



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

ANNEE 2021

THESE N° 037

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/04/2021

PAR

Mlle . AICHA HADDI

Née Le 05 octobre 1993 à Tinghir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer bronchique primitif – profil épidémiologique– clinique –
diagnostic– traitement–Pronostic.

JURY

Mr Y.MSOUGAR

Professeur de Chirurgie thoracique

PRESIDENT

Mme R.BELBARAKA

Professeur agrégé d'Oncologie médicale

RAPPORTEUR

Mme. S.ALJ

Professeur agrégé de Radiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

سورة الإحتساب



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.

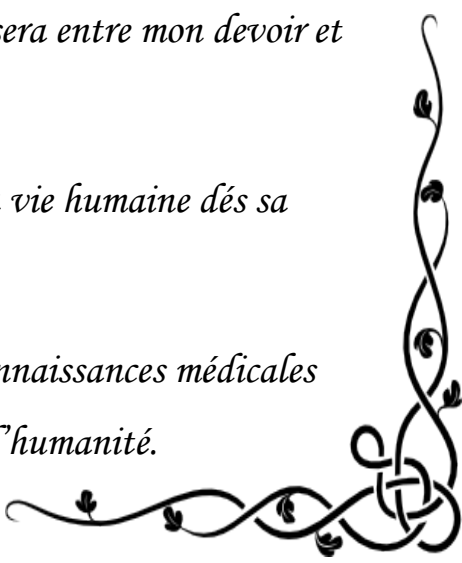
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

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.





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
BOUSKRAOUI

: Pr. Mohammed

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 maxillo faciale	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	Ophtalmologie
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	LAKMICHI 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
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo 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	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	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 maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

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- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo 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

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
ABDELFTTAH 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 - Réanimatio n	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/02/2021



Dédicaces



*Ce Moment Est L'occasion D'adresser Mes Remerciements Et
Ma Reconnaissance Et De Dédier Cette Thèse*



Je Dédie Cette Thèse

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

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقَالُوا الْحَمْدُ لِلَّهِ
الَّذِي هَدانا لهذا
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدانا اللَّهُ

À ma très chère grand-mère paternelle :

*Ce travail est pour moi le fruit de tes prières. C'est à
travers tes
encouragements et tes critiques que je me suis réalisée. J'espère
voir
répondre aux espoirs que tu as fondés en moi. Je te rends hommage
parce
modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon
infini amour. Je vous souhaite une longue vie avec une
bonne santé.*

À mon grand-père paternel :

*Ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce
travail soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir. Je vous
souhaite une longue vie pleine de bonheur et de bonne santé.*

*À la mémoire de ma grand-mère et mon grand-père maternels
:*

*Puissent vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant,
vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son
éternel paradis.*

À mes très chers parents.

*Aucune dédicace, chers parents, ne pourrait exprimer
l'affection et l'amour que je vous porte. Vos sacrifices
innombrables et votre dévouement furent pour moi la plus
grande des motivations.*

*Merci de m'avoir inculqué ces belles valeurs qui sont
aujourd'hui des principes. Merci d'avoir fait de moi
la personne que je suis aujourd'hui.*

Je vous aime.

À mes chères sœurs :

*Pour le soutien et le dévouement dont vous m'avez
Fait preuve le long de
Mes études et au cours de la réalisation de ce travail.
Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma
profonde
Reconnaissance et mon amour.
Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et
mon amour
Éternel.*

À mes oncles et tantes.

*Qui m'ont aidés, soutenus et encouragés tout au long de mon
parcours; qui
Ont toujours été présents pour moi. Je vous aime tous.*

*À mes amis qui m'ont accompagné dans le long chemin des
études :*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos
souvenirs ! Je vous
Souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.
Je vous
Dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de
mon respect.
Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.
Que ce travail soit le témoignage des bons moments
Que nous avons passé Ensemble.
J'espère pour vous une vie pleine de bonheur.*



Remerciements



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
Pr. Y.MSOUGAR

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury, Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
Pr. R.BELBARAKA

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE
Pr. S.ALJ

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

À TOUTE L'EQUIPE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU
MOHAMMED VI

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.



Abréviations



BPCO	: Broncho–pneumopathie chronique obstructive.
OMS	: Organisation mondiale de la Santé.
TDM	: Tomodensitométrie.
CNPC	: Cancer non à petites cellules.
CPC	: Cancer à petites Cellules.
TTF1	: Thyroid transcription factor 1.
EGFR	: Epidermal growth factor receptor.
ALK	: Anaplastic lymphoma kinase.
PET Scan	: Tomographie par émission de positrons couplée au scanner.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
CBP	: Cancer broncho–pulmonaire.
RCRC	: Registre des cancers de la région du grand Casablanca.
RCR	: Registre des cancers de Rabat.
Inca	:Institut national du cancer.
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer.
CB	: Cancer bronchique.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
RR	: Risque relatif.
NE	: Neuroendocrines.
KRAS	:V–Ki–ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.
HER2	: Human Epidermal growth factor Receptor–2.
PIK3CA	: Phosphatidylinositol–4, 5–bisphosphate 3–kinase catalytic subunit alpha.
ITK	: Inhibiteurs de la tyrosine kinase.
EML4	:Echinoderm microtubule–associated protein like 4.
IHC	: immunohistochimie.
FISH	:Fluorescence in situ hybridization.

ADK	: Adénocarcinome.
MET	: Mesenchymal epithelial transition factor.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
AIT	: Accident ischémique transitoire.
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire.
VEMS	: Volume expiratoire maximal par seconde.
VPP	: valeur prédictive positive.
VPN	: valeur prédictive négative.
FDG	: Fluorodésoxyglucose.
IASLC	:International Association for the Study of Lung Cancer.
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire.
LCSG	:Lung Cancer Study Group.
ADP	: Adénopathies.
ACSè	: Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes.
CTLA-4	: Cytotoxic T lymphocyte activated 4.
PD-1	: Programmed cell death.



plan



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
RESULTATS	7
I. Données épidémiologiques	8
1. Fréquence	8
2. Origines géographiques	8
3. Répartition selon le sexe	9
4. Répartition selon l'âge	10
5. Facteurs de risque	11
II. Etude clinique	14
1. Symptomatologie révélatrice	14
2. Données de l'examen clinique	15
III. Etude paraclinique	18
1. Radiographie thoracique standard	18
2. Tomodensitométrie thoracique	21
3. Les moyens de confirmation diagnostique :	24
IV. Etude anatomopathologique	27
1. Le type histologique	27
2. Immunomarquage	28
3. Recherche de mutation activatrice	30
V. Bilan d'extension	31
VI. Classification TNM	34
1. Cancer non à petites cellules	34
2. Cancer à petites cellules	34
VII. Stratégie thérapeutique	35
1. Cancer non à petites cellules	35
2. Cancer à petites cellules	42
3. Autres types histologiques	44
4. Traitement non spécifique	45
5. Les complications des traitements	45
VIII. Suivi et les résultats thérapeutiques	50
1. Rythme et but du suivi	50
2. Moyens de suivi	50
3. Résultats thérapeutiques	50
4. L'évolution et la survie	52
DISCUSSION	54
I. Données épidémiologiques	55
1. Epidémiologie descriptive	55
2. Etude analytique	58
II. Etude anatomopathologique:	64
1. Classification anatomopathologique OMS 2015	64
2. Sous types histologiques	65
III. Diagnostic positif	81

IV. Bilan pré-thérapeutique	94
1. Bilan de l'hôte	94
2. Bilan d'extension	95
V. Classification du cancer bronchique	68
1. Classification CNPC	98
VI. Stratégie thérapeutique	101
1. Buts	102
2. Moyens thérapeutiques	103
3. Indications thérapeutiques	134
4. Complications des traitements	138
VII. Surveillance	143
1. Objectifs	143
2. Modalités de surveillance	143
3. Rythme de surveillance	144
VIII. Survie et pronostic	144
IX. Prévention et dépistage	145
X. Perspectives	146
CONCLUSION	148
ANNEXES	150
RESUMES	159
BIBLIOGRAPHIE	166



Introduction



Le cancer bronchique primitif est un cancer fréquent, il représente près de 20% des cancers chez l'homme, il est de mauvais pronostic et responsable d'un tiers des décès par cancer chez l'homme (1ère cause de mortalité par cancer). Le diagnostic du cancer bronchique est souvent tardif et se fait surtout au stade localement avancé ou métastatique.

Le principal facteur étiologique dans le cancer bronchique primitif est le tabac, incriminé dans plus de 90 % des cas, le risque augmente avec la dose mais surtout avec la durée d'exposition. D'autres facteurs environnementaux sont reconnus, agissant souvent comme facteurs synergiques avec le tabac.

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

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, basée sur des traitements locorégionaux (chirurgie et radiothérapie) et systémiques (chimiothérapie et thérapie ciblée). Pour les CNPC, la chirurgie est le traitement de choix pour les stades localisés. La radio-chimiothérapie reste le traitement de référence des stades localement avancés.

Le traitement systémique garde sa place dans les formes métastatiques. Pour les CPC, le traitement multimodal associant radio-chimiothérapie concomitante avec une radiothérapie cérébrale prophylactique est le traitement de référence des formes localisées. La chimiothérapie palliative est indiquée dans les formes étendues.

Malgré les innovations thérapeutiques le pronostic reste sombre, et le traitement reste non spécifique et non sélectif. Une meilleure compréhension des mécanismes de la cancérogène pulmonaire ont permis de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Notre travail de thèse est une étude rétrospective incluant les patients porteurs de cancer bronchique primitif confirmés, colligés au service d'oncologie médicale du CHU

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Mohamed VI de Marrakech. Il a pour but d'étudier le profil épidémiologique, clinique et les aspects histo- moléculaires des cancers bronchiques et leurs impacts sur le choix de la thérapeutique, en comparant nos résultats aux données de la littérature.



Matériels et méthodes



I. Matériel d'étude:

1. Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 05 ans allant du Janvier 2014 à décembre 2018.

2. Population d'étude:

2.1. Critères d'inclusion :

Les cas inclus dans notre étude sont des patients traités pour un cancer broncho-pulmonaire primitif après une confirmation histologique.

2.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude les localisations pulmonaires secondaires à d'autres primitifs et les dossiers incomplets.

II. Méthodes d'études:

1. Recueil des données:

Pour la réalisation de ce travail, nous avons consulté le registre de cancer et les dossiers médicaux du service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

2. Fiche d'exploitation :

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation préétablie, remplie de façon rétrospective. Cette fiche a permis l'analyse des données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives. (Annexe I).

3. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et limite.

4. Considérations éthiques :

Nous avons établi les fiches d'exploitation en respectant l'anonymat des patients.



Résultats



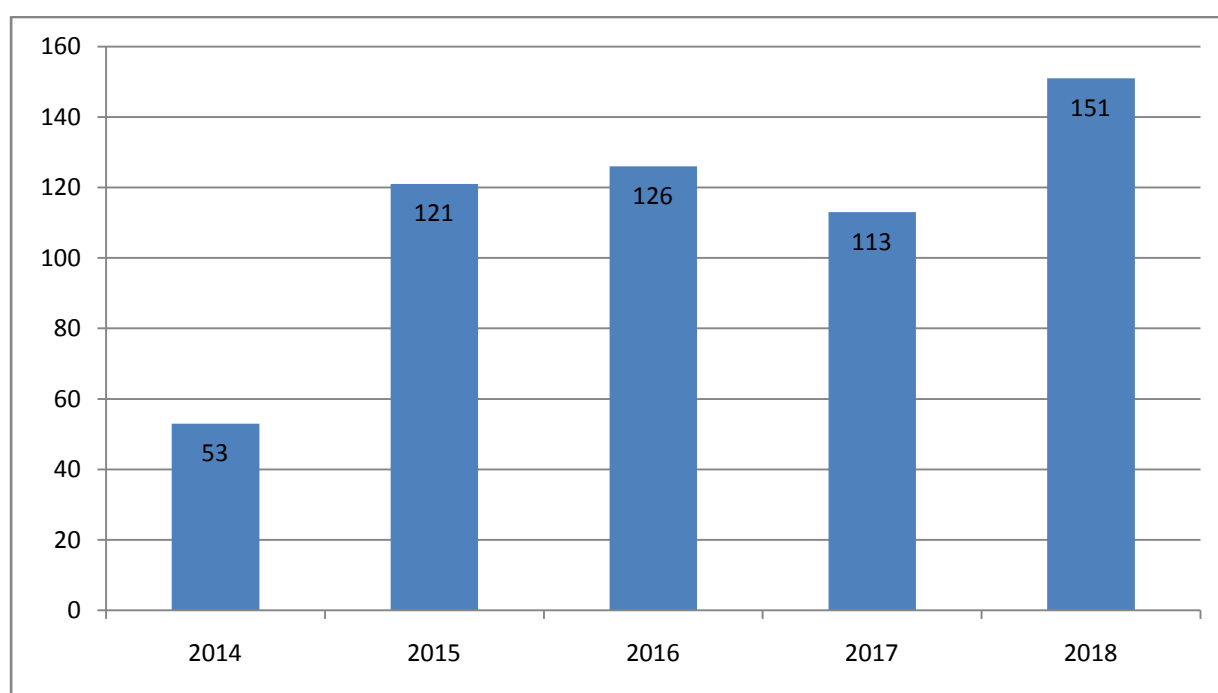
I. Données épidémiologiques:

1. Fréquence:

Notre étude a porté sur 564 patients colligés au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur la période allant du janvier 2014 à décembre 2018.

La moyenne annuelle était de 112,8 cas.

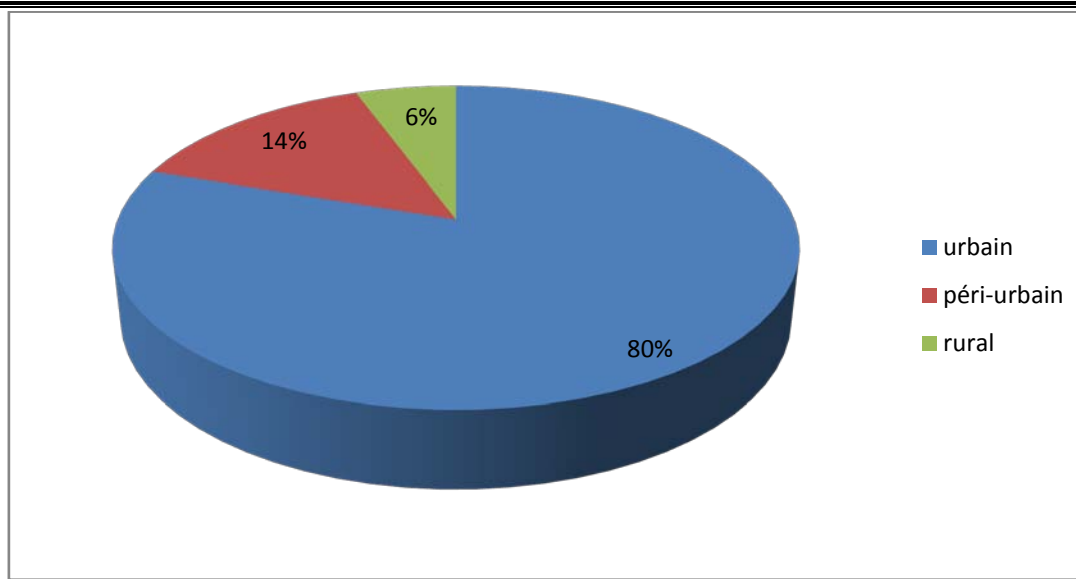
Le graphique (1) montre la répartition des cas de cancer du poumon sur les années incluses dans l'étude.



Graphique 1 : incidence hospitalière annuelle du cancer bronchique primitif dans notre série.

2. Origines géographiques :

La majorité des patients vivaient en milieu urbain (80%), alors que (14%) vivaient en milieu périurbain et (6%) en milieu rural. La plupart des patients de notre série était originaire de la région de Marrakech-Safi. (Graphique 2)



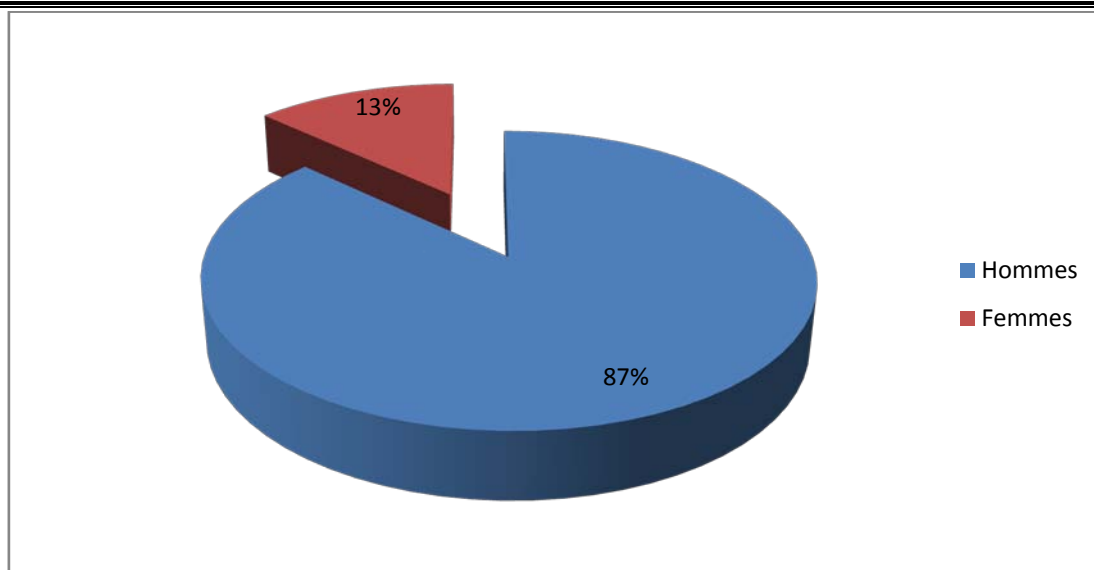
Graphique 2 : répartition des patientes selon l'origine géographique.

3. Répartition selon le sexe :

On note une nette prédominance masculine de 87 % soit 489 cas contre 13% soit 75 femmes avec un sexe ratio calculé à 6,52.

Tableau I : répartition des patients selon le genre.

Sexe	Nombre	Pourcentage (%)
Hommes	489	87
Femmes	75	13
Total	564	100



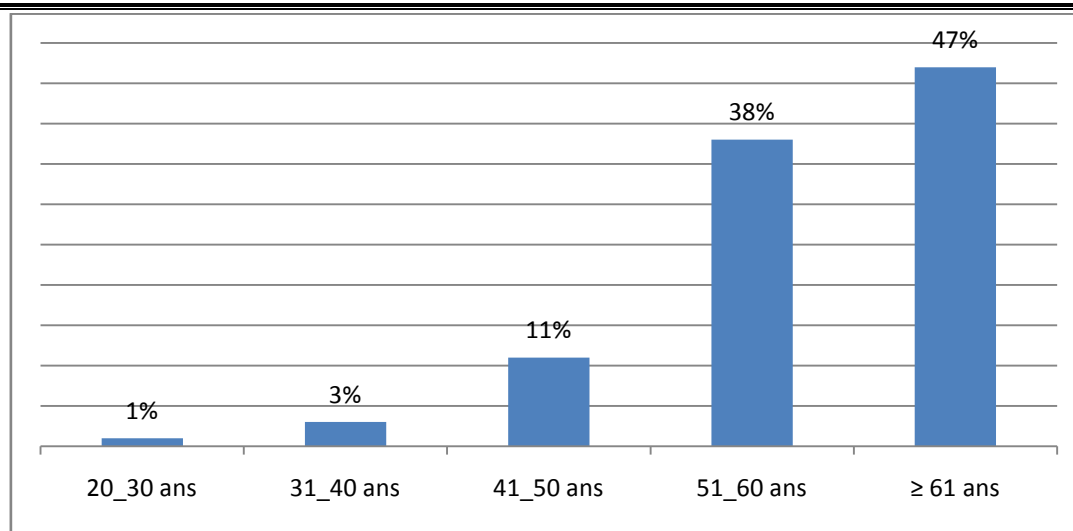
Graphique 3: répartition des patients selon le sexe.

4. Répartition selon l'âge:

La moyenne d'âge des patients tout sexe confondu est de 60 ans avec des extrêmes de 20 ans et 91 ans et une médiane de 60 ans. Un pic de fréquence est observée à la 7^{ème} décennie, la majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de plus de 50 ans soit 85% des malades. (Tableau II, graphique 4).

Tableau II : répartition des patients selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage (%)
20_30 ans	3	1
31_40 ans	15	3
41_50 ans	65	11
51_60 ans	214	38
≥ 61 ans	267	47
Total	564	100

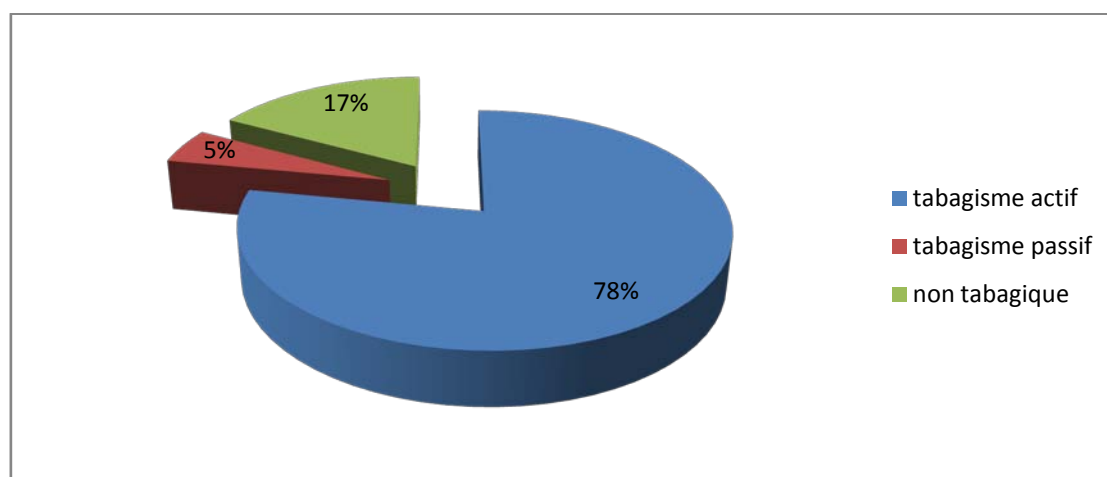


Graphique 4: répartition des patients selon la tranche d'âge.

5. Facteurs de risque:

5.1 Tabagisme :

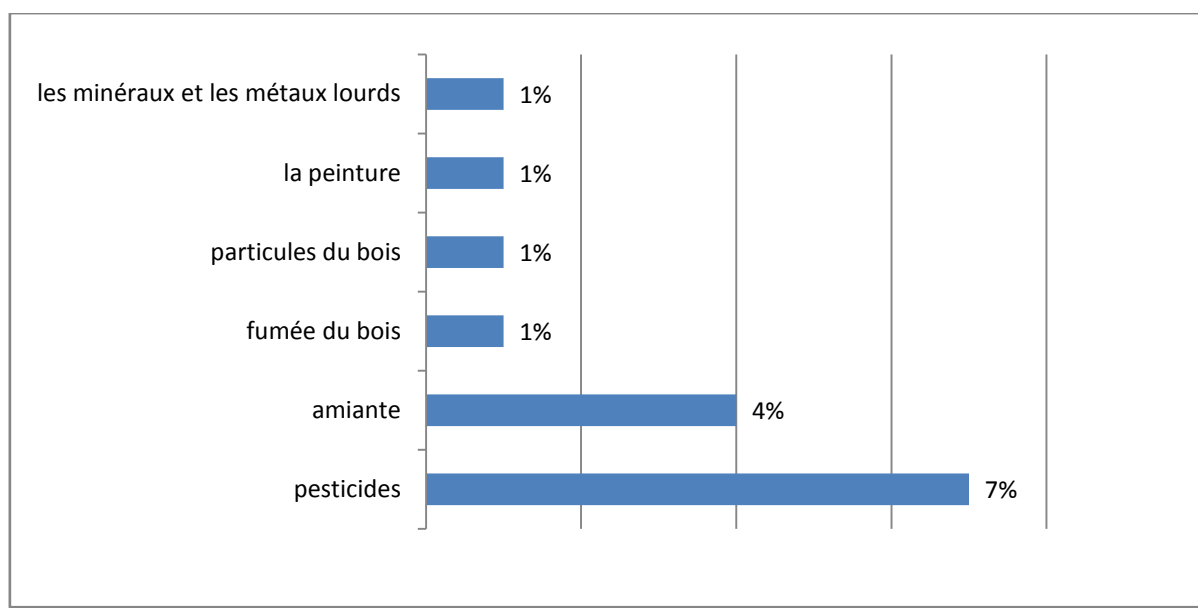
L'intoxication tabagique était retrouvée chez 468 patients (soit 83% des cas) dont 440 patients étaient en tabagisme actif (soit 78% des cas) avec une consommation tabagique moyenne de 36 paquets/année, 28 patients étaient en tabagisme passif (soit 5% des cas) alors que 96 patients n'avaient jamais été exposés au tabagisme (soit 17% des cas). (Graphique 5).



Graphique 5 : répartition des patients selon l'intoxication tabagique.

5.2 Exposition professionnelle:

15% de la population étudiée a été soumise à une exposition professionnelle certaine ou probable à au moins un agent carcinogène. L'exposition aux pesticides est retrouvée chez 7% des cas, suivie par l'exposition à l'amiante (4% des cas). Un antécédent d'exposition la fumée du bois, les particules du bois, la peinture, les minéraux et métaux lourds est retrouvée chez 1% des patients, pour chacune.



Graphique 6: répartition selon l'exposition professionnelle.

5.3 Pathologies respiratoires associées :

Un antécédent personnel de tuberculose pulmonaire est noté chez 26% des cas, d'asthme chez 6% et la BPCO chez 2%.

5.4 Antécédent familial de cancer pulmonaire :

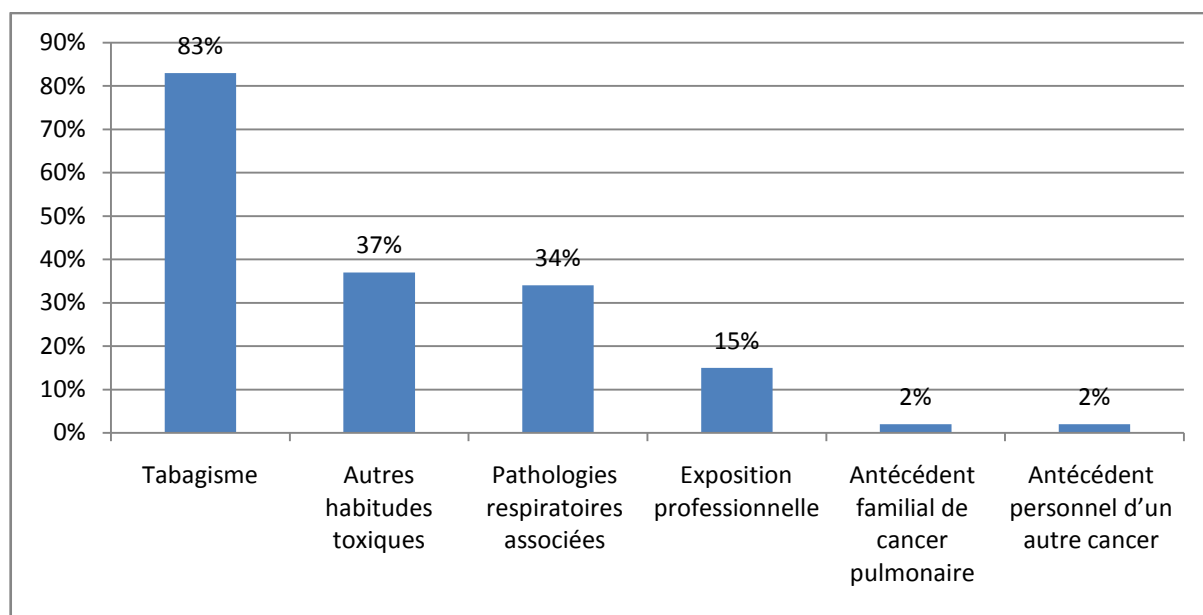
Une histoire familiale de cancer bronchique est retrouvée chez 12 patients (soit 2% des cas).

5.5 Antécédent personnel d'un autre cancer :

3 patients ont un antécédent personnel d'un cancer extra pulmonaire: un cancer épidermoïde du col utérin traité chez une femme, un carcinome urothélial de la vessie chez un autre patient et la maladie de Hodgkin chez le troisième.

5.6 Autres habitudes toxiques :

La consommation de l'alcool est retrouvée chez 122 patients, soit 22% de la population étudiée. Celle du cannabis est retrouvée chez 85 patients soit 15% de la population étudiée.



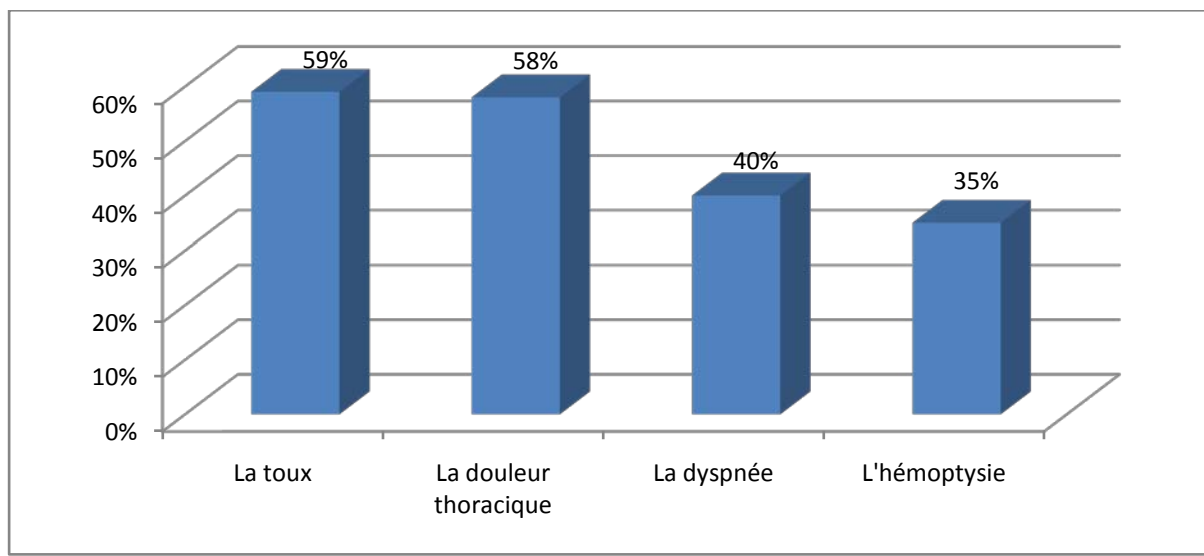
Graphique 7: répartition des patients selon les facteurs de risque.

II. Etude clinique:

1. Symptomatologie révélatrice :

1.1 Les signes respiratoires:

La toux est le signe fonctionnel le plus révélateur, retrouvée chez 59% des cas, suivie de la douleur thoracique chez 58% des cas, la dyspnée chez 40% des cas puis l'hémoptysie chez 35% des cas.



Graphique 8: répartition des signes respiratoires chez les patients.

1.2 Les signes locorégionaux :

49 patients (9%) présentaient à leur admission un syndrome d'épanchement liquidien. 38 patients se présentaient avec signes de compression dont la dysphonie chez 29 et la dysphagie chez 9. 22 patients ont révélé leur tumeur par un syndrome cave supérieur. Un syndrome de Claud Bernard Horner est retrouvé chez 6 patients.

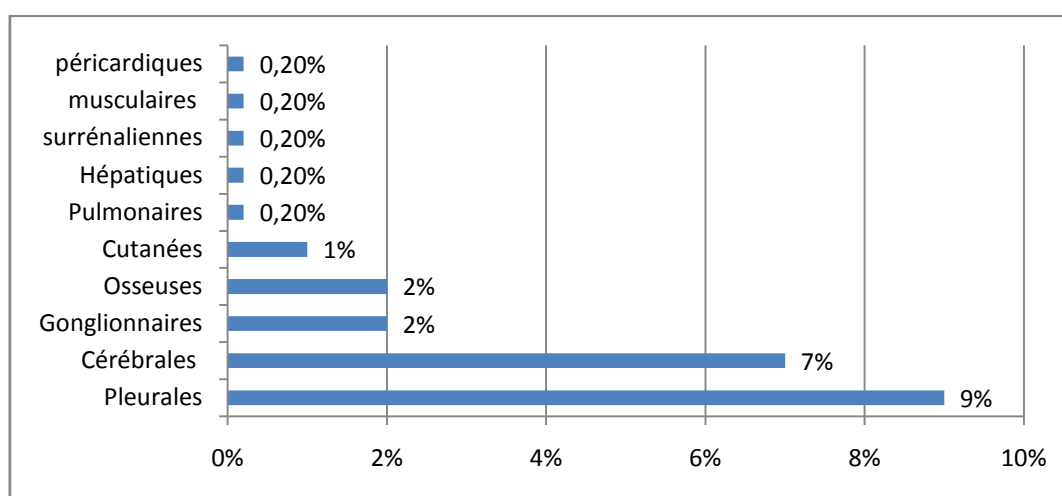
1.3 Les signes en rapport avec une extension métastatique :

Les troubles neurologiques sont les plus fréquents, retrouvés chez 41 patients (soit 7% des cas), suivis des douleurs osseuses chez 14 patients (2% des cas). Les métastases

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

ganglionnaires à distance et les nodules sous cutanés sont objectivés respectivement chez 2% et 1% des patients.

Les métastases pulmonaires, hépatiques, surrénaliennes, musculaires et péricardique sont notées chez un patient chacune (0,2 % des cas), révélées respectivement par une image en lâcher de ballon à la radiographie thoracique lors d'un bilan préopératoire, des œdèmes des membres inférieurs, des douleurs abdominales, une tuméfaction avec impotence fonctionnelle et un épanchement péricardique se manifestant par des douleurs thoraciques et une dyspnée.



Graphique 9 : les métastases révélatrices chez les patients.

1.4 Les signes généraux :

La notion de fièvre est rapportée chez 7 patients (1%), l'anorexie chez 49% des cas, l'asthénie chez 50% et l'amaigrissement dans 55% des cas.

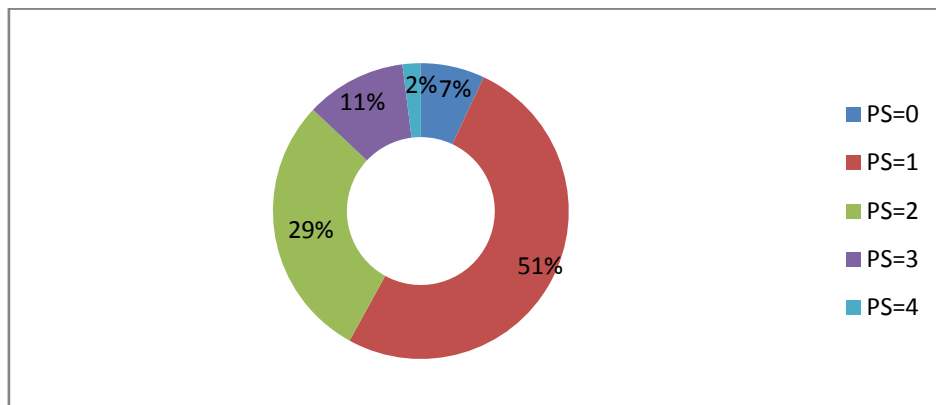
2. Données de l'examen clinique :

2.1 Examen général :

L'état général des patients est qualifié par l'indice de performance status de l'OMS comme suit : 37 patients avaient une échelle 0 (soit 7% des cas), 286 patients avaient une échelle 1 (soit 51% des cas), une échelle 2 était objectivée chez 163 patients (soit 29% des

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

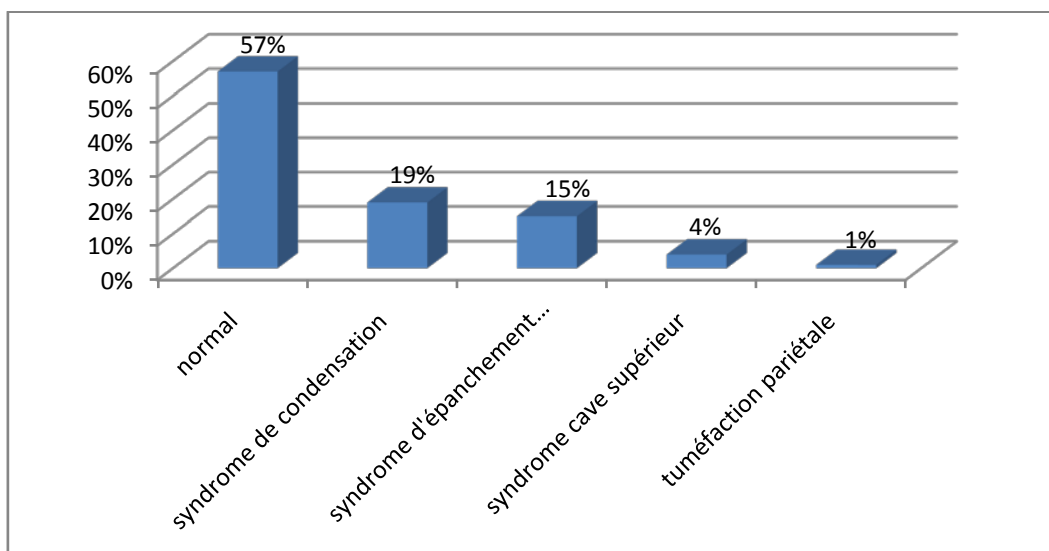
cas), 65 patients avaient une échelle 3 (soit 11% des cas) et 13 patients avaient une échelle 4 (soit 2%).



Graphique 10 : répartition des patients selon le score de performance status.

2.2 Examen pleuro-pulmonaire :

L'examen pleuro-pulmonaire à l'admission a objectivé un syndrome de condensation parenchymateuse chez 19% des cas, suivi par un syndrome d'épanchement liquidien chez 15% des cas. Le syndrome cave supérieur est retrouvé chez 4% des cas, une tuméfaction pariétale chez 1% et il s'est révélé normal chez 57% des cas. (Graphique 11)



Graphique 11 : la répartition des patients selon les anomalies de l'examen pleuro-pulmonaire.

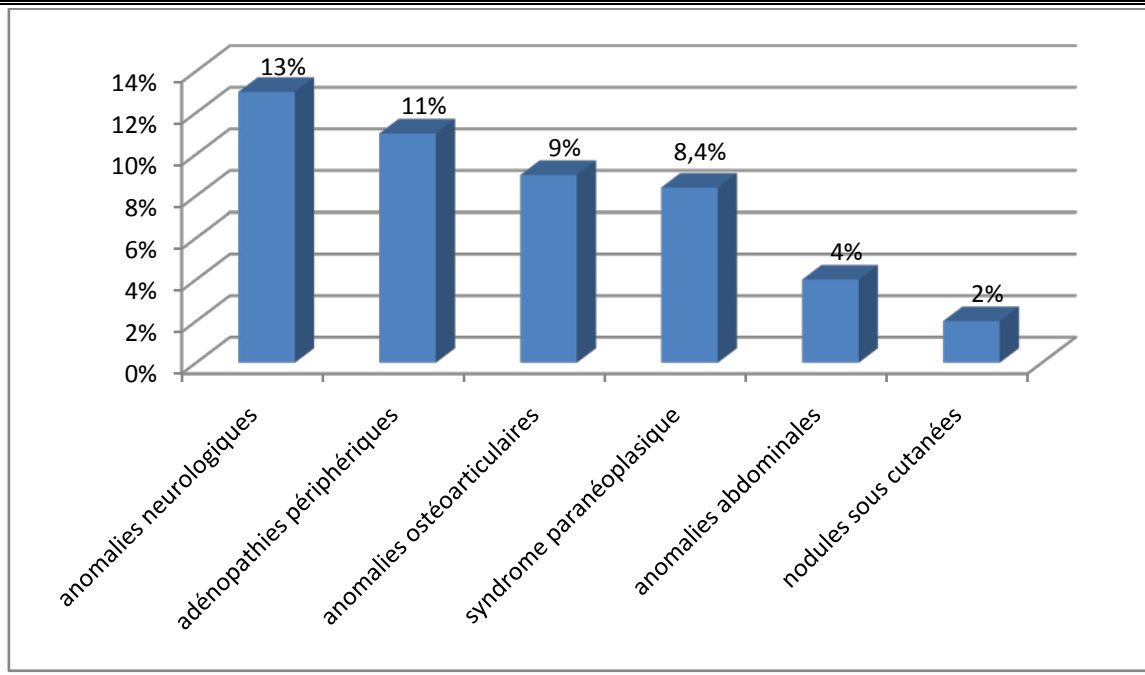
2.3 L'examen des aires ganglionnaires :

Les adénopathies périphériques sont retrouvées chez 61 patients (11% des cas). L'examen des aires ganglionnaires périphériques a objectivé des adénopathies sus claviculaires chez 36 patients, des adénopathies jugulo-carotidiennes et axillaires chez 8 patients chacune, des adénopathies cervicales chez 6 patients et 3 patients ont des adénopathies inguinales.

2.4 Le reste de l'examen clinique :

Le reste de l'examen clinique à la recherche des métastases a retrouvé :

- Un déficit neurologique chez 75 patients (13%).
- Des douleurs osseuses chez 37 patients (7%) et une tuméfaction chez 14 patients (2%).
- Une douleur de l'hypocondre droit chez 7 patients (1%) avec une hépatomégalie chez 2 patients d'entre eux, une ascite chez 6 patients (1%) et des OMI chez 10 patients (2%).
- Des nodules cutanés chez 10 patients (2%).
- La recherche de syndrome paranéoplasique a objectivé :
 - o Un hippocratisme digital chez 47 patients (8%).
 - o Une gynécomastie chez un patient (0,2%).
 - o Un syndrome de cushing chez un patient (0,2%).



Graphique 12: répartition des patients selon les données de l'examen clinique extra-pulmonaire.

III. Etude paraclinique :

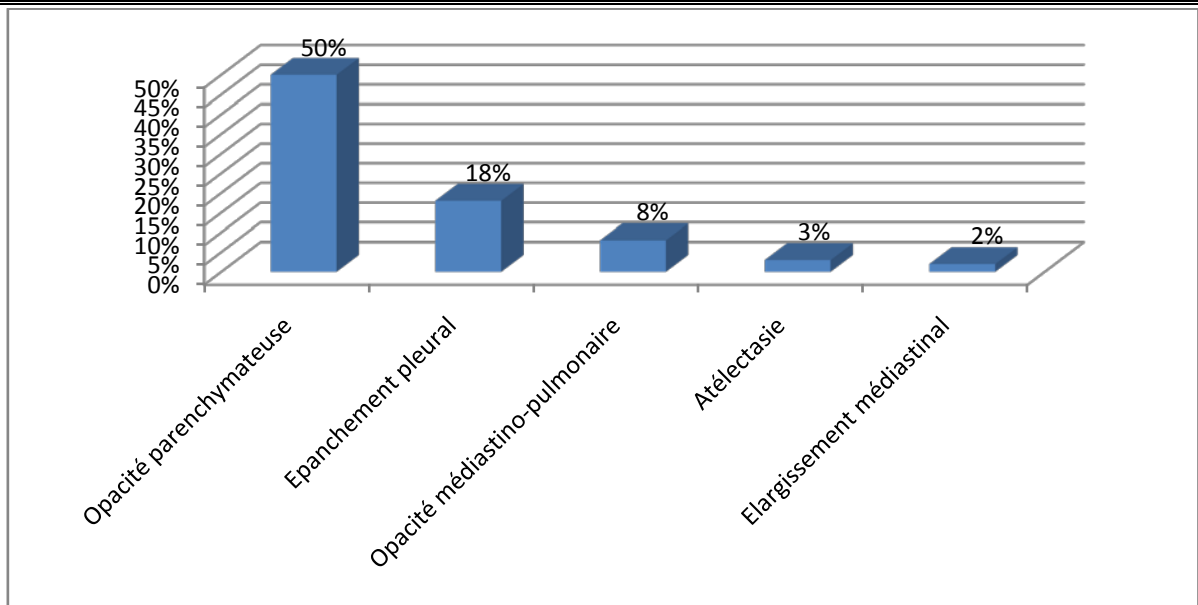
1. Radiographie thoracique standard :

La radiographie thoracique réalisée chez 239 patients (soit 42% des cas), était pathologique chez 194 patients (81% des cas) et normale chez un seul patient.

