Circulation veineuse collatérale, Pléthore facial.
- Les signes respiratoires : dyspnée, la toux, la dysphonie, stridor.
- Les signes neurologiques : syncope, céphalée, vertiges, confusion voire obnubilation.

b. Atteinte nerveuse : [28]

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

Le nerf phrénique : Elle se manifeste cliniquement par un hoquet.

Sympathique dorsal : Elle se manifeste par une hypersudation unilatérale.

Le nerf sympathique cervical : le syndrome de Claude Bernard–Horner (caractérisé par la concomitance de quatre signes cliniques : ptosis, myosis, énophtalmie ainsi qu'une anhidrose au niveau du cou et de la face).

Le Plexus brachial : Cette atteinte se manifeste par une douleur de l'épaule avec irradiation à la face interne du membre supérieur. Le cas du syndrome de Pancoast Tobias : Il est lié à l'invasion du dôme pleural, du plexus brachial (C8_D1), du ganglion stellaire sympathique

et de l'arc postérieur des 2 premières côtes par une tumeur de l'apex. Il associe des douleurs scapulaires avec irradiation en C8_D1 et un syndrome de Claude Bernard Horner [29].

c. Atteinte pleurale : [28]

Pleurésie, douleur pariétale.

d. Atteinte ganglionnaire :

Une adénopathie sus-claviculaire généralement de consistance élastique, mobile ou fixée au plan profond.

4.3. Signes en rapport avec l'extension métastatique : [31 ; 32]

Les métastases sont retrouvés d'emblée dans 45% à 50% des CNPC et dans plus de 70% des CPC. Les organes les plus fréquemment touchés sont : les surrénales, l'os, le système nerveux central et le foie.

Les métastases surrénaliennes sont fréquentes mais souvent asymptomatiques.

Le cancer du poumon est la première cause de compression médullaire, de fracture pathologique et d'hypercalcémie.

Les métastases cérébrales peuvent se manifester d'une façon aiguë par des convulsions généralisées ou partielles, une hypertension intracrânienne ou des pseudos accidents ischémiques transitoires, ou d'une façon progressive par des nausées ou de vomissements, des céphalées, des troubles cognitifs, des signes neurologiques focaux, ou par l'altération des fonctions supérieures, elles sont asymptomatiques dans 10 % des cas.

4.4. Signes généraux :

Tels que l'amaigrissement, l'anorexie, l'asthénie, la fièvre qui ne sont pas spécifiques mais lorsqu'ils sont présents sont de mauvais pronostic.

4.5. Syndromes paranéoplasiques : [33]

La fréquence des syndromes paranéoplasiques dans le cancer bronchique est estimée selon les auteurs entre 7% et 15% [34].

Ils peuvent précéder de plusieurs mois l'apparition de la tumeur bronchique.

Les syndromes osteo-articulaires sont les plus fréquents et leur pathogénie est mal connue.

- Hippocratisme digital.
- Osteo-artropathie hypertrophiante pneumique de Pierre- Marie.

Les syndromes endocriniens sont surtout retrouvés dans les cancers à petites cellules. Ils sont liés à la sécrétion de peptides ou anticorps par la tumeur. Les plus connus sont :

- Le syndrome de Schwartz-Bartter.
- Le syndrome de Cushing par hypersécrétion d'ACTH.
- L'hypercalcémie.
- Le syndrome de Lambert-Eaton.
- L'encéphalite limbique, la rhombencéphalite, la dégénérescence cérébelleuse, la myélopathie subaiguë et la neuropathie sensitive de Denny- Brown.

4.6. Diagnostic para-clinique :

a. Radiographie thoracique standard : [35]

La radiographie conventionnelle permet de voir les lésions évidentes (lyse costale, atteinte pleurale majeure...), Ainsi, plusieurs images radiologiques sont évocatrices de carcinome bronchogénique. On peut observer :

- Les images à projection hilare ou juxta-hilaire sont les plus caractéristiques.
- Opacités dont la limite externe, irrégulière est la seule visible.
- Les opacités systématisées rétractiles (atélectasies) : traduisent un trouble de ventilation sur sténose/obstruction bronchique proximale.
- Les opacités arrondies intra parenchymateuses : situées à distance du hile, denses, homogènes, à contours plus ou moins nets, irréguliers ou spicules.

- Les images cavitaires néoplasiques plus rares peuvent simuler une cavité d'abcès.
- Aspects moins caractéristiques :
- Opacités «pseudo-pneumoniques » du carcinome bronchiolo-alvéolaire.
- Opacités apicales isolées, denses et homogènes.
- Opacités nodulaires à type d'infiltrat non systématisé.
- Opacités ganglionnaires, sans image parenchymateuse visible.
- Epanchement pleural.

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

b. Tomodensitométrie thoracique :

Le scanner thoracique ou tomodensitométrie thoracique donne des précisions sur la lésion primitive, sa topographie, sa localisation hilare centrale ou périphérique, son caractère systématisé, rétractile ou non, ses rapports avec les structures avoisinantes de la paroi thoracique, de la plèvre ou du médiastin [27]. En cas de forte suspicion, des coupes abdominales supérieures entrant dans le cadre du bilan d'extension seront réalisées dans le même temps [36].

C'est l'examen de référence et de première intention pour détecter une extension anatomique de la tumeur et affine le diagnostic d'extension pleuro-pariétale.

Il doit idéalement être réalisé avant l'endoscopie bronchique (elle en augmente le rendement en permettant une orientation topographique des prélèvements) [27].

c. Endoscopie bronchique :

Deux types de lésions peuvent être retrouvés seuls ou en association :

- Anomalies de la muqueuse (épaississement, végétations, ulcération)
- Anomalies pariétales (sténoses par infiltration ou compression extrinsèques)

Il n'y a pas de lésion endoscopique spécifique de cancer : la confirmation histologique est indispensable et obligatoire ; La sensibilité de l'endoscopie bronchique pour le diagnostic de cancer bronchique dépend de la localisation tumorale (88% pour les tumeurs centrales vs 69% pour les lésions périphériques) [37].

4.7. Diagnostic de certitude : [38]

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

Il existe différentes méthodes d'abord diagnostique d'une opacité suspecte de cancer bronchique. Des recommandations pour chacune des technique ont été émises afin d'en maximiser le rendement diagnostique et de permettre des analyses de biologie moléculaire ou l'IHC qui modifient la stratégie thérapeutique.

Endoscopie bronchique : La fibroscopie visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire. Elle est réalisée sous anesthésie locale ou sédation. Des biopsies bronchiques sont réalisées sur les anomalies observées (bourgeon tumoral ou infiltration) [39].

Dans le cas d'une tumeur centrale, la bronchoscopie souple est réalisée (sensibilité de 74 % en cas de biopsies bronchiques seules et de 88 % si les biopsies sont associées à un brossage bronchique et un lavage bronchique). Si la tumeur est visible à la bronchoscopie, il est recommandé de réaliser 3 à 5 biopsies accompagnées d'un brossage, d'un lavage et d'une aspiration. Ces recommandations ont été actualisées en 2018. L'European Expert Group recommande au moins 5 biopsies pour le diagnostic et 5 biopsies additionnelles pour le phénotypage et le génotypage.

La bronchoscopie est systématique en cas de cancer localisé ou localement avancé, même si elle ne permet pas d'obtenir le diagnostic, afin d'évaluer l'extension endobronchique et de s'assurer de l'absence d'un cancer synchrone radio occulte.

Par contre, en cas de cancer à l'évidence métastatique, la bronchoscopie n'est pas systématique. Si le diagnostic est obtenu facilement avec un matériel de bonne qualité par ponction pleurale ou biopsie d'une métastase cutanée par exemple, il n'est pas nécessaire d'imposer la bronchoscopie si cela ne change pas la prise en charge. Néanmoins, la bronchoscopie reste la modalité diagnostique la plus utilisée [38].

Ponction/ biopsie transpariétale à l'aiguille [38] : En cas de négativité de la bronchoscopie souple et de lésion accessible, une ponction-biopsie transpariétale, réalisée sous anesthésie locale peut être proposée, guidée par scanner ou par échographie en cas d'envahissement pariétal. Il est nécessaire de réaliser 2 à 3 prélèvements. En cas de lésion périphérique, la ponction-biopsie transpariétale guidée par scanner peut être réalisée d'emblée. Cet examen présente une sensibilité de 90% et une spécificité de 97 %. L'absence de cellule tumorale à la biopsie et l'absence de diagnostic alternatif ne permettent pas d'éliminer formellement le diagnostic de cancer.

La ponction biopsie par voie transpariétale expose au risque élevé de pneumothorax (environ 20 %) dont une minorité nécessite un drainage, ou d'hémoptysie, ou plus exceptionnellement d'embolie gazeuse (< 0,1 %).

