



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° :149

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES, THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIFS DU CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame Lamya DEFAA

Née le 05 Juin 1994 à Ouaouizerht

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

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Cancer bronchique non à petites cellules - épidémiologie - diagnostic -
radiothérapie - traitement systémique

Membres du Jury :

Monsieur El Hassane KABIRI

Professeur en Chirurgie Thoracique

Monsieur Mohammed EL MARJANI

Professeur d'Oncologie-Radiothérapie

Monsieur Tayeb KEBDANI

Professeur de Radiothérapie

Madame Hanane EL OUAZZANI

Professeur en Pneumo-Phtisiologie

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْعَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

de la FMFA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

*Enseignants Militaires

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)

Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

*Enseignants Militaires

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

*Enseignants Militaires

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed

*Enseignants Militaires

Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*

*Enseignants Militaires

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*

*Enseignants Militaires

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie

Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
 Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*

*Enseignants Militaires

Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

*Enseignants Militaires

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

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV

Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*

*Enseignants Militaires

Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

*Enseignants Militaires

Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignants Militaires



Dédicaces

Je dédie cette thèse à...

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI

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

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE



À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdellatif BOULAHYA

Professeur de Chirurgie Cardio-Vasculaire.

Médecin chef de L'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major

EL Mehdi ZBIR

Professeur de Cardiologie.

Médecin chef de l'HMIMV – Rabat

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohamed EL BAAJ

Professeur en médecine interne

Médecin chef de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel

Taoufiq AMEZIANE

Professeur en Médecine Interne

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect Et notre profonde considération.



À

Monsieur le Médecin Colonel

Abderrahmane EL MATAR

Commandant le Groupement Formation et Instruction de L'ERSSM

En témoignage de notre grand respect, et notre profonde considération.

A ceux que j'aime...

*A ceux qui ont toujours cru en moi et m'ont
toujours soutenue.*

À la mémoire de mon père DEFAA Abdelmajid

*Mon papa d'amour, Tu nous as quitté trop tôt après des mois de combat contre le cancer du
poumon*

*Tu as fait preuve du courage, de patience et de force face aux différentes étapes de
traitement*

*La route est bien longue et difficile depuis ton départ Papa, cependant j'avance un peu plus
chaque jour en pensant à toi et à tout l'amour que tu m'as donné*

*Depuis ma naissance, tu es mon plus fort repère, un être unique et magnifique ; le meilleur
des pères, Tu étais toujours près de moi, en ta présence il n'avait plus d'ennuis, tu n'as
jamais refusé un sacrifice, tu m'as tant donné et tant appris, tu m'as transmis de vraies
valeurs, ton honnêteté a balisé le chemin de ma vie et je continue à appliquer ces acquis
aujourd'hui.*

*Les mots me manquent et ce n'est nullement avec ce paragraphe que je pourrais te témoigner
ma reconnaissance, ma fierté et ma joie d'être ta fille.*

*Merci à toi Grand Homme, je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je
ferai toujours de mon mieux pour ne jamais te décevoir. J'espère avoir été à la hauteur,
j'espère honorer ta mémoire avec cet événement marquant de ma vie et j'espère te rendre fier,
même si tu n'es plus là pour le voir.*

« Quand je te reverrai de l'autre côté de la lumière, je te dirai combien tu m'as manqué. »

Roger VANTIEGHEM

Je t'aime Papa

Que Dieu ayez votre âme dans sa sainte miséricorde

A ma chère mère MESKI Nejma

Tu es pour toujours maman que j'aime de tout mon cœur. Tu es une grande dame et mon plus précieux repère, sans toi je serai perdu.

Merci pour tes sacrifices, ton amour, ta tendresse et tes prières. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant les longues années de mes études.

En ce jour mémorable, pour toi ainsi que pour moi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse Dieu, le tout puissant, te donner bonheur, santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher frère DEFAA Simohammed

Depuis notre enfance, je t'ai toujours admiré. Tu es résilient, tu affrontes les difficultés avec un sourire étampé sur le visage, tu es sage, serviable et protecteur. Tu es le frère, l'ami et le confident qui m'a toujours tendu la main et ouvert sa porte.