Les opacités intra parenchymateuses constituaient l'aspect radiologique le plus fréquemment rencontré, présentes chez 119 patients (50% des cas); un épanchement pleural chez 43 patients (18% des cas), une opacité médiastino-pulmonaire chez 19 patients (8% des cas), une atélectasie chez 9 patients (3% des cas) et un élargissement médiastinal chez 4 patients (2% des cas). (Graphique 13)

Les images radiologiques au dessous, colligées de notre service ; illustrent quelques aspects radiologiques les plus fréquemment rencontrés.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.



Graphique 13: la répartition des patients selon les aspects radiographiques standards.



Image 1 : radiographie thoracique de face montrant une importante masse médiastinale avec contact intime avec le poumon droit.



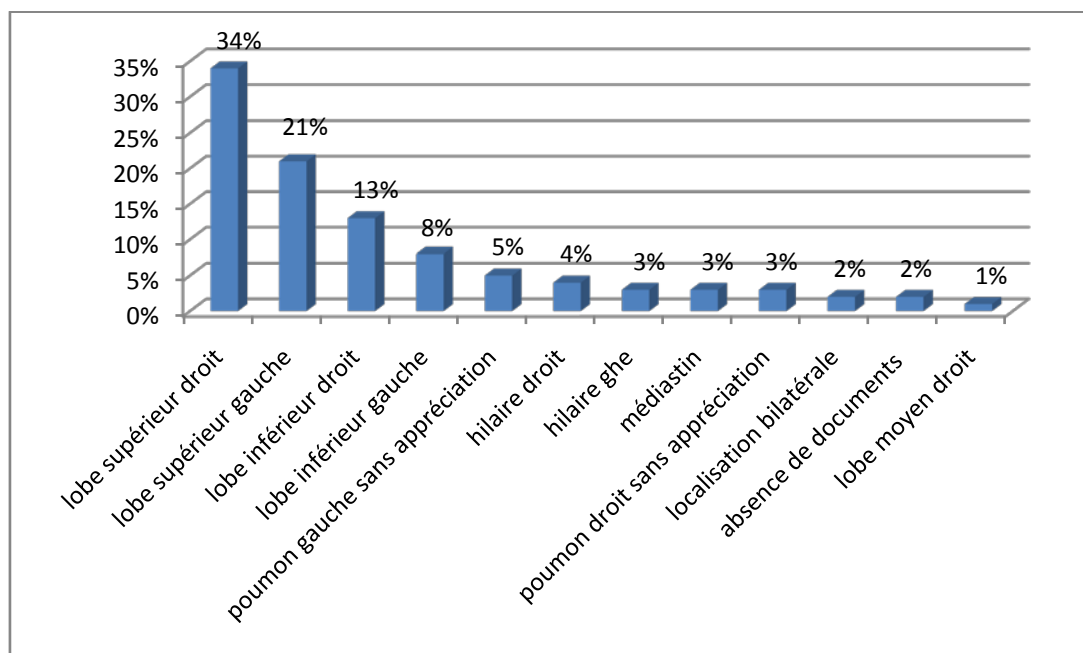
Image 2 : radiographie thoracique de face montrant un épanchement pleural de moyenne abondance.



Image 3 : radiographie thoracique de face montrant un épanchement pleural droit surmonté d'une opacité hilo-paratrachéale à limite interne noyée dans le médiastin et externe spéculée, l'hémichamp controlatéral siège de micronodules.

2. Tomodensitométrie thoracique:

Le scanner thoracique est réalisé chez 561 patients (soit 99 % des cas), dont 185 avec coupes abdominales (soit 33 % des cas). La localisation pulmonaire lobaire supérieure droite est la plus rencontrée dans 34% des cas. (Graphique 12)



Graphique 14 : la répartition des patients selon la localisation tumorale.

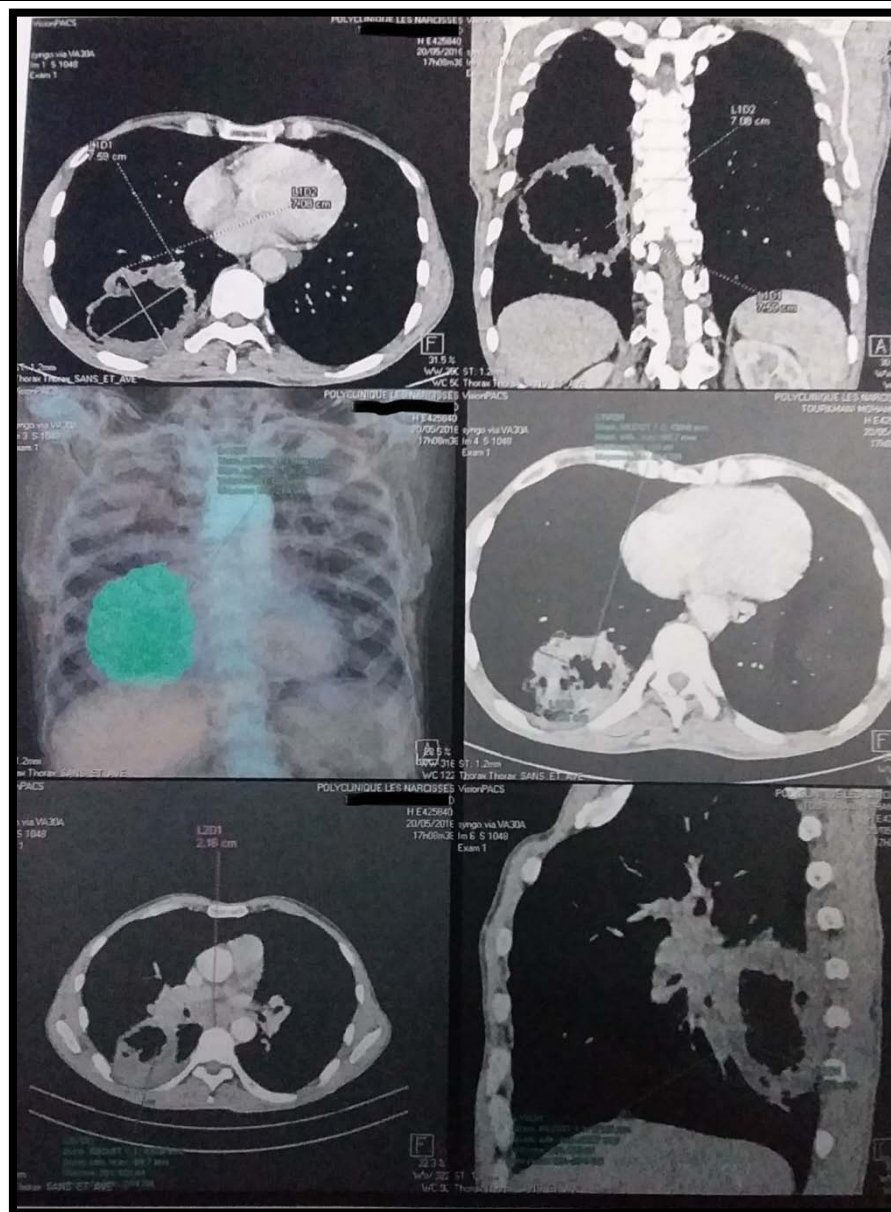


Image 4 : une TDM thoracique objectivant une opacité excavée du fowler droit suspecte avec adénopathie sous carénaire nécrosée.

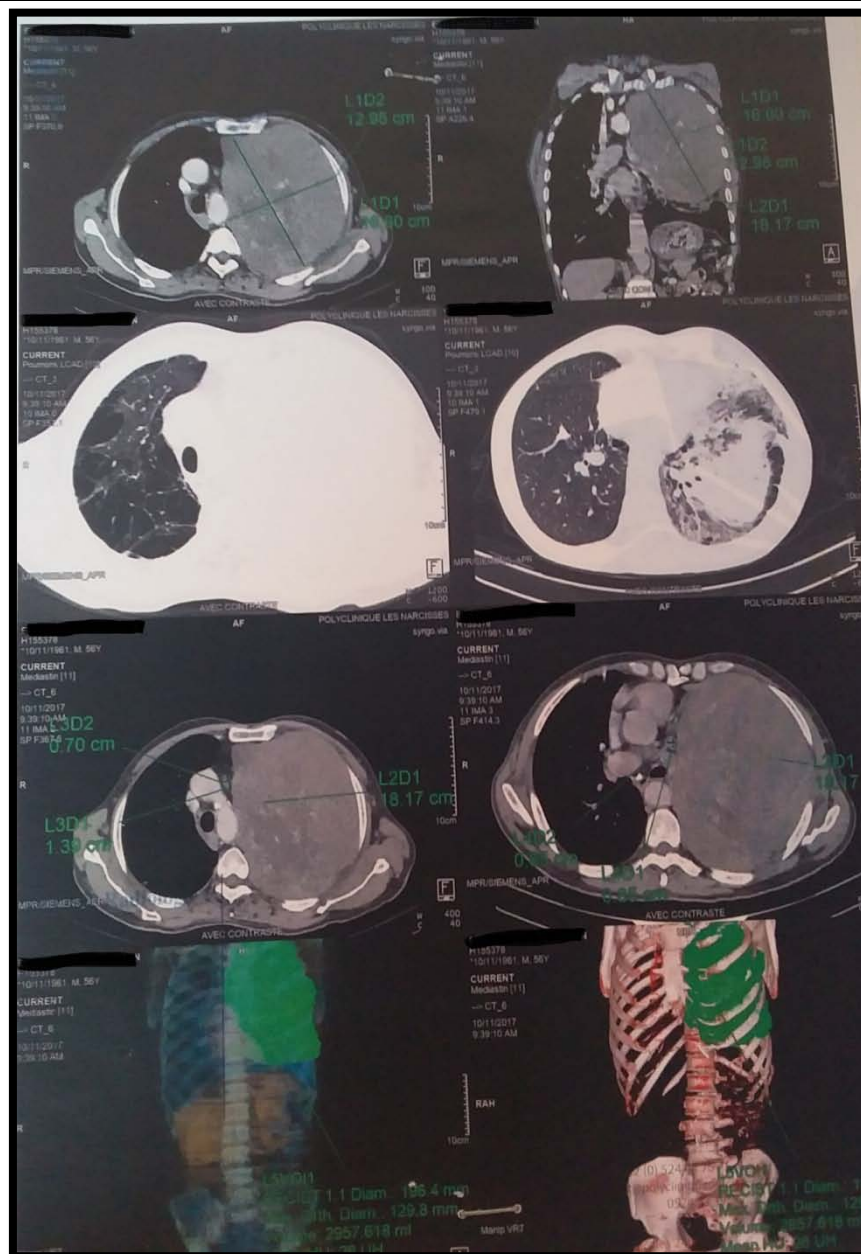


Image 5 : une TDM thoracique montrant un volumineux processus tumoral lobaire supérieur gauche comprimant le médiastin.



Image 6 : une TDM thoracique objectivant une volumineuse masse tissulaire largement nécrosée du poumon gauche refoulant le médiastin et le diaphragme avec un petit épanchement pleural et péricardique (un synovialosarcome pulmonaire primitif).

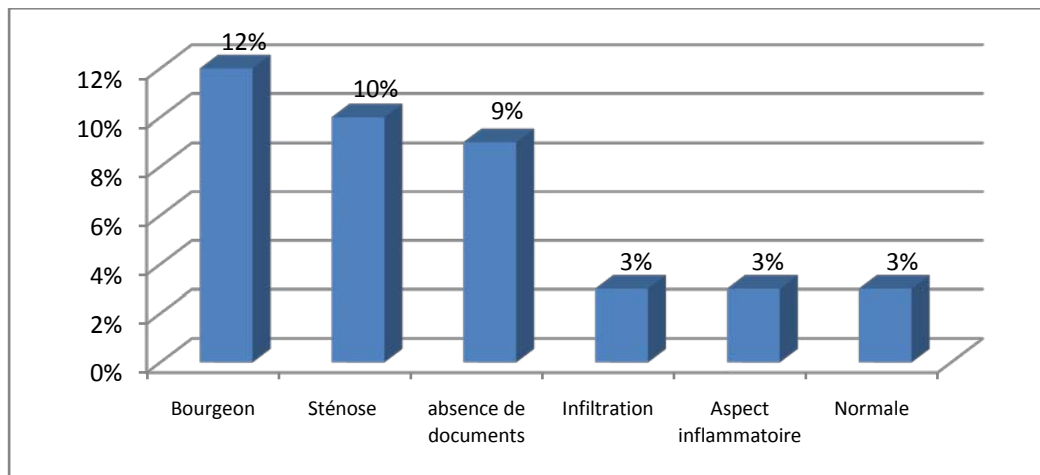
3. Les moyens de confirmation diagnostique :

3.1 Endoscopie bronchique :

La fibroscopie bronchique est réalisée chez 225 patients (soit 40% des cas), elle a permis de confirmer le diagnostic chez 157 patients (soit 28%). Cet examen a mis en évidence une tumeur bourgeonnante dans 12% des cas, un aspect de sténose dans 10% des

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

cas, un aspect d'infiltration diffuse et un aspect inflammatoire et un aspect normale dans 3% des cas chacun, alors que chez 9% des cas on a pas de documents.



Graphique 15 : la répartition des patients selon les aspects endoscopiques.

3.2 Ponction biopsie transpariétale à l'aiguille :

Cette méthode diagnostique a permis de confirmer le diagnostic chez 280 patients de notre série (soit 49% des cas).

3.3 Ponction biopsie pleurale:

Dans notre série, la ponction biopsie pleurale a permis d'établir le diagnostic chez 50 patients (soit 9% des cas).

3.4 Biopsie des métastases:

La biopsie d'un site métastatique à distance a permis de poser le diagnostic dans 10,8 % des cas. Dans notre série, cette méthode diagnostique consistait à :

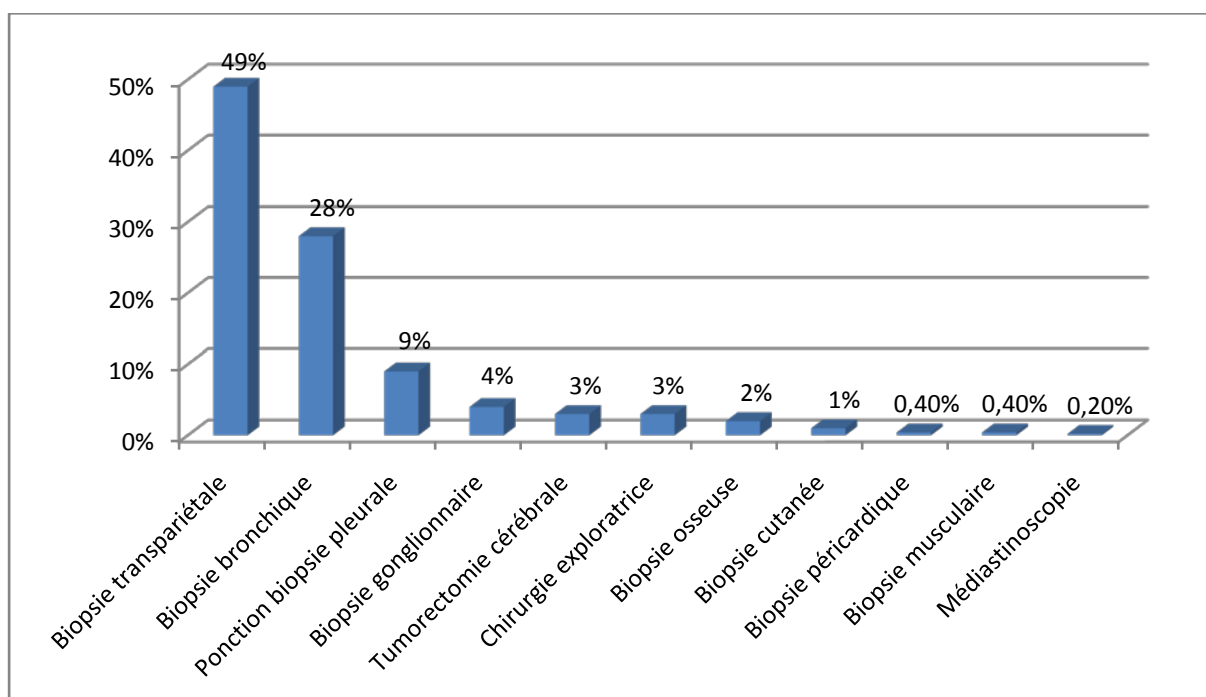
- ✚ Une biopsie ganglionnaire dans 4% des cas.
- ✚ Une tumorectomie cérébrale dans 3% des cas.
- ✚ Une biopsie osseuse dans 2% des cas.
- ✚ Une biopsie des métastases cutanées dans 1% des cas
- ✚ Une biopsie musculaire dans 0,4%
- ✚ Une biopsie péricardique dans 0,4%.

3.5 Chirurgie exploratrice:

La chirurgie exploratrice à visée diagnostique est réalisée chez 17 patients (3% des cas). 5 patients par une thoracoscopie et 12 patients par une thoracotomie.

3.6 Médiastinoscopie:

Une médiastinoscopie exploratrice à visée diagnostique est réalisée dans 0,2% des cas.



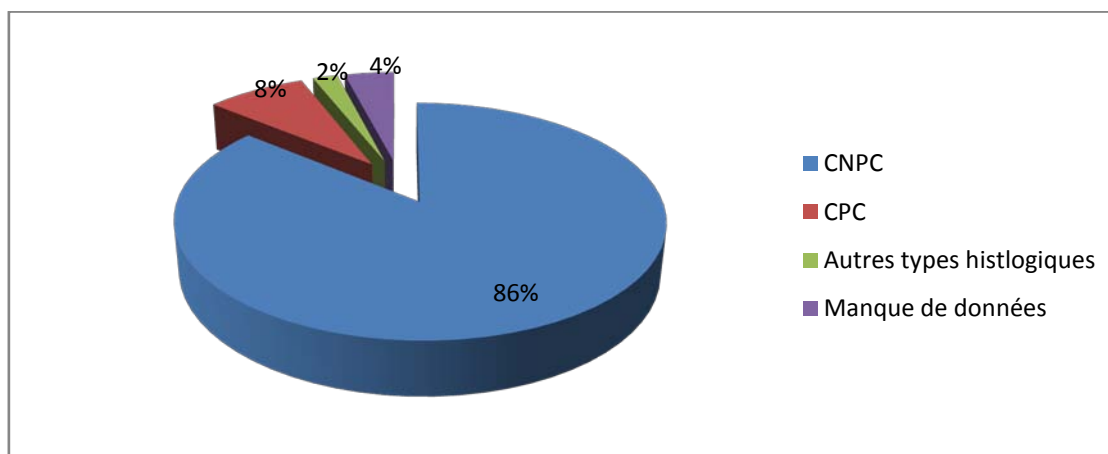
Graphique 16: répartition des patients selon les moyens diagnostiques.

IV. Etude anatomopathologique:

La classification OMS 2015 pour les tumeurs pulmonaires est celle qui est retenue dans notre étude.

1. Le type histologique :

Parmi les 564 cas histologiquement confirmés, le cancer bronchique non à petites cellules est le plus fréquent, retrouvé chez 484 patients (soit 86% des cas), suivi du cancer à petites cellules chez 45 patients (soit 8% des cas), d'autres types histologiques plus rares sont trouvés chez 10 patients (soit 2% des cas) et chez 25 patients (soit 4%) ,les données sont manquantes. (Graphique 17)



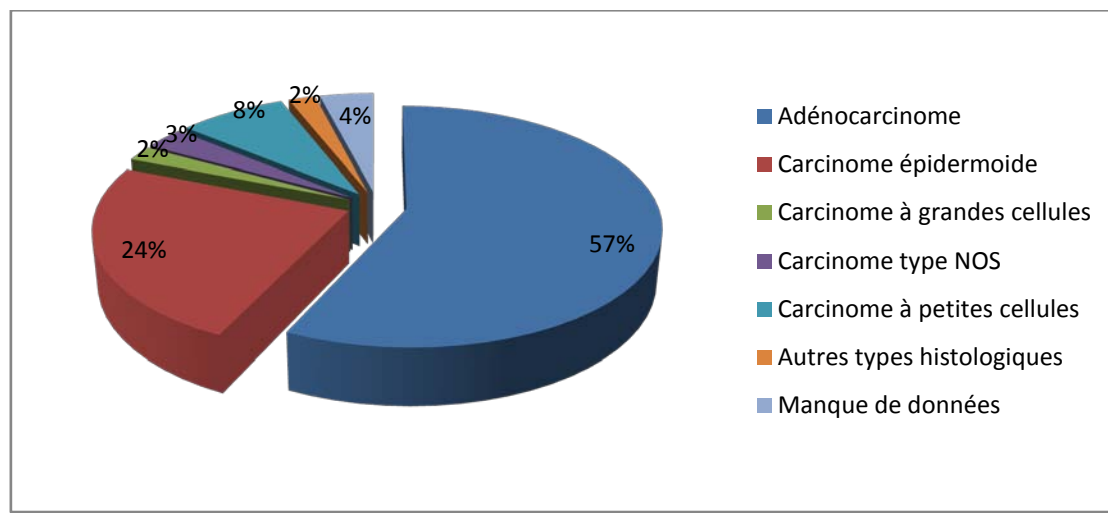
Graphique 17: la répartition des patients selon le type histologique.

Parmi les CBNPC, l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué chez 322 patients (soit 57% des cas) suivi du carcinome épidermoïde chez 136 patients (soit 24% des cas), puis du carcinome de type non spécifique NOS chez 16 patients (soit 3% des cas) et enfin le carcinome à grandes cellules chez 10 patients (soit 2% des cas).

D'autres types histologiques sont notés chez 10 patients (2% des cas) : un sarcome et un synoviosarcome primitif chez 2 patients chacun, un léiomyosarcome, un carcinome

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

sarcomatoïde, un cylindrome, une tumeur carcinoïde atypique, un carcinome à cellules fusiformes et carcinome adénoquameux chez un patient chacun.



Graphique 18 : la répartition des patients selon les types et sous types histologiques.

2. Immunomarquage :

Dans notre série, l'étude immuno-histochimique est réalisée dans 70% des cas.

Tableau III : les différents anticorps les plus fréquemment exprimés selon le type histologique.

Le type histolo-gique	TTF1		CK7		CK20		Pancytok- ératines		P63		P40		CD56		CK5/6		Antichrom- agranine		Antisynapto- physine		Ki-67	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
ADK	71%	18%	81%	2%	6%	65%	3%	1%	4%	26%	3%	12%	0,4%	3%	1%	9%	0%	4%	0%	3%	1%	0%
CE	9%	64%	38%	19%	2%	38%	6%	0%	55%	2%	23%	0%	0%	4%	13%	6%	0%	6%	0%	2%	0%	0%
CPC	53%	12%	9%	15%	0%	29%	32%	3%	0%	0%	9%	0%	56%	12%	3%	3%	53%	26%	56%	12%	50%	0%

3. Recherche de mutation activatrice:

La recherche d'altérations moléculaires est indiquée systématiquement en cas d'adénocarcinome métastatique et les non fumeurs quel que soit le type histologique.

La recherche de mutation EGFR était réalisée chez 35 patients dans notre étude (soit 6% des cas) : Elle est positive chez 15 patients (43% des cas) dont 11 hommes et 4 femmes, tous des adénocarcinomes avec 2 carcinomes de type NOS.

La recherche de la translocation ALK était réalisée chez 11 patients (soit 2% des cas) revenant négative chez eux tous. Les autres mutations n'ont pas été faites.

V. Bilan d'extension :

La recherche systématique de métastases fait partie intégrante du bilan pré-thérapeutique des cancers bronchiques. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est réalisé chez 52% des patients ; 25% nécessitent un complément d'échographie abdominale, le scanner cérébrale était indiqué dans 62% des cas, la scintigraphie osseuse dans 29% des cas et le PET scan dans 4% des cas.

D'autres examens étaient réalisés devant des métastases révélatrices :

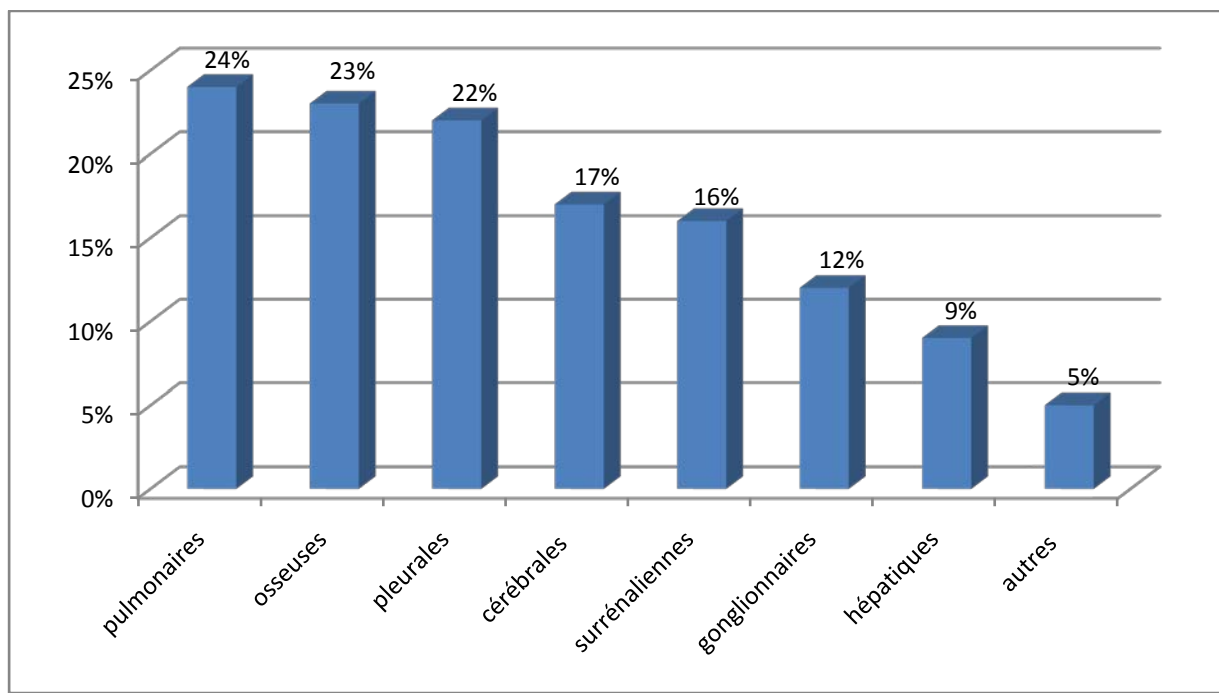
- un scanner cérébral est demandé chez 41 patients devant des signes d'appel neurologique.
- une IRM médullaire chez 18 patients devant des signes évocateurs de compression médullaire.
- un angio-scan thoracique pour éliminer une embolie pulmonaire chez 4 patients, avec complément de scintigraphie pulmonaire chez 2 patients.
- une IRM surrénalienne pour caractériser une lésion surrénalienne suspecte chez un patient.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

– Une IRM du bassin et une IRM des parties molles chez 2 patients pour chacune, devant respectivement des signes d'appel osseux manifestants par une impotence fonctionnelle du membre inférieur et un syndrome de Pancoast –Tobias.

Le bilan d'extension avait objectivé des métastases pulmonaires chez 24% des cas (n=133), osseuses chez 23% des cas (n=130), pleurales chez 22% des cas (n=124), cérébrales chez 17% des cas (n=96), surrénaliennes chez 16% des cas (n=91), ganglionnaires chez 12% des cas (n=68), hépatiques chez 9% des cas (n=51) et autres chez 5% des cas (n=26) : cutanées chez 9 patients, péritonéale chez 5 patients, spléniques et musculaires chez 4 patients chacune et médullaires et péricardiques chez 2 patients chacune. (Graphique 19).

La moyenne du nombre des sites métastatique était égale à 1.



Graphique 19 : répartition des patients selon le site métastatique.

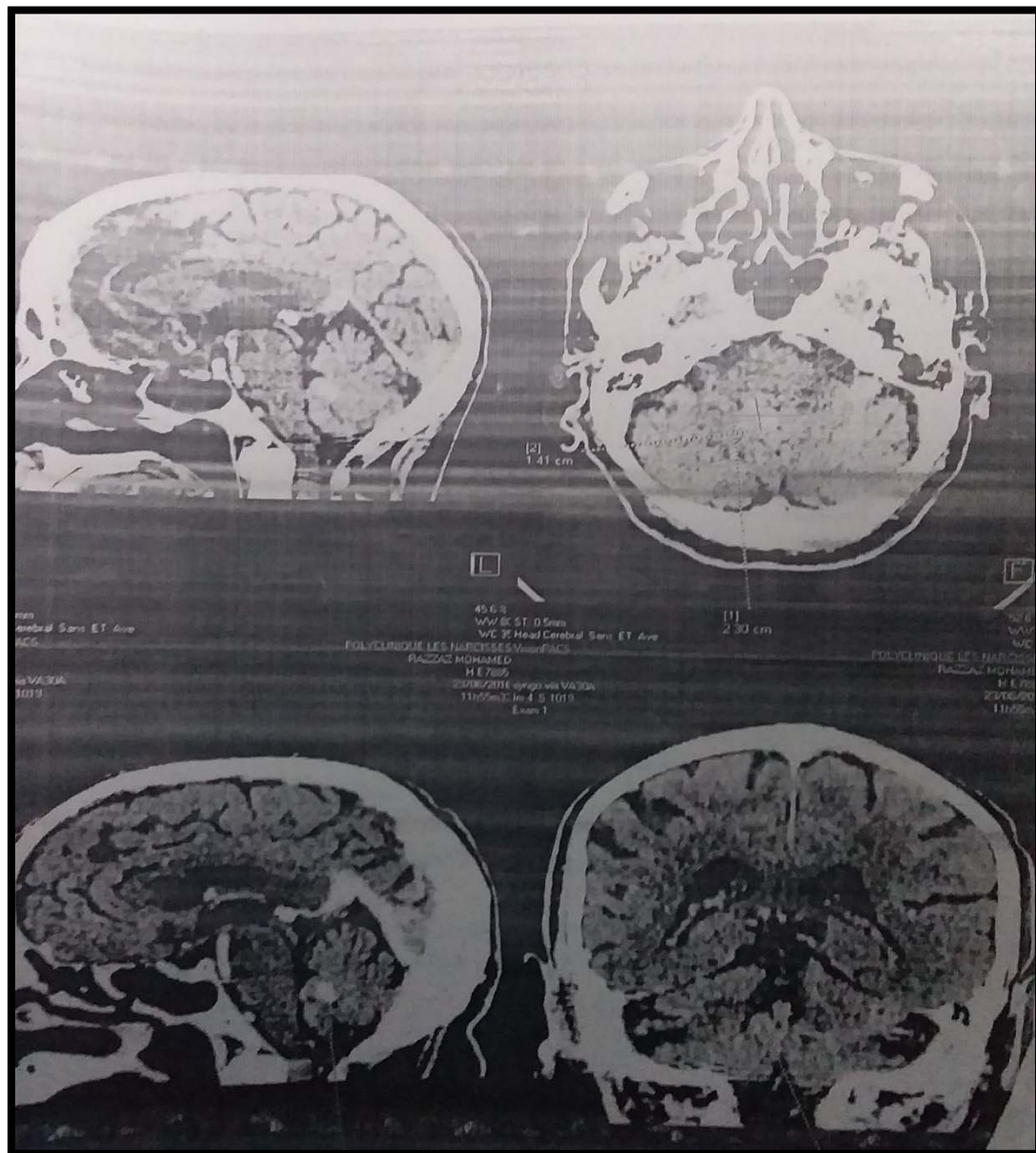


Image 7 : une TDM cérébrale montrant une lésion secondaire en projection de V4 au contact intime de vermis.



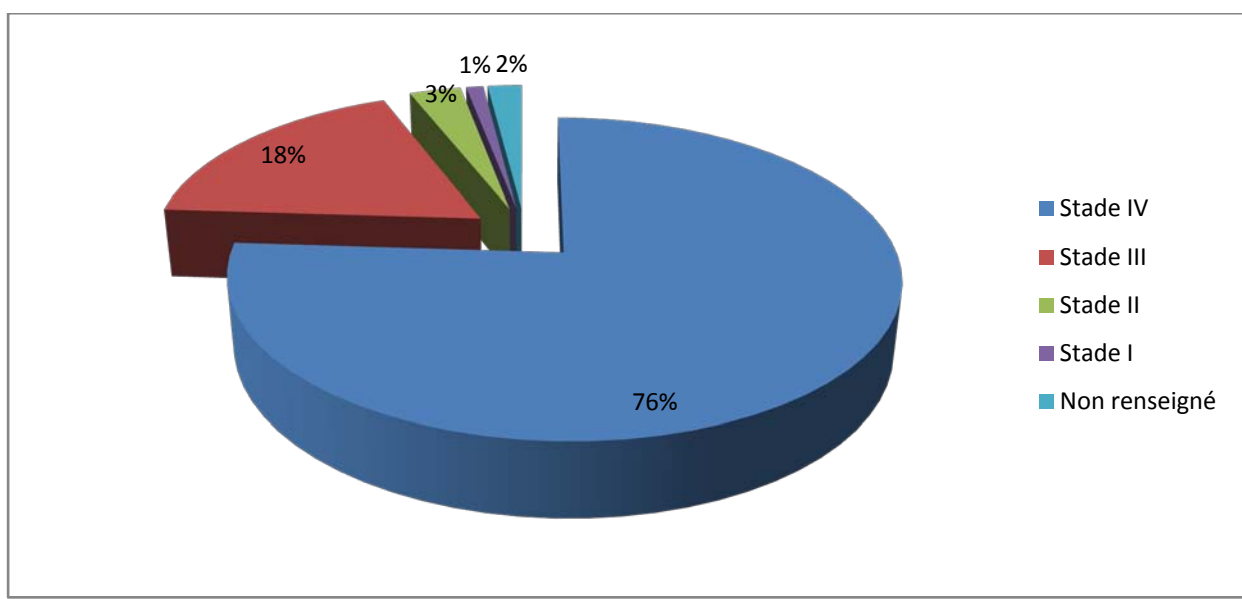
Image 8 : une scintigraphie osseuse montrant des foyers d'hyperfixation intéressant l'omoplate gauche, les vertèbres dorsales D1, D5 et D6 et le corps de sternum en faveur de localisations secondaires.

VI. Classification TNM:

1. Cancer non à petites cellules :

En se basant sur les données de l'imagerie, les tumeurs sont classées selon leur statut TNM (AJCC Cancer Staging Manual, 8ème édition).

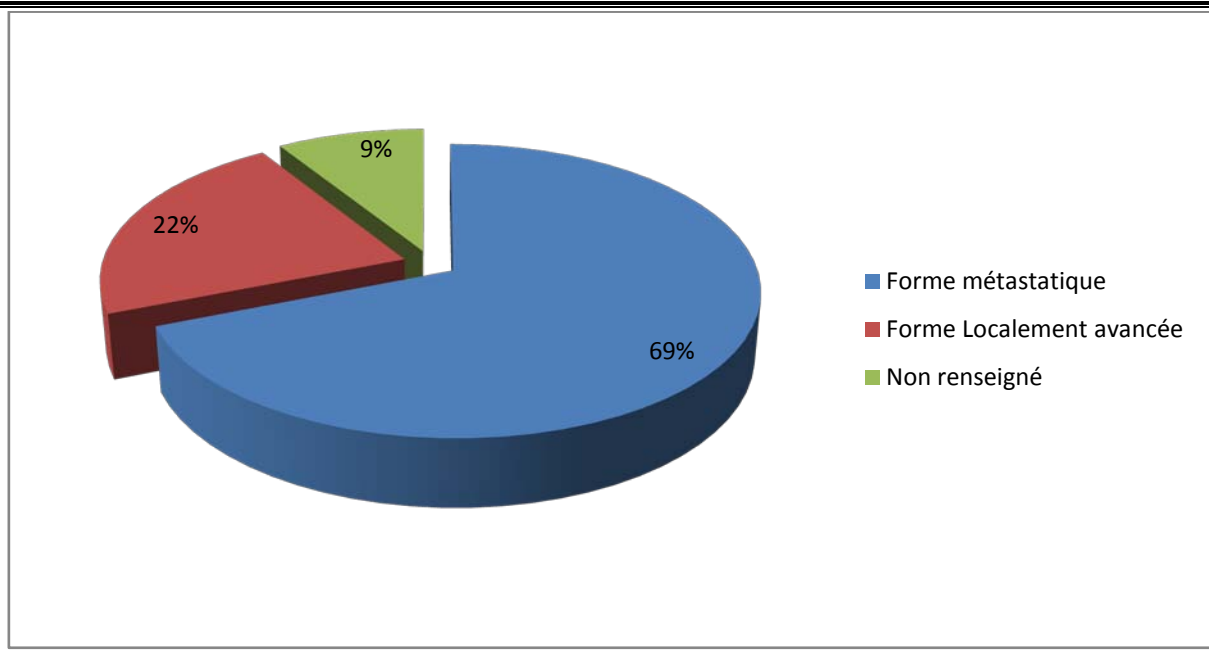
76% des patients étaient admis à un stade IV de la maladie, 18% au stade III. La tumeur était diagnostiquée au stade II et stade I chez respectivement 3% et 1% des cas. Le stade n'était pas renseigné sur le dossier chez 2% des patients, du à la perte de leurs données.



Graphique 20: répartition des CNPC selon le stade.

2. Cancer à petites cellules :

69% des patients porteurs de cancer à petites cellules sont diagnostiqués au stade métastatique, 22% à un stade localement avancé. Les données de stadification sont manquantes chez 9% des patients.



Graphique 21 : répartition des CPC selon le stade.

VII. Stratégie thérapeutique:

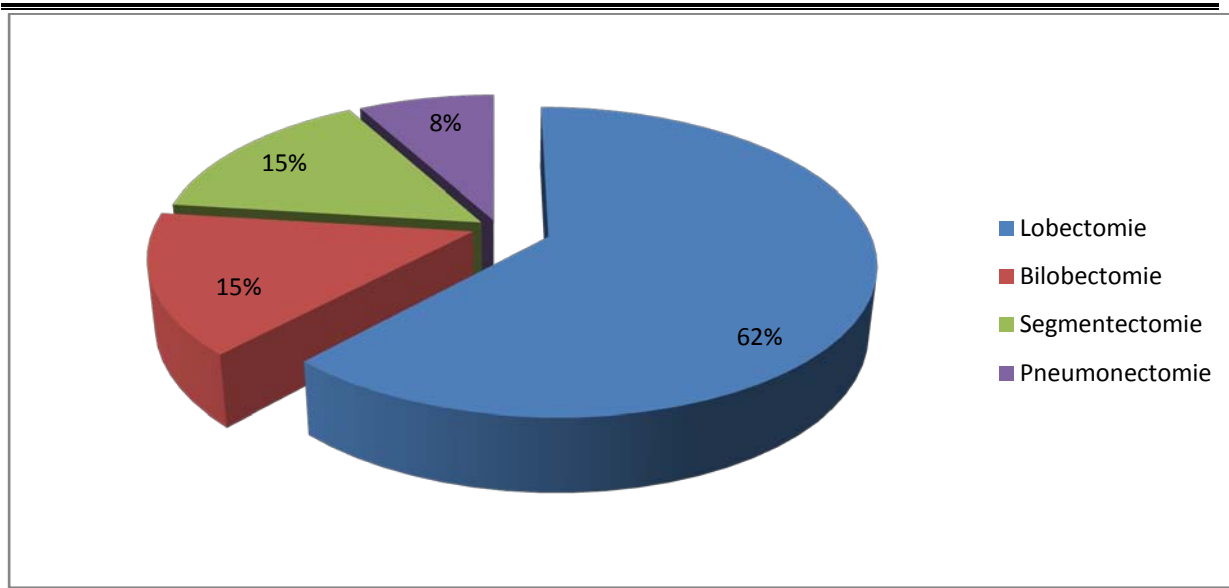
Les options thérapeutiques sont définies en fonction du type histologique, du stade de la tumeur et de l'état général du patient.

Dans notre contexte, la présence d'altérations moléculaires ciblables dans la tumeur ne modifie pas la conduite thérapeutique en raison de la non disponibilité des thérapies optimales permettant une prise en charge personnalisée et adaptative.

1. Cancer non à petites cellules:

1.1 Traitement chirurgical :

Le traitement chirurgical était indiqué chez 3% des cas (n=13), le geste chirurgical était à base de lobectomie associée à un curage ganglionnaire chez 62% des cas (n=8), une bilobectomie et segmentectomie avec curage ganglionnaire chez 15% des cas (n=2) chacune et une pneumonectomie avec curage ganglionnaire chez 8% des cas (n=1).



Graphique 22 : répartition des patients selon le type de la chirurgie réalisé.

1.2 Radiothérapie :

a. Radio-chimiothérapie concomitante : stades localement avancés opérables :

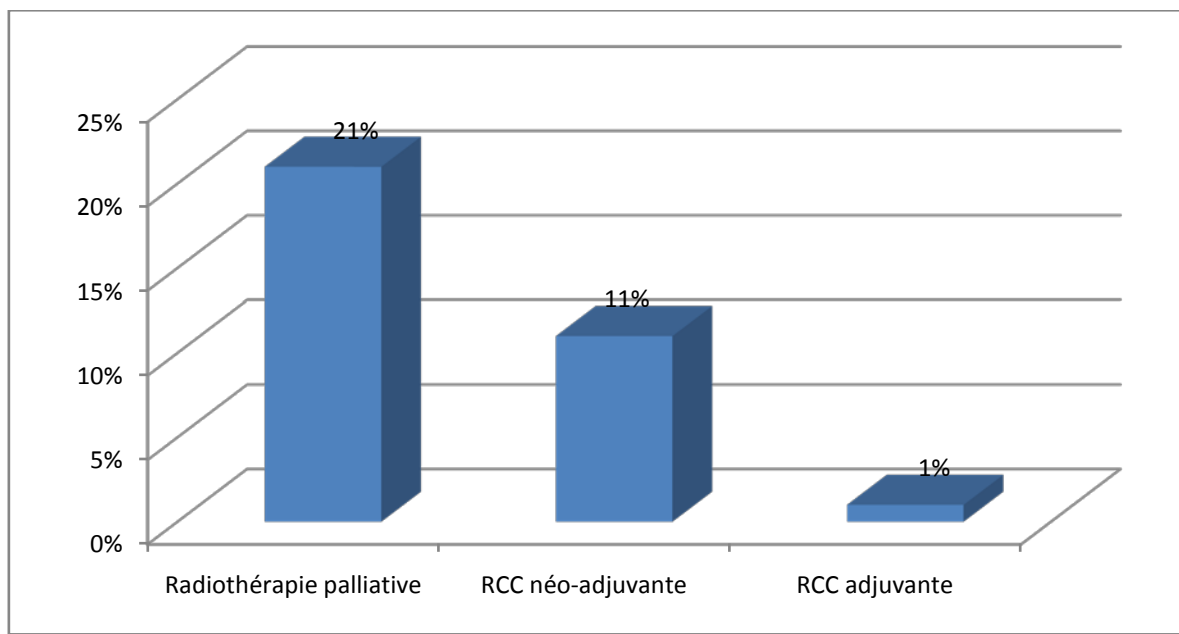
La radio-chimiothérapie concomitante était proposée chez 52 patients en situation néo-adjuvante (soit 11% des cas) et chez 3 patients en situation adjuvante (1%). Les schémas d'administration variaient entre 40Gy fractionnés en 4 semaines, 60 Gy en 6 semaines et 70 Gy en 7 semaines et 20 Gy en une semaine. Le nombre moyen de fractions est à 20 fractions, à raison de 2Gy par fraction. Les données d'irradiation sont manquantes chez 20 patients.

b. Radiothérapie palliative en situation palliative: tumeur/maladie inopérable, stade métastatique :

La radiothérapie palliative était indiquée chez 102 patients (soit 21% des cas). L'irradiation cérébrale in toto était administrée chez 56 patients qui présentaient des métastases cérébrales et stéréotaxique chez un patient qui avait une métastase cérébrale unique, une radiothérapie à visée antalgique était indiquée chez 27 patients qui présentaient des métastases osseuses hyperalgiques, une radiothérapie à visée

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

décompressive était indiquée chez 18 patients (soit pour une compression médullaire ou un syndrome cave supérieur).