Biopsie pleurale : En cas d'épanchement pleural aisément ponctionnable, une ponction de préférence guidée par l'échographie, peut être privilégiée (sensibilité de 65 à 92% selon les études). Si la cytologie du liquide pleural est riche en cellules tumorales, alors le diagnostic et la biologie moléculaire pourront être réalisés sur ce matériel. Après deux ponctions pleurales, si celles-ci sont négatives ou pauvres en cellules tumorales, il faut envisager la thoracoscopie pour biopsies pleurales [38].

Biopsie des métastases : La biopsie des métastases permet de confirmer le diagnostic dans plusieurs cas.

Echo-endoscopie bronchique (EBUS) [40] : Il s'agit d'une technique endoscopique novatrice (réalisée sous anesthésie locale ou générale légère) qui permet d'obtenir des prélèvements histologiques de formation médiastinales et/ou pulmonaires en évitant tout abord chirurgical.

Schématiquement, à l'extrémité d'un endoscope bronchique, une sonde d'échographie est placée qui permet de repérer des formations anormales situées en dehors de l'arbre bronchique mais au contact de ce dernier. Une ponction trans-murale est alors effectuée pour analyse cyto-histologique. Cette technique permet d'effectuer au mieux le bilan locorégional des cancers bronchiques et notamment de caractériser les stades N2 et N3.

Écho-endoscopie œsophagienne [40] : Permet d'explorer par voie digestive les chaînes ganglionnaires localisées au voisinage de l'œsophage, la région paratrachéale gauche, la fenêtre aortopulmonaire, la région sous-carénaire et le médiastin inférieur.

L'évaluation tissulaire des ganglions médiastinaux est souvent requise dans le staging du cancer bronchopulmonaire et l'échographie endobronchique ou œsophagienne avec ponction guidée en temps réel donnent d'excellents résultats et sont complémentaires. Ces techniques devraient diminuer le recours aux explorations médiastinales chirurgicales.

La cryobiopsie : La cryobiopsie, assez simple à mettre en œuvre est un examen qui permet d'améliorer le diagnostic des pathologies interstitielles diffuses et de nodules pulmonaires périphériques. Le rendement diagnostique est supérieur à celui de la BTP avec des prélèvements de plus en plus de grande taille (5 à 10 mm), et une diminution des artefacts d'écrasement ce qui permet une meilleure préservation tissulaire. Son rendement diagnostique moyen est de 77% contre 80 à 95% pour les biopsies pulmonaires chirurgicales ; la cryobiopsie permet d'éviter 80% des drainages thoraciques, entraîne moins de complications et de décès, et nécessite une durée d'hospitalisation plus courte [41].

La biopsie liquide [42] : Une biopsie liquide est une recherche de signes de cancer dans un liquide corporel, la plupart du temps dans le sang, mais parfois aussi dans l'urine, la salive, le sperme ou un autre liquide. L'un des grands avantages de ce type de biopsie, c'est l'utilisation de liquides facilement accessibles dont le prélèvement est, en général, rapide et « non effractif » et cause relativement peu de douleur ou d'inconfort.

La biopsie liquide sert actuellement à recueillir, dans certains cas, de l'information sur une tumeur déjà diagnostiquée, mais la science a progressé au point où la technologie serait applicable à la détection précoce ou même au dépistage du cancer. Il s'agit d'une approche qui s'annonce remplie de promesses pour des cancers souvent diagnostiqués à des stades avancés, comme ceux du poumon et du pancréas, et qui pourrait sauver beaucoup de vies.

Bien qu'elle ne soit pas encore utilisée couramment pour le diagnostic du cancer, la biopsie liquide commence à l'être pour deux raisons chez des patients qui ont déjà reçu un diagnostic de cancer :

- Surveillance de l'évolution d'un cancer. La biopsie liquide est un test relativement rapide et simple, surtout par rapport à une biopsie de tissus, qui fournit de l'information sur le cancer sans nécessiter d'accès direct à la tumeur. Les médecins peuvent ainsi faire plusieurs biopsies au fil du temps et surveiller si la tumeur est en régression ou en croissance, ce qui leur permet de vérifier l'efficacité du traitement en temps réel et de changer d'approches, au besoin.
- Détermination des mutations génétiques. Les signes de cancer révélés par une biopsie liquide viennent directement de la tumeur, d'où la possibilité d'analyser le matériel génétique de celle-ci. À partir de cette analyse, les chercheurs et les médecins peuvent connaître les mutations génétiques qui sont présentes, établir l'agressivité et la probabilité de propagation de la tumeur et même recommander des traitements efficaces contre des mutations génétiques spécifiques.

Thoracotomie : La vidéothoracoscopie permet d'aborder la plèvre, des lésions parenchymateuses sous pleurales et certaines aires ganglionnaires. Chez un patient opérable, la résection chirurgicale peut permettre un geste à la fois diagnostique et thérapeutique si le diagnostic n'est pas réalisé avant et si l'examen anatomopathologique extemporané conclut à la malignité.

Les recommandations du NCNN (National Comprehensive Cancer Network) [43] suggèrent qu'il n'est pas nécessaire de prouver le diagnostic de cancer avant la chirurgie pour résection si la probabilité de cancer est forte et si le risque opératoire n'est pas jugé comme important. Cette attitude est discutable car la résection pulmonaire est associée à une morbi-mortalité et toute opacité suspecte sur l'imagerie n'est pas nécessairement maligne. De plus certains patients sont réticents vis à vis de la chirurgie et disposer du diagnostic de certitude avant le geste opératoire se révèle un argument important pour les convaincre [38].

Médiastinoscopie: La médiastinoscopie cervicale était l'examen de référence permettant de préciser la nature néoplasique d'une adénopathie médiastinale suspecte en TDM en réalisant des biopsies, différenciant ainsi les ganglions tumoraux et inflammatoires. Il est recommandé de prélever au minimum un ganglion des aires suivantes : para-trachéales supérieures droite et gauche +/- inférieures droit et gauche et sous carénaire. Généralement, cette technique est surtout utilisée dans le cadre du bilan d'extension [38, 44].

Thoracoscopie : La résection pulmonaire par thoracoscopie est devenue faisable grâce aux avancées technologiques des années 1980 et 1990, comme l'adjonction de systèmes vidéo de plus en plus performants, l'amélioration progressive des optiques et caméras, le développement d'instruments chirurgicaux dédiés à ces techniques et l'essor des agrafeuses mécaniques endoscopiques. Actuellement, la lobectomie par thoracoscopie vidéo-assistée est généralement réalisée en s'aidant d'une petite incision accessoire (utility incision) mesurant 5 à 8 cm et la plupart des chirurgiens préconisent l'absence de recours à l'écartement costal.

5. Bilan d'extension :

Il évalue l'extension de la tumeur aux organes de voisinage, aux structures loco régionales ainsi que l'existence d'éventuelles métastases à distance.

Il résume toutes les données résultant de l'examen clinique, de la bronchoscopie, des ponctions cytologiques éventuelles (ganglions cervicaux, plèvre) et de l'imagerie (radiographie thoracique, la TDM thoraco-abdominale, la TEP)

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

Ce bilan doit dater de moins de 6 semaines avant l'initiation d'un traitement vu que la tumeur évolue rapidement chez 10 à 20 % des patients [45].

5.1. Evaluer l'extension locorégionale :

Le bilan d'extension doit explorer:

- Extension médiastinale.
- Extension pariétale.
- L'atteinte de la gouttière costo-vertébrale.
- L'atteinte des trous de conjugaison, et de l'espace péri-dural.
- L'extension vertébrale, vasculaire et nerveuse des tumeurs de l'apex.
- L'extension diaphragmatique.
- Extension ganglionnaire intra thoracique.

5.2. Evaluer l'extension métastatique a distance :

La recherche de tous les sites métastatiques n'est pas forcément nécessaire chez le sujet avec déjà un ou plusieurs sites métastatiques (en dehors des situations «oligo -métastatiques» ou des inclusions dans des essais thérapeutiques). La recherche de la preuve histologique d'une

lésion métastatique n'est justifiée que si celle-ci est unique et si cela peut modifier la stratégie thérapeutique.

Le scanner thoracique initial doit comporter une exploration des surrénales. L'exploration abdominale fait appel à un scanner abdominal et/ou une échographie abdominale.

La recherche de métastases cérébrales est recommandée. L'examen de référence est l'IRM (TDM avec injection en cas de délai excessif).

Le TEP est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse pour mettre en évidence les métastases osseuses du cancer bronchique. La TEP a un intérêt pour dépister les extensions métastatiques intra-abdominales, intra-thoraciques et osseuses. Elle ne permet pas, par contre, d'explorer le cerveau. La TEP est particulièrement recommandée chez les patients opérables, ceux pouvant bénéficier d'une radiothérapie curative et ceux présentant une métastase apparemment unique [46; 47].

6. Classification et stades des cancers bronchiques primitifs :

La 8eme édition de la classification TNM (Annexe II) [48 ; 49].