Merci pour ton soutien et ta présence. Tu as su m'accompagner durant ce travail, comme tu l'as fait à chaque étape de ma vie.

Je t'aime et je te vois grandir avec un regard si tendre et fier

A mon adorable petite sœur DEFAA Mayssae

Tu es ma sœur chérie, mon ange et ma raison de vivre.

Je voudrais que tu saches ce que tu représentes pour moi, toi l'amie qui m'a accompagné ces années durant. Toi qui a su essuyer mes larmes lorsque j'ai eu des chagrins. Toi cette douceur qui rassure le plus peureux. Ton amour m'a aidé à surmonter bien d'épreuves difficiles. Avec toi, j'ai appris à sourire et à être heureuse.

Je te remercie de tout mon cœur, de ta présence, de ta gentillesse, de ta compréhension et de ton amour.

Je suis fière de t'avoir pour sœur

Je t'aime de tout mon cœur

A ma grand-mère maternelle ALLAMI Rabha

Ma chère Nana, tu n'es pas une grand-mère ordinaire mais une seconde mère pour moi. Tu es mon idole, tu es celle qui m'as appris que tout est possible à qui rêve, ose, travaille et n'abandonne jamais.

J'aime nos moments passés à discuter, de tout et rien, de ta vie, de ton passé et des petites choses qui sont très importantes pour moi. J'aime ta compagnie, ta tendresse et ta sagesse.

J'aimerais te remercier de tout cet amour que tu me portes et de toute cette patience dont tu fais preuve depuis mon enfance de petite fille capricieuse et turbulente.

Je t'aime

Que ce travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler quotidiennement dans tes prières.

Que Dieu te préserve santé et longue vie.

A la mémoire ma grand-mère paternelle DEFAA Khadija

Ma chère Lalla, bien que tu ne sois plus à nos côtés, je sens ta présence dans mon cœur, ton amour précieux est encore là, au fond de moi.

Tu as été une merveilleuse grand-mère, une grande femme et une dame pleine de lumière.

L'autonomie est certainement l'héritage le plus précieux que tu as pu nous transmettre.

Repose en paix, mon amour pour toi est infini

A la mémoire de mon grand-père paternel DEFAA Mohammed et mon grand-père maternel

MESKI Zaid

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ce travail.

Que Dieu vous accueille dans son éternel paradis.

A ma famille maternelle MESKI

- *A mon oncle MESKI Lhoucine, sa femme BENHADDOU Karima et à mes cousins : Sara, Yousra, Yassine et Amine.*
- *A ma tante MESKI Ittou, son mari BOUZITOUNE Mohammed et mes cousins : Hiba, El Mehdi et Hamza*
- *A mon oncle MESKI Mohammed, sa femme AITHADDOU Nejma et mon cousin Ziad*
- *A mon feu oncle MESKI Ibrahim, Que Dieu garde son âme*
- *A ma tante MESKI Aicha, son mari BOULMANE Ahmed et leurs enfants : Mohammed, Mustapha, Khaled et Hadda*

Et à toute la famille MESKI

Je suis fière et reconnaissante de faire partie de cette grande famille. Votre amour, fierté et vos encouragements à mon égard me comblent.

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

A ma famille paternelle DEFAA

- *A ma tante DEFAA Touria, son feu mari HIMMICH Abdelkarim et mes cousins : Faouzi, Hassan et Fouad*
- *A ma tante DEFAA Maria, son feu mari RFASS Mohammed et mes cousins : Kamal et Ghizlane*
- *A mon oncle DEFAA Abdelali, sa feue épouse Fatima et mes cousins : Kamar, Khalil, Achraf et Akram*
- *A mon oncle DEFAA Khalid, sa femme Fatima et mes cousins : Ahlam, Sara, Nassima et Houssam.*

Et à toute la famille DEFAA

En gage de témoignage de mes sentiments et de nos souvenir partagés.