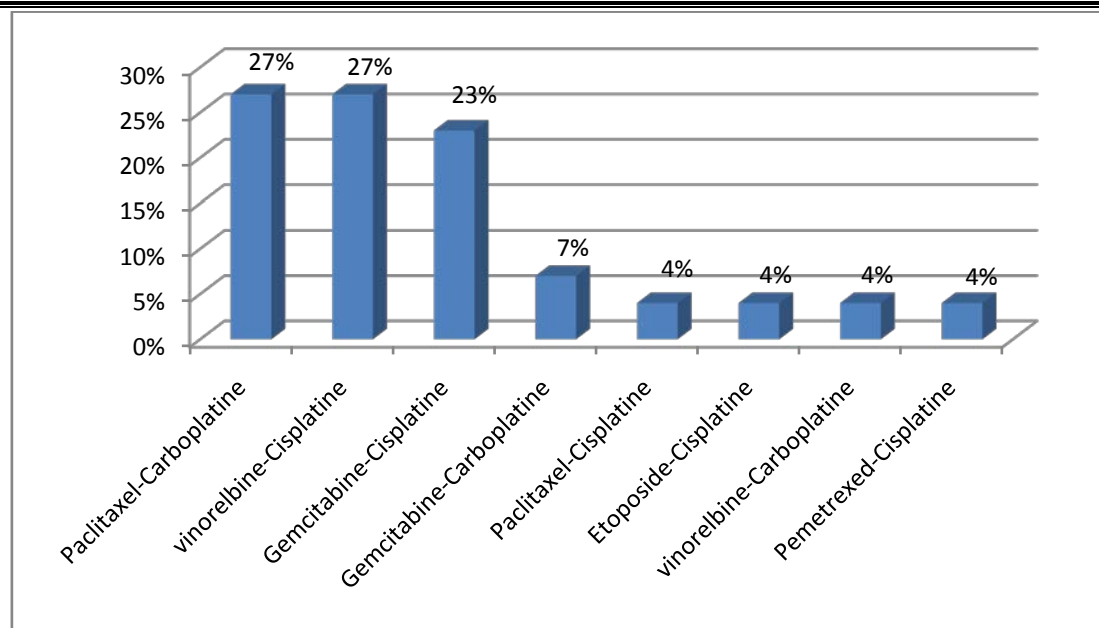
Graphique 23 : répartition des patients selon le type de radiothérapie utilisé.

1.3 Chimiothérapie :

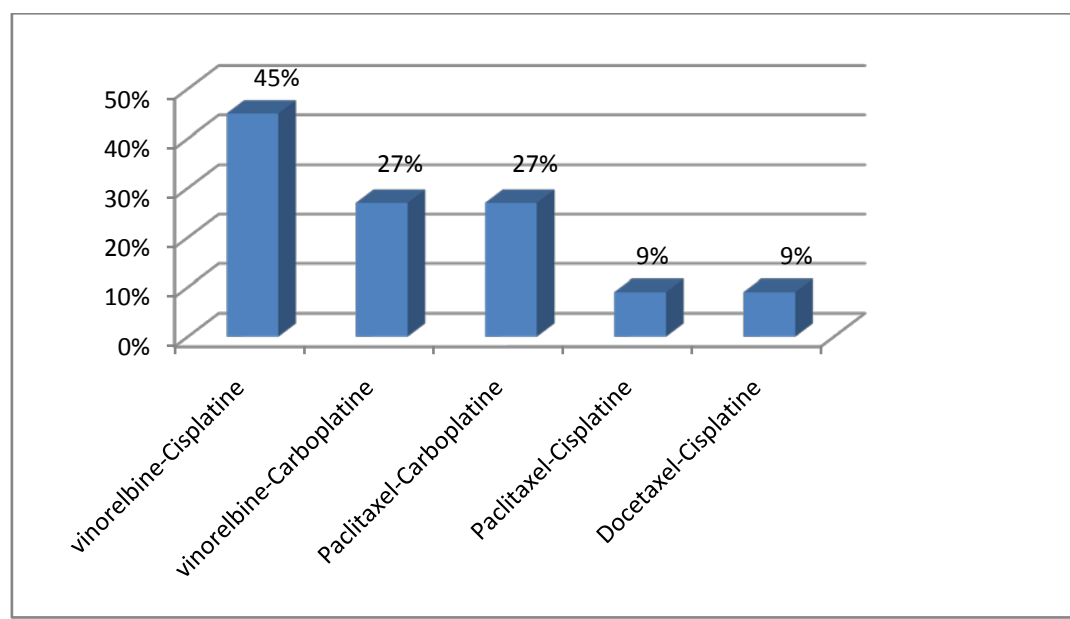
Sur les 484 patients porteurs de CNPC, seulement 240 patients (soit 50% des cas) ont reçu une chimiothérapie (les autres soit décédés ou perdus de vue ou leur état général ne permettait pas d'indiquer un traitement systémique).

a. Chimiothérapie néo-adjuvante /adjuvante :

Une chimiothérapie néo-adjuvante était administrée chez 26 patients (soit 70% des cas) et chez 11 patients en situation adjuvante (soit 30% des cas). Les protocoles consistent à un doublet à base de sels de platine : Cisplatine chez 23 patients ou Carboplatine chez 16 patients, associé au Vinorelbine (n=16), au Paclitaxel (n=12), Gemcitabine (n=8), à l'Etoposide (n=1), au Docetaxel (n=1) et au Pemetrexed (n=1). La moyenne du nombre des cures reçues est à 4 cures.



Graphique 24: répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie néo-adjuvante utilisé



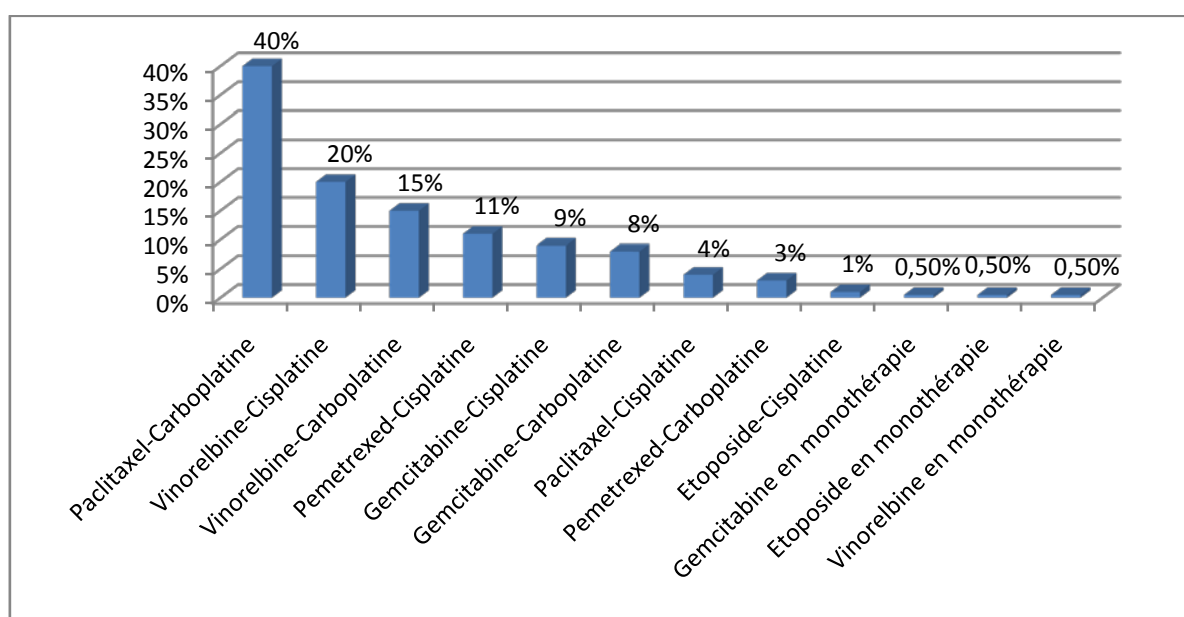
Graphique 25 : répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie adjuvante utilisé.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

b. Chimiothérapie palliative :

❖ En première ligne :

Une chimiothérapie exclusive en situation palliative était administrée chez 212 patients (soit 88% des cas). La moyenne du nombre des cures reçus était de 4 cures. Les protocoles de chimiothérapie proposés en 1^{ère} ligne étaient majoritairement un doublet de platine : Carboplatine chez 141 patients et le Cisplatine chez 97 patients, associés dans la majorité des cas au Paclitaxel (n=93), Vinorelbine (n=75), Gemcitabine (n=37), Pemetrexed (n=31) ou Etoposide (n=2). Une mono-chimiothérapie est proposée chez 3 patients en raison d'un âge extrême ou état général altéré (PS sup ou égale à 2). Un traitement par Biphosphonates était indiqué chez 12 patients pour présence de métastases osseuses.



Graphique 26: répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie palliative utilisé.

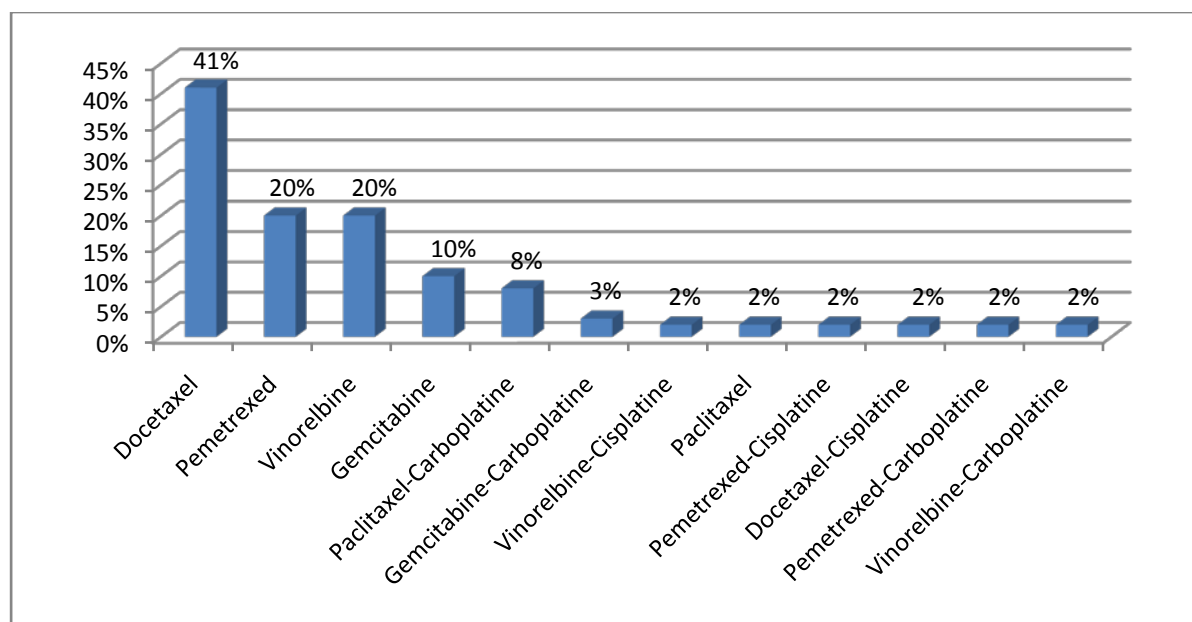
Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

❖ La maintenance :

Une maintenance de continuation était proposée chez 11 patients par la molécule de 1^{ère} ligne permettant la stabilité ou la réponse partielle (sans sel de platine). Une Switch maintenance était indiquée chez 3 patients avec adénocarcinomes métastatiques avec Pemetrexed après une 1^{ère} ligne Paclitaxel-Carboplatine.

❖ En deuxième ligne :

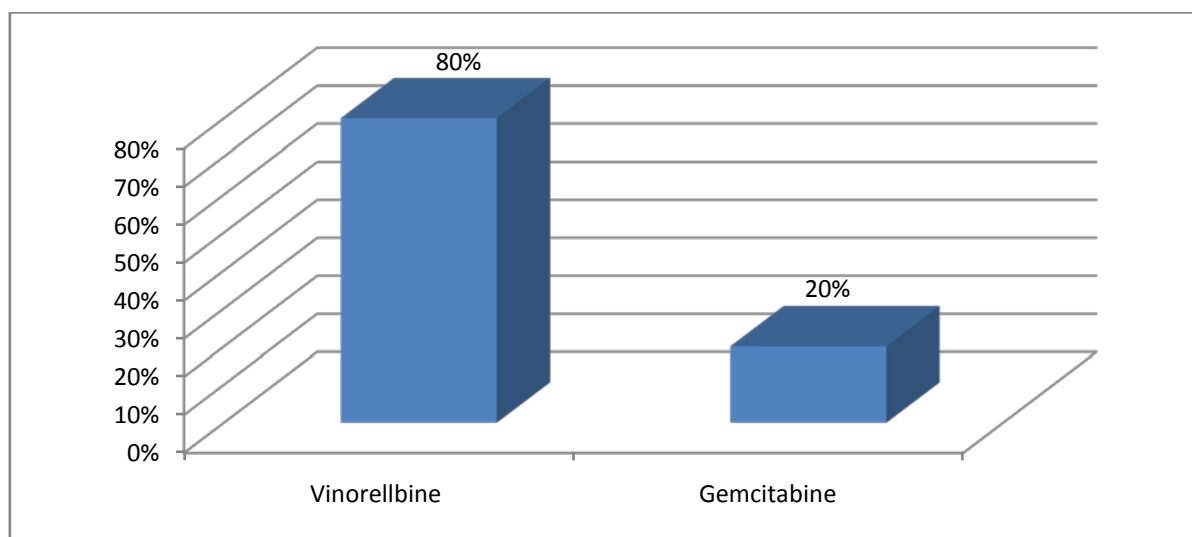
Une chimiothérapie de deuxième ligne était indiquée chez 61 patients (soit 29% des cas), les protocoles ont consisté majoritairement en une mono-chimiothérapie, chez les patients progressant après un doublet de platine : Docetaxel (n= 25), Pemetrexed (n=12), Vinorelbine (n=12), Gemcitabine (n=6) et Paclitaxel (n=1). Le choix prenait en compte la molécule reçue en 1^{ère} ligne, les toxicités cumulatives du patient et la disponibilité des médicaments au centre. 12 patients, chez qui leur état général ne permettait pas une bi-chimiothérapie en 1^{ère} ligne, ont pu bénéficier d'un doublet platine en 2^{ème} ligne après amélioration de leur état clinique.



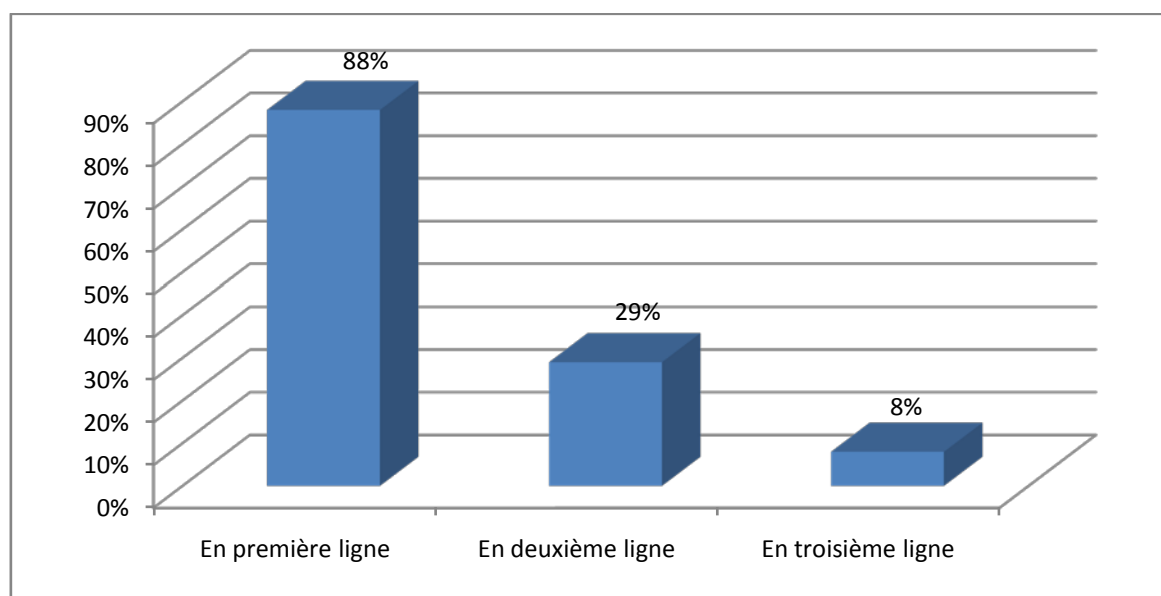
Graphique 27 : répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie de deuxième ligne utilisé.

❖ **En troisième ligne :**

Une chimiothérapie de troisième ligne était indiquée chez 5 patients (soit 8% des cas). Les protocoles utilisés étaient : la Vinorelbine chez 4 patients (soit 80% des cas) et le Gemcitabine chez un patient (soit 20% des cas). La moyenne du nombre des cures était de 4 cures.



Graphique 28 : répartition des patients selon le protocole de la chimiothérapie de troisième ligne utilisé.



Graphique 29 : l'évolution du nombre des patients en chaque ligne.

1.4 Thérapie ciblée :

10 patients (soit 67% des cas) ont bénéficiés d'une thérapie ciblée à base de l'Erlotinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation EGFR, 5 patients en première ligne et 5 patients en deuxième ligne.

Une association de l'anti-angiogénique « Bevacizumab » à la chimiothérapie était proposée chez 3 patients après élimination des contre-indications.

2. Cancer à petites cellules:

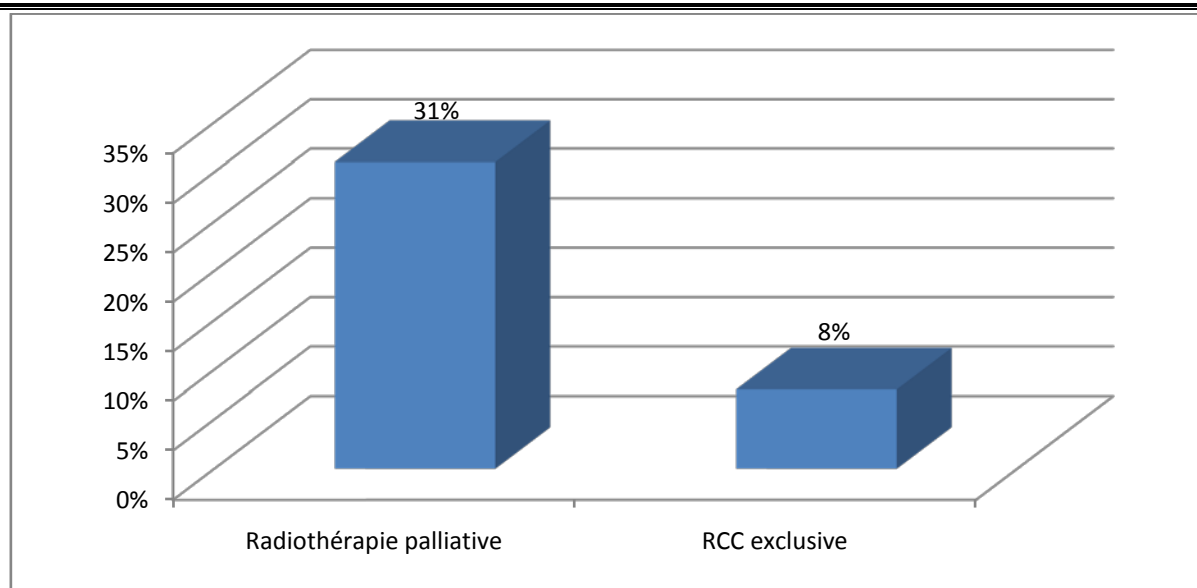
2.1 La radiothérapie :

a. Radio-chimiothérapie exclusive :

La radio-chimiothérapie exclusive était indiquée chez 4 patients (soit 8% des cas), suivant les mêmes schémas sus-décrits : 60Gy en 30 fractions sur 6 semaines (n=3 patients) et 40Gy en 20 fractions sur 4 semaines (n=1 patient). Le protocole : Etoposide-Cisplatine était utilisé en concomitant chez les 4 patients.

b. Radiothérapie palliative :

La radiothérapie cérébrale prophylactique était indiquée chez 9 patients (soit 20% des cas), à la dose de 30 Grays chez 7 patients et 20 grays chez 2 patients. Une radiothérapie à visée décompressive pour un syndrome cave supérieur ,était indiquée chez 4 patients (soit 9% des cas) à la dose de 30 Grays chez 2 patients, 20 Grays chez un patient et 10 Grays chez un autre et une radiothérapie cérébrale pour des métastases cérébrales était indiquée chez un patient (soit 2% des cas) à la dose de 30 Grays.

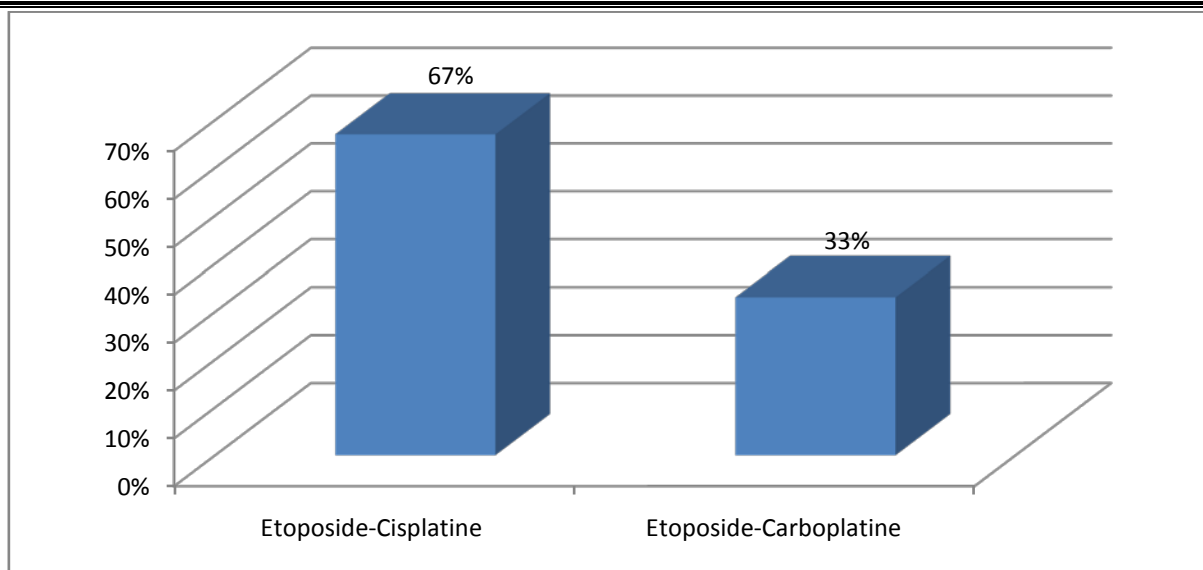


Graphique 30 : répartition des patients selon le type de la radiothérapie utilisé.

2.2 chimiothérapie :

Sur les 45 patients porteurs de CPC, seulement 24 patients (soit 53% des cas) ont reçu une chimiothérapie (les autres soit décédés ou perdus de vue), dont 4 patients pour maladie localisée et 20 patients en situation palliative. La moyenne du nombre des cures était de 4 cures.

Le protocole de chimiothérapie a consisté dans tous les cas au doublet sel de platine-Etoposide : chez 16 patients avec Cisplatine (67%), et chez 8 patients avec Carboplatine (33%).



Graphique 31 : répartition des CPC selon le protocole de chimiothérapie utilisé.

❖ **En deuxième ligne :**

Une chimiothérapie de deuxième ligne était indiquée chez un patient porteur de CPC par le doublet Etoposide–Cisplatine après progression sous Etoposide– Carboplatine en 1^{ère} ligne.

3. Autres types histologiques :

Sur les 10 patients porteurs d'autres types histologiques, seulement 3 patients (soit 30% des cas) ont reçu une chimiothérapie (les autres soit décédés ou perdus de vue) :

- Tumeur carcinoïde atypique : par une RCC néo-adjuvante à base de Cisplatine–Etoposide en 1^{ère} ligne.
- Cylindrome : par le Docetaxel en néo-adjuvant.
- Synoviosarcome pulmonaire : en palliatif par la Doxorubicine en 1^{ère} ligne.

4. Traitement non spécifique :

Un traitement symptomatique était reçu par tous les patients, alors que l'oxygénothérapie était utilisée en fin de vie chez 94 patients (soit 17%).

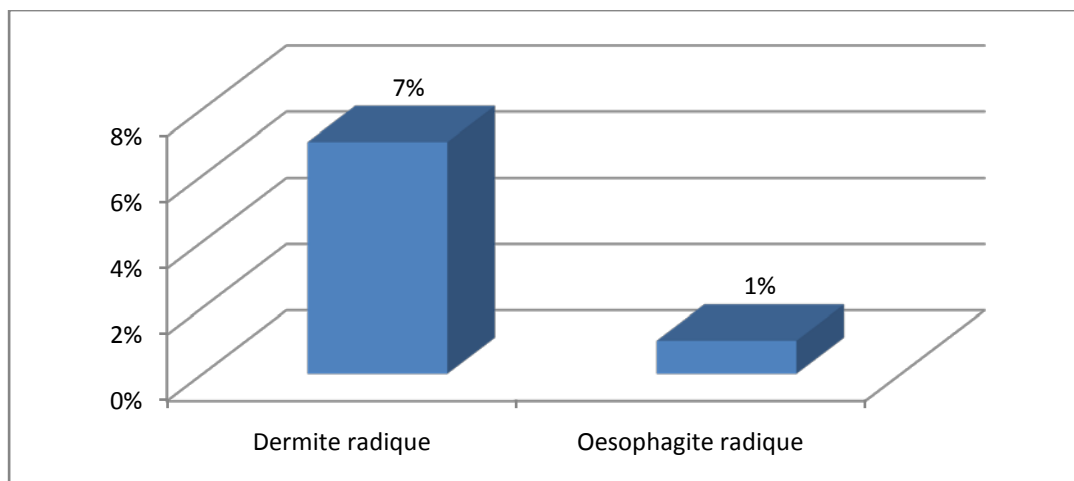
5. Les complications des traitements :

5.1. Les complications de la chirurgie :

Les données concernant les complications de la chirurgie manquent dans notre série du à la consultation tardive après traitement chirurgical.

5.2. Les complications de la radiothérapie :

La dermite radique était la complication la plus observée chez 11 patients (soit 7 % des cas), suivie de l'œsophagite radique chez 2 patients (soit 1 % des cas). (Graphique 32)



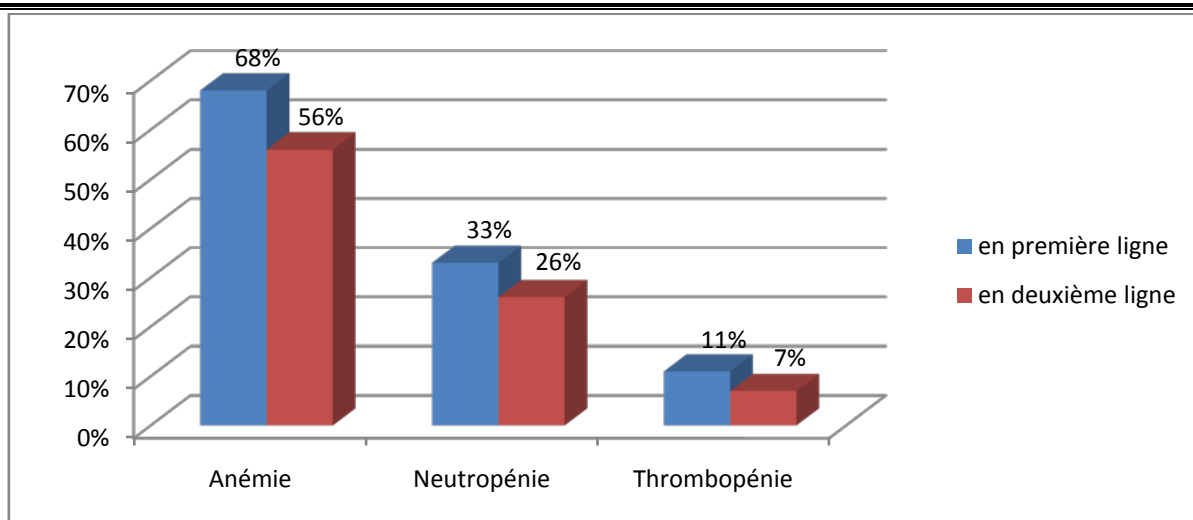
Graphique 32: répartition des patients selon les complications de la radiothérapie.

5.3. Les complications de la chimiothérapie :

a. les complications hématologiques :

Les complications hématologiques étaient retrouvées chez 230 patients (soit 72% des cas). L'anémie était le trouble hématologique le plus observé chez 216 patients (soit 68% des cas) contre 56% lors de la chimiothérapie de deuxième ligne, suivie de la neutropénie chez 105 patients (soit 33% des cas) contre 26% en deuxième ligne et la thrombopénie chez 36 patients (soit 11% des cas), alors qu'en deuxième ligne était de 7%.

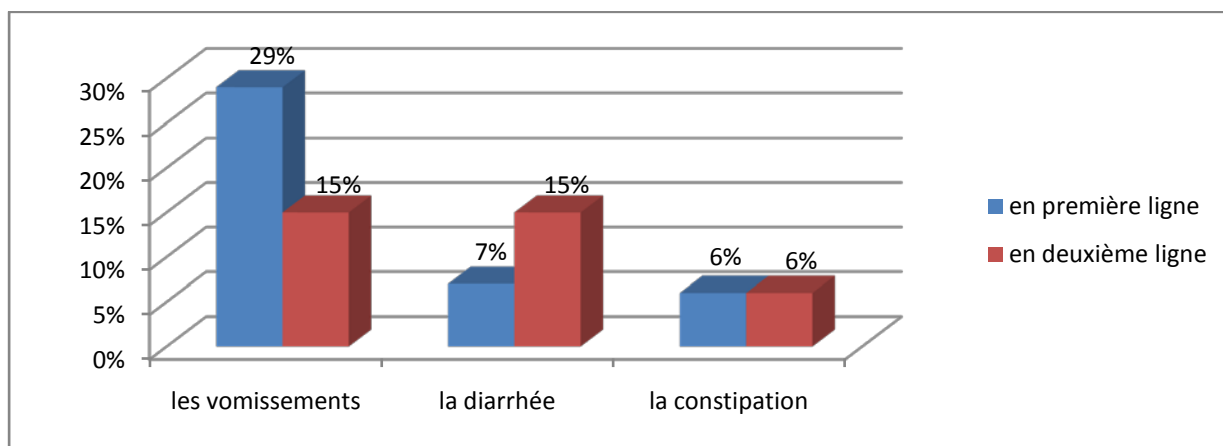
Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.



Graphique 33 : répartition des patients selon les complications hématologiques.

b. Les complications digestives :

Les complications digestives étaient notées chez 110 patients (soit 34% des cas). Les vomissements étaient la complication la plus observée chez 93 patients (soit 29% des cas) contre 15% lors de la chimiothérapie de deuxième ligne, suivie de la diarrhée chez 21 patients (soit 7% des cas) contre 15% en deuxième ligne et la constipation chez 18 patients (soit 6% des cas) contre 15% en deuxième ligne et la constipation chez 18 patients (soit 6% des cas), elle était également de 6% en deuxième ligne.



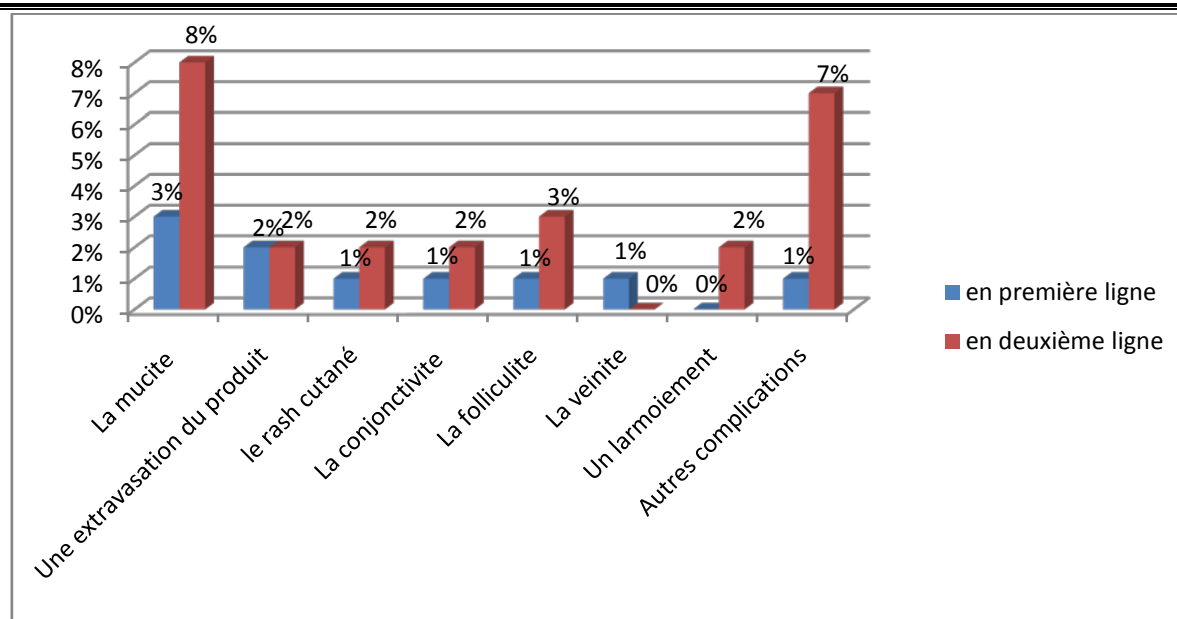
Graphique 34 : répartition des patients selon les complications digestives.

c. les complications cutané-muqueuses :

Les complications cutané-muqueuses étaient objectivées chez 15 patients (soit 5% des cas).

- La mucite était notée chez 8 patients (soit 3% des cas) contre 8% lors de la chimiothérapie de deuxième ligne.
- Une extravasation du produit était notée chez 6 patients (soit 2% des cas), en deuxième ligne, elle également de 2%.
- Le rash cutané, la conjonctivite et la folliculite étaient trouvées dans 1% des cas chacune, contre respectivement: 2%, 2% et 3% en deuxième ligne.
- Une veinite était notée chez 3 patients (soit 1% des cas), alors qu'elle n'était pas notée en deuxième ligne.
- Un larmolement dans 2% des cas en deuxième ligne lié au Docetaxel.
- D'autres complications objectivées chez 4 patients (soit 1% des cas) : des lésions bulleuses, une lésion au site d'injection de la Navelbine, une réaction allergique à la Carboplatine et des lésions ecchymotiques du membre supérieur, contre 7% en deuxième ligne : 3 réactions allergiques avec 2 chocs anaphylactiques et un syndrome main-pied.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.



Graphique 35 : répartition des patients selon les complications cutané-muqueuses.

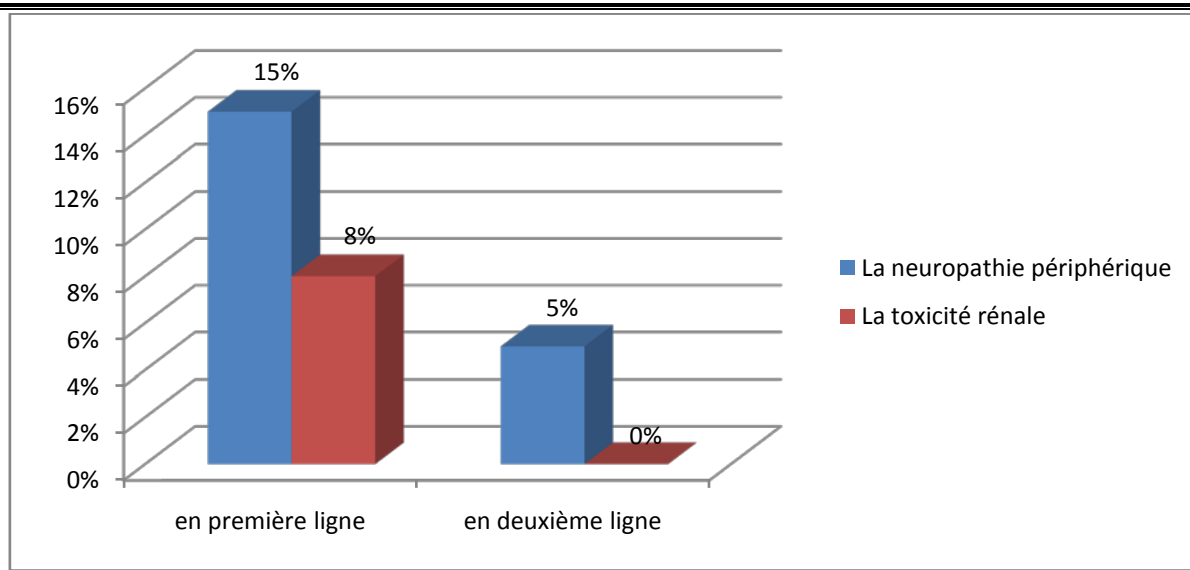
d. les complications neurologiques :

Les complications neurologiques étaient retrouvées chez 47 patients (soit 15% des cas). Elles étaient toutes des neuropathies périphériques, contre 5% en deuxième ligne.

e. les complications rénales :

Une toxicité rénale était notée chez 26 patients (soit 8% des cas), contre aucun cas en deuxième ligne.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.



Graphique 36 : répartition des patients selon les complications rénales et neurologiques.

f. Autres complications :

D'autres complications étaient notées chez 81 patients (soit 25% des cas). Elles étaient réparties comme suit :

- Asthénie chez 67 patients.
- Manque d'appétit chez 9 patients.
- Une hypoacousie et des épigastralgies chez 2 patients chacune.
- Un prurit chez un patient.

Contre 11% des cas en deuxième ligne : une asthénie chez 6 patients et une anorexie chez un patient.

VIII. Suivi et les résultats thérapeutiques :

1. Rythme et but du suivi :

Le suivi était trimestriel pendant les 2 premières années puis semestriel. Le but de suivi post-thérapeutique est de guetter la récurrence, prévenir et traiter les complications liées aux différents traitements.

2. Moyens de suivi :

Les consultations comportaient un examen clinique tous les 3 mois. Le scanner thoracique était demandé tous les 3 à 6 mois.

Les autres examens (scanner cérébral, scintigraphie osseuse...) étaient demandés en fonction du bilan initial (métastatique ou non), ou en cas d'apparition de nouveaux symptômes.

3. Résultats thérapeutiques:

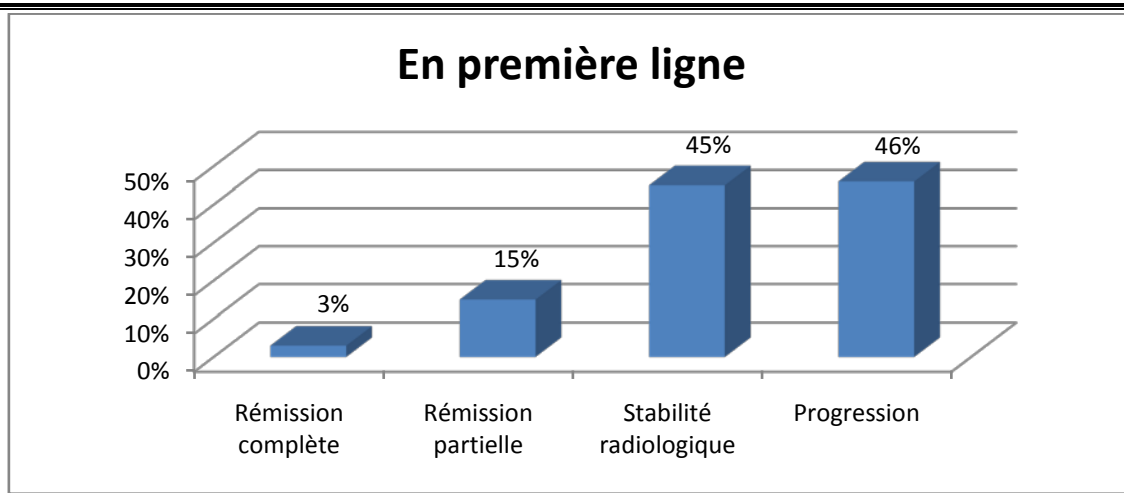
❖ En situation de maladie localisée :

Une rechute locorégionale était objectivée chez 3 patients (1%) durant un délai moyen de 8 mois et une rechute métastatique était notée chez 28 patients (10%) pendant un délai moyen de 5 mois.

❖ En situation métastatique :

-En première ligne :

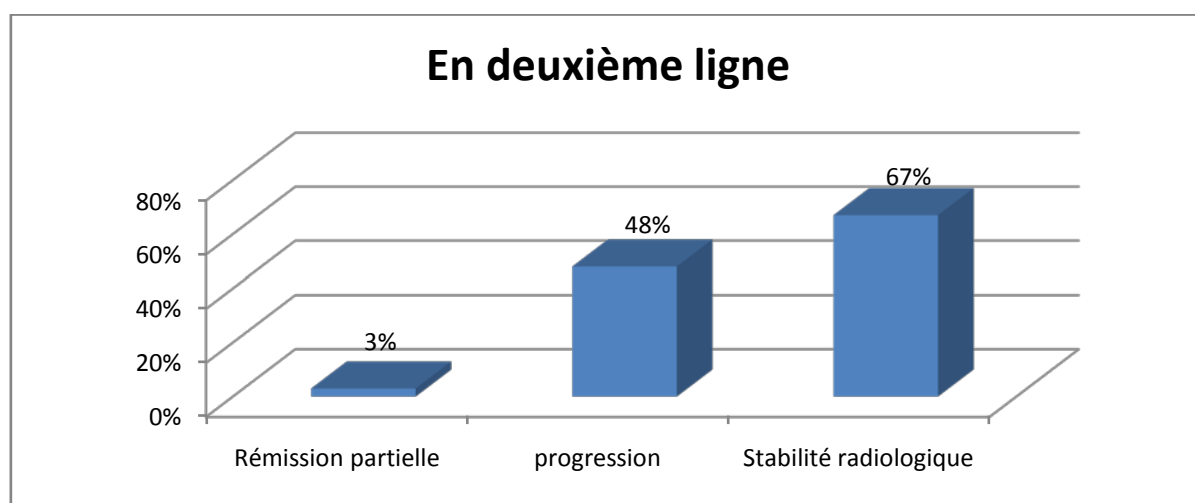
Parmi les patients ayant une maladie évaluable (n=285), on avait noté une rémission complète chez 8 patients (soit 3% des cas), une rémission partielle chez 42 patients (soit 15% des cas), une stabilité radiologique était maintenue chez 127 patients (soit 45% des cas), une progression était notée chez 130 patients (soit 46% des cas).



Graphique 37: répartition des patients selon les résultats thérapeutiques en première ligne.