7. Bilan pré-thérapeutique :

7.1. Évaluation de l'état général :

L'évaluation de l'état général est fondamentale pour la décision d'un traitement radical (chirurgie ou radiothérapie) mais aussi pour la décision de chimiothérapie. Il est évalué par plusieurs échelles dont l'indice de performance (Performance Status de l'OMS ou ECOG) avec une échelle de 0 à 4. (Annexe III)

7.2. Etat nutritionnel :

L'état nutritionnel doit être systématiquement évalué (perte de poids, préalbuminémie, albuminémie, calcul de l'indice de masse corporelle). Des mesures de soutien nutritionnel

doivent être proposées en privilégiant la voie orale ou entérale. Une perte de poids supérieure à 5% du poids du corps initial est un critère de mauvais pronostic [50].

7.3. Paramètres cardio-respiratoires :

L'examen clinique recherche une BPCO, une insuffisance respiratoire et évalue la classe fonctionnelle de la dyspnée. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (au minimum une spirométrie et une mesure de la DLCO) sont réalisées dans tous les cas où un acte chirurgical paraît possible. En cas d'anomalie, le bilan est complété par : Une épreuve d'effort (avec mesure de la VO₂max) et une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion.

Les comorbidités cardiovasculaires sont systématiquement recherchées [39].

7.4. Bilan biologique pré-chimiothérapie :

Ce bilan dépend de deux facteurs, l'un propre au métabolisme et à l'élimination des produits de chimiothérapie (Bilan rénale et hépatique) et l'autre, moins connu, propre au patient (albuminémie, fonctionnalités de diverses enzymes, etc.).

8. Traitement :

8.1. But du traitement :

Selon les cas, le traitement du cancer pulmonaire a pour objectif de :

- Enlever la tumeur ou les métastases.
- Réduire le risque de récurrence.
- Ralentir le développement tumoral ou métastatique.
- Prévenir et traiter les symptômes et les complications de la maladie afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible [51].

8.2. Stratégies thérapeutiques :

Les stratégies thérapeutiques sont élaborées selon le stade de la maladie et reposent sur les recommandations et référentiels suivants. Une mise en œuvre ne peut s'envisager qu'après une discussion multidisciplinaire (RCP des plans cancer) et une consultation d'annonce [52 ; 53].

- **Cancer du poumon non à petites cellules**

- Stade I :

La chirurgie est le traitement de référence. En association à la résection pulmonaire, un curage ganglionnaire médiastinal est systématique. En cas d'inopérabilité ou de refus du patient, la radiothérapie stéréotaxique donne des résultats supérieurs à ceux de la radiothérapie conventionnelle.

- Stade II :

La chirurgie associée à la chimiothérapie adjuvante constitue le traitement de référence. La chimiothérapie néoadjuvante représente une alternative à la chimiothérapie adjuvante. En cas d'inopérabilité ou de refus du patient, une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie est possible.

- Stade III – résécable :

Pour les tumeurs au stade III résécables (propagation médiastinale ipsilatérale [N2], tumeur [T3] impliquant la paroi thoracique, le diaphragme ou la plèvre, ou tumeur de l'apex [Pancoast]), la chirurgie seule n'est pas un traitement optimal en raison de métastase occulte. Une chimiothérapie néoadjuvante (d'induction) améliore la survie par rapport à la chirurgie seule ou la chirurgie plus radiothérapie postopératoire. Toutefois, la radiochimiothérapie concomitante provoque une œsophagite significative, ce qui n'est pas le cas quand chimiothérapie et radiothérapie se suivent [54 ; 55].

➤ Stade III – non résecable:

Une tumeur au stade IIIA ou IIIB peut être inopérable. Une radiothérapie thoracique (dose totale de 60Gy) soulage les symptômes locaux, mais a peu d'effet sur les taux de survie à 5 ans, si elle n'est pas combinée avec une chimiothérapie d'induction (par exemple vinblastine + cisplatine pendant deux cures), ce qui améliore la survie médiane de 9,7 à 13,8 mois, et le taux de survie à 5 ans de 7 à 19% par rapport à la radiothérapie seule. La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie plutôt que le traitement séquentiel peut améliorer la survie chez les patients atteints de CBNPC localement avancé.

➤ Stade IV :

L'histologie ainsi que les éventuelles anomalies reconnues en biologie moléculaire, l'indice d'activité du malade et ses éventuelles comorbidités constituent les éléments essentiels pour le choix thérapeutique. La séparation des cancers en épidermoïdes versus non épidermoïdes est devenue un élément important du choix thérapeutique.

Dans la majorité des cas, le traitement repose sur une chimiothérapie conventionnelle sous la forme d'un doublet à base de platine. Le médicament associé au sel de platine est choisi parmi les molécules dites de 3e génération : vinorelbine (Navelbine®), gemcitabine (Gemzar®), pémétréxed (Alimta®), docétaxel (Taxotère®), paclitaxel (Taxol®).

Pour les patients dont la tumeur présente une altération moléculaire (mutation d'EGFR, réarrangement d'ALK ou ROS1, mutation de BRAF), une thérapie ciblée spécifique est recommandée. En fonction des anomalies et des traitements ciblés (TKI), on peut atteindre des taux de réponse jusqu'à 80 % chez ces malades. La survie médiane est supérieure à 2 ans [56; 57].

Le bevacizumab (un médicament anti-angiogénèse) en combinaison avec le paclitaxel plus carboplatine a augmenté de manière significative le taux de réponse globale.

Les patients avec une métastase unique peuvent parfois bénéficier d'une résection de celle-ci. Les patients atteints de CBNPC métastatique peuvent bénéficier d'une radiothérapie palliative visant des lésions métastatiques [58].

- **Cancer bronchique à petites cellules**

La pierre angulaire du traitement du CBPC est la chimiothérapie et malheureusement le traitement du CBPC a peu changé au cours de la dernière décennie.

- Stade limité :

Chez 30 à 40% des patients atteints de CBPC, le stade est limité. Le traitement comprend généralement de la chimiothérapie (l'étoposide et le cisplatine) et de la radiothérapie, et la chirurgie n'est indiquée que chez environ 5% des patients. Pour la plupart des patients atteints d'un CBPC à un stade limité, une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie semble être plus efficace que la thérapie séquentielle.

- Stade étendu :

Pour un CBPC à un stade avancé, la chimiothérapie est le traitement de choix. L'étoposide plus cisplatine ou carboplatine sont couramment utilisés. Le carboplatine provoque beaucoup moins de nausées et de vomissements et de neurotoxicité.

9. Prévention :

Lutter contre le tabac demeure le moyen de prévention le plus efficace. Le sevrage tabagique a d'importants bénéfices chez toutes les tranches d'âge des fumeurs. L'arrêt du tabac pendant 10 ans diminue le risque de CBP de 40% à 90% [59].

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

La prévention secondaire repose sur le dépistage des lésions pré néoplasiques et des cancers asymptomatiques :

Dépistage par scanner faible dose [60] : L'étude NLST (National Lung Cancer Screening Trial) s'intéressant au dépistage du cancer du poumon par scanner faible dose a été la base des recommandations américaines du dépistage du cancer bronchique. La population ciblée englobe les sujets de 55 à 74 ans, fumeurs et les ex fumeurs dont le sevrage est inférieur à 15 ans, et dont la consommation est supérieure à 30 PA. Le dépistage est recommandé tous les ans par scanner faible dose. L'examen est considéré comme positif en cas de nodule supérieur à 4 mm.

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

II. Discussion des résultats :

1. En analyse univariée:

1.1. Données épidémiologiques :

a. Incidence des métastases cérébrales : [61]

Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de métastases cérébrales (à l'origine de 40-50 % de toutes les métastases cérébrales). Une scanographie cérébrale après injection de produit de contraste systématique chez les patients chez qui un cancer broncho-pulmonaire vient d'être diagnostiqué retrouve des métastases cérébrales dans 3 à 10 % des cas. La scanographie cérébrale après injection ou l'IRM cérébrale est systématique dans le bilan d'extension initial des cancers bronchiques à petites cellules et dans celui des carcinomes non épidermoïdes du fait de la fréquence des métastases asymptomatiques dans ces deux sous-types histologiques.

Il y a dans 10 à 15 % des cas de carcinome bronchique à petites cellules des métastases cérébrales au moment du diagnostic. Par ailleurs, 50 % des patients qui ne reçoivent pas d'irradiation prophylactique cérébrale verront se développer des métastases cérébrales généralement dans les 2 ans, alors que celles-ci ne seront mises en évidence que dans 33,3 % des cas après cette irradiation.

Il y a dans 10 à 18 % des cas de carcinome bronchique non à petites cellules des métastases cérébrales au moment du diagnostic. La prévalence varie de 13 % à 30 % au cours de l'évolution de la maladie suivant les études. Dans les séries autopsiques, des métastases cérébrales sont retrouvées chez 30-55 % des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules. Pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules localisés, 9 à 37 % des rechutes après exérèse chirurgicale surviennent dans le cerveau. Pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules localement évolués (de stade III), les métastases cérébrales représentent le premier site de rechute tumorale dans 23 % des cas et 50 % des patients sont atteints de métastases cérébrales à un moment de la maladie.

b. Âge :

De nombreuses études ont rapporté que le jeune âge est un facteur de risque des MC dans le carcinome bronchogénique. Ils ont analysé la valeur prédictive de l'âge et ont constaté qu'un patient âgé de moins de 60 à 70 ans était associé à un risque de métastases cérébrales [62; 63; 64; 65 ; 66; 67].