*Je vous dédie ce travail et je souhaite que dieu, tout puissant, de vous accorder bonheur
santé et prospérité.*

A la famille ZOURAFI

- *Au feu LHAJ ZOURAFI, BAJEDI un grand homme. Tu as été modèle d'un homme droit : bon travailleur, père présent à ses enfants, grand-père intéressé et fier de ses petits-enfants et un mari exemplaire. Tes conseils permanents m'ont appris beaucoup de choses, tu as toujours été là pour me guider dans la bonne direction. Merci de me considérer ta petite fille, je t'aime et j'espère que tu es fière de moi. Je sais que de là-haut tu veilles sur nous. Que ton âme repose en paix.*
- *A Naima, MIHBIBA, une grande dame*
- *A ZOURAFI Abdelwahed, sa femme OILACHIR Lamiae et leur fils Mohammed Amine*
- *A ZOURAFI Khadija, son mari OUCHNA hssaine et leurs enfants : Youssef, Nada, Douaa et Chahd.*
- *A ZOURAFI Mina (MAMA MINA), son mari WARIMEZGANE Hassane et leurs enfants : Imad et mon frère, future médecin, Ghassan.*
- *A Saida ZOURAFI (MAMA SAIDA), son mari TAGHAT Ali et leurs filles : Majdouline, Sabrine, Imane et ma sœur Safae.*
- *A ZOURAFI Mohammed, sa femme Naima et leurs enfants : Zakaria et Fatimazahrae.*
- *A ZOURAFI aziz, sa femme Kfadija et leurs enfants : Iliess et Zineb.*
- *A ZOURAFI Mustapha, sa femme Fatiha et leurs enfants : Anas et Sara.*

*À ma famille chérie que j'aime infiniment, ma famille qui m'a élevée, qui m'a vu grandir et
qui m'a toujours soutenue.*

*Merci d'être disponible, merci de rester vous, de rester vrais et de ne changer que pour le
meilleur. Merci de m'avoir offert cet amour, merci d'être fière de moi, sans vous, je me
sentirais profondément creuse.*

Je vous dédie ce travail

A ma chère cousine Hiba BOUZITOUNE et son mari Abderazzaq RADWANI

Une sœur de cœur. Ta présence est un réel cadeau. Je t'aime parce que tu fais les mêmes trucs bizarres que moi, parce que tu interprètes tous mes regards, tu comprends également mes silences et tu pardonnes toujours mes erreurs. Merci de prendre soin de moi dans tous les sens du terme et d'avoir été là quand personne avait envie.

A ma meilleur amie d'enfance Safaa AMZAOUROU

Avec toi l'amitié est un voyage merveilleux, une affection délicieuse et un don du ciel. Merci d'avoir cru en moi, de toujours être honnête et de dire la vérité, sans pour autant me reconforter avec des mensonges. Merci bien d'être une bonne copine et de me laisser pleurer sur ton épaule. Merci de toujours savoir qui je suis et de me le rappeler lorsque j'oublie. Merci d'être sincèrement préoccupée par mes problèmes et de m'écouter.

A toi mon amie fidèle, ma sœur et ma meilleure amie je te dédie ce travail.

Je t'aime

A mes meilleurs amis d'enfance : AGHBALOU Hussein et OUDAD Hamid

Nous avons vécu tellement d'aventures depuis notre enfance. Votre place dans ma vie est tellement spéciale qu'elle peut se targuer d'être partout dans les coins importants de ma vie. Vous êtes mon mur d'appui et mon regard sur le monde. Merci d'être là quand il faut et là où il faut.

Je ne vous remercierai jamais suffisamment pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de me garder près de vos cœurs, moi, je vous garderais dans mon cœur infiniment.

A ma chère amie Sara DRISSI ELBOUZAI

Cette aventure nous l'avons partagée ensemble depuis le début ; mes joies, mes doutes, mes angoisses je les ai partagés avec toi.