-En deuxième ligne :

Parmi les patients ayant une maladie évaluable (n=33), une rémission partielle chez un patient (soit 3% des cas), une progression était notée chez 16 patients (soit 48% des cas) et une stabilité radiologique était maintenue chez 22 patients (soit 67% des cas). (Graphique 36)

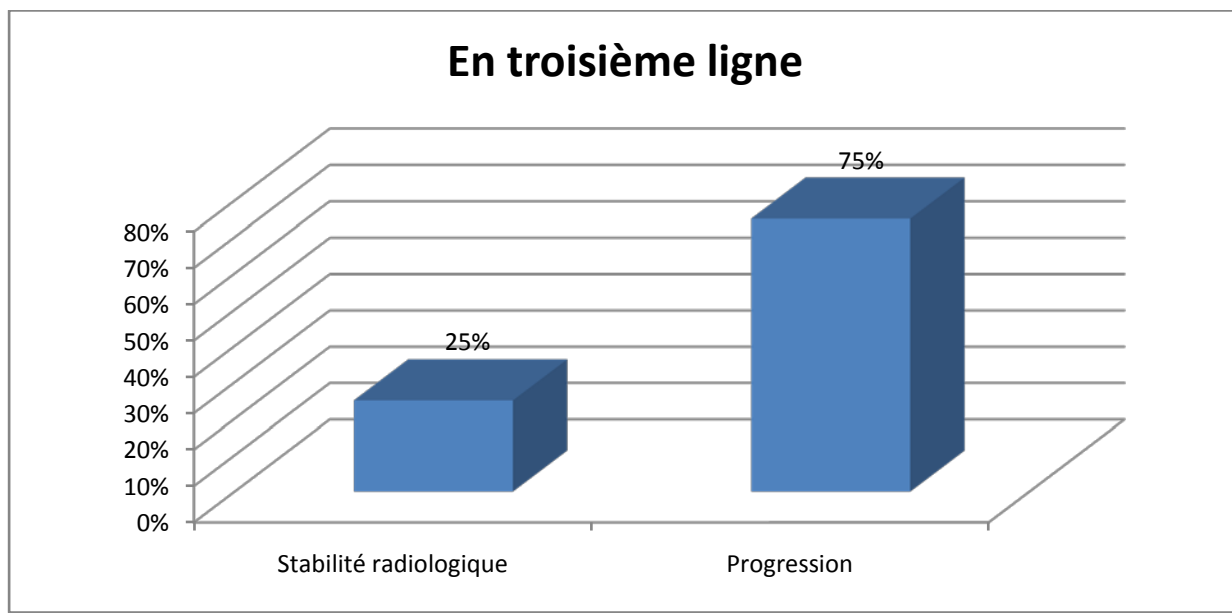


Graphique 38 : répartition des patients selon les résultats thérapeutiques en deuxième ligne.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

-En troisième ligne :

Parmi les patients ayant bénéficiés d'une évaluation (n=4), on avait noté une stabilité chez un patient (soit 25% des cas) et une progression chez 3 patients (soit 75% des cas).

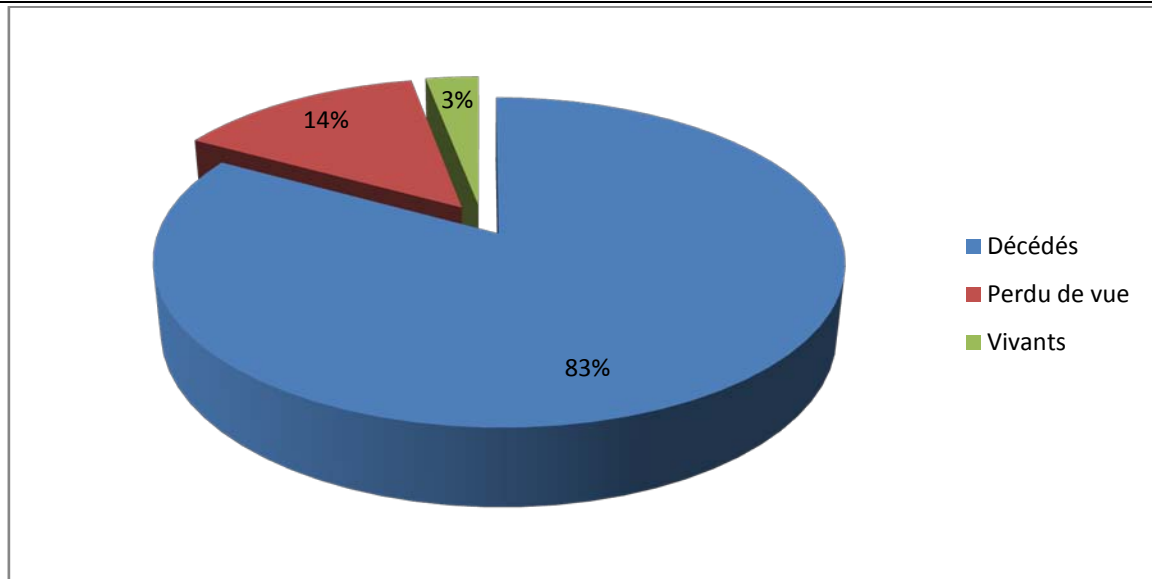


Graphique 39: répartition des patients selon les résultats thérapeutiques en troisième ligne.

4. L'évolution et la survie :

Dans notre série, la survie moyenne tous stades confondus était de 14 mois avec des extrêmes de 120 mois et un mois.

Parmi nos patients 468 étaient décédés au cours de leur suivi, soit un taux de mortalité de 83%, 18 patients (soit 3% des cas) sont encore vivants après une durée moyenne de suivi de 39 mois et 78 patients sont perdus de vue (soit 14% des cas).



Graphique 40 : répartition des patients selon l'évolution.



Discussion



I. Données épidémiologiques :

1. Epidémiologie descriptive :

1.1. Incidence et mortalité du cancer bronchique primitif :

a. à l'échelle mondiale :

La nouvelle version de la base de données en ligne du centre international de recherche sur le cancer Globocan 2020 indique que le CBP est le cancer le plus fréquent dans le monde, avec 2,2 millions de nouveaux cas , soit 11,4% de nombre total des cas en terme d'incidence ,et la première cause de décès par cancer ,avec 1,8 million de décès, représentant près de 1/5 décès ,soit 18% du total des décès par cancer. [1]

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

En France, le CBP est le 4ème cancer le plus fréquent, avec une incidence qui était estimée à 46363 nouveaux cas en 2018, tous sexes confondus (31231 hommes et 15132 femmes), avec 33117 décès (22761 hommes et 10356 femmes). [3]

En Tunisie le cancer du poumon occupe, largement, la première place parmi les tumeurs malignes de l'homme et la 12ème place chez la femme, avec une incidence standardisée de 32,5 cas sur 100 000 habitants. [4]

En Algérie, le cancer du poumon représente 16% des cancers de l'homme et 1,98% des cancers de la femme. [5]

b. à l'échelle nationale :

La base des données Globocan 2020 avait rapporté 7353 nouveaux cas de

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

CBP au Maroc soit 12,4% tous sexes confondus, et c'est le 2^{ème} cancer en termes d'incidence tous sexes confondus après le cancer du sein. [1]

Selon les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) des années 2008_2012 (édition 2016), la proportion du cancer pulmonaire parmi les cas enregistrés durant la période 2008 – 2012 était de 11,4% des cas en considérant les deux sexes. Chez les hommes le cancer du poumon représentait 22,8% des cas. Les hommes touchés représentaient 89,6% contre 10,4% de femmes. [6]

Durant notre étude, qui s'étale sur 5 ans, les 564 cas colligés correspondent à une moyenne annuelle de 112,8 cas soit 5,7% en fonction de nombre des cas/ an (16,73% chez les hommes et 1,01% chez les femmes).

1.2. Répartition selon le sexe:

Tableau IV : la répartition des cas selon le sexe dans les différentes séries

Série	Année	Région	Homme(%)	Femme(%)
L.Amro- Chayne Rachid [7]	2018	Marrakech	87,9 %	12,1 %
Registre des cancers de Casablanca [6]	2012	Casablanca	89 ,6 %	10,4 %
Registre des cancers de Rabat [8]	2005	Rabat	87,4 %	12,6 %
H. Afif [9]	2018	Casablanca	90 %	10 %
K.Y.Belmokhtar et al [10]	2019	Oujda	91 %	9 %
Ben Amer [11]	2012	Tunisie	91 %	9 %
Moussoki [12]	2014	France	75 %	25 %
Inca [3]	2018	France	67,4 %	32,6 %
Notre série	2020	Marrakech	87 %	13 %

Le CBP est le cancer le plus fréquent et la principale cause du décès chez l'homme, son taux d'incidence restent généralement faible en Afrique, bien qu'il varie d'intermédiaire à élevé dans plusieurs pays des régions du nord et du sud notamment au Maroc (31,9 pour 100000) et en Afrique du sud (28,2 pour 100000). [1]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

L'incidence des CBP chez la femme ne cesse d'augmenter probablement due à l'augmentation du tabagisme féminin. [13]

L'arrivée massive des femmes « sur le marché des cancers bronchiques » est certainement le fait épidémiologique le plus marquant de ces dernières années. En plus d'un risque tabagique équivalent à celui de l'homme, d'autres particularités féminines sont mises en jeu, représentées par les variations hormonales, génétiques (une plus grande expression des récepteurs au gastrin releasing peptide) et moléculaires, l'exposition au radon, au tabagisme passif et d'une sensibilité accrue aux cancérigènes du tabac. [14]

Dans notre série, nous avons constaté une nette prédominance du sexe masculin avec 87 % des cas, ceci concorde avec les résultats obtenus par les autres séries (Tableau IV).

1.3 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. Il se situe actuellement à 70 ans aux États-Unis et deux tiers des patients ont au moins 65 ans au moment du diagnostic. [2]

En France selon Inca 2018, l'âge médian au diagnostic était 67 ans l'homme et 65 ans chez la femme. [3]

Dans notre série, l'âge moyen de survenue est de 60 ans, avec des extrêmes d'âges allant de 20 à 91 ans et une médiane de 60 ans.

Cette moyenne est proche de celles rapportées par les séries (Tableau V)

Tableau V : la répartition du CBP dans la littérature selon l'âge.

Etude	Année	Région	Age moyen
L.Amro-Chaynez Rachid [7]	2018	Marrakech	58,8 ans
H. Afif [9]	2018	Casablanca	61 ans
K. Y. Belmokhtar et al [10]	2019	Oujda	59,1 ± 11,9 ans
S. Agrebi [15]	2017	Tunisie	61,65 ans
F. Adila [16]	2017	Algérie	68 ans
Moussoki [12]	2014	France	66 ans
Notre série	2020	Marrakech	60 ans

2. Etude analytique:

2.1. Facteurs de risque :

a. Tabagisme actif :

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important dans le développement du cancer du poumon, avec jusqu'à 90 % des cancers du poumon attribués au tabac.

La compréhension de cette relation causale ne s'est développée que lentement et progressivement, notamment en raison de la période de latence de plusieurs décennies entre l'initiation du tabac et la survenue du cancer. [17]

Selon un article publié en 2016 par Bonaldi et al, le cancer du poumon représente la fraction la plus élevée des fractions des décès attribuables au tabagisme selon la localisation cancéreuse; avec environ 89 % des décès par cancer du poumon chez l'homme et 65 % pour les femmes. Le nombre de décès attribuables au tabac semble s'infléchir légèrement au cours du temps pour les hommes, en revanche, l'augmentation dramatique observée dans la population féminine est la conséquence du changement de comportement vis-à-vis du tabac qui s'est opéré chez les femmes à partir des années 1970. [18]

D'après le CIRC, le tabagisme multiplie par au moins 10 à 15 le risque du cancer du poumon par rapport à un non fumeur. Il diminue lorsqu'on arrête de fumer, mais reste élevé par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé. Le tabagisme est le premier facteur de

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

risque de cancer du poumon, responsable de 8 cancers sur 10 chez l'homme (83%) et de 7 cancers sur 10 chez les femmes (69%) (CIRC). [19]

Dans notre étude 440 patients sur 564 étaient fumeurs actifs de tabac (soit 78% des cas) et la consommation tabagique moyenne était de 36 paquets/année.

b. Tabagisme passif:

L'exposition passive à la fumée de tabac étant finalement retenue comme un facteur de risque de cancer du poumon chez le non-fumeur et cette exposition étant virtuellement universelle du fait de la très forte prévalence du tabagisme.

En 1986, deux rapports américains, l'un par l'administration du ministère de la santé sous l'autorité du Surgeon General et l'autre par la National Academy of Sciences, concluaient déjà que le tabagisme environnemental peut être cause de maladie, et notamment de cancer bronchique, chez le non-fumeur. La même année, le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) avait énoncé que les observations effectuées à cette date sur les non fumeurs étaient compatibles avec soit un risque augmenté du fait du tabagisme passif soit une absence de risque, mais que la connaissance de la composition des différents courants de la fumée, ajoutée aux relations quantitatives entre la dose et l'effet que l'on connaît pour les carcinogènes, permettait de conclure que le tabagisme passif exposait à un risque de cancer (chez le non-fumeur). [20]

Selon une étude française, l'excès de risque de CBP lié à l'exposition au tabagisme passif professionnel est compris entre 16 % et 39 %. L'incidence de ce cancer chez les non-fumeurs, non-exposés, est de 10/100 000 par an. Trois millions, sept cent mille français sont exposés au tabagisme passif sur leur lieu de travail. Parmi eux, 2 millions sont souvent exposés. En conséquence, la fourchette du nombre de nouveaux cas de CBP attribuables à l'exposition au tabagisme passif sur le lieu de travail pourrait être de 32 à 144 cas par an [21]. Actuellement le tabagisme est interdit dans les espaces publics.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Dans notre étude, 28 patients étaient exposés au tabagisme passif (5% des cas).

Tableau VI : la répartition des patients selon l'exposition tabagique et la consommation tabagique moyenne dans les différentes séries.

Série	Année	Région	Fumeurs	Consommation tabagique moyenne	Non Fumeurs
L.Amro – Chayne Rachid[7]	2018	Marrakech	83,2%	40 paquets /an	16,8%
K. Y. Belmokhtar et al [10]	2019	Oujda	96,55%	37,58 ± 20,85 paquets/an	3,45%
Moussoki [12]	2014	France	94%	40,3 paquets/an	6%
S. Agrebi [15]	2017	Tunisie	95,9%	49,45 Paquets/an	4,4%
H. Afif [9]	2018	Casablanca	91%	45 paquets/an	9 %
Notre série	2020	Marrakech	83%	36 paquets/an	17%

c. Exposition professionnelle :

Les facteurs professionnels représentent la seconde cause de cancer bronchique chez l'homme [22]. La fraction de CB attribuable (proportion de sujets malades attribuables à l'exposition ou cas évités en l'absence d'exposition) est de 14,5 % au Royaume-Uni et 12,5 % chez les hommes en France. [23]

De nombreuses expositions professionnelles ont été spécifiquement associées au risque de cancer bronchique. L'amiante, la silice, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'arsenic et le nickel sont les plus fréquemment impliqués. [22]

Dans une étude récente chez 61 patients ayant un carcinome bronchique, avec une exposition professionnelle, hospitalisés au service de pneumologie CHU Ibn-Rochd de Casablanca du janvier 2018 au juin 2019, l'amiante et la silice sont les expositions les plus retrouvées. Les professions les plus rencontrées sont : agriculteur dans 39 % des cas, maçon

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

dans 19,5 % des cas, mineur dans 12 % des cas, marin dans 7 % et celui de puisatier, plâtrier et peintre de bâtiment dans 2 cas chacun . [24]

Dans notre étude 86 patients (15% des cas) avaient une exposition professionnelle, alors qu'un taux élevé a été rapporté dans la série de L.Amro- Chaynez Rachid [7] de l'ordre de 40%.

d. Exposition environnementale:

L'exposition environnementale peut être aussi responsable d'une petite proportion des cancers bronchiques (1% à 2%), en particulier par la combustion des hydrocarbures aromatiques polycycliques. [25]

Du même la pollution domestique est un facteur de risque reconnu de CB chez des femmes asiatiques non-fumeuses. Une méta-analyse rapporte, après exposition au charbon domestique, un odds ratio (OR) de 1,83 (IC95 % 1,40-2,40) pour les femmes. Pour l'exposition à la vapeur d'huile de cuisson, l'OR était de 2,12 (IC95 % 1,47-3,17) pour les femmes non fumeuses.

L'exposition environnementale au radon et à ses produits de désintégration peut être aussi un facteur de risque de cancer bronchique : une analyse groupée (13 études cas-témoins) a montré un RR de CB de 1,16 (IC95 % 1,05-1,31) pour une augmentation de 100 Bq/m³ du radon de l'air intérieur avec une relation exposition-réponse d'allure linéaire. [23]

Dans notre étude, 1% de nos patients tous de sexe féminin étaient exposées aux fumées de bois.

e. Pathologies respiratoires associées :

Plusieurs affections respiratoires ont été associées à un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire.

L'incidence du CBP parmi les sujets atteints d'une fibrose interstitielle diffuse est multipliée par 8,25, plus spécifiquement la fibrose asbestosique. [22]

Des données épidémiologiques ont montré la sur-incidence de cancer bronchique chez les patients BPCO et apportent des arguments non seulement en faveur d'une simple addition de facteurs de risques mais aussi d'une intrication des deux pathologies. [26]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

L'inflammation bronchique est un facteur favorisant à la fois de la BPCO et des cancers bronchiques. Les liens entre BPCO et cancer bronchique sont mécaniques (accumulation de particules), génétiques, épigénétiques et inflammatoires. Il existe un lien entre certains processus inflammatoires chroniques comme la tuberculose, l'asbestose, la silicose, la fibrose pulmonaire idiopathique et le développement de cancer bronchique. [27]

Les relations entre cancer pulmonaire et tuberculose sont complexes. La tuberculose a longtemps été suspectée d'augmenter le risque de cancer pulmonaire tandis que le cancer et ses traitements sont des facteurs susceptibles de favoriser la réactivation d'une tuberculose. L'association de ces deux pathologies chez un même patient complique la prise en charge et le pronostic. [28]

En effet, la notion de tuberculose est aussi associée au cancer bronchique avec un RR de 1,5 après prise en compte des habitudes tabagiques, ce risque s'accroît avec l'ancienneté de la tuberculose. [22]

Une méta-analyse sur le CB et l'asthme chez des sujets non-fumeurs a rapporté un RR de 1,8 (IC95 % 1,3-2,3). [29]

Dans notre série, un antécédent personnel de tuberculose pulmonaire était noté chez 26% des cas, d'asthme chez 6% et de BPCO chez 2%.

f. Antécédent familiale de cancer bronchique :

Plus de 80% des fumeurs ne développeront pas de cancer bronchique au cours de leur existence, faisant poser la question d'une susceptibilité individuelle aux agents carcinogènes génétiquement transmise. En effet, un locus de susceptibilité a été mis en évidence en 2004 au niveau 6q23-25. [30]

Dans l'étude japonaise de Nitadori, une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque, surtout chez les femmes, les patients non-fumeurs et dans les carcinomes de type épidermoïde. [31]

Enfin, le risque de cancer bronchique est 2 à 3 fois plus élevé chez les parents au premier degré de sujets atteints de cancer bronchique. [32]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Dans notre étude, on avait noté chez 2% des cas un antécédent familial de cancer pulmonaire.

g. cannabisme et cancer bronchique :

Des études cellulaires et tissulaires, chez l'animal et chez l'homme, ainsi que des études épidémiologiques, ont mis en évidence que le cannabis 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. vu que la fumée de cannabis contient une concentration en hydrocarbures aromatiques polycycliques et en carcinogènes plus importante que celle du tabac. [33]

L'étude de Berthiller et al réalisée au Maroc, en Tunisie et en Algérie a mis en évidence une association positive entre consommation actuelle ou ancienne de cannabis et cancer du poumon, avec un OR ajusté de 2,4 (IC95 % : 1,5—3,7), comparativement aux sujets n'ayant jamais consommé de cannabis. [34]

Dans notre série la consommation du cannabis a été rapportée chez 15 % des patients.

h. alcoolisme et cancer bronchique :

Le lien de causalité entre alcool et cancer du poumon est difficile à mettre en évidence, car le statut tabagique interfère. Seules des études chez les non-fumeurs permettront de dire si le cancer du poumon est augmenté lors de consommation chronique d'alcool. [35]

En 2017, Fehringer et al ont inclus les patients de 22 études cas-témoins et de cohortes, soit un total de 2548 sujets atteints d'un cancer du poumon n'ayant jamais fumé et de 9362 sujets témoins d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie issus de l'*International Lung Cancer Consortium* (ILCCO) et du *Consortium SYNERGY*. Les résultats diffèrent de ceux de Bagnardi et al. Ils mettent en évidence une association négative et dose-dépendante entre la consommation d'alcool et la survenue d'un cancer du poumon, chez les non-fumeurs. [36]

Une étude Brésilienne publiée en 2015 concernant 203 506 patients, a montré une augmentation significative du risque pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

à la consommation de l'alcool, mais pour le cancer bronchique cette étude a conclu à l'absence d'une majoration statistiquement significative du risque de cancer bronchique. [37]

Dans notre série l'alcoolisme concernait 22 % des cas.

II. Etude anatomopathologique:

Les cancers du poumon sont classés en deux grandes catégories : les carcinomes dits « non-à petites cellules », qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire et les carcinomes dits « à petites cellules » qui regroupent plusieurs catégories de cancer présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultra structurales communes.

Le cancer du poumon (ou cancer bronchique) non à petites cellules est le nom générique d'un groupe de cancers du poumon. Ces cancers sont qualifiés de « non à petites cellules », car les cellules observées dans la tumeur ne semblent pas petites au microscope, par opposition à un autre type de cancer du poumon moins commun appelé cancer du poumon à petites cellules qui est caractérisé par la petite taille des cellules qui le composent.

Le cancer du poumon non à petites cellules peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes des poumons. On distingue le cancer épidermoïde (carcinome épidermoïde) et le cancer non épidermoïde principalement l'adénocarcinome.

Cette distinction a d'importantes implications thérapeutiques.

Le cancer du poumon non à petites cellules représente 80 à 85 % de tous les cas de cancers du poumon. [38]

1. Classification anatomopathologique OMS 2015 :

Le diagnostic anatomopathologique permettra, à l'aide de l'analyse morphologique, histochimique et des immunomarquages de classer la tumeur selon la classification 2015 de l'OMS (annexe 3). [39]

2. Sous types histologiques :

A- Adénocarcinome : [40]

L'adénocarcinome est une tumeur maligne épithéliale différenciée dans le sens glandulaire. Il peut naître de l'épithélium bronchique, bronchiolaire, alvéolaire ou des glandes bronchiques. Les critères de différenciation glandulaire sont appréciés sur l'architecture, la cytologie et la présence éventuelle d'une muco-sécrétion.

a. Macroscopie:

Sont le plus souvent périphériques, entraînant parfois une rétraction de la plèvre. Ils réalisent une masse plus ou moins volumineuse, parfois lobulée, bien limitée.

La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes. Une abondante production de mucus se traduit par un aspect visqueux et gluant de la tranche de section.

b. Histologie :[41,42]

Les principaux sous-types histologiques ; adénocarcinome in situ, à invasion minime (fig. 8), acineux, lipidique, papillaire, micro papillaire et solide avec production de mucus (fig. 9).

Ces formes sont rarement isolées et sont le plus souvent associées.

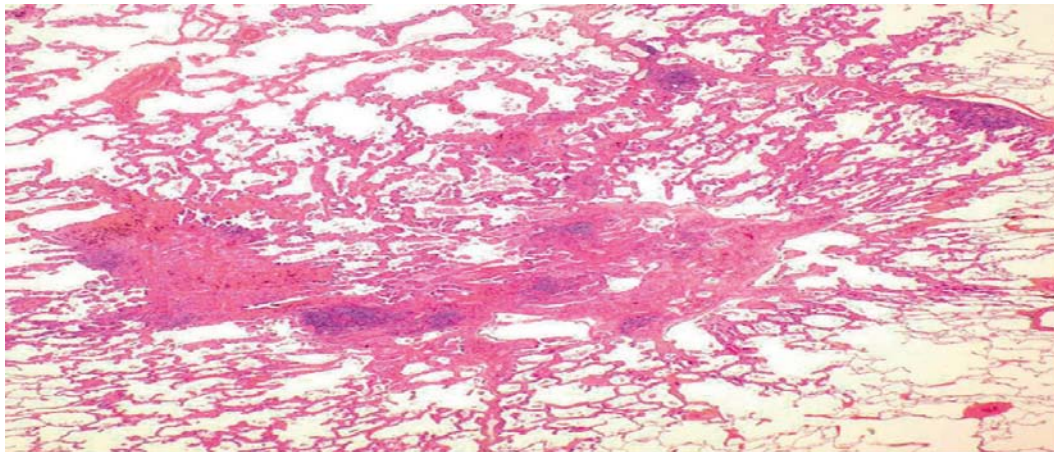


Figure 8. Adénocarcinome avec invasion minime (HES, × 40) [42].

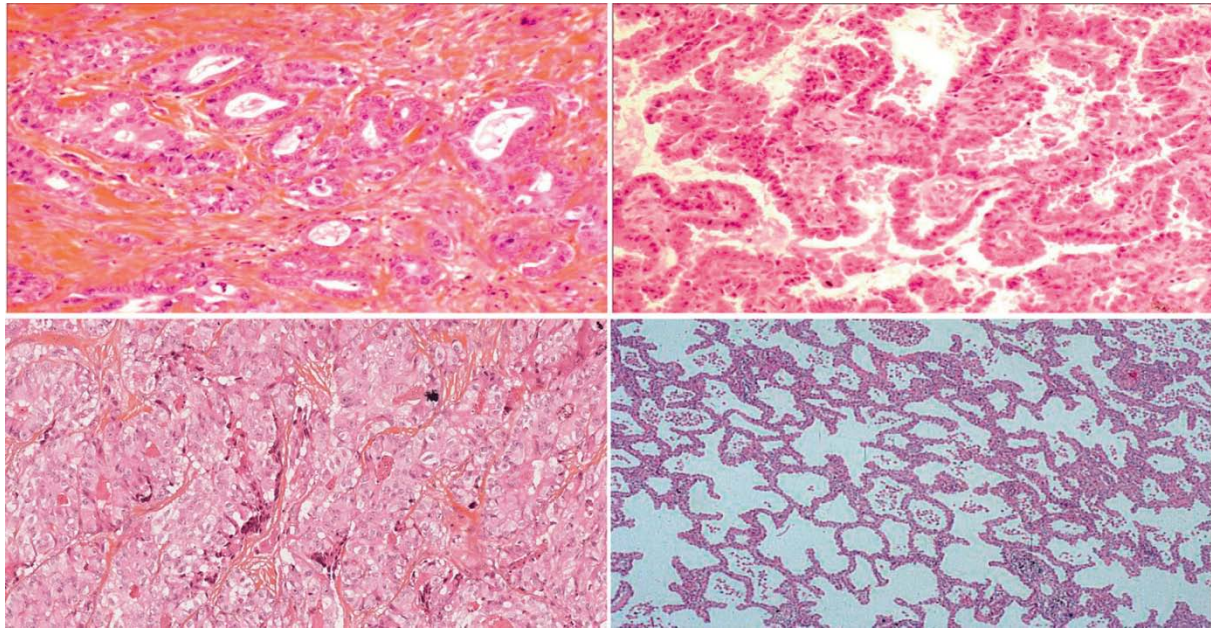


Figure 9. Différents sous-types architecturaux des adénocarcinomes pulmonaires (sauf micro papillaire) (HES, $\times 200$ A et B, $\times 900$ C et $\times 100$ D) [42].

A. Contingent acinaire

B. Contingent papillaire

C. Contingent solide

D. Contingent lipidique

c. Immunohistochimie :

L'expression de la protéine TTF1, qui est corrélée à une origine terminale respiratoire de certains sous-types d'adénocarcinomes, est très importante dans les adénocarcinomes d'architecture lépidique et les adénocarcinomes avec invasion minime d'architecture lépidique prédominante. Elle est observée avec une intensité modérée à forte dans 80 % des adénocarcinomes acinaires et papillaires, et est bien plus rare dans les adénocarcinomes micro papillaires, solides, colloïdes et invasifs mucineux, où l'on n'observe de forts niveaux d'expression que dans 20 à 30 % des cas. Ces derniers peuvent d'ailleurs exprimer également la cytokératine 20, ce qui est rare dans les autres types adénocarcinomes pulmonaires majoritairement cytokératine 7 uniquement.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Les caractéristiques immuno-histochimiques des adénocarcinomes dans notre série montraient un marquage des cellules tumorales de l'anticorps anti CK7 chez 218 patients (soit 81% des cas), une positivité de l'anticorps anti TTF1 chez 191 patients (soit 71% des cas) et un anticorps anti CK20 négatif chez 175 patients (soit 65% des cas).

À noter également que les adénocarcinomes pulmonaires peuvent exprimer la protéine P63 de façon focale ou parfois plus diffuse, surtout s'il s'agit d'un adénocarcinome ALK transloqué, intéressant 30 à 50 % de la population, mais souvent avec une intensité relativement faible. L'expression de la protéine P40 serait plus restreinte aux carcinomes malpighiens et donc plus discriminante dans le diagnostic différentiel carcinome malpighien-adénocarcinome [42].

Dans notre série, la recherche de la translocation ALK était réalisée chez 11 patients et elle était négative chez eux tous.

B- Carcinome épidermoïde :

Une tumeur maligne épithéliale présentant des signes de différenciation malpighienne à type de ponts d'union intercellulaire et/ou de synthèse de kératine (formation de globes cornés). [42]

a. Macroscopie :

Ce type tumoral se manifeste le plus souvent par un bourgeon endobronchique, proximal facilement accessible par fibroscopie. Il s'agit parfois d'une masse péri bronchique proximale par infiltration du tissu pulmonaire avoisinant les masses pulmonaires périphériques sont beaucoup plus rare.

C'est une tumeur grisâtre, plus ou moins bourgeonnante, ulcérée, infiltrante fréquemment nécrosée (il existe des formes excavées). [43]

b. Histologie :

Les carcinomes épidermoïdes sont classés en carcinomes épidermoïdes bien différenciés, moyennement et peu différenciés. Le caractère mature repose sur la présence de kératine. Ils sont généralement constitués de massifs ou lobules aux contours plus ou moins réguliers séparés par un stroma souvent inflammatoire d'abondance variable. [40]

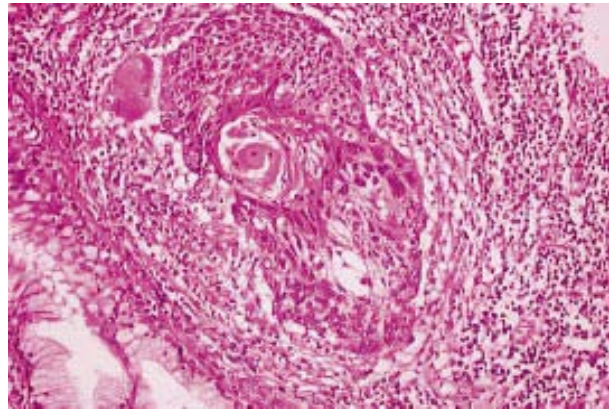


Figure 37: Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde différencié kératinisant. (hématoxyline-éosine $\times 25$) [41].

c. Immunohistochimie :

Les carcinomes malpighiens sont toujours négatifs vis-à-vis du TTF1, si l'on utilise le bon clone ; ils expriment très massivement la P63 et la P40, cette dernière étant plus spécifique ; l'anti-cytokératine 5-6 est moins intéressante car aussi assez volontiers positive bien que faiblement dans les adénocarcinomes. Il peut être utile en cas de doute entre un carcinome basaloïde et un carcinome neuroendocrine de réaliser des immunomarquages neuroendocrines qui s'avéreront négatifs. [42]

Dans notre série, les carcinomes épidermoïdes exprimaient la P63 chez 29 patients (soit 55% des cas), la P40 chez 12 patients (soit 23% des cas) et l'anti CK5/6 chez 7 patients (soit 13% des cas). La TTF1 était négatif chez 34 patients (soit 64% des cas).

C- Tumeurs neuroendocrines :

a. Carcinome à petites cellules : [40]

Le CPC est une tumeur maligne épithéliale neuroendocrine de haut grade de malignité. Il représente 20 à 25% de tous les cancers primitifs du poumon.

a.1. Macroscopie :

Ce sont des tumeurs le plus souvent proximales et environ 70 % des cas se présentent comme une masse péri hilare liée à l'envahissement ganglionnaire. L'extension ganglionnaire médiastinale est précoce.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

La tumeur infiltre l'arbre bronchique, le plus souvent sans bourgeon endoluminal. Elle est molle, friable, souvent nécrosée.

Ces caractères expliquent la difficulté de la prise biopsique et l'écrasement cellulaire fréquent. Exceptionnellement (5 % des cas), il s'agit d'un nodule isolé périphérique diagnostiqué le plus souvent après exérèse chirurgicale.

a.2. Histologie :

Le CPC est fait de cellules de petite taille, n'excédant pas en général la taille de trois petits lymphocytes.

La tumeur a, au faible grossissement, un aspect très basophile lié à la faible quantité de cytoplasme et à l'intrication des noyaux très proches les uns des autres.

Ces noyaux possèdent une chromatine fine, ponctuée, « poivre et sel ».

Le nucléole est souvent petit ou non visible. L'index mitotique est élevé, supérieur à dix mitoses/dix champs au fort grossissement, dépassant souvent 60 mitoses.

L'architecture de la tumeur est souvent caractéristique : infiltrat en nappe du chorion, sans stroma inflammatoire, associé fréquemment à une infiltration pagétoïde de l'épithélium de surface, formant parfois de petits nids intra épithéliaux de cellules tumorales.

Parfois, les cellules tumorales sont groupées en rubans ou en lobules contenant occasionnellement des rosettes, et limités en périphérie par une assise cellulaire palissadique.

La nécrose est souvent importante, donnant lieu à une incrustation basophile des parois vasculaires par l'acide désoxyribonucléique (ADN), connue sous le nom de stries d'Azzopardi.

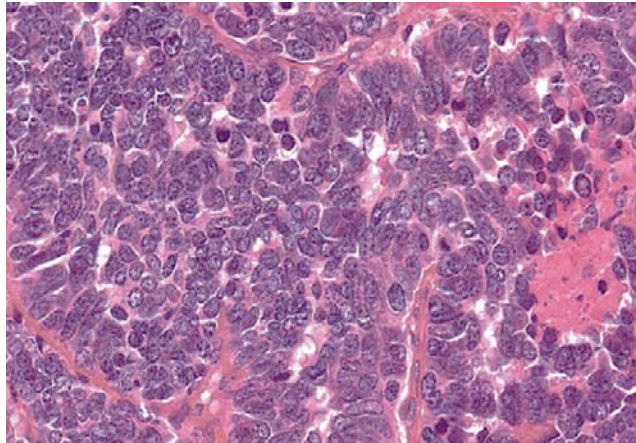


Figure 5. Carcinome à petites cellules (HES, × 400) [42].

a.3. Immunohistochimie :

Ces cellules de différenciation neuroendocrines expriment les marqueurs CD56, chromogranine A, synaptophysine. Elles sont très majoritairement TTF1 positives. Par contre, les carcinomes à petites cellules expriment rarement la P63, ce qui est un autre élément pour les distinguer des carcinomes basaloïdes avec lesquels ils peuvent être confondus sur des prélèvements biopsiques de très petite taille [41].

Les caractéristiques immuno-histochimiques des carcinomes à petites cellules dans notre série montraient un marquage des cellules tumorales de l'anticorps anti CD56 et l'anti-synaptophysine chez 19 patients chacun (soit 56% des cas), l'anti-chromogranine et l'anticorps anti TTF1 chez 18 patients chacun (soit 53% des cas).

b. Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules : [40]

C'est un carcinome de haut grade de malignité, de morphologie neuroendocrine. La plupart correspondent à la terminologie de carcinome neuroendocrine peu différencié de Gould. C'est une tumeur du fumeur de la soixantaine.

b.1. Macroscopie :

De topographie centrale ou périphérique, il réalise une masse bien limitée, non encapsulée, de coloration blanchâtre ou jaunâtre, contenant des foyers de nécrose et d'hémorragie. Les métastases ganglionnaires sont fréquentes.

b.2. Histologie et cytologie:

Il possède les caractères architecturaux des tumeurs neuroendocrines : architecture organoïde avec palissades, rosettes ou travées.

Les caractères cytologiques les rapprochent des carcinomes non à petites cellules. Les cellules sont de grande taille (supérieure à trois lymphocytes), leur cytoplasme est abondant, le rapport nucléo-cytoplasmique est faible, la chromatine est soit vésiculeuse soit granuleuse, un nucléole est le plus souvent bien visible. L'index mitotique est élevé, supérieur à dix mitoses pour dix champs au fort grossissement. La nécrose est fréquente.

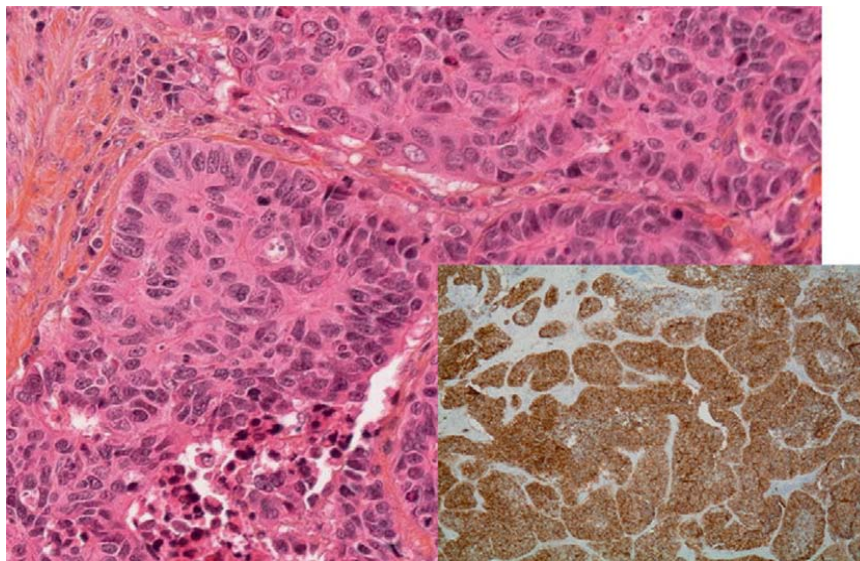


Figure 6. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (HES, $\times 200$) ; expression immuno-histochemique du CD56 (bas à gauche, Immuno-histochemie anti-CD56, $\times 200$) [42].

b.3. Immunohistochimie :

Au moins un des trois marqueurs NE spécifiques que sont la chromogranine, la synaptophysine et le CD56 doit être exprimé, et par au moins 50 % de la population cellulaire.

Environ 50 % des carcinomes NE à grandes cellules expriment TTF-1 et l'expression des cytokératines 1, 5, 10, 14, reconnues par l'anticorps 3betaE12 est constamment absente [42].

D- Carcinome à grandes cellules : [40]

C'est une tumeur maligne épithéliale faite de cellules au cytoplasme abondant, au noyau volumineux, et dépourvue de toute composante épidermoïde ou glandulaire.

a. Macroscopie :

Le carcinome à grandes cellules est typiquement une masse volumineuse, nécrotique, centrale ou périphérique, pouvant envahir la plèvre ou les structures adjacentes.

b. Histologie :

L'aspect histologique est varié, rappelant parfois des carcinomes épidermoïdes, glandulaires ou neuroendocrines, mais sans en posséder les critères morphologiques formels.

Les cellules sont généralement de grande taille, possèdent des noyaux volumineux, vésiculeux, pourvus d'un nucléole proéminent.

Les limites cytoplasmiques sont souvent nettes. Ces cellules sont groupées en travées ou lobules séparés par un stroma d'aspect varié, fibreux, inflammatoire ou absent.

La nécrose est étendue. De rares vacuoles de mucus peuvent être mises en évidence.

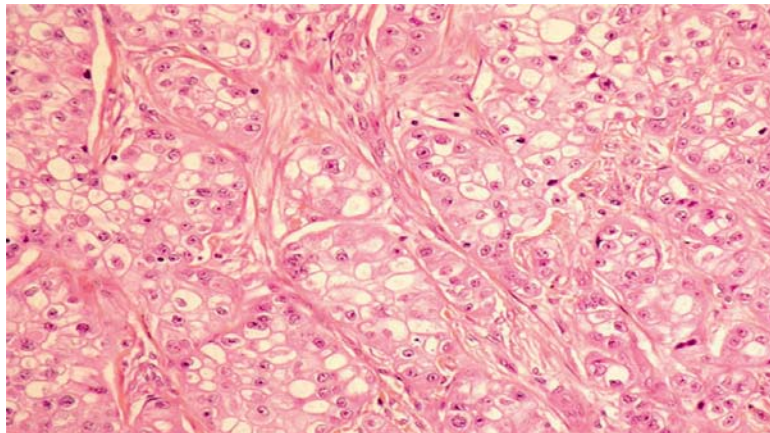


Figure 12. Carcinome à grandes cellules (HES, × 400) [42].

c. Immunohistochimie :

Son analyse immuno-phénotypique ne révèle aucune positivité vis-à-vis du TTF1 ou de la protéine P40. Si l'immunomarquage TTF1 ou P40 est positif, on propose le diagnostic de « carcinome non à petites cellules dont le phénotype oriente vers une différenciation glandulaire ou une différenciation malpighienne » [42].

E- Autres types histologiques : [40]

Un certain nombre de carcinomes peu différenciés et non à petites cellules possèdent des caractères histologiques suffisants pour leur attribuer une dénomination particulière.

a. Carcinome adénoquameux :

Les contingents épidermoïde et glandulaire représentent chacun au moins 10% de la tumeur. Les formes suivantes sont très rares.

***b. Carcinomes sarcomatoïdes :* [42]**

C'est des tumeurs rares (1 % des tumeurs malignes pulmonaires).

Les carcinomes sarcomatoïdes incluent les carcinomes à cellules fusiformes, les carcinomes à cellules géantes, les carcinomes pléiomorphes, le carcinosarcome et le blastome pulmonaire.

La répartition histologique dans notre étude est comparable aux données de la littérature avec 86 % des CNPC et 8 % des CPC.

Au sein des CNPC : L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent dans notre série, il représente 57% des cas, suivi par le carcinome épidermoïde chez 24% des cas.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par H. Harraz [24], K. Y.Belmokhtar et al [10], L. Amro-Chaynez Rachid [7], registre des cancers de Rabat [8] et Moussoki [12] (Tableau VI).

Tableau VI: la répartition histologique des cancers dans les différentes séries

Séries	Année	Les types histologiques			
		ADK	CE	CPC	Autres
H. Harraz [24]	2020	54%	21%	24%	–
K. Y. Belmokhtar et al [10]	2019	46,48%	26,69%	12,47%	5,28%
L. Amro-Chayne Rachid [7]	2018	21,4 %	20,2%	13%	11,6%
RCR [8]	2005	40,2%	35 ,6%	9,2%	15%
Moussoki [12]	2014	40,25%	27,17%	19,12%	–
Notre série	2020	57%	24%	8%	11%

3. biologie moléculaire :

Au cours des dernières années, la prise en charge des patients atteints de carcinomes pulmonaires localement avancés ou métastatiques a évolué en prenant en compte non seulement la classification histologique mais aussi moléculaire des lésions.

Le premier sous-groupe moléculaire est ainsi défini par l'existence d'une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR) et une réponse majeure aux inhibiteurs du site tyrosine kinase qui ciblent l'EGFR. Depuis, d'autres altérations génétiques, potentiellement cibles directes ou indirectes de médicaments, ont été identifiées (KRAS, HER2, BRAF, PIK3CA, ALK, ROS, RET. . .) et le typage moléculaire des tumeurs pulmonaires est devenu une routine en pratique de soin.

D'autres mutations de gènes intervenant en aval de la voie de signalisation EGFR sont également impliquées dans la cancérogénèse du poumon. [44]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

A. EGFR : Le récepteur du facteur épidermique de croissance :

C'est un récepteur membranaire à tyrosine kinase impliqué dans la croissance tumorale. L'EGFR, également appelé HER1, est une protéine transmembranaire codée par un gène situé sur le chromosome 7. C'est un élément clé de la voie de signalisation impliquée dans la formation et le développement de nombreux cancers.

Sur les cellules tumorales, les récepteurs du facteur épidermique de croissance sont soit surexprimés, soit le nombre de copies du gène est augmenté, soit il existe des mutations.

En cas de mutation activatrice, cette protéine entraîne une cascade des signaux favorisant la prolifération cellulaire, le recrutement de nouveaux vaisseaux et la capacité des cellules à passer dans la circulation.

En bloquant ces récepteurs, on peut entraver la multiplication des cellules tumorales. [45]

Une surexpression de l'EGFR à la membrane des cellules est retrouvée dans 40 à 80 % des CBNPC et l'augmentation du nombre de copies du gène est plus fréquente dans le sous-type épidermoïde.

En 2004, l'identification des mutations activatrices de l'EGFR et la mise en évidence d'une association entre la présence de ces mutations et la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR a été un événement clé dans la cartographie moléculaire des CBNPC et plus particulièrement des adénocarcinomes.

Il est rapidement apparu que la présence d'une mutation de l'EGFR définissait un sous-groupe particulier de patients, plus souvent des femmes, peu ou non exposé au tabac, souvent d'origine asiatique et porteurs d'un adénocarcinome avec une composante bronchiolo-alvéolaire.

Par ailleurs, les mutations de l'EGFR sont exclusives d'une autre altération génétique driver (KRAS, ALK, BRAF) dans plus de 99 % des cas.

La fréquence des mutations de l'EGFR dans les adénocarcinomes est comprise entre 10 et 15 % dans la population caucasienne.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

La fréquence est supérieure à 70 % chez les patients non fumeurs d'origine asiatique.