Notre étude a trouvé une liaison significative entre l'âge jeune et les MC avec ($P = 0,033$), Le même résultat a été trouvé par Ji et al ($P = 0.004$) [62], par Hsiao et al ($P = 0,001$) [63], Ding et al avec $P=0.035$ [64], Hubbs et al avec ($P = 0.01$) [65], l'étude de Bajard et al a considéré un âge <62 ans comme un facteur de risque de métastases cérébrales ($P = 0,004$) [66], dans les études de Ceresoli et al, un âge <60 ans était un facteur de risque ($p=0.03$) [67]. Ce n'est pas le cas pour l'étude de Zhang et al [68], Zhu et al [69], Wang et al [70], Na et al [71], Mujoomdar et al [72] et l'étude de Robnett et al [73] qui n'ont pas trouvé une liaison significative entre l'âge et l'apparition des MC.

On ne sait pas pourquoi les jeunes patients ont un risque plus élevé de MC. Plusieurs études ont montré que les MC est associée au microenvironnement angiogénique et que les facteurs de microenvironnement cérébrovasculaire des jeunes patients peuvent être meilleurs que ceux des patients plus âgés. La question de savoir s'il existait des différences dans l'expression des biomarqueurs, tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, Ki - 67, et la caspase - 3, entre les patients plus jeunes et plus âgés doit également être explorée plus avant [74].

Tableau XLI. Analyse univariée de l'âge dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Ji et al. [62]	Chine/2014	Liaison Significative (S)	0.004
Hsiao et al. [63]	Taiwan/2013	S	0.001
Ding et al. [64]	Chine/2012	S	0.035
Hubbs et al. [65]	Turke/2010	S	0.01
Zhang et al. [68]	Chine/2016	Liaison Non Significative (NS)	-
Zhu et al. [69]	Chine/2014	NS	-
Notre étude	Maroc/2021	S	0.033

c. Genre :

La valeur prédictive du sexe pour les MC peut encore rester controversée. Les résultats de plusieurs études ont montré que les effets du sexe sur les MC étaient limités [74]. Des études antérieures ont présenté une méta-analyse sur les facteurs de risque des MC et ont constaté que le sexe ne pouvait pas être utilisé comme marqueur pour prédire le développement des MC [75].

Cependant, chez les patients présentant un cancer bronchique primitif non à petits cellules à un stade précoce complètement réséqué, le fait d'être une femme peut avoir une valeur prédictive de l'incidence des MC [64], cette conclusion a également été confirmée dans autres études : Zhang et al avec $p=0.026$ [68] ; Ji et al avec $p < 0.0001$ [62] et l'étude de Hsiao et al $p < 0.001$ [63].

Dans notre série, on note une prédominance bien marquée du sexe masculin à 93% contre 6% de sexe féminin et un sexe ratio de 15. L'analyse statistique ne montre pas de liaison significative entre le sexe des patients et les MC avec $p=0.897$, ce qui se rapproche des résultats trouvés par Zhu et al [69] ; Hubbs et al [65], Wang et al [70] et Mujoomdar et al [72].

Tableau XLII. Analyse univariée du genre dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Zhang et al. [68]	Chine/2016	S	0.026
Ji et al. [62]	Chine/2014	S	0.0001
Hsiao et al. [63]	Taiwan/2013	S	0.0001
Ding et al. [64]	Chine/2012	S	0.012
Zhu et al. [69]	Chine/2014	NS	-
Hubbs et al. [65]	Turke/2010	NS	-
Notre étude	Maroc/2021	NS	-

*d. **Habitudes toxiques :***

*d.1. **Tabagisme :***

Dans notre série, la notion de tabagisme actuel était retrouvée chez 64.4% des patients avec des MC, 22.2% des patients déclarent avoir été sevrés et 13.4% qui n'ont jamais fumé. L'analyse statistique de notre données montre qu'il existe de liaison entre arrêt de tabagisme et la survenue des MC avec $P=0.043$.

Nous rejoignons les données de la littérature qui montre une liaison significative entre le tabagisme et l'apparition des MC. Dans l'étude de Ji et al [62] qui a objectivée une liaison significative avec les non fumeurs avec $P=0.01$, celle de Hsiao et al [63] avec $p<0.001$ et l'étude de Ding et al [64] avec une valeur $P =0.038$.

D'autres études ne montrent pas de liaison significative entre le tabagisme et les MC, l'étude de Zhang et al [68] et celle de Zhu et al [69].

Tableau XLIII. Analyse univariée du tabagisme dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Ji et al. [62]	Chine/2014	S	0.01
Hsiao et al. [63]	Taiwan/2013	S	0.0001
Ding et al. [64]	Chine/2012	S	0.038
Zhang et al. [68]	Chine/2016	NS	-
Zhu et al. [69]	Chine/2014	NS	-
Notre étude	Maroc/2021	S	0.043

d.2. Autres habitudes toxiques :

Les résultats de notre étude a montré que 26.6% de nos patients avec des MC consomme du l'alcool, l'analyse statistique n'a pas trouvée une liaison significative ente la consommation d'alcool et la survenue des MC. Ce qui rejoint le résultat de Zhang et al [68].

Par ailleurs, notre étude a trouvée une liaison significative entre la consommation de cannabis et les MC avec $P=0.042$. On n'a pas trouvé d'étude évaluant ce facteur de risque.

e. Antécédents :

Dans notre série, on n'avait pas noté de cas d'antécédent familial de cancer. Cependant, l'étude de Zhang et al a trouvé 18.4% des patients avec des antécédents familiaux mais sans liaison significative en analyse univariée avec $p=0.408$ [68], dans le même sens, l'étude de Ji et al a rapporté que 21.9% des cas avec des antécédents familiaux sans association significative ($p=0.136$) [62].

1.2. Données cliniques :

➤ L'état général :

L'état de performance initial après l'entrée du protocole thérapeutique était un prédicteur des métastases cérébrales. Par rapport aux patients du groupe dont l'état de performance de Karnofsky était de 50% à 60%, les patients des meilleurs groupes de performance (état de

performance de Karnofsky > 60%) ont développé des métastases à un taux plus élevé après l'entrée au protocole. De plus, les patients qui ont mieux répondu au traitement peuvent développer des métastases cérébrales au cours du traitement [74].

Dans notre étude, les patients étaient qualifiés par l'indice de performance status OMS, 15.5% des patients avec des MC avaient une échelle 0, 40% une échelle 1, 17.9% une échelle 2, 13.3% une échelle 3 et 13.3% une échelle 4. Par ailleurs, il n'existait pas de différence statistique concernant la survenue des MC et l'état de performance.

Nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature; il n'existe pas de différence statistique entre l'état de performance et la survenue des MC. Dans l'étude de Hsiao et al avec $P=0.06$ [63], dans celle de Na et al [71] et dans celle de Bajard et al [66].

Tableau XLIV. Analyse univariée de l'état général dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Hsiao et al. [63]	Taiwan/2013	NS	-
Na et al. [71]	Corée/2008	NS	-
Bajard et al. [66]	France/2004	NS	-
Notre étude	Maroc/2021	NS	-

1.3. Données para-cliniques :

a. Localisation tumorale :

Nous avons trouvé dans notre étude que 77.7% des tumeurs avaient une localisation lobaire supérieure, 2.2% localisation lobaire moyenne et 15.4% une localisation lobaire inférieure. L'analyse statistique des différentes localisations tumorales séparément a trouvé qu'il n'y a pas de liaison significative entre la localisation tumorale et la survenue des MC.

Nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature, dans l'étude de Ji et al a noté 61% des tumeurs avec une localisation lobaire supérieur, 31% moyenne et inférieur et 7.2% localisation multiple ; l'analyse statistique ne montre pas de liaison significative ($p=0.922$) [62].

Dans celle de Ding et al a trouvé 62.2% une localisation supérieure et moyenne, 37.8% localisation inférieur, sans qu'il y ait une association significative ($p=0.798$) [64].

Tableau XLV. Analyse univariée de la localisation tumorale dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Ji et al. [62]	Chine/2014	NS	-
Ding et al. [64]	Chine/2012	NS	-
Notre étude	2021	NS	-

b. Latéralité :

Le scanner thoracique, dans notre série, avait objectivé un processus tumoral de localisation pulmonaire droite chez 62.1% des cas contre 71% des témoins et une localisation pulmonaire gauche chez 33.2% des cas versus 28.6% des témoins. L'analyse statistique ne montre pas de liaison significative.