La certitude d'être aimé même lorsqu'on n'est pas parfait et que les erreurs seront la base d'apprentissage.

Tu es précieuse dans mon cœur et ton amitié est tellement inestimable.

Je te dédie ce travail à travers lequel je t'exprime tout mon amour et affection. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mes chères amies : Bouchra GHAZZOUF, Sara AMZAOUROU, Fatima OUISSAADANE, Salima FOUZAL, Imane ASDERNE, Soukaina ELAMRANI, Amal AITALIOUMASSAD, Dr. Nadia OUKNOUZ, Dr.DGHOUGHY Basma, Dr. Souad LAHJOUI, Dr. Iness CHAARI, Dr.ZHIM Meriem, Dr. SIBA Zineb, Dr. Rania ELMOUHIB, Dr. Manal BELMOKADEM, Dr. Sara EDDAHBI, Dr. Hiba DEHANE... : Nos chemins se sont séparés certainement , mais l'amitié demeurera présente éternellement. Que ce travail soit le témoignage des agréables moments que nous avons passé ensemble.

A mes chers amis : Ahmed ELJAMI, Dr. Mehdi DHAMNIA, Dr. Anas AOUDAD, Dr. Hakim OUKOUHOV, Dr. Yassine OUALEHSINE, Dr. Ayoub LAGZIRI, Mohammed EL KAHLOUN, Yassir FATHI, Youssef SAILOUH, Othman HANAOUI, Abdelali ETAHIRI, Souhail FILALI, SLIMANI Ismail ... j'ai indéfiniment admiré les vraies amitiés, une amitié qui ferait changement de ma solitude quotidienne, des fous rires qui n'existaient guère et particulièrement, une amitié qui pourrait, guérir mes plus profondes cicatrices. Vous m'avez toujours aidé inlassablement et écouté attentivement.

Que ce travail soit pour vous un témoignage de ma profonde affection

A l'amie de ma mère : Halima WAHMAN, son mari Lachen OUBALKHIR et leurs enfants : Othman, Mimoun et Oumaima : je vous dédie ce travail avec ma reconnaissance et mes meilleurs vœux,

Aux amis de mon père : BAKZA Hassan, Lkbir KOUBACHI, Omar ANBAR, ZHWANI Abdellah, Dr.Kamal HAJJI, Dr.BEROUEL Abderrahmane et Dr.SLAOUI Fouad... Que ce travail soit pour vous un témoignage de mon respect et de mon affection

Aux familles : DEFAAOUI, FARHAT, ALLAMI, LMGHARI, BENICHOUI et HIMMICH

Je vous souhaite santé, bonheur et vie prospère

A tous mes anciens professeurs

Des écoles primaires ELMARKAZIA et DAOUDI SAID, du collège MOHAMMED VI et des Lycées OUAOUIZEGHT et SED BIN ELOUIDANE : vous m'avez permis d'avoir les bases nécessaires qui m'ont permis de faire la médecine.

Trouvez ce travail le fruit de votre dévouement. Je vous suis reconnaissante.

A mon petit village OUAOUIZEGHT

Mon village natal perché sur les montagnes du Moyen Atlas.