Dans notre série, la mutation EGFR était objectivée chez 15 patients (soit 43% des cas). Un taux moindre était rapporté chez les différentes séries réalisées au Maroc : N. Mellas [46] avec 30%, K.Y.Belmokhtar [10] avec 25% des cas, M. Lamine Sow [47] avec 21,9% et H.Errihani [48] avec 21%.

Les mutations activatrices de l'EGFR sont localisées au sein du domaine tyrosine kinase entre l'exon 18 et l'exon 21. [49]

Récemment, une nouvelle anomalie de l'EGFR (duplication des exons 18 et 25) a été identifiée dans de rares cas (5 cas sur 7200) et concerne encore une fois plus souvent les femmes et les non-fumeurs [50].

B. EML4-ALK : La voie de signalisation intracellulaire d'ALK :

Le gène ALK est situé sur le bras court du chromosome 2. Le réarrangement ALK fait suite à une translocation entre 2 gènes, le gène ALK (Anaplastic Lymphoma

Kinase) en 2p23, et le plus fréquemment avec le gène EML4 (Echinoderm Microtubule associated protein Like 4) en 2p21. Cette anomalie est à l'origine de l'expression d'une protéine chimérique qui possède une activité ALK tyrosine kinase permanente, donnant des signaux de prolifération des cellules tumorales, de migration et de survie via les voies de signalisation des MAPK, JAK – STAT et PI3K–AKT.

Cette altération génomique est dans la grande majorité des cas exclusive.

La recherche de ce réarrangement est indiquée en routine par immunohistochimie (IHC) en première intention, seuls les patients avec une IHC positive ou douteuse bénéficieront d'une FISH (fluorescence in situ hybridation) du fait de son coût élevé et du temps nécessaire pour cette analyse. [51]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Environ 4 à 5 % des CBNPC sont porteurs d'un réarrangement d'ALK. Il s'agit là encore d'ADK volontiers massifs, acinaires, cribriformes ou à cellules dites en « bague à châtons » ; l'expression de TTF1 est très fréquente, celle de p63 n'est pas rare.

Dans notre série, la recherche de réarrangement d'ALK était réalisée chez 11 patients (soit 2% des cas) revenant négative chez eux tous.

Il n'y a pas de prédominance de sexe ou d'éthnie. Il s'agit le plus souvent de non-fumeurs ou d'anciens fumeurs, d'âge inférieur en médiane à celui des CBNPC en général.

Les CBNPC réarrangés pour ALK seraient plutôt résistants aux ITKEGFR. Après la découverte de cette nouvelle addiction oncogénique, le crizotinib inhibiteur de la TK d'ALK (mais aussi de c- met et de ROS1) a fait l'objet d'un développement accéléré à travers plusieurs essais thérapeutiques ayant conduit à une autorisation d'utilisation aux États- Unis en 2011 et en Europe en 2012. [52]

Indépendamment, des excellentes réponses observées sous inhibiteurs d'ALK par Crizotinib, Céritinib ou Alectinib, la présence d'un réarrangement d'EMLA4-ALK constitue possiblement un facteur de bon pronostic. [50]

C. L'amplification de MET :

Le gène *MET* est localisé sur le chromosome 7 et code pour le récepteur à l'HGF. MET est un récepteur tyrosine kinase qui active les voies PI3K-AKT-mTOR et RAS-RAF-MEK-ERK en aval de l'EGFR, induisant la prolifération des cellules et l'inhibition de l'apoptose.

Dans les CBNPC, plusieurs mécanismes d'activation de MET ont été décrits, essentiellement surexpression et amplification. L'amplification de MET est impliquée dans la progression tumorale par invasion tissulaire et formation de métastases.

Par ailleurs, c'est un mécanisme de résistance secondaire chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée et traités par ITK de l'EGFR.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Une amplification de MET est retrouvée dans environ 20 % des tumeurs mutées pour EGFR. [53]

Elle peut être exclusive ou accompagnée d'une mutation p.T790M. Des études sont en cours pour évaluer la place des thérapies ciblées chez les patients présentant une tumeur avec altération de MET. [49]

L'amplification de MET est retrouvée dans 2 à 4 % des CPNPC [54] et est corrélée à un mauvais pronostic. [55,56]

Dans notre série la recherche de l'amplification MET n'a pas été faite.

D. KRAS :

Les protéines RAS sont des protéines impliquées dans de nombreux processus cellulaires, en particulier dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'organisation du cytosquelette en jouant un rôle de transmission de signaux provenant de récepteurs membranaires activés vers leurs cibles cytoplasmiques. Il existe quatre protéines RAS humaines : HRAS, NRAS, KRAS4A et KRAS4B codées par trois gènes RAS.

Ces mutations sont en général des mutations ponctuelles conduisant à des substitutions d'acides aminés en position 12, 13, 59 et 61. Celles-ci ont pour conséquence une abolition de l'activité GTPase conduisant à une activation permanente des protéines RAS.

Les protéines RAS mutées participent à l'acquisition du phénotype tumoral. Celles-ci incluent une prolifération cellulaire accrue liée à l'induction de protéines régulatrices du cycle cellulaire telles que la cycline D1 ou une perte de protéines inhibitrices du cycle telles que KIP 1, une résistance à l'apoptose via l'activation de la voie AKT et la stimulation de l'angiogenèse.

Les mutations de KRAS semblent être associées à un mauvais pronostic, avec une fréquence accrue de récurrence métastatique, mais ce point reste débattu. Cette valeur

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

pronostique péjorative est particulièrement marquée pour les adénocarcinomes pulmonaires, histologie où les mutations de RAS sont plus fréquentes que dans les carcinomes épidermoïdes (23 vs 7 %). Ces mutations sont plus fréquentes chez les fumeurs et sont mutuellement exclusives avec les mutations d'EGFR. [57]

E. BRAF :

La protéine BRAF est une kinase en aval de KRAS, elle permet la transduction du message aux kinases MEK (MAPK).

Les mutations de BRAF dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont retrouvées dans 1,6 et 1,8 % des cas chez les fumeurs et les non fumeurs respectivement. Le type de mutation retrouvé dans la moitié des cas est la mutation V600E, les deux autres mutations les plus fréquemment observées sont les mutations G469A (39 % des cas) et D594G (11 % des cas). [58]

Cette mutation est observée chez environ 2 % des patients présentant un adénocarcinome bronchique localement avancé ou métastatique et pourrait être la cible d'un traitement par anti-BRAF associé à un anti-MET.

Dans notre série, la recherche de la mutation BRAF n'a pas été faite.

F. ROS1 :

Le gène ROS1 code pour un récepteur transmembranaire de type tyrosine kinase, dont l'activité et la structure sont proches d'ALK. Le réarrangement de ce gène est à l'origine de la production d'une protéine chimérique dont l'activité tyrosine kinase est active de façon constitutive, conduisant à la prolifération et la survie cellulaire.

Ce réarrangement concerne environ 1 % des patients présentant un adénocarcinome bronchique et concerne plutôt les populations jeunes et non ou peu fumeuses. Les cellules bronchiques saines n'expriment pas ROS1.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

La recherche de ce réarrangement se fait par FISH ou par technique NGS d'amplicon ou de capture. En effet, l'IHC n'a pas une bonne sensibilité pour la détection de la protéine chimérique. [51]

G. HER 2:

L'oncogène HER2 (HER2/neu/c-erbB2) code la protéine HER2, un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase appartenant à la famille HER.

Les mutations somatiques connues concernent essentiellement des insertions dans l'exon 20 du gène.

Des études précliniques montrent le rôle de la mutation du domaine kinase de la protéine HER2 dans le développement de tumeurs du poumon chez la souris.

HER2 apparaît donc comme un véritable oncogène moteur dans le cancer bronchique.

Sa mutation activatrice est retrouvée dans environ 1 % des adénocarcinomes dans le recueil français mais parfois plus (2 à 10 %) dans des populations plus sélectionnées. [50]

Une telle surexpression (3+) avec amplification n'a été retrouvée que dans environ 2 à 6 % et 2 à 4 % des cas de CBNPC testés. [52]

Elle concerne essentiellement les femmes et les non ou petits fumeurs. [58]

H. Autres anomalies moléculaires :

➤ PI3K :

L'activation de la kinase lipidique PI3K concerne la signalisation intracellulaire en aval de tous les récepteurs membranaires à TK. Initialement décrites dans les cancers coliques, des mutations ponctuelles (exons 9 et 20) du gène PI3KCA (chromosome 3) encodant pour la sub-unité catalytique de classe 1 de la PI3K alpha ont été décrites dans 1,3 à 3,4 % des CBNPC testés. Ces mutations ont été surtout détectées dans des carcinomes épidermoïdes ne présentant pas de mutation pour les autres oncogènes décrits. [52]

➤ **RET :**

Le gène RET est un membre de la superfamille des cadhérines et code pour un récepteur tyrosine kinase, son expression est très faible dans le poumon.

Le gène est localisé sur le chromosome 10, des fusions, impliquant RET, ont été identifiées dans les cancers papillaires de la thyroïde et des mutations ponctuelles dans certains sous-types de néoplasie endocrinienne multiple.

Les réarrangements de RET pourraient concerner 1—2 % des patients porteurs d'un CBNPC, les variants sont nombreux et impliquent plusieurs partenaires. [49]

III. Diagnostic positif :

A. Aspects cliniques :

Dans 25 % des cas, les patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic.

Par ailleurs, 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.

En effet, la variété des signes fonctionnels, le plus souvent banals, est un des éléments expliquant parfois leur négligence par les patients et les médecins.[59]

1. Signes respiratoires : [60]

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

- La toux : son aggravation ou sa modification récente, son allure quinteuse, sa résistance aux thérapeutiques habituelles doit attirer l'attention.
- La 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.
- L'hémoptysie : il s'agit d'un symptôme qui, en l'absence de pathologie connue chez le patient, est une indication d'endoscopie bronchique.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

- 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 de résolution incomplète ou de récurrence.

Dans notre étude, on note une prédominance de la toux, la douleur thoracique et la dyspnée. Ces résultats concordent avec les résultats des autres séries. (Tableau VII)

Tableau VII : la répartition des signes respiratoires au moment du diagnostic dans les différentes séries.

Série	Année	Région	Les signes respiratoires en pourcentage(%)			
			Douleur thoracique	Toux	Hémoptysie	Dyspnée
A.Ouarssani [61]	2016	Meknès	46%	41%	22%	19%
A.Ketfi [62]	2018	Algérie	46,6%	55 ,8%	19,9%	27,7%
L.Amro-Chayne Rachid [7]	2018	Marrakech	44,5%	84,3%	28,3%	89%
K.Y.Belmokhtar et al [10]	2019	Oujda	45,39%	49,59%	32,11%	30,89%
Notre série	2020	Marrakech	58%	59%	35%	40%

2. Signes locorégionaux :

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

- **L'atteinte veineuse** : Le syndrome cave supérieur:

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

Les signes cliniques peuvent être regroupés en 3 groupes :

- ✓ Les signes hémodynamiques : œdème facial, œdème des membres supérieurs, turgescence des veines jugulaires, circulation veineuse collatérale, pléthore faciale.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

- ✓ Les signes respiratoires : dyspnée, la toux, la dysphonie, stridor.
- ✓ Les signes neurologiques : syncope, céphalée, vertiges, confusion voire obnubilation.

➤ **L'atteinte nerveuse :**

❖ Le nerf récurrent gauche :

Cette atteinte résulte de la compression du nerf sous la crosse de l'aorte par une adénopathie ou la tumeur, cliniquement elle se manifeste par un enrouement, une voix bitonale.

❖ Le nerf phrénique :

Cliniquement se manifeste par un hoquet.

❖ Le sympathique dorsal :

Cette atteinte 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, énoptalmie ainsi qu'une anhidrose au niveau du cou et de la face).

❖ Le plexus brachial :

Se manifeste par une douleur de l'épaule irradiant à la face interne du membre supérieur.

❖ Le cas du syndrome de Pancoast Tobias :

Il est lié à une tumeur de l'apex pulmonaire qui envahit le dôme pleural, le plexus brachial (C8_D1), le ganglion stellaire sympathique et arc postérieur des 2 premières côtes. Il associe des douleurs scapulaires avec irradiation en C8_D1 et un syndrome de Claude Bernard Horner.

➤ **L'atteinte œsophagienne :**

La dysphagie peut résulter d'une obstruction œsophagienne par adénopathie médiastinale. Bien que l'adénopathie volumineuse soit relativement une occurrence fréquente, ce symptôme est étonnamment rare. Une autre cause potentielle de dysphagie est la lésion du nerf récurrent laryngé.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

➤ **L'atteinte cardiaque :**

Se manifeste par un épanchement péricardique, des troubles du rythme.

L'épanchement péricardique se développe chez 5 à 10% des patients atteints du cancer bronchique et survient généralement dans le cadre d'une maladie progressive localement avancée.

Elle était révélatrice dans 0,2% des cas dans notre étude.

➤ **L'atteinte pleurale :**

Se manifeste par une pleurésie, une douleur pariétale [60]. Environ 15 à 20% des patients atteints d'un cancer du poumon sont présents avec épanchement pleural. Bien que la plupart de ces épanchements soient finalement déterminés comme étant malins, environ la moitié est initialement cytologiquement négative. [63]

L'atteinte pleurale était révélatrice dans 9% des cas dans notre étude.

➤ **Une adénopathie sus-claviculaire :**

➤ Généralement de consistance élastique, mobile ou fixée au plan profond. [60]

Dans notre série, des adénopathies périphériques ont été notées chez 11% des cas et étaient révélatrices dans 2% des cas. A. Ketfi [62] avait rapporté dans sa série 17,5 % des cas des adénopathies périphériques.

Tableau VIII: la fréquence des signes d'extension locorégionale au moment du diagnostic dans les différentes séries

Série	Année	Région	Sd de claudication bernard horner	Sd cave supérieur	dysphonie	Dysphagie	Hoquet
A.Ouarssani [61]	2016	Meknès	1,75%	3,95%	2,2%	–	–
L.Amro- Chaynez Rachid [7]	2018	Marrakech	9%	11,6%	19,4%	13,2%	0,6%
A.Ketfi [62]	2018	Algérie	–	2,9%	3,4%	1,9%	–
Notre série	2020	Marrakech	1%	4%	5%	2%	–

3. Signes en rapport avec l'extension métastatique :

Les métastases sont retrouvées d'emblée dans 45% à 50% des CNPC et dans plus de 70% des CPC. Les localisations les plus fréquentes sont : les surrénales, l'os, le système nerveux central et le foie. [64]

Les métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires sont un sujet d'importance en raison de leur incidence et des complications affectant plus d'un patient sur deux. Elles sont responsables d'un handicap fonctionnel important et d'une altération profonde de la qualité de vie des patients. Leur incidence est élevée, de l'ordre de 30 à 65 % selon les séries. [65]

Elles sont révélées par des douleurs osseuses invalidantes, rebelles aux antalgiques habituels, par une fracture pathologique et par des tuméfactions inflammatoires.

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

Dans notre étude les métastases osseuses étaient révélatrices dans 2% des cas.

Les métastases cérébrales de 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. 20 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.

Ils se manifestent de façon aiguë par des convulsions partielles ou généralisées, une hypertension intracrânienne ou des pseudo AIT (par saignement de la lésion). D'autres symptômes plus progressifs peuvent en être les signes révélateurs tels que les céphalées, les

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

nausées ou vomissements, les signes neurologiques focaux, les troubles cognitifs ou encore l'altération des fonctions supérieures. Dans 10 % des cas, elles sont totalement asymptomatiques. [66]

Elles étaient révélatrices dans notre étude dans 7% des cas.

55% des cancers broncho-pulmonaires (CBP) sont découverts à un stade métastatique, 7 % avec une atteinte surrénalienne. [67]

Les glandes surrénales sont fréquemment le siège de métastases. Elles représentent le quatrième site métastatique des tumeurs solides, après les poumons, le foie et les os. Elles sont envahies chez 27 à 38 % des patients décédés de cancer et 10 à 59 % des patients décédés de carcinome bronchique non à petites cellules.

Elles sont le plus souvent asymptomatiques. Cependant, leur diagnostic est de plus en plus fréquent grâce aux performances de l'imagerie, au suivi rapproché et l'allongement de la survie. [68]

Dans notre étude, elles étaient révélatrices chez un patient soit 0,2% des cas.

Les métastases hépatiques sont rarement révélatrices malgré leur fréquence. Elles sont révélées par des douleurs abdominales ou un ictère. Elles étaient révélatrices dans 0,2% des cas dans notre étude.

L'atteinte cutanée était révélatrice chez 4 patients (soit 1% des cas) et l'atteinte musculaire chez un patient (soit 0,2% des cas) dans notre étude.

4. Signes généraux :

Un amaigrissement, une anorexie, une asthénie, une fièvre peuvent être révélateurs. Ils sont le plus souvent en rapport avec une maladie métastatique ou une importante masse tumorale.

L'état général peut être quantifié par l'indice performance status de l'OMS. [60]

L'altération de l'état général était fréquente dans notre étude : l'amaigrissement était objectivé dans 55% des cas, l'asthénie dans 50% des cas, l'anorexie dans 49% des cas. Le cas pour d'autres séries, puisque A. Ouarssani [61] l'a rapportée dans 34,2% tandis qu'elle a été retrouvée chez 89% des patients dans la série de L. Amro-Chaynez Rachid [7] et dans 27,37% dans la série de K. Y. Belmokhtar et al [10]. La fièvre a été notée chez 6,14% dans la série A. Ouarssani [61], L. Amro-Chaynez Rachid [7] l'a rapportée dans 19,7% des cas tandis que ce taux a été de 1% dans notre série.

B. Examen physique :

L'examen pulmonaire permet de rechercher une immobilité d'un hémithorax, une douleur provoquée, une matité, une augmentation des vibrations vocales ou diminution en cas d'épanchement associé, une diminution du murmure vésiculaire.

L'examen clinique extra pulmonaire apprécie les aires ganglionnaires, à la recherche d'une adénopathie, la taille et la consistance du foie, de la rate, l'aspect des extrémités à la recherche d'un hippocratisme digital. La circulation veineuse est étudiée, en particulier à la recherche d'une turgescence des veines jugulaires, d'une circulation collatérale thoracique témoignant d'un éventuel syndrome cave supérieur. L'état neurologique est étudié par un examen clinique complet. Les localisations ostéo-articulaires sont recherchées par la présence de douleurs osseuses spontanées ou provoquées, de signes cliniques ou électriques évoquant une hypercalcémie [59].

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Dans notre série, l'examen physique du thorax s'est révélé normal chez 57% des cas. Ce chiffre est comparable à celui retrouvé par R. Bouchentouf [69] 57,6% et plus élevé par rapport à celui rapporté par L. Amro-Chaynez Rachid [7] 10,77%, un syndrome de condensation était objectivé chez 19%, et un syndrome d'épanchement liquidien était retrouvé chez 15%, ces résultats concordent avec ceux rapportés par L. Amro-Chaynez Rachid [7].

Tableau IX: la fréquence des anomalies de l'examen pleuro-pulmonaire dans les différentes séries

Série	Région	Syndrome de condensation	Syndrome d'épanchement pleural	Normal
R. Bouchentouf [69]	Marrakech	30%	12%	57,6%
A.Ouarssani [61]	Meknès	13,15%	11,84%	—
L.Amro-Chaynez Rachid [7]	Marrakech	20,5%	17,5%	10,77%
Notre série	Marrakech	19%	15%	57%

C. Examens radiologiques :

1. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique est l'examen d'imagerie initial, devant tout signe d'appel, qui permet de faire l'hypothèse d'un CBP; sa normalité n'exclut pas le diagnostic, mais justifie la poursuite des explorations en cas de suspicion de malignité.

Les tumeurs périphériques sont volontiers nodulaires, arrondies ou ovalaires.

Les tumeurs centrales se révèlent souvent sous forme d'une opacité péri hilare polycyclique à limite interne confondue avec le médiastin et à limite externe arrondie mais irrégulière avec ou sans atélectasie. [70]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Les différents aspects radiologiques que nous avons rapportés sont présents à des proportions comparables à celles rapportées dans la littérature, ils sont dominés essentiellement par les opacités parenchymateuses dans 54% des cas. En effet, elles constituent aussi l'aspect le plus fréquent chez R. Bouchentouf [69] où elles représentent 51% des cas, ainsi que chez A.Ouarssani [61] avec 49,6% et 28,4% chez L. Amro-Chayne Rachid [7]. Nous avons trouvé un aspect radiologique normal chez un patient.

Tableau X : les aspects retrouvés à la radiographie standard dans les différentes séries de la littérature.

Série	Opacité parenchymateuse	Pleurésie	Opacité médiastino-pulmonaire	Atélectasie
R. Bouchentouf [69]	51%	14,6%	31,8%	6,6%
A. Ouarssani [61]	49,6%	11,8%	37,3%	13,1%
L. Amro-Chayne Rachid [7]	28,4%	16,4%	24,1%	4,7%
Notre série	50%	18%	8%	3%

2. Tomodensitométrie thoracique:

La tomodensitométrie (TDM) thoracique injectée avec coupes basses sur le foie et les surrénales qui sera l'examen de référence. La TDM thoracique apportera des précisions sur la lésion primitive, sa topographie, sa localisation hilare centrale ou périphérique, son caractère systématisé, rétractile ou non rétractile, ses rapports avec les structures avoisinantes de la paroi thoracique, de la plèvre ou du médiastin.

La TDM thoracique devra idéalement être faite avant les examens à visée diagnostique dont il améliore la précision diagnostique. [59]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

La TDM thoracique a été pratiquée chez 99% des cas dans notre série, alors qu'elle a été réalisée chez la totalité des patients dans l'étude de R. Bouchentouf [69] et dans 97,9% dans la série de L.Amro-Chaynez Rachid [7].

D. Confirmations diagnostique :

Devant une suspicion de cancer pulmonaire la certitude du diagnostic repose sur un examen anatomopathologique réalisé sur des prélèvements tissulaires (biopsies) de la tumeur ou d'un site métastatique accessible. [71]

1. Endoscopie bronchique:

La fibroscopie bronchique standard est réalisée sous anesthésie locale ou sédation. Elle visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire. Des biopsies doivent être réalisées sur les anomalies observées (bourgeon tumoral, infiltration, éperon élargi, etc.). Les biopsies doivent être multiples (4 à 6) et associées à des prélèvements à visée cytologique (brossage, aspiration).

La fibroscopie bronchique standard a une bonne sensibilité diagnostique (88 %), surtout pour les lésions centrales et les lésions périphériques de plus de 2 cm. Pour les lésions périphériques de moins de 2 cm, la sensibilité est de 34 %. [59]

Dans notre série, la fibroscopie bronchique était réalisée dans 40 % des cas. Elle avait permis à l'aide des biopsies bronchiques de confirmer le diagnostic dans 28% des cas ; ce taux reste moindre par rapport aux résultats des autres séries notamment celle de M.Khouchani [72] avec un taux de 42%, celle de A.Ouarssani [61] avec un taux de 46,50% des cas et les résultats d'étude de L.Amro-Chaynez Rachid [7] avec un taux de 44,5% des cas, et 50,2% dans la série A. Ketfi [62].

2. Ponction biopsie transpariétale à l'aiguille :

La ponction biopsie par voie transpariétale sous TDM présente une très bonne sensibilité (90 %) et une très bonne spécificité (97 %).

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Cette technique est indiquée si la bronchoscopie souple est non contributive et que la lésion est accessible. Elle peut être également être proposée d'emblée en cas de lésion périphérique.

La ponction biopsie sous TDM présente un risque élevé de pneumothorax (20 %), mais un drainage est rarement nécessaire. Ce risque de pneumothorax augmente considérablement en fonction de la distance de la lésion à la plèvre, de l'état emphysémateux du patient (50 % de risque), du nombre de passage nécessaire pour réaliser la biopsie (57 % de risque à 5 passages) et enfin de la taille de la lésion (50 % de risque pour une lésion de moins de 2 cm). [71]

Dans notre série, la biopsie transpariétale avait permis de confirmer le diagnostic chez 49% des cas, nos résultats concordent avec les résultats des autres séries, notamment la série d'A. Abid [73] avec 40% et N. Yassine [74] avec 64%, alors qu'ils sont élevés par rapport à ceux rapportés par M. Khouchani [72] avec 24%, L. Amro-Chayne Rachid [7] avec 35,3% et A. Ketfi [62] avec 33,8%.

3. Biopsie pleurale :

Cet examen extrêmement simple doit être réalisé devant tout épanchement pleural chez un patient suspect de CBP. Sa sensibilité globale est de l'ordre de 63 %. [75,76]

La biopsie pleurale se fait soit « à l'aveugle » sous anesthésie locale à l'aiguille, mais la méthode diagnostique « de référence » des épanchements pleuraux néoplasiques est la réalisation de biopsies sous thoracoscopie, avec une sensibilité > 95 %. [77]

Dans notre série, la biopsie pleurale avait permis d'établir le diagnostic dans 9% des cas, rejoignant les résultats rapportés par les autres séries notamment A.Ketfi [62] avec 9,8%, A. Abid [73] avec 8,6%, A.Ouarssani [61] avec 7,5%.

4. Médiastinoscopie :

La médiastinoscopie donne accès, par une courte incision sus-sternale, aux chaînes ganglionnaires pré et latéro-trachéales, pré-carénales, et, parfois, sous carénales (aires 2, 4, et 7). Elle permet de plus d'évaluer le degré d'envahissement de la trachée, notamment en cas de suspicion d'envahissement du médiastin supérieur. [75]

Dans notre série, une médiastinoscopie diagnostique était réalisée dans 0,2 % des cas.

5. Thoracotomie/ Thoracoscopie : [75]

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

Dans notre série, cette méthode diagnostique était réalisée dans 3% des cas, ce taux reste comparable aux données publiées dans les séries : A Ben Amar [11] avec 3%, A. Ouarssani [61] avec 3,5% et A.Ketfi [62] avec 5,9%.

6. biopsie des métastases :

La biopsie d'un site métastatique à distance avait permis d'établir le diagnostic dans 10,6% des cas dans notre série, contre 14% dans la série A Ben

Amar [11] et 12,64% dans la série d'A.Ouarssani [61].

Dans notre série, cette méthode diagnostique consistait à :

- o Une biopsie ganglionnaire dans 4% des cas.
- o Une biopsie des métastases cutanées dans 1% des cas.
- o Une biopsie musculaire dans 0,4%
- o Une biopsie péricardique dans 0,4%.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

- o Une biopsie osseuse dans 2% des cas.
- o Une tumorectomie cérébrale dans 3% des cas.

7. Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux sériques n'ont pas d'intérêt dans le diagnostic de cancer du poumon et ne doivent pas être dosés [75].

Tableau XI : la comparaison des moyens diagnostiques dans les différentes séries.

Série	Année	Les moyens diagnostiques en pourcentage (%)				
		Biopsie transpariétale	Biopsie bronchique	Biopsie pleurale	chirurgie	Biopsie des métastases
A.Ben Amer [11]	2012	31,5%	51%	–	3%	14%
A.Ouarssani [61]	2016	28,98%	46,5%	7,5%	3,5%	12,64%
A.Abid [73]	2016	40 %	32,9%	8 ,6%	–	7,1%
N. Yassine [74]	2017	64%	13%	–	–	20%
A.ketfi [62]	2018	33,8%	50,2%	9,8%	5,9%	6,4%
L.Amro–Chaynez Rachid [7]	2018	35,3%	45,5%	12,1%	–	3%
Notre série	2020	49%	28%	9%	3%	10,6%

IV. Bilan pré-thérapeutique:

1. Bilan de l'hôte:

1.1. Evaluation de l'état général :

Il faut tenir compte de l'âge physiologique, car l'âge réel est un mauvais critère pour orienter le choix thérapeutiques. C'est plus l'espérance de vie en dehors du cancer qui guidera les décisions thérapeutiques.

L'indice d'activité (performance status) chiffré en échelle OMS (de 0 à 4) ou en index de Karnofsky (de 0 à 100 %), est le facteur pronostique clinique retrouvé dans quasi-totalité des études pronostiques du cancer bronchique. [78]

La perte de poids, l'anorexie, la fièvre prolongée, et l'asthénie sont classiques mais non spécifiques. Un bon indice de performance est un facteur de meilleur pronostic. En revanche, un amaigrissement important et indice de karnofsky à 70% sont des éléments pronostiques et témoignent souvent de l'extension de la maladie.

1.2. Recherche des comorbidités :

Le bilan pré-thérapeutique recherche des tares associées contre indiquant un traitement spécifique.

Les maladies cardiaques sont fréquentes sur ce terrain car le tabagisme est un facteur de risque de maladies coronariennes, comme il est un facteur de risque de cancer du poumon. S'il existe des signes cliniques ou électriques, une échographie, voire une coronarographie seront pratiquées avant la prise de décision thérapeutique définitive concernant le cancer bronchique.

L'évaluation de la fonction rénale est particulièrement importante s'il est envisagé d'entreprendre une chimiothérapie.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

La fonction respiratoire est évaluée dès qu'un traitement chirurgical ou radiothérapie doit être discuté ou si des symptômes font évoquer un trouble de la fonction respiratoire.

Les examens fonctionnels respiratoires (EFR) simples mesurent les volumes mobilisables et le volume résiduel. C'est la mesure du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) qui est le plus corrélé à la qualité de vie. C'est sa mesure qui est principalement prise en compte pour décider ou non d'un traitement local [78].

2. Bilan d'extension:

Le bilan d'extension consiste à un bilan d'extension locorégional (T, N) et à distance (M). Il doit dater de moins de 6 semaines avant l'initiation d'un traitement pour un carcinome bronchique car la tumeur évolue rapidement chez 10 à 20 % des patients. [79]

2.1. Le Scanner thoracique avec contraste :

L'examen de référence qui permet d'apprécier la taille de la tumeur, l'extension au médiastin, à la plèvre, et à la paroi thoracique, l'existence de localisations au niveau du parenchyme homo et/ ou controlatéral ainsi que l'évaluation du statut ganglionnaire. [78]

Dans notre étude, les métastases pulmonaires étaient retrouvées dans 24% des cas, pleurales dans 22% des cas et ganglionnaires dans 12%.

2.2. Scanner abdominal :

Les coupes thoraciques doivent être poursuivies par une acquisition à l'étage abdominal, idéalement au temps portal, pour la recherche de localisations secondaires hépatique. La présence d'un syndrome de masse des surrénales doit être recherchée. L'ensemble des coupes doit être analysé en fenêtrage osseux pour rechercher des lésions osseuses ostéolytiques ou ostéocondensantes d'allure secondaire. [70]

Dans notre série, les métastases hépatiques étaient objectivées dans 9% des cas et les métastases surrénaliennes dans 16% des cas.

2.3. Imagerie cérébrale :

L'extension cérébrale de la maladie doit être évaluée par l'IRM cérébrale ou à défaut le scanner cérébral. Le scanner et l'IRM ont la même sensibilité en cas de troubles neurologiques. L'IRM est plus performante en l'absence de signes cliniques pour la détection des métastases cérébrales, permettant de découvrir des métastases occultes chez 17% des patients avec une tumeur de plus de 3 cm, opérable par ailleurs. Elle est généralement réalisée en cas de doute en scanner, en cas de discordance entre la clinique et le scanner, ou pour vérifier le caractère unique d'une métastase en pré-thérapeutique. [81]

Dans notre série les métastases cérébrales étaient objectivées dans 17% des cas.

2.4. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse au Technetium est optionnelle au bilan initial. Elle n'est pas indiquée si une TEP-FDG a déjà été réalisée car elle est moins performante.

La scintigraphie osseuse aux biphosphonates est une méthode pour explorer l'ensemble du squelette. Elle détecte les métastases osseuses plus précocement que les radiographies conventionnelles (2-18 mois avant).

Classiquement, on considère que sa sensibilité est bonne surtout pour les métastases ostéocondensantes, mais que sa spécificité est médiocre pour le diagnostic des métastases osseuses ostéolytiques. [82]

Dans notre étude, les métastases osseuses étaient retrouvées dans 23% des cas.

2.5. Tomographie par émission de positrons (PET scan):

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

Les séries de la littérature rapportent la découverte de 10 à 29% des patients explorés par la TEP de lésions métastatiques méconnues par un bilan en imagerie traditionnelle. Toutefois, près de 50% des hyperfixations extra thoraciques isolées (uniques) révélées par la TEP dans le cadre du bilan d'extension des cancers bronchiques sont de faux positifs.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Aussi, toute fixation unique en 18FDG impose une confrontation avec la clinique et l'imagerie traditionnelle, voire un contrôle histologique.

Si on l'analyse site par site, la TEP apparaît la plus instructive au niveau des surrénales : elle permet de rectifier notamment les faux positifs de la TDM où celle-ci met souvent en évidence des hypertrophies bénignes. Les faux négatifs restent les nécroses tumorales et les métastases de petites tailles.

Au niveau osseux, la TEP apparaît avoir une meilleure sensibilité (93% contre 74%) et une meilleure spécificité (93% contre 63%) que la classique scintigraphie au 99 technetium, expliquées par le site de fixation du FDG (médullaire et cortical) alors que le Technétium ne se fixe que sur la corticale.

La pratique d'une TEP permet de ne pas réaliser de scintigraphie osseuse, en se souvenant toutefois que le champ exploré par les deux examens n'est pas le même, le risque étant de méconnaître des métastases osseuses distales.

L'exploration du cerveau en revanche nécessite une exploration spécifique en raison de la fixation physiologique du glucose dans cet organe. L'IRM cérébrale reste la référence. [83]

Dans notre série la TEP était réalisée dans 4% des cas alors qu'elle était réalisée dans 3,94% dans la série d'A.Ouarssani [61] et chez un patient dans la série de L.Amro-Chaynez Rachid [7]

Tableau XII : la répartition des différentes séries selon les sites métastatiques.

Série	Année	Métastases osseuses	Métastases pleurales	Métastases cérébrales	Métastases surrénaliennes	Métastases hépatiques
F.Badri [84]	2016	9%	–	7%	5%	12%
A.Ouarssani [61]	2016	9,65%	7,5%	9,21%	23,24%	10,53%
M.Khouchani [72]	2017	25%	27%	22%	15%	18%
A.Ketfi [62]	2018	10,3%	–	6,9%	8,4%	9,4%
K.Y.Belmokhtar et al [10]	2019	15,04%	6,23%	17,89	14,77%	16,67%
Notre série	2020	23%	22%	17%	16%	9%

V. Classification du cancer bronchique: [85,86]

La prise en charge des cancers bronchiques est fonction du type histologique, du statut fonctionnel du patient et de l'extension tumorale. La classification internationale TNM, est utilisée en routine pour les cancers bronchiques non à petites cellules et est recommandée pour les cancers à petites cellules, même si pour ces derniers, l'ancienne classification de la Veterans' Administration est toujours de mise lors des décisions thérapeutiques.

1. Classification CNPC:

La classification actuelle est celle de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 8ème édition.

1.1. Statut T :**Tableau 1. Modifications apportées au descripteur T dans la 8e classification TNM. [86]**

Taille	
T1	T1a : ≤ 1 cm T1b : > 1 cm - ≤ 2 cm T1c : > 2 cm - ≤ 3 cm
T2	T2a : > 3 cm - ≤ 4 cm T2b : > 4 cm - ≤ 5 cm
T3	T3 : > 5 cm - ≤ 7 cm
T4	T4 : > 7 cm
Autres descripteurs	
T2 :	Envahissement bronche principale, peu importe distance à la caréna mais sans invasion de celle-ci
T2	Atélectasie partielle ou totale d'un lobe ou du poumon
T4	Envahissement du diaphragme Suppression de l'invasion pleurale médiastinale comme descripteur T

1.2. Statut N :

N	
Nx	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Envahissement de ganglion ipsilatéral péri-bronchique et/ou hilare et ganglion intra-pulmonaire, incluant un envahissement direct de contiguïté
N2	Envahissement de ganglion médiastinal ipsilatéral et/ou sous-carénaire
N3	Envahissement ganglion médiastinal ou hilare controlatéral, scalène ou sus-claviculaire

1.3. Statut M :

M	
M0	Pas de métastase à distance
M1a	Métastase dans le poumon controlatéral, envahissement pleural ou péricardique (épanchement malin ou nodule)
M1b	Métastase extra-thoracique unique
M1c	Multiples métastases extra-thoraciques dans un ou plusieurs organes

1.4. Le regroupement par stades :

Tableau 4. Regroupement par stade dans la 8e édition TNM. [85]						
	N0	N1	N2	N3	M1a-b	M1c
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Dans notre série, 1% des patients étaient diagnostiqués à un stade I et 3% à un stade II, tandis que le stade III et IV représentaient respectivement 18 % et 76 % des cas et dans 2% des cas elle n'était pas renseigné sur le dossier, du la perte de leurs données.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Selon une étude de A. Ouarssani [61], A. ketfi [62], L. Amro-Chayenz Rachid [7] et K.Y. Belmokhtar et al [10], le nombre de malades au stade III et IV représentait respectivement 83,7%, 94,9 %, 95 % et 97, 22 %.

Alors que les cas classés I, II ont été minoritaires dans toutes les séries. Ils ne représentent que 3,51% des cas dans l'étude d'A. Ouarssani [61], 5,2% chez A. Ketfi [62], 4,7% chez L. Amro-Chayenz Rachid [7] et 2,78 % chez K.Y. Belmokhtar [10]. Ces résultats appuient le fait que les patients sont vus à un stade avancé.

2. Classification des CPC:

La classification TNM élaborée sur le groupe des CBNPC a été validée dans un groupe de 4 191 patients avec un CBPC. La séparation par stades a été confirmée. Il est proposé par l'IASLC d'utiliser la classification TNM pour stadifier les CBPC. Néanmoins, l'ancienne classification de la Veterans' Administration reste à ce jour la plus utilisée en pratique du fait de son implication dans le choix thérapeutique.[86]

Elle distingue deux stades pour des raisons pratiques : le stade localisé et le stade disséminé :

–stade localisé : lorsque la tumeur est localisée à l'hémi-thorax, le médiastin et les ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux homo et controlatéraux et sus-claviculaires homolatéraux

–stade disséminé : lorsque la tumeur est étendue au poumon controlatéral ou ganglions sus-claviculaires controlatéraux ou présence de métastases. [87]

Dans notre série 22% des CPC étaient localisés, 9% des cas Les données de stadification étaient manquantes, alors que 69% étaient diagnostiqués à un stade disséminé. Pour A. Ouarssani [61] et L. Amro-Chayenez Rachid [7], le taux de dissémination était respectivement de 79,3% et 68% des cas, alors que K.Y. Belmokhtar et al [10] rapporte un taux plus élevé avec la quasi-totalité des cas (96,49%) au stade disséminé ou métastatique.

Tableau XIII: la répartition des stades de cancers bronchiques selon le type histologique

Série	Année	CNP				CPC	
		I	II	III	IV	Localisé	Disséminé
A.Ouarssani [61]	2016	1,32%	2,19%	14%	69,7%	20,7%	79,3%
A.Ketfi [62]	2018	–	5,2%	24,9 %	70%	–	–
L.Amro–Chaynez Rachid [7]	2018	1,2%	3,5%	20,1 %	74,9 %	32%	68%
K.Y.Belmokhtar et al [10]	2019	1,01%	1,77%	6,31%	90,91%	3,51%	96,49%
Notre série	2020	1%	3%	18%	76%	22%	69%

VI. Stratégie thérapeutique :

1. Buts :

L'objectif est avant tout de conduire le traitement le plus adapté pour chaque patient afin de supprimer ou de ralentir l'évolution du cancer ou des métastases, de réduire le risque de récurrence, de traiter les symptômes engendrés par la maladie.

Il est également très important d'éviter les complications liées au traitement et minimiser les séquelles thérapeutiques, de préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage et d'accompagner le patient pour qu'il puisse participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

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

2. Moyens thérapeutiques :

2.1. Chirurgie :

a. But de la chirurgie:

La chirurgie du cancer du poumon a pour objectif d'enlever la tumeur dans son intégralité, y compris, les ganglions correspondants. La chirurgie peut aussi être utilisée pour traiter certains symptômes générés par la maladie. [88]

La chirurgie constitue le traitement de référence des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade I, II. Après discussion en RCP, elle peut être utilisée pour les stades IIIA et exceptionnellement proposée pour le stade IIIB.

La chirurgie est exceptionnelle dans la prise en charge des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC). [89]

b. Techniques opératoires :

b.1. La lobectomie ou bilobectomie :

La lobectomie reste le traitement de référence depuis l'étude randomisée de LCSG (Lung Cancer Study Group) réalisée en 1995. [90]

Elle consiste à enlever le lobe du poumon où siège la tumeur ainsi que les ganglions correspondants.

Dans certains cas, deux lobes contigus du poumon sont enlevés : on parle de bilobectomie. [88]

Chez les patients à risque opératoire standard, l'exérèse parenchymateuse est au moins une lobectomie, car une résection infra-lobaire expose le patient à un risque plus élevé de récurrence locale (grade A). [91]

Dans notre série, le geste chirurgical était à base de lobectomie chez 8 patients (soit 62% des cas) et de bilobectomie chez 2 patients (soit 15% des cas).

b.2. La segmentectomie :

La segmentectomie, tout comme la lobectomie et la pneumonectomie, est une résection anatomique : c'est-à-dire qu'elle permet l'exérèse du parenchyme pulmonaire où se trouve la lésion ainsi que la bronche, l'artère, la veine et les vaisseaux lymphatiques associés. La segmentectomie est une résection infra-lobaire dont l'avantage est l'épargne parenchymateuse, appréciable chez les patients ayant une fonction respiratoire limitée pour une lobectomie. [90]

C'est une alternative à la lobectomie pour le traitement chirurgical des tumeurs de 2 cm et moins, en l'absence de métastase ganglionnaire scissurale et/ou hilare, et dans certaines situations topographiques favorables (segment apical des lobes inférieurs, culmen, lingula, bi-segment apicodorsal), dans les situations cliniques suivantes : risque opératoire élevé (mortalité attendue pour une lobectomie _ 5 %), tumeurs multifocales synchrones ou métachrones (grade B). [91]

Dans notre série, une segmentectomie était réalisée chez 2 patients (soit 15% des cas).

b.3. La pneumonectomie :

La pneumonectomie doit être envisagée comme solution de dernier recours en l'absence de possibilité de lobectomie ou de lobectomie associée à une résection-anastomose :

- tumeur centrale présentant un envahissement hilare ou scissural important ;
- cancer périphérique franchissant massivement les scissures ;
- adénopathies (ADP) hilaires non dissécables des structures broncho-vasculaires ;
- double localisation lobaire supérieure et inférieure. [90]

La pneumonectomie était réalisée dans notre série chez un patient (soit 8% des cas).

b.4. Le curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire est un geste chirurgical qui consiste à enlever les ganglions lymphatiques situés dans la zone de la tumeur. Il est systématique au cours des résections chirurgicales.

Il existe plusieurs types de curages ganglionnaires :

- curage radical ou systématique : on prélève l'ensemble des tissus de plusieurs loges ganglionnaires médiastinales :
- curage extensif : il consiste à prélever également les ganglions controlatéraux (par exemple, curage des ganglions 4L pour une lobectomie supérieure droite). Techniquement, il est difficile et à risque de complications, en particulier récurrentielles;
- « Sampling » ou « picking » : on ne prélève que les ganglions visibles et/ou paraissant pathologiques, sans exérèse de la totalité du groupe ganglionnaire. Ce type de curage n'a pas de place dans une stratégie chirurgicale curative d'un CBNPC.[90]

Le taux d'opérabilité était de 3% alors qu'il représente 4% chez L. Amro-Chayne Rachid [7], 5% chez H. Harraz [24], 5,28% chez K.Y. Belmokhtar [10] , 5,7% chez A. Ouarssani [61] et 10,7% chez A. Ketfi [62].