Le même résultat a été trouvé par Ji et al, 61.2% avait une localisation droite et 38.7% une localisation gauche sans liaison significative ($p=0.497$) [62]. Ding et al a rapporté que 55.8% avait une localisation droite et 44.2% une localisation gauche sans aucun lien de liaison avec les métastases cérébrales [64].

Tableau XLVI. Analyse univariée de la latéralité tumorale dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Ji et al. [62]	Chine/2014	NS	-
Ding et al. [64]	Chine/2012	NS	-
Notre étude	Maroc/2021	NS	-

1.4. Stadification TNM :

a. Evaluation de T :

Dans notre travail, la taille moyenne des tumeurs était de 6.21 +/-2.7 cm dans le groupe cas avec une taille maximale de 16 cm et minimale de 1.2cm, 6.6% des tumeurs était en stade T1

(taille inférieure ou égale à 3cm), 17.7% stade T2 (Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins), 35.5% stade T3 (Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins) et 35.5% stade T4 (Tumeur de plus de 7 cm). L'analyse univariée de ce paramètre a révélé une association significative entre le stade T4 et la survenue des MC avec $p=0.041$.

Nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature ; dans l'étude de Zhang et al [68] 10.7% des tumeurs était en T1, 69.2% en T2, 12.1% en T3 et 8% en T4, l'analyse univariée note une liaison significative entre T3-T4 et la survenue des MC ($p=0.006$). Dans celle de Ji et al [62] a rapporté que 32% des Tumeurs était en T1-T2, 67.9% en T3-T4, cependant l'analyse univariée a trouvé une association significative ($p=0.019$). Ce n'est pas le cas pour l'étude de Ding et al [64] qui n'a pas trouvé une liaison significative entre le stade T et la survenue des MC ($p=0.596$).

Tableau XLVII. Analyse univariée de stade T dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Zhang et al. [68]	Chine/2016	S	0.006
Ji et al. [62]	Chine/2014	S	0.019
Ding et al. [64]	Chine/2012	NS	-
Notre étude	Maroc/2021	S	0.041

b. Evaluation de N :

De nombreuses études ont rapporté que le stade N est un facteur de risque des MC dans le carcinome bronchogénique. L'étude de Ding et al [64] a montré que le risque accru de développer des MC était associé à un nombre de ganglions métastatiques supérieur à 5 ($p<0.0001$), le rapport de ganglions lymphatiques métastatiques supérieur ou égale à 30% avec $p<0.0001$ et le nombre des ganglions médiastinaux métastatiques supérieure ou égale à 3 ganglions ($p=0.001$). Dans celle de Mujoomdar et al [72], étude portant sur 264 patients atteints d'un CBNPC de stade I à IV, a révélé que l'incidence des MC augmente avec l'augmentation de stade N ($p=0.017$). Dans le même sens l'étude de Bajard et al [66] a analysé 305 patients de

stade I à III et a constaté que association statistiquement significative entre le stade N2–N3 et la survenue des MC (p=0.0057).

Dans notre étude, le scanner thoracique a objectivé des adénopathies médiastinales chez 48.8% des patients avec des MC, par contre l'analyse statistique n'a pas trouvé une liaison significative, ce résultat est peut être lié à la taille de l'échantillon.

Tableau XLVIII. Analyse univariée de stade N dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Ding et al. [64]	Chine/2012	S	0.001
Mujoomdar et al. [72]	New york/2007	S	0.017
Bajard et al. [66]	France/2004	S	0.005
Notre étude	Maroc/2021	NS	-

c. Evaluation M :

Nos résultats a montré que, 20% des patients ayant des MC présentaient des ADPs périphériques palpable à examen clinique avec une liaison statistiquement significative à l'analyse univariée (p=0.033), 31.1% des patients ayant les MC présentaient des métastases surrenaliennes avec une association statistiquement significative (p=0.017) et 17.7% des patients présentaient des métastases hépatiques dans le groupe cas ce qui est statistiquement significative p=0.033. Ce qui se rapproche des résultats trouvés par l'étude de Na et al [71] qui a noté, des métastases osseuse chez 25% des patients avec une liaison statistiquement significative entre des Métastases osseuse et la survenue des MC (p<0.001), 17% des patients présentaient des métastases pulmonaire avec en analyse statistique une liaison significative entre les métastases pulmonaire et cérébrales (p=0.013),d'autres sites métastatiques (les métastases surrenaliennes et les métastases hépatiques) a été étudié dans cette étude qui a montré leurs liaison statistiquement significative avec la survenue des MC (p=0.033).

Tableau XLIX. Analyse univariée de stade M dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Na et al. [71]	Corée/2008	S	<0.001
Notre étude	Maroc/2021	S	<0.05

1.5. Données biologiques :

a. Taux de LDH :

Dans notre série, le taux moyen de LDH était de 391 U/l avec des extrêmes allant de 142 U/l à 1413 U/l dans le groupe cas, l'augmentation de LDH à été retrouvé chez 68.8% des patients avec des MC, l'analyse statistique de taux de LDH est statistiquement non significative ($p=0.097$). L'étude de Ji et al [62] a trouvé un taux élevé de LDH chez 24.5% des patients, l'analyse univariée a montré une liaison statistiquement significative ($p=0.027$) entre l'augmentation de LDH et la survenue des MC.

Tableau L. Analyse univariée de taux de LDH dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Ji et al. [62]	Chine/2014	S	0.027
Notre étude	Maroc/2021	NS	-

b. GB :

Notre étude a noté une moyenne des globules blancs (GB) était de 9018,53 éléments/mm³ avec des extrêmes allant de 1024 à 26560 éléments/mm³ dans le groupe cas, Une leucopénie (GB<4000 éléments/mm³) a été objectivé chez 22.2% des patients avec des MC, le calcul statistique a objectivé une corrélation significative avec la leucopénie ($p=0.006$) et la survenue des MC. Dans la littérature, On n'a pas trouvé d'étude évaluant ce paramètre biologique comme facteur de risque des MC.

1.6. Données anatomopathologiques :

De nombreux chercheurs ces dernières années ont rapporté, sur des études faites sur des CBNPC, que les patients atteints d'adénocarcinome ou de carcinome non épidermoïde sont plus susceptibles de développer des MC. L'étude de Zhang et al [68] et Hsiao et al [63] ont montré que l'adénocarcinome est le type histologique prédictif des MC, cependant les résultats obtenues par Ji et al [62] et Ding et al [64] concluent que le carcinome non épidermoïde est un facteur de risque de survenue des MC.

Dans nos résultats, aucun lien n'a été révélé entre le type histologique et l'apparition des MC, cette résultats est peut être lié à la taille de l'échantillon.

Tableau LI. Analyse univariée du type histologique dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Résultat de l'analyse	Valeur P
Zhang et al. [68]	Chine/2016	S	0.001
Ji et al. [62]	Chine/2014	S	0.0001
Hsiao et al. [63]	Taiwan/2013	S	0.018
Ding et al. [64]	Chine/2012	S	0.0001
Notre étude	Maroc/2021	NS	-

2. En analyse multi variée :

Après analyse multivariée, le modèle final a retenu les variables suivantes comme facteurs de risque de survenue des métastases cérébrales :

Tableau III. Résultats de l'analyse multivariée dans les études antérieures.

Auteur	Pays/Année	Variables retenues	Valeur statistique
Zhang et al. [68]	Chine/2016	Le type histologique	P=0.001 /RR=2.86 / IC : (1.58 ; 5.16)
		Nombre de ganglions métastatiques	P=0.0001 /RR=3.9 / IC : (2.02 ; 7.28)
		Stade	P=0.030 /RR=1.91 / IC : (1.06 ; 3.43)
		Marqueur tumoral (l'énolase spécifique des neurones NSE)	P=0.001 /RR=9.52 / IC : (3.48 ; 26.04)
Zhu et al [69]	Chine/2014	Stade	P=0.017 /RR=2.03 / IC : (1.135 ; 3.56)
		Invasion lympho-vasculaire(LVI)	P=0.039 /RR=1.92 / IC : (1.002 ; 3.291)
Ji et al [62]	Chine/2014	Age	P=0.004 /RR=0.491 / IC : (0.301 ; 0.801)
		Type histologique	P=0.0001 /RR=3.726 / IC : (2.254 ; 6.160)
		Marqueur tumoral (l'énolase spécifique des neurones NSE)	P=0.008 /RR=1.968 / IC : (1.196 ; 3.238)
		CA 125	P=0.002 /RR=2.129 / IC : (1.333 ; 3.401)
Hsiao et al [63]	Taiwan/2013	Genre	P=0.028 /RR=1.71 / IC : (1.06 ; 2.75)
		Age	P=0.001 /RR=2.11 / IC : (1.38 ; 3.22)
		Type histologique	P=0.018 /RR=2.39 / IC : (1.16 ; 4.92)
Ding et al [64]	Chine/2012	Type histologique	P=0.001 /RR=4.13 / IC : (1.86 ; 9.19)
		Rapport des ganglions métastatiques (LNR)	P=0.0001 /RR=3.33 / IC : (1.79, 6.18)
Notre étude	Maroc/2021	Les métastases hépatiques	P=0.024 /RR=19.518 / IC : (1.476 ; 258.13)
		Leucopénie	P=0.002 /RR=27.001 / IC : (3.309 ; 220.351)

III. Limites et biais de l'étude :

Nous avons mené une étude prospective qui a pour but de chercher les facteurs prédictifs des métastases cérébrales au cours de cancer bronchogénique.