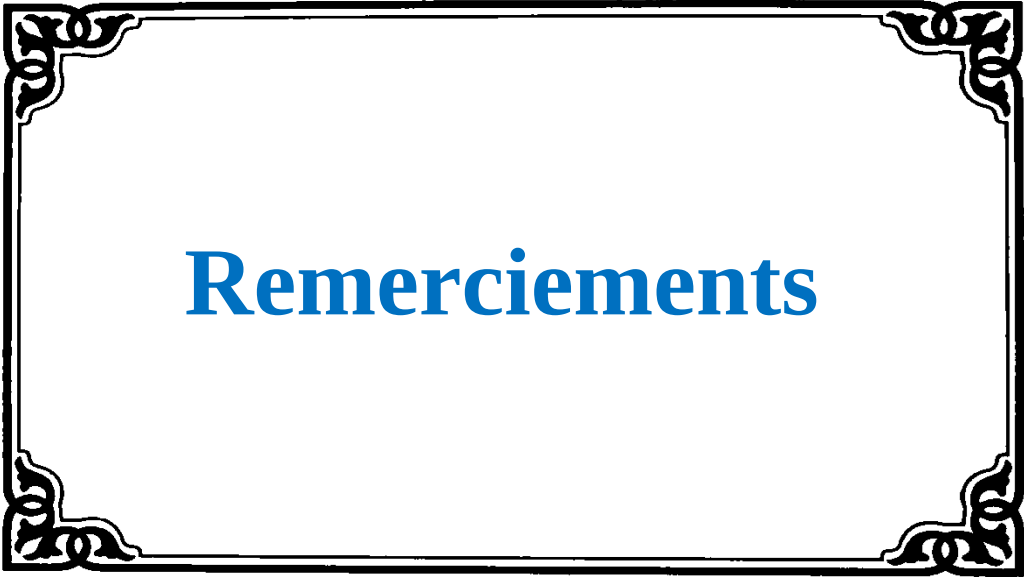
J'ai toujours su que je t'aimais, d'un amour profond et sincère. J'aime ton calme, ton paysage, ta liberté, ton histoire et ta culture. Je te dois ce que je suis.

Tu n'es pas seulement un souvenir, mais aussi un avenir

Cher abri de mon enfance, tu es resté dans mon cœur, et tu y resteras.

À la famille médicale et à tous ceux qui me sont très chers que j'ai omis de citer.

À tous ceux qui ont marqué ma vie et mon parcours de près ou de loin.



Remerciements

À notre maître et président de thèse

Monsieur El Hassane KABIRI

Professeur en chirurgie thoracique

Nous sommes très honorés de vous inviter à présider le jury de notre thèse.

*Nous vous remercions pour votre spontanéité et votre gentillesse avec
lesquelles vous avez bien voulu présider ce travail.*

*Cher professeur, veuillez exprimer notre haut respect, notre sincère gratitude et
notre profond respect dans ce modeste travail.*

À notre maître et rapporteur de thèse :

Monsieur Mohammed EL MARJANI

*Professeur d'oncologie-radiothérapie à l'hôpital militaire d'instruction
Mohammed V de Rabat*

*C'est un grand honneur pour moi de vous avoir comme rapporteur afin de
mener ce travail de fin d'étude.*

*Vous m'avez guidé tout au long de ce travail avec bienveillance et
compréhension. Disponibilité et flexibilité ont été les qualités les plus
mémorables au cours de cette collaboration.*

*Votre indéniable capacité professionnelle et vos qualités humanistes ont gagné
l'admiration et le respect de tous. Vous serez toujours notre modèle de rigueur
et de droiture dans l'exercice de la profession.*

*J'espère que j'aurais été à la hauteur de vos attentes en vous soumettant le
fruit de notre travail.*

*Veuillez agréer, cher Maître, en l'expression de ma profonde reconnaissance,
de mes sentiments respectueux et de ma grande estime.*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Tayeb KEBDANI

Professeur d'oncologie-radiothérapie

C'est un grand honneur pour nous de vous voir siéger dans notre jury.

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'amabilité et de la spontanéité
avec lesquelles vous avez accueilli de juger notre travail.*

Cher Maître, veuillez trouver notre gratitude et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Madame HANANE EL OUZZANI

Professeur en pneumo-phtisiologie

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous
avez agréablement voulu accepter de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements pour avoir bien
voulu faire partie du jury et juger ce travail*

*Et permettez-moi de vous faire part de l'admiration que je porte pour vous et
pour la femme que vous êtes.*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Rachid TANZ

Professeur agrégé d'oncologie médicale

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

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage respectueux de notre
reconnaissance et notre admiration.*