Tableau XIV: le taux d'opérabilité du CNPC dans les différentes séries

Série	Année	Taux d'opérabilité en pourcentage (%)
A.Ouarssani [61]	2016	5,7%
A.Ketfi [62]	2018	10,7%
L.Amro-Chaynez Rachid [7]	2018	4%
K.Y.Belmokhtar [10]	2019	5,28%
H.Harraz [24]	2020	5%
Notre série	2020	3%

2.2. La radiothérapie :

a. But de la radiothérapie :

La radiothérapie est la deuxième thérapeutique locale qui a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules, son but est de détruire définitivement toutes les cellules cancéreuses contenues dans le volume irradié, afin d'obtenir la guérison du cancer. [92]

b. Rationnel de la radiothérapie :

b.1 Cancer non à petites cellules :

❖ Traitement des stades localisés I, II :

➤ Radiothérapie exclusive:

- *Tumeurs périphériques :***

Chez les patients avec comorbidités ou une condition limitant l'opérabilité, en cas de tumeur localisé stade I, une radiothérapie exclusive à visée curative est indiquée sous forme d'une radiothérapie stéréotaxique, avec un contrôle local à 5 ans estimé à 90%. [93,94]

Dans les études en population, l'introduction de la radiothérapie stéréotaxique a permis une amélioration significative de la survie des personnes âgées atteints de CBNPC stade I périphérique et la réduction de nombres de patients non traités. En cas de non disponibilité de la SBRT, le schéma hypofractionné doit être préférée en mode conventionnel. [95,96]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Chez les patients opérables à bas risque de complications chirurgicales, les données de la littérature comparant la radiothérapie stéréotaxique à la chirurgie sont immatures. Une analyse poolée des 2 études randomisées, STARS et ROSEL, a révélé une SSM=survie sans maladie à 3 ans comparable entre les 2 groupes. En attendant les résultats des essais en cours, [97] la décision devrait prendre en considération le profil de toxicité de chaque stratégie thérapeutique et les préférences du patient.

Une chirurgie de rattrapage peut être considérée après radiothérapie en cas de rechute locale prouvée. [98,99]

- *Tumeurs centrales :*

Une tumeur centrale est définie par une localisation à moins de 2 cm des structures médiastinales, dont l'arbre bronchique, l'œsophage, le cœur, le plexus brachial, les gros vaisseaux, le nerf phrénique et le nerf récurrent (définition IASLC). [100]

Dans les cas des tumeurs pré-hilaires, la SABR peut être proposée avec un contrôle local et un profil de toxicité similaire aux tumeurs périphériques. Néanmoins, dans le sous-groupe des tumeurs jugées "ultra-centrales" une toxicité majorée à la radiothérapie stéréotaxique est rapportée et devrait la faire éviter. Une étude prospective de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) est en cours de recrutement et les données sont attendues pour mettre le point sur la stratégie optimale en cas des tumeurs centrales.

- Radiofréquence:

L'ablation par radiofréquence peut être proposée aux patients présentant des contre-indications à la chirurgie et à la radiothérapie. Le niveau d'évidence reste faible, provenant des données de quelques études observationnelles seules.

- RTH post-opératoire:

Une grande méta-analyse regroupant des anciens études de radiothérapie post-opératoire « PORT » a montré qu'une radiothérapie post-opératoire en cas de tumeur N0 ou

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

N1(110) n'a pas de bénéfice voire peut être délétère [101]. La survie sans maladie à 2 ans était de 55% dans le bras chirurgie seule contre 48% dans le bras radiothérapie médiastinale post-opératoire.

L'utilisation d'une radiothérapie post-opératoire associée à une chimiothérapie adjuvante devrait être considérée en cas de résection R1, avec un faible niveau de preuve, étant donné que ces patients sont souvent exclus dans les essais cliniques. Dans ce cas, la radiothérapie doit être administrée après la chimiothérapie.

❖ Traitement des stades localement avancés III, IV :

➤ Tumeur résécable IIIA et malade opérable :

La chimio-radiothérapie préopératoire n'a pas d'indication en cas de tumeur d'emblée résécable IIIa en absence de contre-indication à la chirurgie. Deux attitudes sont validées : Une chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie avec un doublet de platine si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication ou une chirurgie première avec chimiothérapie post-opératoire. [102]

➤ Tumeur III Anon résécable, IIIb, IIIc ou patient non opérable :

L'association chimio-radiothérapie concomitante est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidités, de moins de 70 ans compte tenu de ses meilleurs résultats. La radiothérapie est indiquée à une dose de 66Gy en étalement classique avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés. La chimiothérapie doit être à base un doublet de platine (sans Gemcitabine). Une chimiothérapie d'induction ou de consolidation peut être proposée, à raison de 2 cycles, autour de la RCC, sans différence démontrée. Chez les patients âgés, fragiles, ou PS>1, une RCC avec schéma séquentiel est à préconiser [103]. L'utilisation du Durvulumab après la RCC pendant 12 mois chez les patients avec tumeurs exprimant à >1% le PDL1 est indiquée sur les résultats d'un essai randomisé de phase III

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

publié en 2017 [104]. L'AMM européenne ne précise pas le type de schéma de radiothérapie préalable en cette indication.

➤ Cas particuliers des tumeurs de l'apex :

Dans le cas des tumeurs de l'apex, il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie jusqu'à 46 Gy, avec une réévaluation en vue d'une chirurgie (hors N2) et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy. Les protocoles de chimiothérapie à utiliser sont ceux des stades IIIB/C. En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), le bénéfice de chirurgie n'est pas démontré.

➤ Radio-chimiothérapie post-opératoire:

L'intérêt d'une radiothérapie post-opératoire en présence d'envahissement ganglionnaire pN2 découvert en per-opératoire, était longtemps débattu sans démonstration prospective de son intérêt [105]. La communication récente des résultats de l'essai prospectif Lung-ART en 2020 a permis d'apporter la réponse attendue, en ne montrant aucun bénéfice significatif en SSM à 3 ans à l'ajout de radiothérapie médiastinale, après une résection complète suivant ou précédant une chimiothérapie (néo) adjuvante [106]. La chimio-radiothérapie d'induction peut être proposée avant la chirurgie.

➤ Radiothérapie palliative :

Elle peut être très utile en cas de persistance de symptômes, de rechute locorégionale, ou de saignements (hémoptysies).

Elle peut avoir une visée décompressive en cas de syndrome cave supérieur, ou d'une obstruction de la trachée, par exemple.

Elle très utile, aussi, en cas de métastase(s) osseuse(s).

Un schéma traitement "hypofractionné" d'une à 10 séances peut être proposé. En cas de réponse au traitement initial, une irradiation prophylactique cérébrale est systématiquement proposée. [107]

b.2 Cancer à petites cellules :

❖ Traitement des CBPC de stades I à III :

La radio-chimiothérapie concomitante constitue le standard thérapeutique pour les cancers à petites cellules localisés, hors les formes très localisées exceptionnelles (T1, 2N0, 1M0) qui ne forment que 5% de l'ensemble des CPC ou une chirurgie première peut être proposée [108]. La chimiothérapie doit constituer en une association de Cisplatine et d'Etoposide pour 4 cycles. Le Carboplatine (AUC5) peut être utilisé en cas de contre-indication au Cisplatine. La radiothérapie doit débuter au plus tard à la 6ème semaine du programme thérapeutique : radiothérapie mono- ou bi-fractionnée délivrant une dose biologique équivalente à au moins 60 Gy. Un essai de phase III comparant une radiothérapie débutante au 1er cycle de chimiothérapie et celle débutant lors du 3ème cycle ne montre aucune différence en termes de réponse, de survie sans progression ni de survie globale [109]. Chez les patients âgés et/ou avec PS >2, une association séquentielle est plus licite.

❖ Irradiation prophylactique cérébrale:

L'irradiation prophylactique cérébrale a été proposée à des patients dès le début des années 70. La dose délivrée varie en général entre 25 et 30 Gy. Plusieurs essais randomisés ont conclu à une diminution significative du taux des métastases mais sans amélioration significative de la survie. Une méta-analyse de l'ensemble des essais portant sur 987 patients tous mis en radiothérapie cérébrale après traitement, a montré une diminution significative du risque de développer des métastases cérébrales. De plus, la survie est améliorée de façon significative puisqu'elle est de 15% en l'absence d'irradiation prophylactique cérébrale alors qu'elle est de 21% chez les patients ayant eu une irradiation prophylactique cérébrale. [110]

Il est important de préciser que son effet sur la survie globale vient s'ajouter à celui de la radiothérapie thoracique chez les patients traités pour un CPC localisé. L'irradiation prophylactique cérébrale a également démontré son intérêt dans la prise en charge des patients localement avancés répondant à la chimiothérapie, puisqu'elle permet de doubler la survie à 1 an. [111]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

c. Modalités du traitement:

c.1. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle :

La radiothérapie conformationnelle est définie comme étant une irradiation transcutanée dans laquelle le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en trois dimensions. Elle permet ainsi de diminuer l'irradiation des organes à risque. Cette technique consiste à faire correspondre le plus précisément possible, c'est-à-dire "conformer", le volume sur lequel les rayons vont être dirigés au volume réel de la tumeur.

Cette technique est largement dans le traitement du cancer du poumon à tous les stades de la maladie soit à titre exclusif, soit en association avec la chimiothérapie ou en postopératoire. Elle a permis de diminuer le taux de complications et d'améliorer le contrôle local par une augmentation de la dose au volume cible. [107]

c.2. La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) :

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

Dans le cancer du poumon, il n'y a pas d'étude clinique prospective comparant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Son bénéfice dosimétrique théorique a incité de nombreuses équipes à la proposer pour traiter les cancers localement évolués ne pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical. [112]

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

c.3. La radiothérapie conformationnelle asservie à la respiration (RAR) :

C'est une technique qui prend en compte les mouvements de la respiration pendant l'irradiation du thorax car ceux-ci modifient la position de la cible à irradier. La méthode par blocage respiratoire consiste, après une période de respiration normale, de bloquer volontairement votre respiration au terme d'une inspiration profonde. La méthode par respiration libre utilise un dispositif piloté par informatique qui permet de choisir la phase respiratoire et selon la localisation de la lésion, de traiter en inspiration ou en expiration afin d'éloigner la tumeur des organes critiques. [113]

c.4. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

Elle est utilisée pour traiter des petits volumes cibles. Grâce à un repositionnement très précis du patient et à un grand nombre de faisceaux de petit diamètre, l'irradiation des organes à risque avoisinants ou situés sur le trajet des faisceaux est réduite permettant d'augmenter la dose totale et surtout la dose par séance sans toxicité.

Dans les cancers du poumon, cette technique est utilisée pour traiter de petites lésions pulmonaires, de stade T1N0 ou T2N0 et de moins de 5 cm, avec un objectif curatif chez des patients le plus souvent inopérables en raison de maladies associées. [92]

Dans notre étude, l'association radio-chimiothérapie était indiquée chez 52 patients soit 11 % des cas, ce taux est comparable à celui rapporté par W. Elkhatabi [114] 13% des cas, alors que K.Y.Belmokhtar [10] a rapporté 24,12% dans sa série et 20% chez M. Khouchani [72]

La radiothérapie palliative était indiquée dans 21% des cas, cette modalité thérapeutique est comparable à celle rapportée par M.Khouchani [72] avec 27% des cas. 3 patients ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante dans notre étude et chez un patient dans la série de A.Ouarssani [61].

2.3. Traitement systémique:

a. But :

Depuis plus de 20 ans, les progrès de la chimiothérapie, pour les deux formes de cancers du poumon, sont certes lents mais sont certains. Ces progrès s'accompagnent

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

d'une amélioration nette de la qualité de vie, grâce à des médicaments ayant de moins en moins d'effets indésirables.

La chimiothérapie peut être adjuvante, ayant pour but de détruire d'éventuels foyers microscopiques de cellules cancéreuses ; néo-adjuvante afin de réduire le volume de la tumeur pour permettre une intervention chirurgicale dans de meilleures conditions, peut être associée à la radiothérapie afin d'augmenter l'efficacité des rayons ; ou utilisée seule dans les cancers bronchiques, elle peut être le traitement principal, essentiellement si la maladie n'est pas localisée ou dans le cas du cancer à petites cellules.

b. Modalités thérapeutiques :

b.1 Cancer non à petites cellules :

b.1.a. Chimiothérapie néo-adjuvante :

La chimiothérapie néo-adjuvante entraîne une réduction de la masse tumorale dans 40 à 50% des cas et une réponse histologique complète dans 5 à 10% des cas.

Les essais de chimiothérapie néo-adjuvante montrent un bénéfice en survie, mais leur puissance statistique est insuffisante, car la majorité des essais a été arrêtée prématurément. Une méta-analyse des essais randomisés montre néanmoins un bénéfice significatif de survie similaire à celui de la chimiothérapie adjuvante et un taux de survie globale à 5 ans de 40 à 45%. [115]

Le tableau XV regroupe les résultats des principales études récentes randomisées de phase III testant la chimiothérapie néo-adjuvante dans les CNPC résécables.

Parmi les chimiothérapies reconnues efficaces dans le CNPC, il est recommandé de préférer les schémas dont le profil de toxicité est faible.

Il n'y a pas de consensus quant au nombre de cycles préopératoires, qui peut aller de 2 à 4.

Tableau XV: les principaux essais de phase III testant la chimiothérapie néo-adjuvante dans les CNPC résécables

Essai	Nombre de patients	Protocole	Suivi médian	Réponse objective	Bénéfice
Depierre [116-117]	355 (IB, II et IIIA)	Chirurgie précédée ou non de 2 cycles d'un doublet à base de Cisplatine	14 ans	64%	Bénéfice en survie sans récurrence (55 vs 38% à 10 ans) Pas de bénéfice en survie globale (p = 0.12)
LU 22 [118]	519 (93% Stades I ou II)	Chirurgie précédée ou non de 3 cycles d'un doublet à base de Cisplatine		47%	Pas de bénéfice, ni en survie sans récurrence, ni en survie globale à 5 ans.
SWOG 9900 [119]	354 (IB - IIIA)	3 bras : - Paclitaxel-Carboplatin + chirurgie ou chirurgie d'emblée	64 mois	41%	Bénéfice en survie sans progression médiane (33 vs 20 mois) Pas de bénéfice en survie globale
NATCH TRIAL [120]	624 (I - III)	3 bras : - Chirurgie seule - Chimiothérapie néo-adjuvante. - Chimiothérapie adjuvante.		53%	Pas de différence en survie sans récurrence ni en survie globale

b.1.b. Chimiothérapie adjuvante :

Le bénéfice potentiel de la chimiothérapie adjuvante après exérèse chirurgicale complète d'un CNPC avait été suggéré par une méta-analyse sur données individuelles en 1995, sans qu'il ne soit clair. [121]

Plus récemment, une autre méta-analyse (LACE méta analyse : Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) a regroupé les données individuelles de 4584 patients de 5 grands essais randomisés [122]. Les résultats ont confirmé le bénéfice de la chimiothérapie en terme de survie pour les stades II et III. Toutes ces études ont utilisé un doublet à base de Cisplatine,

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

avec une dose totale supérieure à 300 mg/m². Il semble que l'association Cisplatine-Vinorelbine soit plus efficace.

Le tableau XVI résume les principaux essais de chimiothérapie adjuvante dans les stades précoces.

Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est retrouvé également chez le sujet âgé, comme cela était confirmé dans la méta-analyse LACE et une étude de sous-groupe de l'essai JBR10 où un tiers des patients inclus étaient âgés de plus de 65 ans.

Tableau XVI: les principaux essais de chimiothérapie adjuvante dans les CNPC de stade précoce.

Essai /Année	Nombre de patients inclus (Stades)	Protocole	Médiane de suivi	Différence en suivi à 5 ans en %	P	Analyse de bénéfice par sous-groupe
Anita [123]	799 (IB, II, IIIA)	4 Cisplatine-Vinorelbine vs observation	76 mois	8.6% (8.4% à 7 ans)	0.01	II et IIIA
JBR10 [124]	482 (IB, II excluant T3N0)	4 Cisplatine-Vinorelbine vs observation	9 ans	11%		II et IB > 4 cm
IALT [125-126]	1867 (I, II, III)	4 doublets à base de Cisplatine	7.5 ans	4.1% bénéfice non significatif à 7.5 ans.	< 0.03 =0.10	III
CALGB 9633 [127]	344 (IB)	4 Paclitaxel-Carboplatine vs observation	74 mois	12% à 4 ans non significatifs à 74 mois.		IB > 4 cm

Les traitements innovants qui ont fait leur preuve en situation avancée ont été évalués en situation péri-opératoire. Les anti-angiogéniques n'ont pas leur place en situation adjuvante, ni les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR en l'absence de mutation activatrice. Les premiers résultats de phase III des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR en adjuvant lorsqu'il existe une mutation activatrice de l'EGFR sont prometteurs. [128]

Les études de traitement adjuvant ont commencé avant que le lien entre le statut mutationnel et la sensibilité au traitement ne soit démontré. Ainsi l'essai BR19 qui comparait

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Géfitinib pendant 2 ans au placebo, après une éventuelle chimiothérapie adjuvante, chez des patients opérés de CNPC de stades IB à IIIA, a été conçu avant la description des mutations de l'EGFR [129]. Il devait inclure 1 200 patients mais a été interrompu après 503 inclusions, du fait de la négativité de l'essai de phase III ISEL mené chez des patients métastatiques.

Une autre étude randomisée, de phase II, chinoise a comparé l'Erlotinib (42 jours en préopératoire et un an en postopératoire) à l'association Cisplatine-Gemcitabine (2 cycles pré- et postopératoires) chez 71 patients atteints d'un CNPC de stade IIIB avec une mutation activatrice classique [130]. L'objectif principal, le taux de réponse n'a pas été atteint, malgré un taux de réponse respectif de 54,1 % et 34,3 % (HR = 2,26 ; IC 95% = 0,87-5,84 ; p = 0,092). Aucune réponse complète, et respectivement 3 (9,7 %) et zéro réponse sub-complète ont été observées. La survie sans progression médiane était significativement meilleure dans le groupe traité par Erlotinib (médianes : 21,5 et 11,4 mois ; p < 0,001).

Une méta-analyse a été réalisée sur 5 publications dont la méthodologie est discutable du fait de l'hétérogénéité des études retenues [131]. L'essentiel des données (1 476/1 960 malades) provenait des études BR21 et RADIANT qui ne comportaient qu'un faible contingent de mutés EGFR. Les 3 autres études (n = 484) ne comportaient que des malades mutés mais qui provenaient de deux études rétrospectives et d'une petite étude prospective interrompue prématurément.

Chez les seuls patients qui présentaient une mutation activatrice de l'EGFR, une réduction significative du risque de récurrence de 52 % était observée avec les ITK de l'EGFR, ainsi qu'un allongement non significatif de la survie globale (amélioration de 9,5 % de la survie à 3 ans).

Pour les inhibiteurs de la tyrosine kinase anti ALK ; on ne dispose pas de données publiées pour l'instant. L'essai nord-américain ALCHEMIST-ALK qui randomise Crizotinib en adjuvant contre placebo pendant 2 ans chez 360 patients avec réarrangement ALK en résection complète est en cours. [132]

b.1.c. Traitement systémique palliatif :

❖ Sans mutations oncogéniques:

➤ **En première ligne :**

En phase métastatique, les chimiothérapies fondées sur les sels platine ont permis une amélioration de la survie globale. Depuis une dizaine d'années, une chimiothérapie comportant 4 à 6 cycles d'un doublet à base de platine (Cisplatine ou Carboplatine) et d'un cytotoxique dit de 3^e génération (Vinorelbine, Taxanes ou Gemcitabine) est considérée comme le traitement standard des patients atteints d'un CNPC métastatique conservant un bon état général (performance status-PS-0 ou 1). [133]

Ces doublets permettant d'avoir une réponse objective chez 30 à 40% des patients et améliorent la survie globale. Ainsi, la survie médiane des patients atteints de CNPC métastatiques traités par un doublet à base de platine est de 8 à 10 mois. L'activité anti tumorale de ces combinaisons s'est révélée identique, avec cependant un profil de tolérance distinct selon le cytotoxique associé au sel de platine [134]. Toutefois, ces résultats restent modestes tant en termes de réponse tumorale que l'impact sur la survie.

Dans l'étude de Scagliotti, le doublet Pemetrexed-Cisplatine a été comparé à l'association Gemcitabine-Cisplatine chez 1725 patients [135]. Cette étude a montré d'une part une non infériorité en termes de survie entre le doublet Cisplatine-Gemcitabine et le doublet Cisplatine-Pemetrexed, et d'autre part, dans une analyse de sous-groupes, une amélioration de la survie des patients avec une histologie non épidermoïde (adénocarcinome ou carcinome à grande cellules) dans le bras Cisplatine-Pemetrexed par rapport au Cisplatine-Gemcitabine. À l'inverse, la survie médiane des patients avec un carcinome épidermoïde était plus longue dans le bras Cisplatine-Gemcitabine, mais de façon non significative.

L'activité du Pemetrexed dans les CNPC d'histologie non épidermoïde a été confirmée à travers une analyse rétrospective exploratoire de l'essai de phase III comparant, en 2^e ligne,

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

le Pemetrexed au Docetaxel [136]. Montrant une amélioration du taux de réponses et de la survie avec le Pemetrexed.

Cette activité de Pemetrexed, anti-folate, dans les CNPC d'histologie non épidermoïde, est possiblement liée à une expression moins importante de la thymidilate synthétase (enzyme ciblée par le Pemetrexed) dans ces tumeurs.

Se basant sur ces observations, le Pemetrexed est actuellement le cytotoxique préférentiellement choisi pour le traitement des CNPC à l'histologie non épidermoïde.

✓ Le concept de maintenance :

Dans le cancer pulmonaire, les patients sont en général âgés, porteurs de comorbidités. La poursuite de la chimiothérapie à base de sels de platine au-delà de 4 à 6 cycles s'avère difficile en raison de l'apparition de toxicités cumulatives.

L'objectif du traitement de maintenance est de consolider l'effet d'une chimiothérapie de première ligne, immédiatement après finalisation de celle-ci. Ainsi, chez un patient stable ou répondeur après 4 cycles d'un doublet à base de platine, la maintenance se fait, soit par l'instauration d'un nouveau traitement (switch maintenance ou maintenance de substitution). Ou par la continuation de l'agent cytotoxique associé au sel de platine (maintenance de continuation).

La stratégie de maintenance permet d'améliorer la survie sans progression et la survie globale avec le Pemetrexed pour les carcinomes non-épidermoïdes, soit en switch de maintenance [137], soit en maintenance de continuation après une bithérapie d'induction Cisplatine-Pemetrexed. [138]

➤ En deuxième ligne :

Après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un traitement de deuxième ligne peut être indiqué. Pour les patients en bon état général, il repose sur une monothérapie, par une chimiothérapie de troisième génération.

La chimiothérapie de 3^e génération validées en deuxième ligne est le Pemetrexed (réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde) ou Docetaxel. Pour les patients en mauvais état général, la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

patient et à lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer la meilleure qualité de vie possible.

❖ Avec mutations oncogéniques :

- Les générations des thérapies ciblées :

Les molécules ciblant EGFR :

- ITK EGFR de première et deuxième génération : Erlotinib, Géfitinib, Afatinib :

Il s'agit de petites molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR : Gefitinib, Erlotinib et Afatinib.

Erlotinib et Géfitinib agissent en empêchant la fixation de l'ATP au niveau du site de l'EGFR par compétition. Il s'agit d'un effet réversible, ces deux molécules sont dites de première génération.

L'Afatinib est un inhibiteur irréversible de deuxième génération, puissant et sélectif des récepteurs EGFR. Il va se lier de manière covalente à tous les homo- ou hétéro-dimères, formés par les membres de la famille des protéines erbB (EGFR, HER2, erb3, erbB4), et bloque de façon irréversible les signaux provenant de ces récepteurs. [139]

- Les ITK-EGFR de 3ème génération :

Les ITK de l'EGFR de troisième génération inhibent spécifiquement la forme mutée de l'EGFR, ce qui leur confère une meilleure tolérance avec une très nette diminution de la toxicité cutanée et digestive. Ils sont par ailleurs efficaces sur la mutation T790M. Trois ITK sont actuellement en cours d'évaluation : l'AZD9291 (Osimertinib), le CO-1686 (Rociletinib) et le HM61713.

Cette nouvelle classe de molécules apparaît clairement comme une solution pour la prise en charge de la résistance aux ITK de l'EGFR de première et deuxième génération, lorsqu'elle est rattachée à la mutation T790M.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinases d'ALK :

➤ Crizotinib :

Le Crizotinib est un ITK d'ALK, de ROS et de MET qui a pour l'instant son AMM en deuxième intention thérapeutique. En France, le Crizotinib est autorisé pour le traitement des patients présentant un carcinome bronchique ALK positif, métastatique ou localement avancé.

Son efficacité a été démontrée en comparaison à une chimiothérapie en deuxième intention chez les patients ALK positif [140,141]. Les résultats de l'essai PROFILE 1014 qui comparait le Crizotinib au doublet Cisplatine-Pemetrexed en première intention ($n = 343$), ont été présentés au congrès de l'ASCO 2014 et étaient nettement en faveur du Crizotinib en matière de réponse objective (74% contre 45%), et de survie sans progression (10,9 mois contre 7 mois). Du fait du *cross-over* possible, la survie globale était identique, mais 68% des patients étaient encore en cours de traitement au moment de l'analyse. Ces résultats permettront sans doute au Crizotinib d'obtenir son AMM en traitement de première intention des patients ALK positif.

De la même façon que chez les patients EGFR mutant, l'acquisition de mutations secondaires expliquent la diminution de la sensibilité, voire la résistance au Crizotinib. Les plus fréquentes sont les mutations L1196M et C1156 [142,143].

➤ Les ITK-ALK de deuxième génération :

Parmi les ITK de deuxième génération, on distingue notamment le Ceritinib (LDK378) [144,145] et l'Alectinib, qui ont une AMM aux Etats-Unis, mais aussi le Brigatinib (AP26113).

Le Ceritinib a montré une réponse de 67% et 69 %, respectivement chez 180 patients ALK positif dont 59 évolutifs sous Crizotinib. La durée moyenne de réponse dépassait les 7 mois. A noter que 50 % des patients ont dû réduire leur dose de traitement et 9% l'arrêter dans les dernières analyses du fait des effets secondaires essentiellement digestifs et hépatiques [146].

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Les données de l'étude évaluant l'efficacité de l'Alectinib en phase I/II ont été mises à jour à l'ASCO 2014 : parmi les 38 patients échappant au Crizotinib, 24 (63%) ont eu une réponse objective. Par ailleurs, ce traitement semble efficace sur les métastases cérébrales. L'efficacité de l'Alectinib est prouvée chez des patients naïfs de Crizotinib avec un taux de réponse de 93,5% dans une étude de phase II [147]. Dans une étude de phase I menée chez des patients ALK positif en échappement au Crizotinib [148], une réponse prolongée est objectivée chez 55 % des patients.

- Les mutations activatrices de l'EGFR :

L'EGFR est oncogénique et joue un rôle important dans l'apparition et le développement des cancers. Les propriétés oncogéniques d'EGFR résultent de la survenue de mutations intéressant les exons 18 à 21 du gène, codant pour la partie catalytique du domaine tyrosine-kinase avec pour conséquence une auto activation consécutive dans 10-40% des adénocarcinomes, et exceptionnellement dans d'autres histologies [149]. La fréquence de ces mutations est significativement accrue chez les patients non-fumeurs, les asiatiques et les femmes [150]. Les deux mutations les plus fréquentes sont une délétion dans l'exon 19 et une mutation ponctuelle dans l'exon 21, représentant environ 90% des mutations de l'EGFR.

Plusieurs essais de phases III ont démontré la supériorité des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR sur la chimiothérapie en première ligne de traitement des patients présentant un CNPC avancé dépendant d'une mutation de l'EGFR, avec une amélioration des taux de réponse et de la survie sans progression, le profil de tolérance et la qualité de vie étant également à l'avantage des inhibiteurs de l'EGFR [151]. Bien que ces essais ne démontrent pas d'amélioration de la survie en raison du crossover vers les inhibiteurs de l'EGFR pour la majorité des patients recevant la chimiothérapie, la survie médiane des patients oscillant entre 23 et 30 mois montre clairement que l'histoire naturelle de la maladie est modifiée par les inhibiteurs de l'EGFR. Une méta-analyse regroupant 13 essais randomisés de phase III évaluant en première ligne thérapeutique, un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR, par rapport à une chimiothérapie classique, a été publiée récemment,

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

incluant 2620 patients (dont 1475 avec une mutation activatrice de l'EGFR) confirme que le traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (Géfitinib ou Erlotinib) apporte un bénéfice réel par rapport au traitement standard par chimiothérapie, en termes de taux de réponse et de durée de survie sans progression pour les patients dont la tumeur porte une mutation de l'EGFR. Ce bénéfice n'est pas retrouvé au niveau de la survie globale médiane du fait de l'impact des lignes ultérieures de traitement avec un crossover pour la majorité des patients. L'ensemble de ces résultats plaide pour l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (Géfitinib, Erlotinib ou Afatinib) dès la première ligne de traitement en cas de CNPC exprimant une mutation activatrice de l'EGFR. [152]

- Le gène de fusion EML4-ALK :

Le Crizotinib est inhibiteur de tyrosine kinase agissant sur les protéines ALK, ROS1 et MET. Lors d'un essai clinique de phase I, le Crizotinib, a démontré son efficacité pour le traitement en seconde ligne ou plus des patients dont la tumeur porte une translocation d'ALK. En effet, parmi les 143 patients évaluable, 60,8% ont eu une réponse objective incluant 3 réponses complètes et 84 réponses partielles ; sur les résultats préliminaires, la survie à 1 an est de 74,8% pour les patients sous Crizotinib [153]. Sur une actualisation récente, la survie à 2 ans est de 55%. [154]

L'efficacité du Crizotinib a été confirmée en deuxième ligne. Dans un essai de phase III, le Crizotinib a été comparé à une chimiothérapie classique (Docetaxel ou Pemetrexed) chez des patients avec CNPC avancé, ALK+, progressifs après une première ligne à base de platine. Le Crizotinib triple le taux de réponse objective et prolonge significativement la survie sans progression. L'impact en survie globale n'a pas été démontré en raison du crossover, mais la survie médiane projetée à plus de 20 mois montre également que le Crizotinib modifie l'histoire naturelle des cancers pulmonaires dépendant d'un réarrangement d'ALK. [155]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

- Ciblage de BRAF :

Le Dabrafénib (GSK2118436), inhibiteur de BRAF, est actif dans le mélanome avec mutation V600E [156–157]. Une étude de phase II menée chez 25 patients prétraités atteints d'un adénocarcinome bronchique confirme son activité dans le CBNPC : les résultats intermédiaires retrouvent un taux de réponse de 40 %, un taux de contrôle de la maladie de 60 %, avec des durées de réponse prolongées.

Les toxicités sont identiques à celles connues dans les populations de patients atteints de mélanome mutés BRAF V600E (asthénie, lombalgies, induction de carcinomes épidermoïdes cutanés) (NCT01336634). La rareté de cette mutation rendant un essai randomisé très difficile, une extension de l'étude pourrait permettre un enregistrement précoce avec une mise sur le marché rapide.

- Ciblage de ROS1 :

Des patients présentant un CPNPC métastatique et une fusion ROS1 ont répondu au Crizotinib [158–159]. Sur 35 patients évaluable, le taux de réponse global était de 60 % (IC 95 % 42 %–76 %) et le taux de contrôle de la maladie (réponses complètes, partielles et stabilisation) de 80 % à 8 semaines, et de 66 % à 16 semaines. Là aussi, des mutations de résistance ont été identifiées, telle que la mutation G2032R au sein du réarrangement CD74–ROS1. [160]

Le programme ACSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes), mis en place par l'INCa pour permettre à des patients atteints d'un cancer en situation thérapeutique d'accéder à des thérapies ciblant les mutations génétiques présentes dans leur tumeur, solides ou hématologiques, indépendamment de l'organe concerné, permet aux patients avec un réarrangement de ROS1 ou une mutation de c-MET de recevoir du Crizotinib hors AMM.

- Inhibiteurs de HGF/cMET :

Les résultats de phase III du Tivantinib (ARQ197), inhibiteur sélectif de MET, en association à l'Erlotinib, en deuxième ou troisième ligne de traitement chez des patients non squameux sur-exprimant MET sont décevants. [161]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

L'Onartuzumab, anticorps monoclonal anti- MET, a été lui aussi évalué en phase III [162] en association avec l'Erlotinib. L'étude a été arrêtée en mars 2014 pour manque d'efficacité, et les résultats ont été présentés à l'ASCO 2014.

L'emploi du Tivantinib et de l'Onartuzumab, inhibiteurs de HGF/cMET, s'est avéré décevant.

- Ciblage de la voie de signalisation RAS-RAF-MEK :

Dans une étude incluant 17 patients porteurs de mutations KRAS, le Ganétespib, inhibiteur d'HSP90, a montré peu d'activité [163]. Le Sélumétinib, inhibiteur de MEK1/MEK2, a montré une activité en association au Docétaxel en seconde ligne thérapeutique. Dans cette étude randomisée, la PFS était de 5,3 mois dans le groupe Sélumétinib/Docétaxel contre 2,1 mois dans le groupe placebo/Docétaxel (HR 0,58, $p = 0,014$). [164]

Les mutations de *KRAS*, fréquentes dans le CBNPC, sont un facteur prédictif négatif de réponse aux TKI de l'EGFR.

- Traitements anti-angiogéniques :

La majorité des cancers bronchiques présentent un phénotype angiogénique. La croissance des cancers bronchiques s'accompagne en effet de l'expression accrue de nombreux facteurs angiogéniques, dont le VEGF.

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

La combinaison du Bevacizumab avec une chimiothérapie à base de platine en première ligne entraîne une augmentation cliniquement et statistiquement significative des taux de réponses et la survie sans progression dans deux essais de phase III dans le CNPC

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

avancé. Une méta-analyse confirme l'efficacité de l'adjonction du Bevacizumab en terme de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale. [165]

Les patients avec métastases cérébrales étaient exclus de ces essais, mais des études ultérieures ont confirmé la bonne tolérance du Bevacizumab chez des patients avec des métastases cérébrales contrôlées. [166]

Le Nintédanib est un triple inhibiteur d'angiokine qui bloque simultanément trois récepteurs de facteur de croissance impliqués dans l'angiogenèse (VEGFR 1-3, PDGFR alpha et bêta, FGFR 1-3). Son utilisation en seconde ligne dans les adénocarcinomes bronchiques en association au Docétaxel a permis une augmentation significative de la survie sans progression chez 1314 patients en échec de chimiothérapie à base de platine (3,4 mois versus 2,7 mois pour le groupe Docétaxel et placebo) et un bénéfice de survie globale dans le sous-groupe des adénocarcinomes (12,6 mois versus 10,3 mois). [167]

Enfin le Ramucirumab, anticorps monoclonal anti VEGFR-2, autorisé par la Food and Drug Administration dans le traitement des adénocarcinomes gastriques, a lui aussi été évalué contre placebo dans les CBNPC (n = 1253) en association avec le Docétaxel en deuxième ligne (ASCO 2014 Abstract LBA 8006). La réponse objective était significativement augmentée pour le bras Ramucirumab (22,3 % versus 13,6 %, $p < 0,001$), avec une SSP de 4,5 mois versus 3 mois ($p < 0,0001$) et une SG de 10,5 mois versus 9,1 mois ($p = 0,023$), quelle que soit l'histologie. En contrepartie, l'ajout de cet anti-angiogénique entraînait une augmentation des toxicités.

Dans notre série, la chimiothérapie était palliative chez 88 % des cas, nos résultats étaient comparables avec les résultats de la série de F. Adila [16] avec 75% et de A.Ouarssani [61] avec 60,96% alors que M.Khouchani [72] a rapporté 55% des cas. La chimiothérapie néo-adjuvante était indiquée chez 70% de nos patients, ce taux est élevé par rapport à celui rapporté par A.Ouarssani [61] avec 0,88% et aucun cas n'a été rapporté par M.Khouchani [72]. 30% des cas avaient bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante dans notre série. Ce taux reste élevé à celui rapporté par A.Ouarssani [61] avec 2,63% et M.Khouchani [72] avec 15%.

Tableau XVII : les modalités thérapeutiques de la chimiothérapie utilisées dans les différentes séries

Série	Les modalités thérapeutiques de la chimiothérapie en pourcentage (%)		
	Chimiothérapie néo-adjuvante	Chimiothérapie adjuvante	Chimiothérapie palliative
A.Ouarssani [61]	0,88%	2,63%	60,96%
M.Khouchani [72]	0%	15%	55%
F.Adila [16]	–	–	75%
Notre série	70%	30%	88%

b.1.d. Immunothérapie anti-tumorale :

L'importance de la réaction immunitaire dans le contrôle du développement tumoral est connue et explorée sur une longue durée. L'échappement à la destruction des cellules cancéreuses par le système immunitaire (immuno-surveillance) est reconnu comme une des caractéristiques tumorales majeures [168].

Le rationnel de l'immunothérapie anti-tumorale est de stimuler le système immunitaire du patient pour lutter contre son cancer. Elle est fondamentale car le cancer se crée un environnement immunosuppresseur surpassant la réponse immune anti-tumorale physiologique, l'immuno-surveillance.

➤ **Principales immunothérapies :**

Les deux cibles des immuno-modulateurs actuellement développés dans le cancer, notamment le CNPC, sont CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte activated 4) et surtout PD-1 (programmed cell death) et son ligand principal PDL-1. [169]

- ***Inhibiteurs de CTLA-4 :***

Les premiers essais utilisant les inhibiteurs de CTLA4 ont été développés dans le mélanome malin, dans les années 2000, avec l'Ipilimumab et le Tremelimumab.

Dans le CNPC métastatique, l'efficacité de l'Ipilimumab a été évaluée, pour l'instant dans une étude de phase II en première ligne de traitement [170]. Les patients (n=206)

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

étaient randomisés pour recevoir 6 cures d'un doublet de chimiothérapie par Carboplatine et Paclitaxel, seul ou combiné à l'Ipilimumab pendant les premières cures C1 à C4 (administration concomitante) ou les dernières C4-C6 (administration phrasée). Par la suite, une maintenance par Ipilimumab était administrée toutes les 12 semaines jusqu'à progression. La survie sans progression était augmentée dans le bras de l'association phrasée comparativement à la chimiothérapie seule. Aucun bénéfice n'était observé dans le bras concomitant.

- ***Inhibiteurs de PD-1/PDL-1 :***

La voie du *programmed cell death protein 1* (PD1) est un rétrocontrôle négatif qui est impliqué dans le processus d'activation des lymphocytes, au niveau des tissus périphériques et du microenvironnement tumoral. Le PD1 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD4+ (*helper* – auxiliaires) et CD8+ (cytotoxiques) et des lymphocytes TReg (régulateurs). Le récepteur PD1 possède deux ligands, le PD-L1 (ou B7-H1) et le PD-L2 (ou B7-DC).

- **LES ANTI-PD-1 :**

- **OPTIVO™ (Nivolumab) :**

C'est un anticorps monoclonal dirigé contre le PD-1, Utilisé dans le traitement des cancers bronchiques de type épidermoïdes ou non, localement avancés ou métastatiques après une chimiothérapie antérieure. Le traitement par ce médicament augmente significativement le taux de survie et le temps sans rechute par rapport au traitement de référence, le Docétaxel. [171]

L'étude CHECKMATE-063 (phase 2) a évalué le Nivolumab dans les CBNPC épidermoïde. Le taux de réponse objective était de 15%, le taux de survie à 1 an 41%. 17% des patients ont présenté des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3. [172]

Les études CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057 ont évalué le Nivolumab versus Docétaxel dans les CBNPC épidermoïdes et les CBNPC non épidermoïdes respectivement, chez des patients ayant reçu au moins une première ligne de chimiothérapie. Ces études ont démontré un gain de survie par rapport au Docétaxel. Les taux de réponse objective observés étaient respectivement de 20% et 19% ; les médianes de survie sans progression

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

3,5 et 2,3 mois, et les taux de survie à 1 an 42% et 51%. La fréquence des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 étaient de 7% et 10%. Dans l'étude CHECKMATE-017 il n'a pas été retrouvé de corrélation significative entre l'efficacité du Nivolumab et le niveau d'expression de PD-L1. Par contre, dans l'étude CHECKMATE-057 le taux de réponse et la survie étaient corrélés à l'expression de PD-L1. [173,174]

Le Nivolumab évalué dans l'étude CHECKMATE-026 en première ligne, pour des tumeurs exprimant PD-L1 avec un taux supérieur ou égal à 5%, n'a pas démontré une meilleure efficacité par rapport à une chimiothérapie standard à base de sel de platine. [175]

De plus, récemment, une étude a montré l'intérêt de cette approche thérapeutique en traitement néo-adjuvant. D'autres études sont en cours pour juger l'intérêt de cette approche pour le traitement des cancers à petites cellules.

Il est homologué pour comme traitement de seconde ligne des cancers bronchiques non à petites cellules de type épidermoïde ou non-épidermoïde préalablement traité par chimiothérapie. [171]

- **KEYTRUDA™ (Pembrolizumab) :**

C'est aussi un anticorps monoclonal, Utilisé dans le traitement des CBNPC localement avancés ou métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçus au moins une chimiothérapie antérieure ou une thérapie ciblée, en première ligne du CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK et en monothérapie pour les CBNPC localement avancés ou métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure ou une thérapie ciblée.

En seconde ligne, des études cliniques ont comparé ce médicament (2 et 10 mg/kg) au traitement "standard" par le Docétaxel (75 mg/m²) chez des patients souffrant de cancers non à petites cellules sur-exprimant le ligand du récepteur PD1 (PD-L1) sur au moins 50 % des cellules tumorales (test pharmDx test PD-L1 IHC). Il appert que le Pembrolizumab s'est montré supérieur au traitement standard en termes de survie globale et de temps sans progression de la maladie.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

En première ligne, l'étude KEYNOTE-021 a montré un meilleur taux de réponse avec l'association chimiothérapie+Pembrolizumab par rapport à l'utilisation de la chimiothérapie seule (différence de 26 % dans le taux de réponses). Dans le deuxième essai KEYNOTE-024, le risque de progression de la maladie ou de décès est abaissé de 50 % chez les patients présentant un cancer non de type épidermoïde, traités par Pembrolizumab par rapport à ceux pris en charge par chimiothérapie seule à base de platine.

Ce médicament est homologué pour le traitement des cancers du poumon (épidermoïde ou adénocarcinome) sur-exprimant le ligand du récepteur PD1 (PD-L1) en seconde et en première ligne. Il est administré sous forme d'une perfusion IV pendant 30 minutes toutes les 3 semaines. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à confirmation de la progression de la maladie. La dose recommandée est de 200 mg en première ligne et de 2 mg/kg en seconde ligne.

➤ LES ANTI-PDL-1 :

La protéine PDL-1 est exprimée dans 50% des cancers non à petites cellules (CBNPC) et représente une cible thérapeutique intéressante.

- **TECENTRIQ™ (Atézolizumab) :**

C'est anticorps monoclonal bloquant le ligand PDL-1, utilisé en monothérapie pour les CBNPC localement avancés ou métastatiques après une chimiothérapie antérieure ou une thérapie ciblée.

Les résultats de la recherche clinique ont montré de façon significative un bénéfice sur la survie globale en comparaison au traitement classique par le Docétaxel. Le bénéfice sur la survie globale apparaît corrélé au niveau d'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales ou immunitaires. Un statut " PDL-1 positif" augmente le taux de réponses. Dans ce cas, jusqu'à 100 % des cancers de type épidermoïdes peuvent répondre à ce traitement. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude d'OAK en termes de survie globale.

- **IMFINZI™ (DURVALUMAB) :**

Ce médicament appartient à cette classe, indiqué dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé et non résécable, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie à base de platine.

La dose recommandée est de 10 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. [171]

b.2 Cancer à petites cellules :

b.2.a. La forme localisée au thorax :

➤ **Radio-chimiothérapie exclusive :**

Le traitement du CPC localisé au thorax repose sur la délivrance de la radiothérapie et de la chimiothérapie. L'intérêt de l'association a été démontré par deux méta-analyses concordantes, publiées au début des années 1990 [176–177]. Le débat portait à l'époque sur l'intérêt de la radiothérapie dans la stratégie thérapeutique des cancers bronchiques à petites cellules, maladie réputée toujours métastatique. La première méta-analyse, celle de Warde et Payne [176], avait pour objectif de démontrer l'amélioration du taux de contrôle local de la maladie grâce à la radiothérapie et son impact sur la survie globale des patients atteints de cancers bronchiques à petites cellules limités au thorax : portant sur 11 essais randomisés, associant tout type de radiothérapie (hypo- ou normo-fractionnée, alternée ou concomitante) à des chimiothérapies, cette étude a mis en évidence un bénéfice absolu en terme de taux de survie globale de 5,4 % à 2 ans, les auteurs ont conclu à une amélioration modeste mais significative de taux de survie globale grâce à l'association d'une irradiation thoracique à la chimiothérapie, par comparaison à la chimiothérapie exclusive, La méta-analyse de Pignon et al [177] a montré une réduction globale du risque de décès de 14 % avec la radio-chimiothérapie en comparaison à la chimiothérapie seule, et un meilleur contrôle local.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

La discussion s'est ensuite orientée sur la meilleure façon d'intégrer la radiothérapie à la chimiothérapie. L'analyse des différentes études randomisées plaide plutôt pour l'introduction précoce, concomitante, de la radiothérapie thoracique, si possible dans les 30 jours après le début de la chimiothérapie.