Certaines limites méthodologiques ont été soulevées lors de la réalisation de ce travail :

- La difficulté de préciser certains paramètres comme la durée exacte du tabagisme.
- Le refus de certains patients de rejoindre l'étude.
- Difficulté de collecte des données : Chronologie de l'histoire de la maladie et absence de certaines informations chez un grand nombre de patients.
- L'échantillonnage n'est pas très important.
- Le nombre important des patients perdus de vue.
- L'arrêt du processus de recrutement des patients suite à la pandémie COVID 19.
- Le manque de statistiques sur ce sujet, rend la comparaison de nos résultats avec les données de la littérature difficile.

Compte tenu de nos méthodes de collecte des données et de la taille de notre échantillon, les résultats peuvent ne pas être généralisés à l'ensemble de la population. Néanmoins, les résultats rapportés pourraient être des cibles pour de futures études.



CONCLUSION



Les métastases cérébrales au cours du cancer bronchique primitif pose un grand problème de prise en charge, tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique. Elles s'accompagnent d'un pronostic péjoratif et méritent ainsi un intérêt particulier. L'effet des différentes modalités thérapeutiques des métastases cérébrales actuellement disponibles sur la durée de survie reste faible et le traitement demeure palliatif dans la grande majorité des cas. L'irradiation crânienne prophylactique est la méthode capable de réduire la fréquence des métastases cérébrales.

Notre étude type cas-témoins prospective de 111 cas de cancer bronchique primitif nous a permis de conclure que la survenue de métastases cérébrales chez les patients ayant un cancer bronchogénique était liée en analyse univariée à:

- L'âge jeune des patients.
- La consommation de cannabis associé au tabac.
- La présence des adénopathies périphériques à l'examen clinique.
- La taille tumorale supérieure ou égale à 7 cm.
- La présence de sténose à la bronchoscopie.
- La présence des métastases surrenaliennes et hépatiques.
- La leucopénie ($GB < 4000$ éléments/mm³).

Le sevrage précoce de tabagisme, TDM abdominale normal, La valeur normale des globules blancs semblent être des facteurs protecteurs.

Les facteurs prédictifs de la survenue de métastases cérébrales chez les patients ayant un cancer bronchogénique retrouvés en analyse multivariée: La présence des métastases hépatiques et la leucopénie.

Sur la base des résultats de notre étude et à la lumière de l'analyse bibliographique, il nous paraît indispensable de discuter une éventuelle irradiation crânienne prophylactique pour les patients à risque de développer les métastases cérébrales.



ANNEXES



Annexes

ANNEXE I : FICHE D'EXPLOITATION

IP : Groupe : Cas/_/ Témoins/_/

Age : Genre : H/_/ F/_/

Originaire de : Résident à :

Professions : antérieurs(s) : actuelle :

Exposition professionnelle :

Tabagisme: fumeur actuel/_/ jamais fumeur /_/ ancien fumeur/_/

Durée du tabagisme en années : nombre de cigarettes/jour : nombre de P/A :

Tabagisme passif : Oui /_/ Non/_/

Autres habitudes toxiques : Alcool /_/ Cannabis /_/ kif /_/

Antécédents médicaux et comorbidités :

Antécédents familiaux de néoplasie : non/_/ oui/_/ si oui type :

Si oui, préciser :

Symptomatologie : début remonte à :

Premier signe clinique : Douleur thoracique/_/ toux/_/ hémoptysie/_/
dyspnée/_/ Amaigrissement :oui/_/ non/_/ si chiffré , combien de Kg :

Signes neurologiques : impotence fonctionnelle/_/ si oui type :

vertige/_/ céphalées/_/ troubles visuels/_/ troubles d'équilibres /_/

Signes D'HTIC : oui/_/ non /_/

Signes digestifs : HPM/_/ SPM/_/ Ascite /_/

Poids : OMI : /_/ Déshydratation : /_/

ANNEXE II : CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

Tableau LIII. 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon [48]

Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
T=Tumeur	
T0	Absence de tumeur identifiable
Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à dire pas dans les bronches souches).
	T1a (mi) Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a ≤ 1 cm
	T1b > 1 cm et ≤ 2 cm
T2	T1c > 2 cm et ≤ 3 cm
	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a > 3 cm mais ≤ 4 cm
T3	T2b > 4 cm mais ≤ 5 cm
	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : - atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), - atteinte du nerf phrénique, - atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un (des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : - médiastin, - cœur ou gros vaisseaux,

	<ul style="list-style-type: none"> – trachée, – diaphragme, – nerf récurrent, – œsophage, – corps vertébraux, – carène, nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon. 	
N=Ganglions(Node)		
Nx	Envahissement locorégional inconnu	
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.	
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.	
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux	
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus claviculaires homo- ou controlatérales.	
M=Métastases		
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Existence de métastases	
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Classification par stade :

Tableau LIV. Stades du cancer du poumon [49]

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	I A-1	II B	III A	III B	IV-A	IV-B
T1b	I A-2	II B	III A	III B	IV-A	IV-B
T1c	I A-3	II B	III A	III B	IV-A	IV-B
T2a	I B	II B	III A	III B	IV-A	IV-B
T2b	II A	II B	III A	III B	IV-A	IV-B
T3	II B	III A	III B	III C	IV-A	IV-B
T4	III A	III A	III B	III C	IV-A	IV-B

ANNEXE III : Performance status (OMS)

Tableau LV. Performance Status (OMS)

0	personne normale – activité physique intacte – efforts possibles sans limitation
1	réduction des efforts – autonomie complète
2	autonome – se fatigue facilement – nécessité de se reposer (lit ou fauteuil) moins de la moitié des heures de veille.
3	personne dépendante – levé possible – nécessité de se reposer (lit ou fauteuil) plus de la moitié des heures de veille.
4	dépendance totale – état quasi grabataire – totalement confiné au lit ou au fauteuil



RESUMES



Résumé

Les métastases cérébrales au cours du cancer bronchique primitif posent un grand problème de prise en charge, tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique.

Afin de déterminer les facteurs de risque lié à la survenue des métastases cérébrales chez les patients porteurs d'un carcinome bronchogénique, nous avons mené une étude type cas témoins prospective au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech entre le 1er janvier 2018 au 31 décembre 2020. Les cas de carcinome bronchogénique avec des métastases cérébrales ont été comparés aux cas de carcinome bronchogénique sans métastases cérébrales. Un total de 111 cas de cancer bronchique primitif a été analysé durant la période de l'étude, dont 45 cas avec des métastases cérébrales. Les données ont été analysées par le logiciel SPSS, une analyse univariée a été réalisée pour déterminer la relation d'un seul facteur de risque avec la survenue des métastases cérébrales. Par la suite, une Analyse multivariée a été effectuée en étudiant l'effet de plusieurs facteurs de risque associés afin de contrôler les facteurs de confusion.

L'analyse univariée a mis en évidence comme facteurs de risque des métastases cérébrales les paramètres suivants : L'âge jeune des patients ($P=0.033$), la consommation de cannabis associé au tabac ($P=0.042$), la présence des adénopathies périphériques à l'examen clinique ($P=0.033$), la taille tumorale supérieure ou égale à 7 cm ($P=0.041$), la présence de sténose à la bronchoscopie ($P=0.018$), la présence des métastases surrenaliennes ($P=0.017$), la présence des métastases hépatiques ($P=0.033$) et la leucopénie ($GB < 4000$ éléments/ mm^3) ($P=0.006$). En analyse multivariée, seuls La présence des métastases hépatiques ($P=0.024$, $RR=19.518$, $IC=1.476 ; 258.13$) et la leucopénie ($P=0.002$, $RR=27.001$, $IC=3.309 ; 220.351$) ont été retenus comme facteurs prédictifs des métastases cérébrales.

A la lumière de ces résultats, il apparaît qu'il est nécessaire de discuter avec les oncologues une éventuelle irradiation crânienne prophylactique pour les patients présentant ces facteurs de risque car ils sont plus susceptibles de développer des métastases cérébrales.

Abstract

Brain metastases in primary bronchial cancer are a major issue in both the diagnostic and a therapeutic management of this disease.

In order to determine the risk factors related to the occurrence of brain metastases in patients with bronchogenic carcinoma, we conducted a prospective case-control study at the Mohammed VI University Hospital in Marrakech from January 1, 2018 to December 31 2020. Cases of bronchogenic carcinoma with brain metastases were compared to cases of bronchogenic carcinoma without brain metastases. A total of 111 cases of primary lung cancer were analyzed during the study period, including 45 cases with brain metastases. The data was analyzed by the SPSS software, a univariate analysis was performed to determine the relationship between a single risk factor and the occurrence of brain metastases. A Multivariate analysis was then performed by studying the effect of several associated risk factors in order to control confounding factors.

The univariate analysis revealed the following parameters as risk factors for cerebral metastases: The young age of the patients ($P = 0.033$), the consumption of cannabis associated with tobacco ($P = 0.042$), the presence of peripheral lymphadenopathy on clinical examination ($P = 0.033$), tumor size greater than or equal to 7 cm ($P = 0.041$), the presence of stenosis on the bronchoscopy ($P = 0.018$), the presence of adrenal metastases ($P = 0.017$), the presence of hepatic metastases ($P = 0.033$) and leukopenia ($GB < 4000$ elements / mm^3) ($P = 0.006$). In multivariate analysis, only the presence of hepatic metastases ($P = 0.024$, $RR = 19.518$, $CI = 1.476; 258.13$) and leukopenia ($P = 0.002$, $RR = 27.001$, $CI = 3.309; 220.351$) were retained as predictive factors of brain metastases.

In light of these results, it appears that it is necessary to discuss with oncologists a possible prophylactic cranial irradiation for patients with these risk factors because they are more prone to develop brain metastases.

ملخص

تشكل نقائل الدماغ في سرطان الشعب الهوائية الأولي مشكلة كبيرة، من الناحية التشخيصية والعلاجية.

من أجل تحديد عوامل الخطر لحدوث النقائل الدماغية للمرضى الذين يعانون من سرطان الرئة، أجرينا دراسة في مستشفى محمد السادس الجامعي بمراكش بين 1 يناير 2018 و 31 ديسمبر 2020. حالات سرطان الرئة مع النقائل الدماغية تمت مقارنتها بحالات السرطان بدون نقائل الدماغ. تم تحليل ما مجموعه 111 حالة من سرطان الرئة الأولي خلال فترة الدراسة، بما في ذلك 45 حالة مع نقائل الدماغ. تم تحليل البيانات بواسطة برنامج SPSS، وتم إجراء تحليل أحادي المتغير لتحديد علاقة عامل خطر واحد بحدوث نقائل الدماغ، وبعد ذلك، تم إجراء تحليل متعدد المتغيرات من خلال دراسة تأثير العديد من عوامل الخطر المرتبطة من أجل السيطرة عوامل خارجية.

أظهر التحليل أحادي المتغير المعايير التالية كعوامل خطر النقائل الدماغية: صغر سن المرضى ($P = 0.033$)، استهلاك القنب بالهندي مع التبغ ($P = 0.042$)، وجود اعتلال بالغدد اللمفاوية أثناء الفحص السريري ($P = 0.033$)، حجم الورم أكبر من أو يساوي 7 سم ($P = 0.041$)، وجود تضيق في تنظير القصبات ($P = 0.018$)، وجود النقائل الكظرية ($P = 0.017$)، وجود النقائل الكبدية ($P = 0.033$) ونقص الكريات البيض ($GB < 4000$ عنصر / مم) ($P = 0.006$). في التحليل متعدد المتغيرات، تم الاحتفاظ فقط بوجود النقائل الكبدية

($P = 0.024$, $RR = 19.518$, $CI = 1.476$; 258.13) ونقص الكريات البيضاء

($P = 0.002$, $RR = 27.001$, $CI = 3.309$; 220.351) كعوامل تنبؤية للنقائل الدماغ.

في ضوء هذه النتائج، يبدو أنه من الضروري المناقشة مع أطباء الأورام حول للإشعاع

الوقائي في الجمجمة للمرضى المعرضين لخطر الإصابة بنقائل الدماغ.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Chevalier C, Nguyen A.**
Composition et nocivité du tabac. *Actualités Pharmaceutiques*.2016 ; 55(560):22-25.
2. **Roche A, Robinet G.**
Métastases cérébrales des cancers bronchiques. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*. 2014; 6(2):169-172.
3. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA.**
Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.
CA CANCER J CLIN. 2018; 68(6): 394-424.
4. **Haddaoui H, Benamor J, Bourkadi JE.**
Retard diagnostique du cancer bronchique
Revue Des Maladies Respiratoires.2019 ; 36:197.
5. **Registre des cancers de la région du grand Casablanca Edition 2012.**
www.contrelecancer.ma
6. **Registre des cancers de Rabat Edition 2012.**
biblio.medramo.ac.ma/bib/Registre-Cancer-Rabat
7. **Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, Vecchia C et al.**
European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer.
Annals of Oncology. 2017 ; 28(5) : 1117-1123.
8. **Thiam K, Touré NO, Ndiaye EM, Baddredine H, Ndiaye M.**
Épidémiologie des cancers bronchopulmonaires primitifs des non-fumeurs au Sénégal.
Revue Des Maladies Respiratoires. 2018 ; 36(1):15-21.
9. **Sanchez L, Couraud M, Souquet S.**
Épidémiologie du cancer bronchique: données actuelles. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*. 2015 ; 7(4) : 285-289.

10. **Mazières J.**
Épidémiologie du cancer bronchique: des considérations générales à l'aspect moléculaire.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2014 ; 6(4) : 305–310.

11. **Trédaniel J.**
Évolution épidémiologique du cancer du poumon en France et dans le monde.
Revue des maladies respiratoires. 2018 ; 10(3) : 182–185

12. **Chen W, Zheng R, Baade PD.**
Cancer statistics in China, 2015.
CA Cancer J Clin. 2016; 66(2): 115–32.

13. **Marie–pierre wissler.**
Thèse sur le bilan de l'analyse du statut mutationnel egfr de 1000 patients atteints d'adenocarcinomes pulmonaires.
Pris en charge par la plateforme d'oncologie moleculaire du chu–cav de nancy ; 2012.

14. **Flieder DB, Hammar SP.**
Common Non–Small–Cell Carcinomas and Their Variants.
Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. 2008 ; 216–307.

15. **Schuller AB, Etienne–Mastroianni M, Bertocchi AS, Blanchet C, Khouatra V, Cottin JF et al.**
Poumon et cannabis : rapport de 11 cas.
service de Pneumologie, hôpital Louis Pradel, CHU Lyon, France;2006.

16. **Undernera M, Urbanb T, Perriotc J.**
Cannabis smoking and lung cancer.
Publié par Elsevier Masson SAS. 2013 : 0761–8425.

17. **Arvers Ph.**
Alcool et poumon: des liaisons dangereuses.
Revue des Maladies Respiratoires.2018 ; 35(10) : 1039–1049.

- 18. Bunel V, Mazières J.**
Le cancer bronchique féminin.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2014 ; 6(2) : 92–95.
- 19. Bièche I.**
Biologie moléculaire des cancers.
Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée. 2004 ; 19(1) : 13–22.
- 20. Moro Sibilot D.**
Tumeurs du poumon primitives et secondaires.
Collège des enseignants de pneumologie, référentiel pour préparation de l'ECN.
- 21. Madelaine J, Zalcman G.**
Biologie des cancers bronchiques.
EMC-Pneumologie 2. 2005 ; 2(1) : 9–31.
- 22. Mennecier B.**
Place actuelle des anti-angiogéniques dans le traitement des cancers bronchiques primitifs.
*Revue des Maladies Respiratoires .*2007; 24(8): 198–205.
- 23. Pierre Corvol.**
Bases moléculaires de l'angiogenèse tumorale.
Annales de pathologie. 2010 ; 30(5) : 32–36.
- 24. Keith R, Miller Y, Gemmil R, Drabkin H.**
Angiogenic squamous dysplasia in bronchiof individuals at high risk for lung cancer.
*Clin Cancer Res .*2000; 6(5): 1616–25.
- 25. Quoix E, Lemarié E.**
Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés.
Revue des Maladies Respiratoires. 2011 ; 28(8) : 1048–1058.

26. **BOUSQUET Emilie.**
Rôle de la GTPase RhoB dans l'oncogénèse pulmonaire Discipline: Cancérologie l'Université Toulouse III – Paul Sabatier ; 2010.
27. **Barlesi F, Tomasini P, Fournier C, Greillier L.**
Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2014 ; 6(4) : 341–345.
28. **Julien M, christophe H.**
Les tumeurs du poumon primitives et secondaires faculté de médecine de toulouse item 157.
29. **Bizieux–Thaminy A, Hureaux J, Urba T.**
Cancers bronchiques primitifs: bilan diagnostique et traitement .
EMC Médecine. 2004 ; 1(1) : 8–17.
30. **Bellefqih S, Khali JI, Mezouri J.**
Mise au point syndrome cave supérieur d'origines malignes. Service de radiothérapie, institut national d'oncologie, université Mohammed–V Souissi, revue de pneumologie clinique 2014.
31. **Goldwasser F.**
Les métastases osseuses au cours des cancers broncho–pulmonaires.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2013 ; 5(5) : 538–546.
32. **Roche A, Robinet G.**
Métastases cérébrales des cancers bronchiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* 2014 ; 6(2) : 169–172.
33. **Blanke C.**
Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non–small–cell lung cancer.
a Hoosier Oncology Group protocol. 1995; 13(6): 1425–9.