➤ **L'irradiation crânienne prophylactique :**

La radiothérapie panencéphalique prophylactique est un standard pour les patients atteints de cancer bronchique à petites cellules limités au thorax en réponse complète après une chimio-radiothérapie et une option après une réponse partielle.

Une méta-analyse étudiant l'irradiation crânienne prophylactique chez les patients présentant une réponse complète, surtout avec une maladie localisée, a conclu que l'irradiation crânienne prophylactique réduisait le risque de récurrence cérébrale d'environ 50 % avec un gain de survie sans progression de 25 % [178]. En 2007, Slotman et al a montré des résultats comparables dans les CPC disséminés en réponse à la chimiothérapie. Il est donc recommandé de proposer une irradiation prophylactique cérébrale chez les patients en réponse d'un CPC localisé ou disséminé, à la dose de 25 Gy en 10 fractions.

b.2.b. La forme diffuse:

➤ **Chimiothérapie :**

Le traitement des CPC disséminés repose sur une chimiothérapie exclusive. Les taux de réponses objectivés à la chimiothérapie de première ligne varient de 60 à 75 %. Le protocole de chimiothérapie considéré actuellement comme le traitement de référence de première ligne associe Cisplatine et Etoposide [179]. Il existe un corpus de données qui atteste l'efficacité de cette association, notamment deux méta-analyses. Les décennies 1980 et 1990 ont été marquées par des efforts substantiels pour éviter les chimiorésistances secondaires, testant notamment des schémas alternatifs ou des stratégies d'intensification de dose. La plupart des études d'intensification ont conclu à une majoration de la toxicité sans bénéfice de survie. Chez les patients dont l'état général est altéré et/ou en cas de comorbidités contre-indiquant l'utilisation du Cisplatine, le Carboplatine paraît pouvoir être

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

utilisé sans perte de chance. Quatre à six cycles de chimiothérapie sont généralement délivrés. [180]

➤ Immunothérapie :

L'immunothérapie est également évaluée dans les cancers à petites cellules métastatiques.

On estime qu'environ deux tiers des cancers non à petites cellules expriment le PD-L1 permettant d'identifier les patients éligibles à l'immunothérapie. Pour le cancer à petites cellules la proportion de patients dont la tumeur est positive est sans doute beaucoup plus faible.

Dans une étude rétrospective de l'expression de PD-L1 par les cancers à petites cellules (portant il est vrai sur le nombre assez faible de cas [n = 39]), 2,5 % seulement des cas s'avèrent positifs au seuil d'au moins 1 % de cellules marquées par l'anticorps monoclonal 22C3 [181]. De plus, des études en cours évaluant les agents immuno-oncologiques dans le cancer à petites cellules, ne révèlent pas de différence d'activité, notamment en matière de taux de réponse, en fonction de l'expression tissulaire du PD-L1 [182].

L'Ipilimumab, anticorps dirigé contre CTLA-4, a été proposé dans un essai randomisé de phase II en combinaison avec la chimiothérapie de type Carboplatine – Paclitaxel [183]. Dans cette étude, des patients atteints de cancer à petites cellules étendu, étaient randomisés en trois groupes : un groupe placebo qui ne recevait que la chimiothérapie, un groupe de traitement combiné concomitant dans lequel les patients recevaient de front l'Ipilimumab et la chimiothérapie, l'Ipilimumab étant maintenu jusqu'à progression ou toxicité, et enfin un groupe dit « phasé » pour lequel l'Ipilimumab n'était délivré qu'à partir du cycle 3. En termes de réponse immunologique, mais aussi de réponse tumorale mesurée avec des critères de type iRecist, l'administration différée s'avérait la plus efficace puisqu'il y avait un gain de survie sans progression en comparaison avec le groupe placebo.

Dans l'étude IMpower 133 de phase 1/3 évaluant Atezolizumab associé au doublet Carboplatine – Étoposide, délivré en première ligne, 403 patients présentant un CPC étendu, un bon indice de performance, une maladie mesurable et aucun traitement systémique

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

antérieur ont été randomisés (1:1) pour recevoir la chimiothérapie pendant quatre cycles avec ou sans Atezolizumab [184]. L'immunothérapie a été maintenue jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La survie sans progression et la survie globale se sont améliorées dans le groupe expérimental, avec une survie globale médiane de 12,3 mois et 10,3 mois pour Atezolizumab plus Carboplatine - Étoposide et Carboplatine - Étoposide seul, respectivement (HR : 0,70 ; $p = 0,0069$). Le taux de survie globale à un an était de 51,7 % contre 38,2 %, respectivement. Le bénéfice lié à l'Atezolizumab n'était pas influencé par le TMB. Ce résultat peut être considéré comme un pas en avant après trois décennies de traitement standard inchangé pour les CPC étendus.

Toujours en deuxième ligne, l'étude KEYNOTE 028 [185] a testé la place d'un anti-PD-1, le Pembrolizumab. Dans cet essai de phase Ib, seuls les malades présentant une tumeur positive pour le PD-L1 étaient inclus. Cette étude ne comporte pas de bras comparateur et montre un taux de réponse d'environ 33 % (dont une réponse complète) une survie sans progression médiane assez brève (2 mois).

➤ Intérêt d'un traitement local :

L'intérêt d'une radiothérapie thoracique peut se discuter chez des patients traités pour un CPC disséminé, lorsque la localisation primitive est considérée en réponse et qu'une réponse complète de l'ensemble des sites extra thoraciques est obtenue. C'est ce que suggèrent les résultats d'un essai randomisé de 109 patients dans cette situation après trois cycles de Cisplatine-Etoposide, ou deux cycles de Carboplatine-Etoposide délivrés avec une radiothérapie thoracique concomitante avant deux nouveaux cycles de Cisplatine-Etoposide.

La stratégie de chimio-radiothérapie a permis d'améliorer significativement la survie avec un taux de survie à cinq ans de 9,1 % contre 3,7 % avec la chimiothérapie seule. [178]

Dans notre série, 8% des patients avaient un CPC, chez les 53% qui ont reçus la chimiothérapie le traitement était à base de chimiothérapie palliative chez 83 % des cas, alors que M.Khouchani [72] et A.Ouarssani [61] ont rapporté respectivement 83% et 93% des cas. La radio-chimiothérapie était reçue par 8% des patients et l'irradiation crânienne

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

prophylactique étaient indiquées chez 20 % des patients, alors qu'elles représentaient 17 % dans l'étude de M.Khouchani [72].

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

Série	Les modalités thérapeutiques du CPC en pourcentage (%)		
	Chimiothérapie palliative	Radio-chimiothérapie	Irradiation crânienne prophylactique
A.Ouarssani [61]	93%	3%	–
M.Khouchani [72]	83%	17%	17%
Notre série	83%	8%	20%

2.4. Traitement non spécifique:

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

Les situations qui imposent un traitement symptomatique et/ou palliatif sont liées soit à l'extension locorégionale (toux, syndrome cave supérieur, hémoptysies, obstruction bronchique, pleurésie et péricardite), soit à l'extension métastatique (métastases cérébrales ou osseuses, compression médullaire), soit à des problèmes généraux tels que la douleur, l'anorexie, les désordres métaboliques, soit à la toxicité des thérapeutiques (toxicité hématologique, digestive, poumon radique). [186]

3. Indications thérapeutiques:

3.1. Cancer non à petites cellules :

a. Cancer non à petites cellules de stades I et II, IIIA N0-1 :

La base du traitement des CNPC de stades I, II, et IIIA N0-1, c'est-à-dire sans atteinte ganglionnaire médiastinale ni à distance est la chirurgie, sous réserve de la résécabilité et du bilan d'opérabilité. Pour les patients non opérables, une irradiation externe conformationnelle à visée curative avec un fractionnement classique doit être réalisée si l'état respiratoire du patient le permet. Pour les cancers de stade I, une radiothérapie en conditions stéréotaxiques constitue une alternative à la radiothérapie classique. Un traitement par radiofréquence pourra également être proposé. Pour les cancers de stade II,

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

une irradiation peut être discutée en complément de la chirurgie et de la chimiothérapie en cas d'atteinte pariétale ou d'exérèse incomplète [187]. La chimiothérapie péri-opératoire est recommandée aux stades IIA, IIB et IIIA N0-1. La chimiothérapie peut être postopératoire, induisant un gain de survie à 5 ans de 5 %, et c'est en adjuvant que le niveau de preuve de son efficacité est le meilleur, en faisant un standard. La chimiothérapie péri-opératoire comporte trois ou quatre cycles d'une bithérapie à base de Cisplatine, l'association la mieux validée par les études de phase III étant Cisplatine-Vinorelbine. La dose totale de Cisplatine doit être d'au moins 300 mg/m². En cas de contre-indication au Cisplatine, l'association Carboplatine-Paclitaxel peut être proposée.

b. Stade IIIA-N2 :

Dans les CNPC de stades IIIA-N2, c'est-à-dire avec une atteinte ganglionnaire médiastinale homolatérale, l'approche est pluridisciplinaire et particulièrement importante.

Selon l'extension des adénopathies médiastinales, plusieurs situations peuvent se présenter. Si l'atteinte ganglionnaire médiastinale n'est pas détectable au bilan pré-thérapeutique et qu'elle a été découverte en per-opératoire ou sur l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, la chirurgie doit être suivie d'une chimiothérapie. Même en cas de résection complète, la radiothérapie thoracique peut se discuter, dans ce cas, après la chimiothérapie adjuvante. Dans les CNPC N2 identifiés en préopératoire, le traitement standard est la radio-chimiothérapie, délivré selon les modalités thérapeutiques. [188]

c. Stade IIIB :

Les CNPC de stades IIIB correspondent aux tumeurs dont l'extension est locorégionale, avec, en particulier une atteinte ganglionnaire médiastinale contralatérale. Leur traitement repose sur l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie thoracique. Au cours des trente dernières années, les études randomisées ont montré la supériorité de l'association chimio-radiothérapie sur la radiothérapie seule, avec une survie à 2 ans de l'ordre de 25 % et à 5 ans de 8 %. [187]

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

En situation postopératoire chez les patients atteints de cancer classé pN2, une irradiation médiastinale est discutée.

== Pour les tumeurs de stade III non opérables, la plupart des patients peuvent bénéficier d'une immunothérapie après la radiothérapie, pour prévenir le risque de récurrence. [189]

d. stade IV :

Le traitement des stades métastatiques est dit palliatif en dehors de quelques rares situations de patients pauci-métastatique.

Pour la chimiothérapie, le traitement doit être orienté par le type histologique ; l'association Pemetrexed+sels de platine doit être privilégiée dans les adénocarcinomes et l'association Gemcitabine+Cisplatine dans le carcinome épidermoïde.

Les patients porteurs d'un CNPC non épidermoïde peuvent recevoir un doublet de chimiothérapie en association avec un traitement anti-angiogénique. Celui-ci doit être maintenu en l'absence de progression jusqu'à toxicité ou progression.

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, un traitement de première ligne basé sur un inhibiteur de TK de l'EGFR, Erlotinib ou Géfitinib, doit être privilégié. Le traitement doit être maintenu jusqu'à progression ou toxicité.

Les patients porteurs d'un réarrangement ALK-*EMLA4* doivent être traités en première ligne par un doublet de chimiothérapie à base de Cisplatine. En deuxième ligne, ces patients doivent être traités par un traitement ciblant cette anomalie, le Crizotinib.

Le traitement de maintenance est recommandé chez les patients non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de Cisplatine. [190]

Si la tumeur exprime les marqueurs cibles de l'immunothérapie, comme PD-L1, le traitement repose sur une immunothérapie, qui peut être administrée dès le diagnostic ou

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

après un premier traitement par chimiothérapie. L'immunothérapie s'associe à des réponses prolongées, en stimulant le système immunitaire du patient, avec des toxicités plus faibles que celles de la chimiothérapie. En fait, une majorité de patients peuvent aujourd'hui bénéficier d'une immunothérapie associée à la chimiothérapie dès le début de la prise en charge. [189]

3.2. Cancer à petites cellules:

a. Les stades localisés au thorax :

Les stades limités au thorax sont traités par association chimiothérapie et radiothérapie concomitante. La chimiothérapie recommandée est une association de Cisplatine et Etoposide. La Carboplatine peut être utilisée avec la même efficacité mais avec un meilleur profil de tolérance.

L'irradiation prophylactique cérébrale a un impact significatif sur la survie [191]. Elle a été proposée dans le but de traiter des micro-métastases cérébrales occultes présentes au moment du diagnostic. Elle diminue la fréquence de survenue des métastases cérébrales et améliore la survie globale. Il est donc recommandé de proposer une irradiation prophylactique cérébrale chez les patients en réponse d'un CPC localisé ou disséminé, à la dose de 25 Gy en 10 fractions. [192]

b. Les stades métastatiques :

Les cancers métastatiques sont traités par chimiothérapie seule, par Cisplatine et Etoposide. La Carboplatine a un meilleur profil de toxicité. Les patients âgés, avec des facteurs de mauvais pronostic ou des comorbidités doivent recevoir des adaptations de doses.

Les rechutes sont traitées en fonction du site de récurrence et du temps entre la réponse et la rechute. Peu de traitements sont efficaces dans cette situation. [193]

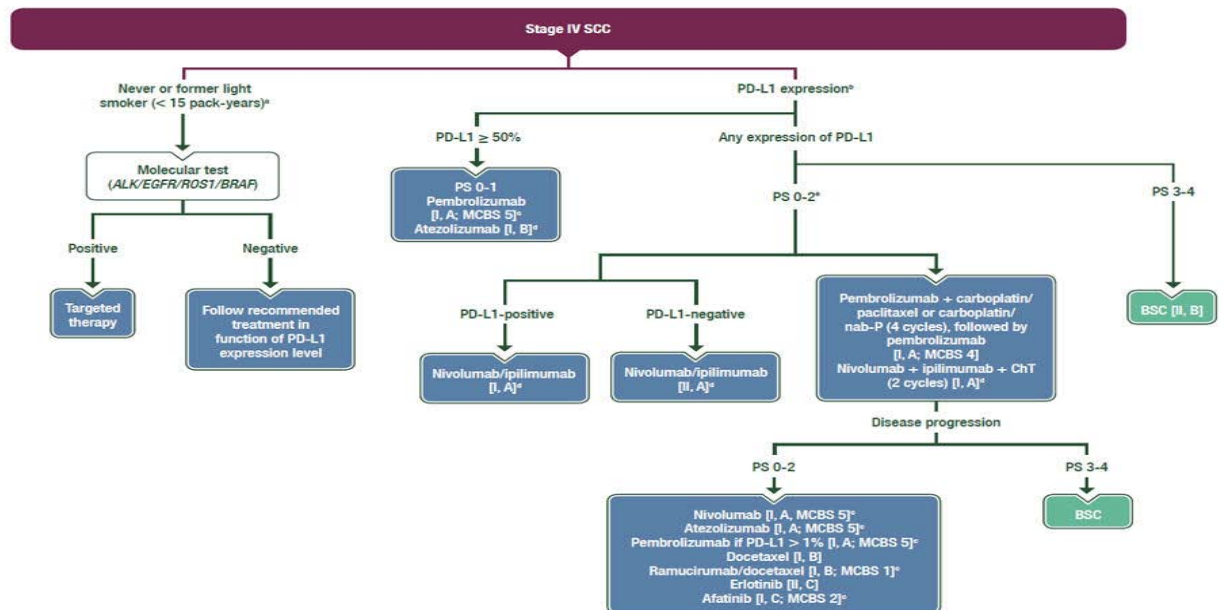
Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

L'immunothérapie est également évaluée dans cette catégorie de CPC. [189]

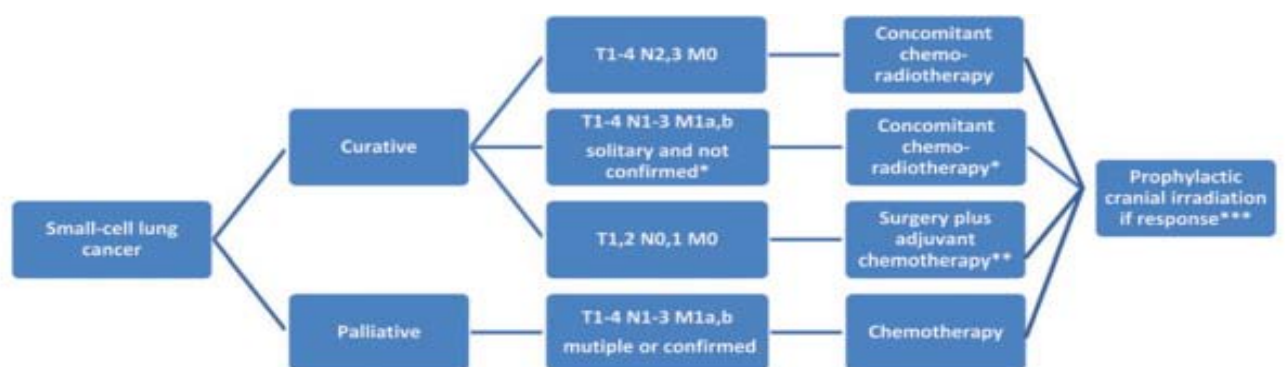
4. Recommandations des sociétés savantes:

ESMO: european society for medical oncology [194]

4.1. cancers non à petites cellules:



4.2. cancers à petites cellules :



*if no confirmation of solitary metastasis is obtained, radiotherapy may be added after first response evaluation and is omitted in case of obvious metastatic involvement

** concomitant chemoradiotherapy as an alternative option

*** or stable disease in case of localised disease

5. Complications des traitements :

5.1. Les complications postopératoires:

a. Complications broncho-pulmonaires:

a.1. Atélectasie:

L'atélectasie est l'une des complications les plus usuelles de la chirurgie d'exérèse pulmonaire. Les atélectasies sont généralement très bien tolérées, sauf en cas de pathologies associées et elles engendrent un shunt droit-gauche. Elles doivent être prévenues en préopératoire par une expansion du poumon restant et leur traitement postopératoire repose sur la kinésithérapie. [195]

a.2. Pneumopathies infectieuses:

Elles sont aussi assez fréquentes 6,4 % à 25 %, mais leur incidence augmente après chimiothérapie néo adjuvante. Le diagnostic est basé sur l'association de signes cliniques, radiologiques et biologiques. L'aspect purulent de l'expectoration, la fièvre et l'hyperleucocytose sont les premiers signes d'alerte. Les images radiologiques et les altérations de l'hématose traduisant l'évolution d'une pneumopathie dont le traitement doit être précédée d'un prélèvement à visée bactériologique. [195]

a.3. Fistules broncho-pleurales :

Les fistules sont classiquement séparées en deux groupes selon leur délai de survenue par rapport à la chirurgie : Les fistules bronchiques précoces restent la complication la plus redoutée des chirurgiens. Le pronostic de ces fistules précoces sur pneumonectomie est particulièrement sombre, pour beaucoup la mortalité excède 50 % [196]. Les fistules tardives, qui peuvent être secondaires à une récurrence tumorale sur le moignon bronchique. Le pronostic des fistules tardives est bien meilleur.

b. Complications pleurales :

b.1. Hémithorax :

Les saignements postopératoires anormaux surviennent dans environ 5 à 10 % des cas. Chez un patient porteur de drains pleuraux, le diagnostic est souvent évident : un débit de plus de 100ml/h doit être considéré comme anormal au-delà des premières heures postopératoires. la chirurgie d'exérèse pulmonaire est habituellement peu hémorragique.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

b.2. Pyothorax :

Ils sont le plus souvent liés à une infection nosocomiale favorisée par la présence prolongée de drains pleuraux ou par une pneumopathie bactérienne.

b.3. Chylothorax :

La fréquence des chylothorax postopératoires est assez faible, inférieure à 1%. Il s'agit d'une complication exceptionnelle après chirurgie d'exérèse pulmonaire avec curage ganglionnaire. C'est le résultat, le plus souvent, d'une fuite de lymphes après curage ganglionnaire.

c. Autres complications :

c.1. Œdème post-pneumonectomie:

La défaillance respiratoire post-pneumonectomie, due à un œdème pulmonaire, est rare mais de très mauvais pronostic. Elle se manifeste par une détresse respiratoire trois jours après une pneumonectomie et par des infiltrats diffus à la radiographie thoracique. Le décès est rapide malgré le traitement dans 50 à 80 % des cas. [195]

c.2. Embolie pulmonaire :

Elle est d'autant plus grave qu'elle survient après une intervention réduisant le lit vasculaire (lobectomie ou surtout pneumonectomie). Son risque de survenue est accru du fait du terrain. Un traitement anticoagulant curatif n'est indiqué que si le diagnostic est certain, compte tenu du risque hémorragique.

c.3. Complications nerveuses :

Une paralysie récurrentielle ou phrénique peut compliquer un curage ganglionnaire médiastinal.

5.2. Les complications de la radiothérapie :

Les effets aigus sont les manifestations survenant jusqu'au 90^e jour de la fin de la radiothérapie. Elles sont fréquentes mais, en général, mineures. Les effets tardifs sont les manifestations survenant plus de trois mois de la fin de la radiothérapie. [197]

a. Pneumopathie radique :

La principale complication reste la pneumopathie radique aiguë. Elle survient dans la majorité des cas entre 6 et 12 semaines après la fin de l'irradiation. Toutefois, des formes suraiguës survenant en cours d'irradiation ont également été observées. Sa fréquence est

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

d'environ 10 à 15 %. La symptomatologie clinique est aspécifique. La toxicité pulmonaire aiguë se manifeste par une dyspnée et une toux améliorée par la corticothérapie ; dans les formes plus graves, le patient peut souffrir d'un tableau de détresse respiratoire aiguë. La toxicité pulmonaire tardive apparaît comme le développement d'une insuffisance respiratoire de sévérité variable [198]. Le diagnostic de pneumopathie radique aiguë reste, à l'heure actuelle, un diagnostic d'élimination. Une fois le diagnostic posé, l'évolution de la pneumopathie radique aiguë est habituellement favorable, soit spontanément, soit sous corticothérapie.

b. Toxicité cardiaque :

La toxicité cardiaque est également fréquente et peut entraîner des complications multiples, par atteinte de ses différentes composantes anatomiques : insuffisance cardiaque, péricardite, ischémie myocardique. Leur mise en évidence peut être difficile en raison de leur évolution à bas bruit. [199]

c. Œsophagite radique :

L'œsophagite radique aiguë a vu sa fréquence augmenter depuis l'apparition de l'association d'une chimiothérapie concomitante, elle apparaît en cours d'irradiation et se manifeste essentiellement par une dysphagie. Les symptômes sont liés à l'atteinte de la muqueuse œsophagienne. L'œsophagite radique tardive est moins fréquente et liée à une atteinte de la paroi musculaire, la présentation clinique est celle d'une sténose, voire de perforation œsophagienne. [200]

Dans notre étude, la dermatite radique était la complication la plus observée chez 11 patients (soit 7% des cas), suivie de l'œsophagite radique chez 2 patients (soit 1% des cas) alors que la pneumopathie radique n'a pas été observée chez aucun patient. Dans l'étude de M.Khouchani [72] la dermatite radique était également la complication la plus observée chez 3 patientes (23% des cas), suivie de la pneumopathie radique chez 2 patientes (15% des cas), alors que l'œsophagite radique était objectivée chez une patiente (8% des cas).

5.3. Les complications de la chimiothérapie :

La chimiothérapie constitue une des modalités essentielles de traitement du cancer bronchique. Elle engendre une toxicité qui retentit sur le confort des patients, qu'il s'agisse de la toxicité hématologique et des risques infectieux ou de la toxicité digestive. [201]

a. Toxicité hématologique :

Les agents cytotoxiques sont myélosuppresseurs et touchent les trois lignées.

Une anémie secondaire à la réticulocytopenie apparaît fréquemment au bout de quelques cycles de chimiothérapie. Elle est source d'asthénie quand le taux d'hémoglobine chute au-dessous de 10 g/100 ml et dans ce cas, des injections d'érythropoïétine, voire une transfusion sanguine, deviennent nécessaires. L'érythropoïétine diminue le nombre de transfusions nécessaires et améliore la qualité de vie. [202]

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

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

b. Toxicité digestive :

Les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie demeurent l'un des effets secondaires les plus redoutés des patients. Le métoclopramide, administré à fortes doses (2 mg/kg en cinq doses par 24 h), a été le premier agent qui a montré une activité antiémétique supérieure à celle d'un placebo. Le contrôle antiémétique a été amélioré en ajoutant des corticoïdes et des benzodiazépines. L'ondansétron a été le premier agent disponible ayant une action antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT₃. Une étude comparative contre le métoclopramide a démontré la supériorité de l'ondansétron dans le

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

contrôle des nausées et vomissements. La combinaison ondansétron et dexaméthasone s'est révélée supérieure à l'ondansétron seul, pendant les premières 24 heures, chez les patients recevant une chimiothérapie à base de Cisplatine. [201]

c. Insuffisance rénale :

La plupart des chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer bronchique a une élimination rénale. Le risque d'insuffisance rénale est surtout important avec les sels de platine et en particulier avec le Cisplatine, largement utilisé dans cette indication. Les différentes bithérapies utilisées en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules sont responsables de 1 à 6 % d'insuffisance rénale de grade 3. La combinaison la plus néphrotoxique semble être l'association du Cisplatine à la Gemcitabine, qui est responsable de 2 % d'insuffisance rénale de grade 4 et de 1 % de grade 5.

d. Toxicité neurologique:

Dans le traitement du cancer bronchique, elle est essentiellement due aux sels de platine, aux taxanes et à la Vinorelbine. Elle concerne environ 40 % des patients traités par ces molécules. Il s'agit d'une neuropathie sensitive, dose-dépendante, cumulative et souvent retardée, pouvant apparaître plusieurs mois après l'initiation du traitement. [203]

Dans notre étude, l'anémie était le trouble hématologique le plus observé dans 68% des cas, la neutropénie dans 33% des cas. Dans la série de M.Khouchani [72], l'anémie était rapportée dans 30% des cas et la neutropénie dans 25% des cas.

Une neuropathie périphérique était notée dans 15% des cas, ce taux est proche de celui rapporté par M.Khouchani [72] 12% des cas. Une toxicité rénale était observée dans 8% des cas, ce taux est comparable à celui rapporté par M.Khouchani [72] dans 7% des cas.

VII.Surveillance :

1. Objectifs:

Le patient doit bénéficier d'une surveillance à cause des risques de rechute et de cancer secondaire, l'objectif des consultations et des examens est de détecter précocement les récives locales ou à distance, détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement,

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

de parvenir à diagnostiquer ceux qui sont accessibles à un traitement performant, et d'augmenter la survie.

2. Modalités de surveillance :

Suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement curatif :

- a. Scanner thoracique en postopératoire ou post traitement adjuvant qui servira d'examen de référence.
- b. Examen clinique, bilan biologique et des radiographies standards tous les 3 mois.
- c. Scanner thoracique avec des coupes abdominales supérieures (foie et surrénales) tous les 6 mois.
- d. La scintigraphie osseuse et le scanner cérébrale ne sont pas indiqués si le patient est asymptomatique
- e. Une fibroscopie bronchique tous les 6 mois avec biopsies des lésions douteuses pour les patients chez qui le diagnostic de récurrence peut déboucher sur un nouveau projet curatif (stade I ou II opéré par lobectomie et susceptible de bénéficier d'une pneumonectomie en cas de récurrence homolatérale).
- f. La TEP-scan n'a pas encore sa place dans la surveillance des patients opérés.
- g. Pas d'intérêt des marqueurs sériques. [204]

Suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement palliatif :

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

3. Rythme de surveillance :

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

VIII. Survie et pronostic :

Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic du cancer bronchique reste effroyable avec une survie globale de l'ordre de 15% à 5ans tous stades confondus. Elle dépend principalement du stade de la maladie, duquel dépendra la possibilité d'un traitement potentiellement curatif et s'attachera à déterminer le bilan initial.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade I ou II (c'est à dire sans atteinte médiastinale) ont une survie à 5ans de 35-70%, ceux de stade III (avec atteinte ganglionnaire médiastinale) de 10-25% et en cas de métastases à distance la survie à 5ans n'excède pas 5%. [205]

Ceci s'explique d'une part par la fragilité des patients (sujets âgés et/ou comorbidités sévères fréquentes respiratoires, cardiovasculaire ect), souvent associée au tabagisme, d'autres part par un diagnostic le plus souvent à un stade localement avancé ou métastatique de la maladie ne permettant pas d'envisager un traitement radical. [206]

Pour les CPC, Les formes localisées non métastatiques ont une survie à 5 ans de 20 à 25%, alors que les formes métastatiques ont une survie à 5 ans <5%. [207]

Les facteurs de mauvais pronostic sont le stade TNM avancé (IV), la performance status OMS ou indice de Karnofsky ≥ 2 , la perte de poids $\geq 10\%$ et certains facteurs biologiques. Un taux sanguin bas d'hémoglobine, d'albumine, de protéines et un taux élevé de plaquettes, de LDH et de calcium sont de mauvais pronostic. [208]

Tableau XIX: la survie relative à 5ans selon l'Étude PETRI [209]

Stade	Survie Relative à 5ans (%)
Stade I	47
Stade II	32
Stade III	22
Stade IV	5
Inconnu	ND
Tous les stades	22

Tableau XX : la survie relative à 5ans selon le (SEER) Program [210]

Stade	Survie relative à 5ans (%)
Localisé	52,6
Régional	23,7
A distance	3,5
Non déterminé	8,5
Tous les stades	15,6

Dans notre étude, la survie moyennetous stades confondus était de 14 mois, ce taux est comparable à celui rapporté par A.Ouarssani [61] de 15 mois. Le taux de mortalité tous stades confondus était de 83%, ce taux concorde avec celui de A.Ouarssani [61] de 82,9%.

IX. Prévention et dépistage :

1. Les bénéfices du sevrage tabagique :

Le moyen préventif le plus efficace est sans aucun doute la lutte contre le tabagisme.

La prévention de l'initiation au tabagisme et le traitement de la dépendance au tabac sont les moyens les plus efficaces pour prévenir l'apparition du cancer du poumon.

Ainsi, les bénéfices du sevrage tabagique existent quelque soit l'âge du fumeur et sont d'autant plus importants que l'arrêt du tabac est précoce. La diminution du risque de CBP est de 40 à 90 % dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du tabac [207].

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Enfin, cesser de fumer au stade précoce du cancer du poumon améliore considérablement les résultats pronostiques et il est même estimé que la survie est supérieure à celle des maladies cardiorespiratoires après sevrage tabagique. [211]

2. Dépistage :

En dehors d'essai clinique et d'antécédent de cancer, un dépistage systématique chez un patient sans signe fonctionnel respiratoire, même fumeur, par radiographie ou scanner, ou cytologie de crachat n'est pas utile. Néanmoins l'essai NLST démontre l'intérêt en termes de probabilité de guérison d'un dépistage par scanner thoracique faible dose chez des patients fumeurs à plus de 35 PA et âgés de plus de 55 ans. [212]

En effet, la pratique d'un scanner thoracique annuel pendant trois ans, sans injection, faiblement irradiant, diminuait la mortalité spécifique par cancer bronchique de 20% ($p=0,02$) et la mortalité globale de 6,4% ($P=0,04$) par rapport à la simple radiographie pulmonaire. Cet effet passe entre autres par la détection plus importante de cancers de stades précoces accessibles au traitement chirurgical.

Néanmoins ce résultat ne peut être transposé dans une population différente (âge, tabagisme, facteurs de risque, etc.) et dans un système de surveillance individuelle.

Quoiqu'il en soit, le dépistage du cancer bronchique n'est pas un substitut à l'arrêt du tabac.

X. Perspectives :

Le diagnostic plus précoce des cancers broncho-pulmonaires implique une technique de dépistage sensible et spécifique. Plusieurs voies de recherche dans ce domaine sont en cours d'exploration. Elles sont basées sur l'analyse du génome, du transcriptome [213], ou du protéome [214]. Ces techniques devront être évaluées et validées avant de pouvoir être utilisées en pratique.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Si aujourd'hui les prélèvements tissulaires et/ou cellulaires et leur analyse ont pour objet essentiel le diagnostic de certitude. Il est probable que, dans le futur, ces prélèvements auront pour but essentiel une « cartographie biologique » des cancers broncho-pulmonaire, afin de permettre de réelles stratégies thérapeutiques individualisées. [215]

Les progrès continus dans les domaines de l'imagerie (écho-endoscopie, scanner multilames, IRM teslas, IRM de diffusion) et du TEP scan continueront probablement de modifier les pratiques à l'avenir, aussi bien dans le diagnostic de l'extension des cancers broncho-pulmonaires que dans leur suivi et l'évaluation de l'efficacité des stratégies thérapeutiques. [216]

Des nouvelles techniques de radiothérapie et l'utilisation d'agents de protection visant à atténuer la toxicité des rayonnements, amélioreront probablement l'index thérapeutique de la radiothérapie. Des stratégies chimio-préventives au stade précoce de la maladie sont à l'étude et peuvent conduire à une réduction du risque de développement d'une deuxième tumeur primitive. Plusieurs nouveaux agents sont actuellement testés dans le CNPC avancé. Ces nouveaux médicaments visent de nouvelles voies, notamment l'angiogenèse, la transduction des signaux et l'apoptose. Enfin, la réduction du nombre de fumeurs diminuerait de manière spectaculaire l'incidence du cancer du poumon. Des stratégies axées sur la prévention du tabagisme et des thérapies plus efficaces de sevrage sont hautement prioritaires. [217]



Conclusion



Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Les cancers broncho-pulmonaires représentent la première cause de décès chez l'homme dans le monde et le cancer pulmonaire non à petites cellules reste le plus fréquent.

Les progrès thérapeutiques telle que les thérapies ciblées ont permis d'améliorer le pronostic des cancers broncho-pulmonaires ,et d'avoir une réponse relativement durable par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

L'immunothérapie ou la stimulation des défenses de l'organisme par des médicaments stimulant le système immunitaire est une option thérapeutique possible. L'utilisation de cette approche dans le traitement du cancer du poumon fait aussi l'objet d'essais thérapeutiques actuels et d'avenir.

Notre étude confirme la fréquence élevée et le pronostic sombre de ce cancer, malgré une prise en charge multidisciplinaire.

La meilleure stratégie actuelle reste le dépistage précoce avec la prévention. Elle consiste principalement à lutter efficacement contre le tabagisme, en incitant les fumeurs à un sevrage précoce et durable afin d'améliorer les chances de survie, en dissuadant les jeunes de commencer à fumer par des campagnes de sensibilisation et un éducation sanitaire des jeunes filles au niveau scolaire et finalement en protégeant les non fumeurs du tabagisme passif par l'instauration d'une politique de lutte contre le tabac.



Annexes



ANNEXE 1 :

Fiche d'exploitation

N dossier IP :

I. Identité :

Nom, prénom :

Âge :

sexe : F ☐ M ☐

Profession :

origine :

N° de

téléphone :

Etat marital : nombre d'enfant : Niveau socio-économique : bas ☐
moyen ☐ haut ☐

Mutualiste : oui ☐ non ☐ Type : CNOPS ☐ CNSS ☐ RAMED ☐ AUTRES ☐

Date de première consultation:.....

II. Antécédents :

1. Antécédents personnels :

Médicaux : respiratoires : oui ☐ non ☐

Extra respiratoires : oui ☐ non ☐

Autres : HTA ☐ diabète ☐ cardiopathie ☐

Chirurgicaux : -oui ☐ -non ☐ Si oui : à préciser :

Toxiques : Tabagisme actif : -oui ☐ -non ☐ nombre de PA :

Tabagisme passif : -oui ☐ -non ☐ Alcoolisme : -oui ☐ -non ☐ degré
:.....

Cannabisme : -oui ☐ -non ☐

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Expositions professionnelles –oui ☐ –non ☐ Si oui, à préciser :

.....

2. Antécédents familiaux :

Cancer pulmonaire : –oui ☐ –non ☐

Cancer extra pulmonaire : –oui ☐ –non ☐ Autres à préciser :

III. Diagnostic positif :

1. Interrogatoire :

Signes fonctionnels :

Toux : oui ☐ –non ☐

Hémoptysie : oui ☐ –non ☐

Douleur thoracique : oui ☐ –non ☐

Dyspnée : oui ☐ –non ☐

Autres signes :

Anorexie : oui ☐ non ☐

Asthénie : oui ☐ non ☐

Amaigrissement : oui ☐ non ☐ chiffrée à :

Fièvre : oui ☐ non ☐ chiffrée à :

Dysphonie ☐ dysphagie ☐ hoquet ☐ Céphalées, ☐ vertige ☐ bourdonnements
d'oreilles ☐ œdème de visage ☐

Métastases révélatrices : oui ☐ non ☐ Si oui : à préciser :

.....

3. Examen clinique :

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

Conjonctive :..... Poids :..... Taille :..... IMC :..... Surface corporelle :.....

Hippocratisme digital : oui ☐ non ☐

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Examen pulmonaire :

Inspection : Aspect de thorax : Caractéristique de la
respiration : Signe de lutte
: Syndrome cave
supérieur: Syndrome de Claude-Bernard-Horner :
.....

Palpation: Douleur provoquée : oui ☐ non ☐ Vibration vocale : augmentée: ☐
diminuée : ☐ abolie : ☐ normale : ☐

Auscultation : Murmure vésiculaire : diminuée : ☐ abolie : ☐ normale : ☐

Percussion : Hyper sonorité : oui ☐ non ☐ Matité : oui ☐ non ☐ Normale : oui ☐ non ☐

Examen des aires ganglionnaires : oui : ☐ non : ☐

Examen abdominal : (SPM HPM....) :

Examen neurologique :

Examen ostéoarticulaire :

Examen gynécologique :

4. Examen paraclinique :

Bilan radiologique :

Examens réalisés :

Radiographie standard : oui ☐ non ☐ Résultats obtenus :
.....

TDM TAP: oui ☐ non ☐ Résultats obtenus:.....

Ponction transpariétale sous scanner : oui ☐ non ☐

Bilan endoscopique : Fibroscopie bronchique : Aspect : -bourgeonnante ☐ - ulcéro-
bourgeonnante ☐ ulcéré ☐ infiltrant ☐ Siège :

Biopsie:..... Mediastinoscopie : oui ☐ non ☐

Autres :

IV.Résultats anatomopathologique :

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

-Type histologique : CNPC : oui ☐ non ☐ Si oui : Carcinome épidermoïde : ☐
adénocarcinome : ☐ carcinome à grande cellules : ☐ CPC : oui ☐ non ☐

-Immunomarquage : oui ☐ non ☐ Si oui à préciser : -
Etude génétique : oui ☐ non ☐ -Mutation de gène EGFR : oui ☐ non ☐ -Mutation de
ALK : oui ☐ non ☐ -Mutation de K-RAS: oui ☐ non ☐ -Autres:.....

V. Bilan d'extension :

TDM thoraco-abdominal : oui ☐ non ☐ Résultats
:.....

Radio thorax : oui ☐ non ☐ Résultats :.....

Echographie abdominale : oui ☐ non ☐ Résultats :.....

TDM cérébral : oui ☐ non ☐ Résultats :.....

Scintigraphie osseuse : oui ☐ non ☐ Résultats :

PET scan : oui ☐ non ☐ Résultats:.....

VI.Classification TNM :

VII. Bilan d'opérabilité :

- Evaluation de l'état général : PS :..... -Bilan fonctionnel respiratoire : EFR : oui
☐ non ☐ Type :..... Résultats :..... -Bilan
fonctionnel cardiologique : FDR cardiovasculaire : ECG : oui ☐
non ☐ Résultats :..... Echo cœur : oui ☐ non ☐ Résultats :
..... -Bilan rénal : Créatinine :.....

VIII. Stratégie thérapeutique :

1. La chirurgie :

La date :

Type d'exérèse chirurgicale : lobectomie : ☐ segmentectomie: ☐ pneumonectomie :
☐

Curage ganglionnaire : oui ☐ non ☐ Type :..... Nombre de
ganglions:.....

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

Etude anatomo-pathologique de la pièce opératoire :

.....

Complications post opératoire : oui ☐ non ☐ Si oui à préciser

.....

2. Radiothérapie :

Visée thérapeutique : Néo-adjuvante ☐ adjuvante ☐ palliative ☐ Dose

..... Fractionnement : Etalement

..... Date de début : date de fin

.....

Complications : aigue :

tardives : Pneumopathie radique : oui ☐ non ☐ Fibrose pulmonaire : oui ☐ non ☐

Œsophagite radique : oui ☐ non ☐ cancer secondaire : oui ☐ non ☐ Myélite radique :

oui ☐ non ☐ Dermite radique : oui ☐ non ☐ Autres : à préciser

.....

3. Chimiothérapie :

Visée thérapeutique : Néo-adjuvante ☐ adjuvante ☐ palliative ☐ concomitante ☐

1^{ère} ligne : Types : mono chimiothérapie ☐ poly chimiothérapie ☐

Protocole utilisé : Types : Date de début : Date

de fin : Nombre de cures :

Complications : Hématologique : oui ☐ non ☐ Digestive : oui ☐ non ☐ Neurologique

: oui ☐ non ☐ Rénale : oui ☐ non ☐ Autres à préciser :

2^{ème} ligne : Types : mono chimiothérapie ☐ poly chimiothérapie ☐

Protocole utilisé : Types : Date de début : Date

de fin : Nombre de cures :

Complications : Hématologique : oui ☐ non ☐ Digestive : oui ☐ non ☐ Neurologique

: oui ☐ non ☐ Rénale : oui ☐ non ☐

Autres à préciser :

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

4. La thérapie ciblée : oui ☐ non ☐

Inhibiteurs de l'EGFR : –Erlotinib: oui ☐ non ☐ –Géfitinib: oui ☐ non ☐

Traitement symptomatique : oui ☐ non ☐ Antalgiques : oui ☐ non ☐

Kinésithérapie respiratoire : oui ☐ non ☐

Oxygénothérapie : oui ☐ non ☐

Symphise chirurgicale : oui ☐ non ☐ Autres:.....

IX. Suivi post-thérapeutique :

1. Clinique : Examen général.....

2. Bilan radiologique :

Radiographie pulmonaire : Résultats :.....

TDM thorco-abdominopelvien : oui ☐ non ☐ Résultats :.....

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

X. Evolution : Délai de suivi :..... mois Réponse complète : ☐ pendant :..... Réponse partielle: ☐ pendant : Stabilité : ☐ pendant :..... Progression ☐ pendant :..... Rechute locorégional ☐ pendant :..... Rechute métastatique ☐ pendant :..... Décès ☐ Cause du décès : perdu de vu

ANNEXE 2:

Performance status :

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

ANNEXE 3 : classification OMS 2015 [39]

WHO Classification of tumours of the lung^{a,b}

Epithelial Tumours		Papillomas	
Adenocarcinoma	8140/3	Squamous cell papilloma	8052/0
Lepidic adenocarcinoma	8250/3*	Exophytic	8052/0
Acinar adenocarcinoma	8551/3*	Inverted	8053/0
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Glandular papilloma	8260/0
Micropapillary adenocarcinoma	8265/3	Mixed squamous cell and glandular papilloma	8560/0
Solid adenocarcinoma	8230/3	Adenomas	
Invasive mucinous adenocarcinoma	8253/3*	Sclerosing pneumocytoma	8832/0
Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma	8254/3*	Alveolar adenoma	8251/0
Colloid adenocarcinoma	8480/3	Papillary adenoma	8260/0
Fetal adenocarcinoma	8333/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Enteric adenocarcinoma	8144/3	Mucous gland adenoma	8480/0
Minimally invasive adenocarcinoma		Mesenchymal tumours	
Non-mucinous	8250/2*	Pulmonary hamartoma	8992/0
Mucinous	8257/3*	Chondroma	9220/0
Preinvasive lesions		PEComatous tumours	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0*	Clear cell tumour	8005/0
Adenocarcinoma in situ		Lymphangioleiomyomatosis	9174/1
Non-mucinous	8410/2	PEComa, benign	8714/0
Mucinous	8253/2	Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	8827/1
Squamous cell carcinoma	8070/3	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Keratinizing squamous cell carcinoma	8071/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Non-keratinizing squamous cell carcinoma	8072/3	Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3
Basaloid squamous cell carcinoma	8083/3	Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Preinvasive lesion		Synovial sarcoma	9040/3
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2	Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Neuroendocrine Tumours		Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 translocation	8842/3*
Small cell carcinoma	8041/3	Myoepithelial tumours	
Combined small cell carcinoma	8045/3	Myoepithelioma	8982/0
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelial carcinoma	8982/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Lymphohistiocytic tumours	
Carcinoid tumours		Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Typical carcinoid tumour	8240/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Atypical carcinoid tumour	8249/3	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Preinvasive lesion		Intravascular large B-cell lymphoma	9680/3
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0*	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Large cell carcinoma	8012/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Tumours of ectopic origin	
Sarcomatoid carcinoma	8033/3	Germ cell tumours	
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Teratoma mature	9080/0
Spindle cell carcinoma	8032/3	Teratoma immature	9080/1
Giant cell carcinoma	8031/3	Intrapulmonary thymoma	8580/3
Carcinosarcoma	8980/3	Melanoma	8720/3
Pulmonary blastoma	8972/3	Meningioma, NOS	9530/0
Other and unclassified carcinomas		Metastatic tumours	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3		
NUT carcinoma	8023/3*		
Salivary gland-type tumours			
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3		
Adenoid cystic carcinoma	8200/3		
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3		
Pleomorphic adenoma	8940/0		



Résumé



RÉSUMÉ :

Le cancer bronchique est un problème actuel de santé publique, car son incidence ne cesse d'augmenter. Il constitue la première cause évitable de mortalité chez l'homme à l'échelle mondiale. L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer bronchogénique.

Cette étude porte sur 564 cas de cancer bronchique colligés au service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 5 ans, allant de Janvier 2014 à Décembre 2018. La moyenne annuelle était de 112,8 cas. Le sex-ratio était de 6,52. L'âge moyen était de 60 ans (20-91). 15% des patients étaient exposés à des agents toxiques certains ou probables dans le cadre de l'exposition professionnelle. L'intoxication tabagique a été retrouvée chez 83% des cas. Le tabagisme actif était présent chez 78% des cas et le tabagisme passif chez 5% des cas. La consommation tabagique moyenne était de 36 paquets-années.

La plupart de nos patients avaient présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic, ces derniers étaient dominés par la toux chez 59 % et la douleur thoracique chez 58 % des cas.

Les signes physiques notés étaient: un syndrome de condensation pulmonaire chez 19 % des patients, un syndrome d'épanchement liquidien chez 15 %, des adénopathies périphériques chez 11% des cas et un syndrome cave supérieur chez 4%.

Les opacités intra-parenchymateuses constituaient l'aspect radiologique le plus fréquent chez 50% des cas. La tomodensitométrie thoracique, pratiquée chez 99% des patients, la localisation pulmonaire lobaire supérieure droite était la plus fréquente dans 34% des cas. L'endoscopie bronchique était réalisée chez 40 % des cas de notre série. L'aspect majoritairement retrouvé était le bourgeon tumoral chez 12% des cas, la sténose tumorale (10%), l'aspect inflammatoire (3%) et l'aspect normal (3%). Le diagnostic histologique était obtenu par fibroscopie bronchique dans 28% des cas. Dans les autres cas, le diagnostic positif était porté par la biopsie transpariétale scannoguidée chez 49% des cas, la biopsie pleurale chez 9% des cas, la biopsie d'un site métastatique chez 10,8% des cas et la chirurgie exploratrice chez 3% des cas. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (57%), suivi de carcinome épidermoïde (24%) et le carcinome à petites cellules (8%).

La recherche de la mutation de l'EGFR était réalisée chez 6% et elle s'était révélée positive chez 43% et celle de l'ALK était négative dans tous les cas (2%).

Le bilan d'extension permettait de le classer au stade III et IV dans 94% des cas, au stade I et II dans 4% des cas. Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient la plèvre (22%), l'os (23%), le cerveau (17%), le foie (9%) et la surrénale (16%). Sur le plan thérapeutique, (3%) des patients avaient bénéficié d'un traitement chirurgical, (11%) des patients avaient reçu un traitement associant une radiothérapie et une chimiothérapie, alors que (88%) des cas n'avaient reçu qu'une chimiothérapie exclusive et

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

(21%) avaient reçu une radiothérapie à visée palliative. Un traitement symptomatique était prescrit dans tous les cas. Les résultats thérapeutiques étaient marqués par une rémission complète chez 3% des cas, une rémission partielle chez 15% des cas, une stabilité radiologique était maintenue chez 45% des cas, (46%) en progression tumorale, une rechute locorégionale était objectivée chez 1% des cas, et une rechute métastatique était notée chez 10% des cas.

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

Abstract :

Bronchial cancer is a current public health problem because of the increasing of its incidence. It is the first preventable cause of human mortality worldwide. The objective of this work was to describe the epidemiological, clinical, therapeutic and prognostic characteristics of bronchogenic cancer.

This study concerns 564 cases of bronchial cancer collected in the oncology department of the Mohammed VI university hospital in Marrakesh over a period of 5 years, from January 2014 to December 2018. The average annual was 112, 8 cases. The sex ratio was 6,52. The average age was 60 years (20–91). 15% of patients were exposed to certain or probable toxic agents in the context of occupational exposure. Active smoking was present in 78% of cases and passive smoking in 5% of cases. The average smoking consumption was 36 pack years.

Most of our patients had respiratory symptoms at the time of diagnosis; they were dominated by cough in 59% of cases, and chest pain in 58% of cases. The physical signs noted are: a Lung condensation syndrome in 19% cases, a fluid effusion syndrome in 15% cases, peripheral adenopathies in 11% cases and a superior vena cava syndrome in 4% of the cases.

Intra-parenchymal opacities were the most common radiological outcome in 50% of cases. Thoracic computed tomography, performed in 99% of patients, the upper right lobe localization was the most frequent in 34%. Bronchial endoscopy was performed in 40% of cases in our series. The predominantly recovered aspect was tumoral bud in 12% of cases, tumor stenosis (10%), inflammatory aspect (3%), and appearance normal (3%). The histological diagnosis was obtained by bronchial fibroscopy in 28% of cases. In the other cases, the positive diagnosis was carried by the scanned transparietal biopsy in 49% of the cases, the pleural biopsy in 9% of the cases, biopsy of a metastatic site in 10, 8% cases and surgery Explorer in 3% cases. The most common histological type was adenocarcinoma in 57% cases, squamous cell carcinoma (24%) and small cell carcinoma (8%). The testing for EGFR mutation was performed in 6% and it was positive in 43% and ALK was negative in all cases (2%).

The extension assessment allowed classifying it at stage III and IV in 94% of cases, at stage I and II in 4% of cases. The most frequent metastatic sites were the pleural in (22%), the bone in (23%), the brain in (17%), the liver in (9%) and the adrenal in (16%) cases.

Therapeutically, (3%) of patients received surgical treatment. (11%) of our patients received radiotherapy and chemotherapy, while (88%) received only chemotherapy, and (20%) received palliative radiotherapy. Symptomatic treatment was prescribed in all cases. Therapeutic results were marked by a complete remission in 3% cases, partial remission in 15% cases, radiological stability was maintained in 45% cases, (46%) in tumor progression, a locoregional relapse was detected in 1% of the cases and a metastatic relapse was noted in 11% of the cases.

Impact des aspects histo-moléculaires des cancers bronchiques sur la thérapeutique.

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

ملخص:

يعد سرطان الشعب الهوائية مشكلة صحية عامة، لكونه يعرف تزايدا كبيرا في الأونة الأخيرة. حيث يعد السبب الرئيسي وراء أول نسبة وفيات حول العالم والتي يمكن تجنبها من خلال الوقاية الأولية.

من خلال هذا العمل قمنا بوصف الخصائص الوبائية، السريرية، التشخيصية، العلاجية والتنبؤية لسرطان الشعب الهوائية.

تتناول هذه الدراسة 564 حالة من حالات سرطان الشعب الهوائية في قسم الأورام بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، على مدى 5 سنوات، من يناير 2014 إلى دجنبر 2018. وكان المتوسط السنوي هو: 8, 112 حالة. كانت نسبة الجنس 6,52. وكان متوسط العمر 60 سنة (20-91). 15% من المرضى تعرضوا لعوامل سامة معينة أو محتملة أثناء ممارستهم المهنية. نسبة التدخين كانت 83%، حيث كان يمثل التدخين الفعلي 78% من الحالات والتدخين السلبي 5% من الحالات. كان متوسط استهلاك التبغ 36 عبوة في السنة.

معظم مرضانا قد أظهروا أعراضا تنفسية أثناء التشخيص، سادها السعال في 59% وألم في الصدر في 58% من الحالات.

العلامات الجسدية التي لوحظت هي: متلازمة التكثف الرئوي عند 19% من المرضى، متلازمة انصباب السوائل عند 15%، اعتلال العقد اللمفية المحيطية عند 11% من الحالات ومتلازمة الوريد الأوجف العلوي عند 4% من الحالات.

كان التعقيم الرئوي هو المظهر الإشعاعي الأكثر شيوعا في 50% من الحالات. التصوير المقطعي للصدر تم إجراؤه عند 99% من المرضى، وكان توطين الفص العلوي الأيمن هو الأكثر شيوعا في 34% من الحالات. تم إجراء تنظير القصبات الهوائية في 40% من الحالات في سلسلتنا. المظهر الغالب كان برعم الورم في 12% من الحالات، تضيق الورم (10%)، المظهر الإنتخابي (3%) والمظهر الطبيعي (3%). تم الحصول على التشخيص النسيجي عن طريق التنظير الليفي القصبي في 28% من الحالات. في الحالات الأخرى، تم إجراء التشخيص الإيجابي عن طريق الخزعة الشفافة عبر الجدارية في 49% من الحالات، الخزعة الجنبية في 9% من الحالات، خزعة الموقع المنتشر في 8, 10% من الحالات والجراحة الإستكشافية في 3% من الحالات. وكانت السرطانات الغدية هو النوع النسيجي الأكثر شيوعا (57%)، يليه سرطان الخلايا الحرفية (24%) وسرطان الخلايا الصغيرة (8%). تم إجراء اختبار طفرة EGFR في 6% وكانت إيجابية في 43% وكان اختبار ALK سلبيا في جميع الحالات (2%).

أتاح تقييم الإمتداد الورمي تصنيفها إلى المرحلتين الثالثة والرابعة في 94% من الحالات، والمرحلة الأولى والثانية في 4% من الحالات. كانت أكثر المواقع الثانوية

للانتشار هي غشاء الجنب (22 %) والعظام (23 %) والدماغ (17 %) والكبد (9 %) والغدة الكظرية (16%).

من الناحية العلاجية، تلقى 3% من المرضى العلاج الجراحي، وتلقى 11% من المرضى علاجاً يجمع بين العلاج الإشعاعي والكيميائي، بينما تلقى 88% من الحالات العلاج الكيميائي فقط و 21% تلقوا العلاج الإشعاعي المسكن. في حين تم وصف علاج عرضي في جميع الحالات. تميزت النتائج العلاجية بشفاء نهائي في 3 % من الحالات، شفاء جزئي في 15 % من الحالات، استقرار إشعاعي في 45 % من الحالات، في حين أن نسبة 46 % عرفت تطوراً للورم. تم تحديد الانتكاس الموضعي في 1 % من الحالات، ولوحظ الانتكاس الانتشاري في 10 % من الحالات.

يتضح من دراستنا أن الخصائص العامة في سلسلتنا تتفق بشكل عام مع نتائج الدراسات الوطنية الأخرى، يبقى التشخيص المرضي متأخراً، مما يجعل التنبؤات الإستشفائية ضعيفة، لأن الإمكانيات العلاجية محدودة للغاية في هذه المراحل المتأخرة. وبالتالي فإننا نوصي بوضع إستراتيجيات لمكافحة التبغ والكشف المبكر.



Bibliographie



1. **Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram et al:**
Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;0:1-41
2. **E. Quoix, E. Lemarié :**
Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects
Classiques et nouveautés. *Revue des Maladies Respiratoires* – Volume 28, Issue
8, Oct 2011, Pages 1048-1058
3. **Institut national du cancer .**
Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2018.
Disponible sur : e-cancer.fr.
4. **Le registre des cancers Nord Tunisie. Données 2004-2006.**
5. **Hammouda D, Ait hamadouche N :**
Registre des Tumeurs d'Alger de 2006.
Disponible sur: www.sante.dz/insp/registre-tumeurs-alger-2006.
6. **Le Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2008-2012.**
7. **L. Amro :**
Le cancer bronchique primitif : à propos de 173 cas
Thèse pour obtention de doctorat en médecine, Marrakech, 2018, N° 077
8. **Le registre des cancers de Rabat 2005.**
9. **W. Elkhatabi, F. Z. Mahboub , H. jabri , H. Afif :**
Profil épidémiologique et facteurs pronostiques du carcinome bronchique non à petites
cellules localement avancées,
Revue des Maladies Respiratoires, 2018; 35:A210-11.
10. **Karam Yahya Belmokhtar, Mariam Tajir, Redouane Boulouiz, Amal Bennani, Sami Aziz Brahmi et al :**
Cancer du poumon au Maroc Oriental: où en sommes-nous?
Pan African Medical Journal. 2019;34:177
11. **Ben Amar A, Yangui I, Ketata W:**
Contribution à l'étude du cancer bronchique primitif dans le service de pneumologie de Sfax
(Tunisie).
Rev Mal Respir 2012;29:A162
12. **Prisca Gildas Moussoki :**
Etude descriptive et comparative des 63 patients de l'année 2010 et des 45 patients de
l'année 2000 atteints de cancer bronchique primitif au centre hospitalier de Périgueux.
Thèse de médecine 2014. Université de Bordeaux
13. **B. Benkirane , H. Jabri , W. El Khatabi , H. Afif :**
Cancer broncho génique chez la femme,
Revue des Maladies Respiratoires, 21e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 2017;
34:A87-88.

- 14. O. Neffati :**
Le cancer bronchique chez la femme,
Revue des Maladies Respiratoires, 19e Congrès SPLF, 2015; 32:A125.
- 15. S. Agrebi :**
Moyens diagnostiques du cancer broncho-pulmonaire primitif chez l'homme en Tunisie,
Revue des Maladies Respiratoires, 2018; 35:A207.
- 16. F. Adila , F. Ziane , F. Chiba , S. Guedri , A. Benzadi , A. Zitouni et al :**
Le cancer bronchique dans un service de pneumologie : étude de série de 640 cas, Revue des Maladies Respiratoires 2018; 35:A110.
- 17. Doll R:**
Evolution of knowledge of the smoking epidemic. In: Boyle P, Gray N, Henningfield JE, et al. editors. Tobacco: Science, policy and public health. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2010:1-12.
- 18. L. Sakhri, M. Bertocchi :**
Cancer bronchique et tabac : mise à jour, Revue des Maladies Respiratoires (2019) 36, 1129—1138
- 19. cancer –environnement :**
Disponible sur le site : [http //www.cancer-environnement .fr/267-tabac.ce.aspx](http://www.cancer-environnement.fr/267-tabac.ce.aspx)
- 20. J. Trédaniel, F. Savinelli, S. Vignot, G. Bousquet, C. Le Maignan, J.-L. Misset :**
Conséquences du tabagisme passif chez l'adulte
Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 4S67-4S73
- 21. S. ALIPOUR, F. DESCHAMPS, F. LEBARGY :**
Estimation de l'incidence annuelle des cancers bronchiques liés à l'exposition
Au tabagisme passif professionnel en France.
Arch. mal. prof., 2004, 65, n° 7-8, 584-589
- 22. L Thiberville, C Paris :**
Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs.
EMC – Pneumologie, Volume 1, Issue 1, January 2004, Pages 7-18.
- 23. T. Urban, J. Hureauux, G. Justeau, G. de Chabot :**
Facteurs de risque des cancers bronchiques : tabac, exposition professionnelle et environnementale.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2018), 10, 186-191
- 24. H. Harraz , H. Benjelloun , N. Zaghiba , N. Yassine:**
Cancer bronchique primitif et exposition professionnelle.
24e Congrès de pneumologie de langue française, 2020, 231 :A112
<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.236>
- 25. Boffetta P:**
Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence.
Mutat Res 2006; 608:157-162.

- 26. D. Terfani :**
BPCO et cancer bronchique : à propos d'une série de cas,
Revue des Maladies Respiratoires, 21e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 2017;
34:A152-53.
- 27. G. Prevot, G. Plat, et J. Mazieres :**
BPCO et cancer bronchique : liens épidémiologiques et biologiques ,
Revue des Maladies Respiratoires, 2012; 29(4):545-56.
- 28. M. -A. Bennani :**
Association cancer bronchique et tuberculose pulmonaire »,
Revue des Maladies Respiratoires, 21e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 2017;
34:A84.
- 29. Santillan AA, Camargo CA Jr, Colditz GA:**
A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). Cancer Causes
Control 2003;14:327-34.
- 30. J. E. Bailey-Wilson:**
A Major Lung Cancer Susceptibility Locus Maps to Chromosome 6q23-25 , American Journal
of Human Genetics ,2004; 75(3):460-74.
- 31. Nitadori J, Inoue M:**
Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a
large-scale population-based cohort study, the JPHC study.
Chest 2006;130:968-975.
- 32. Anthony J. Alberg, Jean G. Ford:**
Epidemiology of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd
Edition),2007; Chest 132(3):29S-55S
- 33. Undernera, T. Urbanb, J. Perriotc, I. de Chazerond, J.-C. Meuricea :**
Cannabis et cancer bronchique.
Revue des Maladies Respiratoires (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2013.12.002>
- 34. Berthiller J, Straif K, Boniol M:**
Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in
Maghreb. J Thorac Oncol 2008;3:1398-403.
- 35. Arvers Ph :**
Alcool et poumon : des liaisons dangereuses. Revue des Maladies Respiratoires (2018),
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.009>
- 36. Fehringer G, Brenner DR, Zhang ZF:**
Alcohol and lung cancer risk among never smokers: a pooled analysis from the international
lung cancer consortium and the SYNERGY study. Int J Cancer 2017;140:1976-84.
- 37. Raquel Ferreira de Menezes:**
Alcohol Consumption and the Risk of Cancer in Brazil: A Study Involving 203,506 Cancer
Patients, Alcohol (Fayetteville, N.Y.), 2015; 49(7):747-51.

- 38. Stewart JG, Mac Mahon H, Vyborny CJ:**
(1987) Dystrophic calcification in carcinoma of the lung: demonstration by CT. *AJR* 148: 29–30).
- 39. CARS 2015 classification and staging of lung cancer 1.6.**
- 40. MEDIX cours de médecine :**
Anatomie pathologique des cancers broncho-pulmonaires.
Disponible sur le site : <http://www.medix.free.fr/cours/cancers-bronchopulmonaires.php>
- 41. Bégueret H:**
Anatomie pathologique des cancers broncho-pulmonaires.
Pneumologie 2008;6:2–20.
- 42. S. Lantuejoul :**
Classification anatomopathologique des cancers pulmonaires et de leurs préneoplasies.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 346–357
- 43. Faculté de Médecine (Mise ligne 10/04/08 – LIPCOM–RM) Montpellier–Nîmes)**
- 44. Ruppert, Wislez M.**
Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR.
Rev Mal Respir 2011;28:565–577.
- 45. Mitsudomi, T, Yatabe Y:**
Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer.
FEBS J 2009;277:301–8.
- 46. N. Mellas :**
Mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) dans le cancer bronchique métastatique.
Thèse pour obtention du doctorat en médecine, Fes, 2015, n°9.3
- 47. Lemine Sow:**
Frequency and types of *EGFR* mutations in Moroccan patients with non-small cell lung cancer
Tumori Journal 1–6 © Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori 2020 Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0300891620964571. journals.sagepub.com/home/tmj
- 48. Hassan Errihani, Hanane Inrhaoun, Anouar Boukir, Fouad Kettani, Lamia Gamra et al:**
Frequency and Type of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Moroccan Patients with Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*® • Volume 8, Number 9, September 2013
- 49. L. Gibault, A. Cazes, C. Narjoz, H. Blons :**
Biologie moléculaire et prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes du poumon.
Revue de Pneumologie clinique (2014) 70, 47–62
- 50. N. Guibert, J.D. Milia, J. Mazieres :**
Épidémiologie moléculaire du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires* (2016),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2016.01.007>

51. **Zoé Tharin, Courèche Kaderbhai, François Ghiringhelli :**
Biologie moléculaire des carcinomes bronchiques : standards actuels et perspectives. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 506 • NOVEMBRE 2018
52. **J. Cadranel, P. Créquit, A.- M. Ruppert, A. Lavolé, V. Gounant, R. Lacave et al :**
Mutation de l'EGFR, de l'étude du gène à la pratique clinique : exemplarité ou exception ?
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2013) 5, 519-537
53. **Anne-Marie Ruppert, Armelle Lavolé, Martine Antoine, Marie Wislez, Jacques Cadranel :**
MET, une nouvelle cible thérapeutique dans le cancer bronchique *MET*,
Correspondances en Onco-Théranostic – Vol. II – n° 2 – avril-mai-juin 2013
54. **Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L et al:**
MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104:20932-7.
55. **Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, Yano M, Fujii Y:**
Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. Cancer Sci 2008; 99:2280-5.
56. **Go H, Jeon YK, Park HJ, Sung SW, Seo JW, Chung DH:**
High MET gene copy number leads to shorter survival in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010; 5:305-13.
57. **S. Le Moulec, Y. Lorient, J.-C. Soria :**
Stratégies thérapeutiques ciblant la voie KRAS dans le cancer bronchique non à petites cellules.
Bull Cancer vol. 96 • N° spécial • décembre 2009
58. **J. Mazières :**
Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire.
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 305-310
59. **F. Barlesi , P. Tomasini, C. Fournier, L. Greillier :**
Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 341-345
60. **Julien Mazières, Christophe Hermart :**
Les tumeurs du poumon primitives et secondaires. Faculté de médecine de Toulouse item 157 : www.medecine.upstlse.fr.
61. **A. Ouassani :**
Le cancer bronchique primitif : à propos de 228 cas, Expérience du service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès .
Thèse pour obtention de doctorat en médecine, Fès, 2016, n°135/16.
62. **A. Ketfi :**
Profil épidémiologique, clinique et évolutif des cancers bronchiques primitifs ,
Revue des Maladies Respiratoires, 2018; 35:A223.
63. **Ganie :**
Carcinoma lung: Clinical presentation, diagnosis, and its surgical management

64. F. Goldwasser :

Les métastases osseuses au cours des cancers broncho-pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2013) 5, 538-546.

65. C. Decroisette, M. Abelleira, V. Bocquillon, C. B. Confavreux :

Les métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2017), 9, 259-270

66. A. Roche (Dijon) :

Métastases cérébrales des cancers bronchiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 169-172

67. T. Vanparis, R. Akkad, B. Carnaille , A. Scherpereel, X. Dhalluin :

Métastases surrenaliennes dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, épidémiologie et prises en charges médicales. 19e Congrès de pneumologie de langue française — Lille, 30 janvier—1er février 2015 ; A131 :407.

68. Dupic G :

Radiothérapie stéréotaxique hypo-fractionnée des métastases surrenaliennes. *Cancer Radiother* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2017.05.005>.

69. R. Bouchentouf :

Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015 ,

Thèse pour obtention de doctorat en médecine , Marrakech, 2016, N°182.

70. A. Bizieux-Thaminy :

Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement. *EMC-Médecine 1* (2004) 8-17.

71. M.-A. Cornetto :

Comment faire le diagnostic du cancer bronchique ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 74-75

72. M. Khouchani :

Cancer du poumon chez la femme : Expérience du service d'oncologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Thèse pour obtention du doctorat en médecine, Marrakech, 2017 , n°161.

73. A. Abid :

Prise en charge des cancers bronchiques primitif : Expérience du service de pneumologie.

Thèse pour obtention de doctorat en médecine , Rabat , 2016, n°264 .

74. N. Zagha, H. Benjelloun, et N. Yassine :

Syndrome de Pancoast-Tobias malin , *Revue des Maladies Respiratoires*, 2017; 34:A81.

75. Girard P, Caliandro R :

Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan d'extension. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2013) 5, 410-418

76. Ost DE, Jim SC:

Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.
Chest 2013; 143:121–141.

77. Hooper C, Lee YC :

Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 2010;65:4–17.

78. Westeel V, Verdoni L :

Recommandations nationales INCa-SPLF sur le bilan initial d'un cancer du poumon.
Rev Mal Respir 2012;4:474–478.

79.M.-A. Cornetto :

Comment faire le bilan d'extension du cancer bronchique ? Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 76–79

80.Chassagnon G, Bennani S :

Imagerie par tomodensitométrie du cancer bronchique non à petites cellules.
Cancer Radiother 2016;20:694–8.

81.Ferretti G, Jankowski A :

Imagerie radiologique et TEP Scanner dans les cancers du poumon.
J Radiol 2008; 89:387–402.

82. oncologik : Métastases osseuses des cancers du poumon. Version publiée le 23/10/2018

83. Didier Lardinois:

Etiology of Solitary Extrapulmonary Positron Emission Tomography and Computed Tomography Findings in Patients with Lung Cancer,
Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2005; 23(28):6846–53.

84.F. Badri :

Profil épidémiologique, clinique et évolutif des cancers bronchiques révélés par un syndrome de Pancoast-Tobias (à propos de 42 cas).
20e Congrès de pneumologie de langue française — Lille, 29–31 janvier 2016, 235 : A101
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.152>

85.E. Giroux Leprieur, M.-P. Revel :

Bilan d'extension et classification TNM actualisée du cancer bronchique non à petites cellules. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2018), 10, 248–254

86. T. Berghmans, B. Grigoriu, E. Giroux-Leprieur, M.-P. Revel :

La classification TNM en pratique. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2019), 11, 218–225

87. Micke P, Faldum A:

Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer what limits limited disease?

Lung cancer 2002;37:271-6.

88. <http://www.e-cancer.fr/patients-et-proches/les-cancers/cancer-du-poumon/chirurgie/indications>
89. Raz D, Zell J, Ou I, Gandara D, Anton-Culver H, Jablons D:
Natural history of stage I non-small-cell lung cancer. Chest 2007; 132: 193-9.
90. H. Étienne, M. Le Roux, M. Giol, D. Debrosse, T. Khalife, J. Camuset et al:
Les standards de la prise en charge chirurgicale des cancers bronchiques non à petites cellules. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2018), 10, 275-284
91. P. Thomas :
Chirurgie du cancer broncho-pulmonaire : recommandations de la SFCTCV.
Rev Mal Respir Actual 2009 ; 1 : 359-364 , Doi : 10.1019/20094143
92. Giraud P, Mornex F, Lacornerie T:
Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. Cancer Radiother 2016;20:147-156.
93. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld K, Allskog V:
Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT - the Nordic experience. Acta Oncol 2015; 54: 1096-1104.
94. Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SM:
Patterns of disease recurrence after SABR for early stage non-small-cell lung cancer: optimizing follow-up schedules for salvage therapy. J Thorac Oncol 2015; 10: 1195-1200.
95. Mauguén A, le Péchoux C, Saunders MI:
Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol 2012; 30: 2788-2797.
96. Cheung P, Faria S, Ahmed S:
Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer. NCIC CTG BR.25. J Natl Cancer Inst 2014; 106: dju164
97. Siva S, Ball D:
Curing operable stage I non-small cell lung cancer with stereotactic ablative body radiotherapy: the force awakens. Oncologist 2016; 21: 393-398.
98. Chen F, Matsuo Y, Yoshizawa A:
Salvage lung resection for non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy in initially operable patients. J Thorac Oncol 2010; 5: 1999-2002.
99. Versteegen NE, Maat AP, Lagerwaard FJ:
Salvage surgery for local failures after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. Radiat Oncol 2016; 11: 131.
100. Chang JY, Bezjak A, Mornex F:
IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. J Thorac Oncol 2015; 10: 577-585.

- 101. PORT Meta-analysis Trialists Group:**
Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD002142.
- 102. Pless M, Stupp R, Ris HR:**
Induction chemoradiation in stage IIIA/ N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. Lancet 2015; 386: 1049-1056.
- 103. Albain KS, Swann RS, Rusch VW:**
Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 379-386.
- 104. Scott J:**
PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 377:1919-1929. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937
- 105. Le Péchoux C:**
Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. Oncologist 2011; 16: 672-681.
- 106. Abstract LBA3_PR 'An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. Annals of Oncology, Volume 31 Supplement 4, September 2020**
- 107. <http://www.arcagy.org/infocancer/index.html> ARCAGY**
Association de Recherche sur les Cancers dont Gynécologiques
- 108. Pless M, Stupp R, Ris HR :**
Induction chemoradiation in stage IIIA/ N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. Lancet 2015; 386: 1049-1056.
- 109. Sun J-M, Ahn YC, Choi EK, Ahn M-J:**
Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer.
Ann Oncol. 2013;24:2088-92
- 110. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP:**
Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission: a meta-analysis of individual data from 987 patients.
N Engl J Med 1999;341:476-84.
- 111. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G:**
Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer.
N Engl J Med 2007;357:664-72.
- 112. Bezjak A, Rumble RB, Rodrigues G:**
Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of lung cancer.
Clin Oncol 2012;24:508-20.

113. Giraud P, Morvan E:

Respiratory gating techniques for optimization of lung cancer radiotherapy.
J Thorac Oncol 2011;6:2058-68.

114. W. Elkhatabi :

Profil épidémiologique et facteurs pronostiques du carcinome bronchique non à petites cellules localement avancées.
22e congrès de pneumologie de langue française — Lyon, 26—28 janvier 2018, 470 : A213

115. Berghmans T, Paesmans M :

Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with neoadjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature.
Lung cancer 2005;49:13-23.

116. Depierre A, Milleron B, Moro-sibilot D:

Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except t1N0), II, and IIIA non-small-cell lung cancer
J Clin Oncol 2002;20:247-53.

117. Westeel V, Milleron BJ, Quoix EA:

Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer
J Clin Oncol 2010; 28:15-7003.

118. Gilligan D, Nicolson M, Smith I:

Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT2/ EORVC 08012 multicentre randomized trial and update of systematic review
Lancet 2007;369:1929-37.

119. Pisters KM, Valliers E, Crowley JJ:

Surgery with or without preoperative Paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest oncology Group trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial.
J Clin Oncol 2010;28:1843-9.

120. Felip E, Rosell R, Mastre JA:

Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol 2010;28:3138-45.

121. Non-small cell lung cancer collaborative Group:

Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials.
BMJ 1995;311:899-909.

122. Pignon JP, Tribodet H:

Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative Group
J Clin Oncol 2008;26:3552-9.

123. Douillard JY1, Rosell R :

Adjuvant vinorelbine plus cisplatine versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non–small–cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial.
Lancet Oncol 2006;7:719–27.

124. Winton T, Livingston R :

Vinorelbine plus Cisplatine vs. Observation in Resected Non–Small–Cell Lung Cancer.
N Engl J Med 2005; 352:2589–97.

125. Arriagada R, Bergman B :

Cisplatine-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non–small–cell lung cancer.
N Engl J Med 2004;350:351–60.

126. Arriagada R, Dunant A :

Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatine-based chemotherapy in resected lung cancer.
J Clin Oncol 2010; 28:35–42.

127. Strauss GM, Herndon JE :

Adjuvant paclitaxel plus carboplatine compared with observation in stage IB non–small–cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups.
J Clin Oncol 2008;26:5043–51.

128. V. Westeel :

Les traitements péri-opératoires des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2017), 9, 176–180

129. Goss GD, O’Callaghan C, Lorimer I, Tsao M–S, Masters GA, Jett J et al:

Gefitinib versus placebo in completely resected non–small–cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. J Clin Oncol 2013;31:3320–6.

130. Zhong W–Z, Chen K–N, Chen C, Gu C–D, Wang J, Yang X–N et al :

Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatine as Neoadjuvant Treatment of Stage IIIA–N2 EGFR–Mutant Non–Small–Cell Lung Cancer (EMERGING–CTONG 1103): A Randomized Phase II Study. J Clin Oncol 2019;37:2235–45.

131. Huang Q, Li J, Sun Y, Wang R, Cheng X, Chen H:

Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Treatment for Operable Non–small Cell Lung Cancer by a Meta–Analysis. Chest 2016;149:1384–92.

132. V. Westeel, M. Wislez, B. Milleron:

Les traitements péri-opératoires des cancers bronchiques non à petites cellules (CNPC) : standards actuels et perspectives. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2020), 12, 2586–2593

133. Soon Y, Stockler MR:

Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials
J Clin Onco 2009; 27:3277.

134. Schiller JH, Harrington D:

Comparaison of four chemotherapy Regimens for advanced non-small-cell lung cancer
N Engl J Med. 2002;346:92-8.

135. Scagliotti GV, Parikh P:

Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus premetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non small-cell lung cancer
J Clin Oncol 2008;26:3543-51.

136. Hanna N, Shepherd FA:

Randomized phase III trial of premetrexed versus docetaxel in patients with non small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy
J Clin Oncol 2004;22:1589-97.

137. Ciuleanu T, Brodowicz T:

Maintenance premetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study
Lancet 2009;374:1432-40.

138. Paz-Ares LG, de Marinis F:

PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance premetrexed versus placebo immediately after induction treatment with premetrexed plus cisplatin for advanced non squamous non-small-cell-lung cancer
J Clin Oncol 2013;31:2895-902.

139. Bouyer F, Pilon F, Belon J-P :

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase, vers une poly-pharmacologie ciblée en cancérologie.
Actual Pharm. 2010 Feb;49(493):41-5.

140. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study Available from:

<http://www.sciencedirect.com/passerelle.univrennes1.fr/science/article/pii/S1470204512703443>

141. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn M-J et al:

Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2385-94.

142. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T et al :

EML4-ALK Mutations in Lung Cancer That Confer Resistance to ALK Inhibitors. N Engl J Med. 2010 Oct 28;363(18):1734-9.

143. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B et al:

Mechanisms of Acquired Crizotinib Resistance in ALK-Rearranged Lung Cancers. Sci Transl Med. 2012 Feb 8;4(120):120ra17-120ra17.

- 144. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM et al:**
Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1189-97.
- 145. Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al:**
The ALK Inhibitor Ceritinib Overcomes Crizotinib Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2014 Jun 1;4(6):662-73.
- 146. Kim D-W, Mehra R, Tan DS-W, Felip E, Chow LQM, Camidge DR, et al:**
Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the ASCEND-1 trial. *ASCO Meet Abstr*. 2014 May 20;32(15_suppl):8003.
- 147. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al:**
CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):590-8.
- 148. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, Yanagita M, Nikiforow S, Zheng W, et al:**
A Novel ALK Secondary Mutation and EGFR Signaling Cause Resistance to ALK Kinase Inhibitors. *Cancer Res*. 2011 Sep 15;71(18):6051-60.
- 149. Ciardiello F, Tortora G:**
EGFR antagonists in cancer treatment
N Engl J Med 2008;358:1160-74.
- 150. Sequist LV, Bell DW:**
Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol 2007;25:587-95.
- 151. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N:**
Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.
J Clin Oncol 2013;30 : 3327-34.
- 152. Lee CK, Rrown C, Gralla RJ:**
Impact of EGFR inhibitor in nonsmall cell lung cancer on progression-free and overall survival: a metaanalysis.
J Natl Cancer Inst 2013;105:595-606.
- 153. Kwak D, Camidge R:**
Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066.
ASCO Meeting Abstracts 2009; 27:35-09.
- 154. Camridge DR, Bang YJ, Kwak EL:**
Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small lung cancer: updated results from a phase 1 study.
Lancet Oncol 2012;13:1011-9.

- 155. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K:**
Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Eng J Med 2013;368:2385-94.
- 156. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al:**
Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012;380:358-65.
- 157. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J et al:**
Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012;367:1694-703.
- 158. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM et al:**
Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2012;18:4570-9.
- 159. Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng YL, Brooun A et al:**
Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. N Engl J Med 2013;368:2395-401.
- 160. Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J et al:**
Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature 2004 ;431:525-6.
- 161. Scagliotti GV, Novello S, Schiller JH, Hirsh V, Sequist LV, Soria JC et al:**
Rationale and design of MARQUEE: a phase III, randomized, double-blind study of tivantinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2012;13:391-5.
- 162. Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, Daniel DB, Goldschmidt JH Jr, Blumenschein GR Jr et al:**
Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:4105-14.
- 163. Socinski MA, Goldman J, El-Hariry I, Koczywas M, Vukovic V, Horn L et al:**
A multicenter phase II study of ganetespib monotherapy in patients with genotypically defined advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2013 ;19:3068-77.
- 164. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR:**
Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol 2013;14:38-47.
- 165. Soria JC, Maugen A, Reck M:**
Systematic review and meta analysis of randomized, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2013;24:20-30.
- 166. Socinski MA, Langer CJ :**
Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. J Clin Oncol 2009;27:5255-61.

- 167. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski Met al:**
Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo inpatients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014 ;15:143-55.
- 168. Hanahan D, Weinberg DA :**
Hallmarks of cancer
The Next Generation *Cell* 2011;144:646-74.
- 169. Okazaki T, Chikuma S:**
A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application.
Nat Immunol 2013;14:1212-8.
- 170. Lynch TJ, Bondarenko I:**
Ipilimumab in combination with Paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study.
J Clin Oncol 2012;30:2046-54.
- 171. InfoCancer-ARGAY-GINECO, MISE À JOUR 23 mai 2020. Disponible sur le site :**
<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/cancers-poumon/traitements/l-immunotherapie.html/>
- 172. N. A. Rizvi:**
Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial, *Lancet Oncol.*, vol. 16, no 3, p. 257-265, mars 2015.
- 173. J. Brahmer:**
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no 2, p. 123-135, juill. 2015.
- 174. H. Borghaei :**
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>, 21-oct-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1507643>.
- 175. D. P. Carbone :**
First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no 25, p. 2415-2426, juin 2017.
- 176. Warde P, Payne D:**
Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell lung cancer? A meta-analysis.
J Clin Oncol 1992;10:890-5.
- 177. Pignon JP, Arriagada R :**
A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer.
N Engl J Med 1992;327:1618-24.

- 178. Pourel N :**
Radiothérapie des cancers bronchiques à petites cellules.
Cancer Radiother 2016;20:547-557.
- 179. Templement D, Westeel V :**
Les cancers bronchiques à petites cellules. Rev Mal Respir 2013;5:441-446.
- 180. Fournel P:**
Cancers bronchiques à petites cellules étendus. Traitement standard et nouvelles approches thérapeutiques. Rev Mal Respir 2014;6:519-524.
- 181. Yasuda Y, Ozasa H, Kim YM :**
PD-L1 Expression in Small Cell Lung Cancer. J Thoracic Oncol. 2018;13:e40.
- 182. Antonia SJ, López-Martín JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP et al:**
Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17:883-95.
- 183. Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R et al:**
Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. Ann Oncol 2013;24:75-83.
- 184. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al:**
IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379:2220-9.
- 185. Ott PA, Elez E, Hirt S, Kim DW, Morosky A, Saraf S et al:**
Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. J Clin Oncol 2017;35:3823-38.
- 186. Paulina F, Nowicki A:**
Palliative care in patients with lung cancer
Contemp Oncol 2013;17:238-245.
- 187. Westeel V, Jacoulet P, Marescaux A:**
Stratégie thérapeutique initiale dans les cancers bronchiques non à petites cellules.
Oncologie thoracique. France: Springer-Verlage; 2011. P94-100.
- 188. Thomas PA :**
Traitement chirurgical du cancer du poumon de stade III : controverses actuelles.
Rev Mal Respir 2013;30:95-96.
- 189. Mathilde Regnault :**
CANCER DU POUMON: DES TRAITEMENTS DE PLUS EN PLUS PERSONNALISÉS, INSTITUT CURIE, 05/06/2019.
Disponible sur le site : <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-poumon-des-traitements-de-plus-en-plus-personnalisés>
- 190. Reck M, Popat S:**
ESMO guidelines working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer.
Ann oncol 2014;25:27-39.

- 191. Paesman M :**
Facteurs pronostiques du cancer bronchique.
Rev Mal Respir 2005;22:8S76-8S80.
- 192. Pujol J, Quantin X:**
Les cancers à petites cellules (CPC) Prise en charge thérapeutique
Rev Mal Respir 2006;23:198-204.
- 193. Pujol J-L :**
Cancer bronchique à petites cellules .recommandations thérapeutiques et nouvelles voies de recherche. Rev Mal Respir 2015;7:423-432.
- 194. ESMO clinical practice guidelines : lung and chest tumours :**
Mise à jour publiée le 15 septembre 2020, disponible sur le site :
<https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours>
- 195. Jayle C, Corbi P :**
Les complications des résections pulmonaires. Rev Mal Respir 2007;24:967-82.
- 196. Haraguchi S, Koizumi K:**
Analysis of risk factors for postpneumonectomy bronchopleural fistulas in patients with lung cancer. J Nippon Med Sch 2006;73:314-9.
- 197. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF:**
Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC).
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:988-94.
- 198. Arpin D, Mahé MA, Servois V, Claude L :**
Facteurs prédictifs de la pneumopathie radique aiguë. Rev Pneumol Clin 2009;65:177-86.
- 199. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB:**
Cardiac toxicity following thoracic radiation. Sem Oncol 2005;32:S71-80.
- 200. Patel AB, Edelman MJ, Kwok Y:**
Predictors of acute esophagitis in patients with non-small cell lung carcinoma treated with concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy followed by surgery.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1106-12.
- 201. Spiro SG, Douse J:**
Complications of lung cancer treatment. Semin Respir Crit Care Med 2008;29:302-17.
- 202. Aapro MS, Link H:**
Guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents.
Oncologist 2008;13:33-6.
- 203. Visovsky C:**
Chemotherapy-induced peripheral neuropathy.
Cancer Invest 2003;21:439-51.
- 204. Debourdeau P, Pavic M, Zammit C :**
Surveillance des cancers en rémission complète
Presse Med 2007;36:949-63.

205. Pieter E. Postmus:

The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the M Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2007; 2(8):686–93.

206. Chrystèle Locher:

Major Changes in Lung Cancer over the Last Ten Years in France: The KBP–CPHG Studies, *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2013; 81(1):32–38.

207. M. Underner, G. Peiffer, J. Perriot:

Prise en charge du tabagisme. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 320–334.

208. Rebattu P, Philip T :

Facteurs pronostiques des cancers bronchiques : des progrès depuis la classification TNM ? *Rev Mal Respir* 2004;21:15–8.

209. Institut national du cancer :

Survie attendue des patients atteints de cancers en France : états des lieux. Avril 2010.

210. H. Marijon, Bouyon A, Vignot S, Besse B:

Prognostic and predictive factors in lung cancer, *Bulletin Du Cancer*, 2009; 96(4):391–04.

211. Parsonss A, Daley A:

Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5569.

212. The National Lung Screening Trial Research Team,

Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer, *New England Journal of Medicine*, 2013; 368(21):1980–91.

213. Mascaux C, Laes JF:

Evolution of microRNA expression during human bronchial squamous carcinogenesis. *Eur Respir J* 2009;33:352–9.

214. Yanagisawa K, Shyr Y:

Proteomic patterns of tumour subsets in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2003;362:433–9.

215. Beasley MB:

Immunohistochemistry of pulmonary and pleural neoplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1062–72.

216. Lassau N, Chebil M:

Targeted Treatments: Which Imaging? *Bull Cancer* 2008;95:989–93.

217. Milleron B :

Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules : quelles perspectives pour le XXI^e siècle. *Presse Med* 2011;40:368–370.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها 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 أخ لكل زميل في
المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.
وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 037

سنة 2021

تأثير المظاهر النسيجية والجزئية لسرطانات الرئة على العلاج.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021\04\01

من طرف

الآنسة : عائشة حدي

المزودة في 05 أكتوبر 1993 بتغير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية:

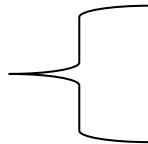
سرطان الرئة الأولي-الواجهة الوبائية- السريرية- تشخيص-علاج-تنبؤ

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام



ي.مسوكر

أستاذ في جراحة الصدر

غ.بالبركة

أستاذة في طب أمراض السرطان

س.العلاج

أستاذة في طب الأشعة

السيد

السيدة

السيدة