34. **Stephanie H, Peter Z, Hanz PH.**
paranéoplastic syndrome in lung cancer, cancer therapy. 2008 ; 6: 687–689.
35. **Ozturk K, Soylu E, Topal U.**
Linear Atelectasis around the Hilum on Chest Radiography: A Novel Sign of Early Lung Cancer ; 2018.
36. **Westeel V, Verdoni L .**
Recommandations nationales INCa–SPLF sur le bilan initial d’un cancer du poumon. 2012; 4(6) : 474–478.
37. **Gerard A, Silvestri.**
Methods for Staging Non–Small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer. 2013; 143(5):211-250.
38. **Gounant V, Pluvy J, Cazes A, Brosseau S, Nguenang M, Mahdjoub E et al.**
Comment optimiser le diagnostic histopathologique du cancer du poumon. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* .2018 ; 10(3) : 228–235.
39. **Collège des Enseignants de Pneumologie pour la préparation des ECN.**
Tumeurs du poumon primitives et secondaires, items306 2018.
40. **Bauwens O, Ninane V.**
Les nouvelles techniques diagnostiques endoscopiques, *Revue des Maladies Respiratoires*. 2007 ; 24(8) :28–34.
41. **Blin E, Bondue B.**
Prélèvements des pneumopathies interstitielles diffuses : du LBA à la cryobiopsie. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*. 2016 ; 8(2) :118–121.
42. **Hoftyzer E, Goard C.**
La biopsie liquide pour la détection précoce du cancer. *La société canadienne du cancer*.

43. **Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY et al.**
NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer.
J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(7): 807-21.
44. **Quoix E, Mennecier B, Fraisse Ph.**
Cancer bronchique primitif non à petites cellules : le bilan d'extension.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2009; 1(4): 347-352.
45. **Cornetto MA, Tredaniel J.**
Comment faire le bilan d'extension du cancer bronchique. BILAN INITIAL DU CANCER DU
POUMON: LES RECOMMANDATIONS INCa-SPLF.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2014 ; 6(2) : 76-79.
46. **Girard P, Caliandro R, Stern JB.**
Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan d'extension.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2013 ; 5(5) : 410-418.
47. **Aflalo-Hazan V, Gutman F, Raileanu I.**
TEP au FDG-(18F) et scintigraphie du squelette dans la recherche de métastases osseuses
du cancer bronchopulmonaire.
Revue Pneumologie Clinique. 2006 ; 62(3) : 164-169.
48. **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al.**
The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings
in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.
J Thorac Oncol. 2016; 11(1): 39-51.
49. **Référentiel en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes.**
Cancer bronchique à petites cellules ,14ème édition ; 2018.
50. **Jougou J, Dubois G, Velly JF.**
Voies d'abord chirurgicales cervicothoraciques.
*EMC-Chirurgie.*2005 ; 2(5) : 517-536.

51. **L’Institut national du cancer (INCa).**
« Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, novembre 2017 ». file:///C:/Users/me/Downloads/Les_traitements_des_cancers
52. **Cazin JL, Dansin E.**
« Cancers bronchiques » <file:///C:/Users/me/Downloads/cancer%20ttt%202.pdf>.
53. **Institut national du cancer.**
« Institut national du cancer (INCa). Cancer bronchique non à petites cellules – Référentiel national de RCP; 2015. p. 35 Boulogne–Billancourt. », 2015.
54. **David S, Ettinger.**
« Cancer du poumon et autres néoplasmes pulmonaires ».
Disponible sur: <file:///C:/Users/me/Downloads/ttt%20cancer%20pulm%202.pdf>.
55. **Suzanne R, Swann D, Valerie W, Rusch V , Andrew T, Turrisi AT et al.**
« Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non–small–cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial ». *The Lancet*. 2009 ; 374(9687) : 379-386.
56. **Référentiel Auvergne– Rhône–Alpes en oncologie thoracique 2018.**
Cancer bronchique non à petites cellules.
Disponible sur: <https://lecancer.fr/referentiels/>.
57. **Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL.**
Clinical Practice Guidelines in oncology: non–small cell lung cancer.
Version 1 ; 2018.
58. **Temel JS, Green JA, Muzikansky A.**
Early palliative care for patients with metastatic non–small–cell lung cancer.
N Engl J Med.2010; 363 : 733–42.
59. **Underner M, Peiffer G, Perriot J.**
Prise en charge du tabagisme. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* . 2014 ; 6(4) : 320–334.

60. **Milleron B.**
COMMENT RÉDUIRE LA MORTALITÉ DU CANCER DU POUMON.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités. 2014 ; 6(2) : 115-117.
61. **Taillibert S, Rhun É.**
Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales.
Cancer Radiothérapie. 2015 ; 19(1) : 3-9.
62. **Ji Z, Bi N, Wang J.**
Facteurs de risque de métastases cérébrales dans le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé avec radiothérapie pulmonaire définitive.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 89 (2): 330-7.
63. **Hsiao SH, Chung CL, Chou YT, Lee HL, Lin SE, Liu HE.**
Identification of subgroup patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer at higher risk for brain metastases.
Lung Cancer. 2013 ; 82(2) : 319-323.
64. **Ding X, Dai H, Hui Z, Ji W, Liang J, Jima LV et al.**
Facteurs de risque de métastases cérébrales dans le cancer du poumon non à petites cellules de stade pathologique IIIA-N2 complètement réséqué.
Radiat Oncol. 2012 ; 7(1) : 119.
65. **Hubbs JL, Boyd JA, Hollis D, Chino JP, Saynak M, Kelsey CR.**
Facteurs associés au développement de métastases cérébrales: analyse de 975 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules au stade précoce.
Le cancer . 2010 ; 116 (21): 5038 - 5046.
66. **Bajard A, Westeel V, Dubiez A, Jacoulet P, Pernet D, Dalphin JC et al.**
Analyse multivariée des facteurs prédictifs des métastases cérébrales dans le carcinome pulmonaire non à petites cellules localisé.
Cancer du poumon. 2004; 45 (3): 317 - 323.

67. **Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P et al.**
Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis.
Cancer. 2002; 95(3): 605-612.
68. **Zhang F, Zheng W, Ying L, Wu J, Wu S, Ma S et al.**
Un nomogramme pour prédire les métastases cérébrales des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules réséqués.
Ann Surg Oncol. 2016 ; 23 (9): 3033 – 3039.
69. **Zhu H, Bi Y, Han A, Luo J, Li M, Shi F et al.**
Risk factors for brain metastases in completely resected small cell lung cancer: a retrospective study to identify patients most likely to benefit from prophylactic cranial irradiation.
Radiation Oncology. 2014 ; 9(1), 216.
70. **Wang SY, Ye X, Ou W, Lin YB, Zhang BB, Yang H.**
Risque de métastases cérébrales pour le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé postopératoire.
Cancer du poumon. 2009 ; 64 (2): 238 – 243.
71. **Na II, Lee TH, Choe DH, Cheon G J, Kim CH, Koh JS et al.**
A diagnostic model to detect silent brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer.*
European Journal of Cancer .2008 ; 44(16) : 2411-2417.
72. **Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, Powell CA, Pearson GD, Shiau MC et al.**
Prédicteurs cliniques de la maladie métastatique cérébrale due au carcinome pulmonaire non à petites cellules: taille de la tumeur primaire, type de cellule et métastases ganglionnaires.
Radiologie .2007 ; 242 (3): 882 – 888.
73. **Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algazy KM, Hahn SM.**
Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma.
J Clin Oncol .2001; 19(5): 1344-1349.

74. An N, Jing W, Wang H, Li J, Liu Y, Yu J et al.
Risk factors for brain metastases in patients with non-small-cell lung cancer.
Cancer Medicine. 2018;7:6357-6364.
75. Sun DS, Hu LK, Cai Y, Li XM, Ye L, Hou HY et al.
Une revue systématique des facteurs de risque de métastases cérébrales et de la valeur de l'irradiation crânienne prophylactique dans le cancer du poumon non à petites cellules.
Asian Pac J Cancer Prev . 2014 ; 15 (3): 1233 - 1239.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إرقادها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا



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

أطروحة رقم 051

سنة 2021

النقائل الدماغية لسرطان الرئة : دراسة تنبؤية و إنذارية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/04/16

من طرف

السيدة زكية اسختير

المزودة في 25 مارس 1995 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

النقائل الدماغية - سرطان الرئة - العوامل التنبؤية

اللجنة

الرئيسة

ل. عمرو

السيدة

أستاذة في أمراض الرئة والسل.

المشرفة

س. ايت بطهار

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الرئة والسل.

الحكام

م. خوشاني

السيدة

أستاذة في العلاج بالأشعة.

ي. مسوثر

السيد

أستاذ في جراحة الصدر.