Liste des abreviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CBNPC	: cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules
CI	: Confidence Interval
CNEGC	: Carcinome neuroendocrinien à grandes cellules
CR	: Complete Remission
CT	: Chimiothérapie
CTDI	: indice de dose scanographique
CTV	: Clinical Target Volume
EBUS	: L'échographie endobronchique
EBV	: Virus Epstein-Barr
EGFR	: Récepteur du facteur de croissance épidermique
EP	: Embolie pulmonaire
GTV	: Gross Tumor Volume
HDV	: Histogrammes dose-volume
HIF	: Facteur inductible de l'hypoxie
HPV	: Le papillomavirus humain
HR	: Hazard ratio
IC	: Incremental Costs
IRM	: L'imagerie par résonance magnétique
ITV	: Internal Target Volume
MC	: Métastases cérébrales
mIP	: la projection d'intensité maximum
NLST	: National Lung Screening Trial

NOS	: Espèces réactives de l'azote
OMS	: L'organisation mondiale de la santé
P	: P-value
PS	: Performance status
RCMI	: la radiothérapie 3D avec modulation d'intensité
ROS	: Espèces réactives de l'oxygène
RR	: Risque relative
RT	: Radiothérapie
RTC-3D	: La radiothérapie de conformation en 3 dimensions
SG	: Survie globale
SSP	: Survie sans progression
TBNA	: Aspiration à l'aiguille transbronchique
TDM	: tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positons
TKI	: inhibiteurs de tyrosine kinase
TPS	: <i>Treatment planning system</i>
VEGF	: le vascular endothelial growth factor



Liste des illustrations

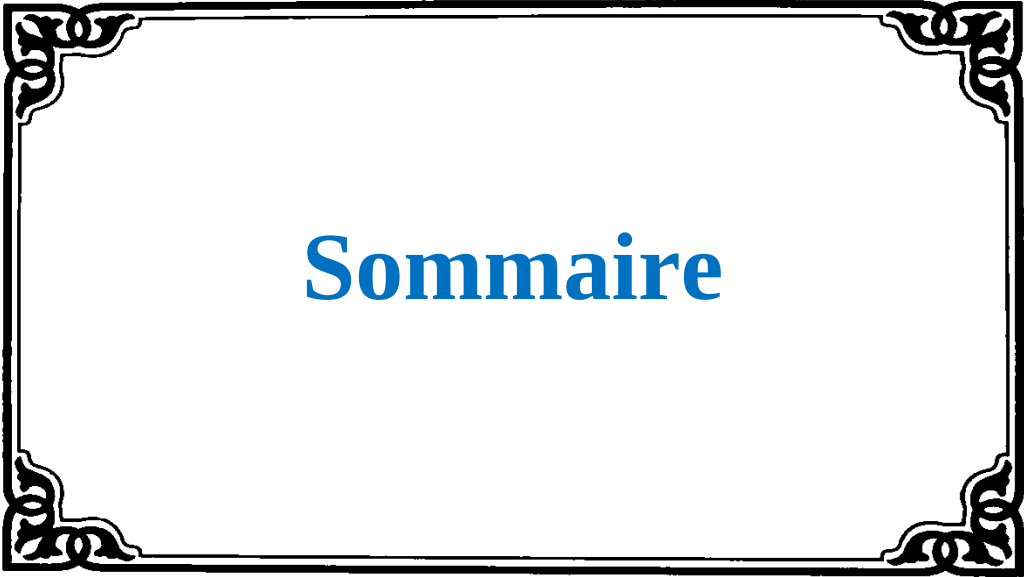
Liste des figures

Figure 1 : répartition des patients selon la tranche d'âge.	10
Figure 2 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels respiratoires.	11
Figure 3 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.	12
Figure 4 : Répartition des cancers selon le type histologique.	14
Figure 5 : Répartition des patients selon le stade tumoral.....	16
Figure 6 : Courbe de survie globale du CBNPC dans notre série.	20
Figure 7 : courbe de survie sans rechute dans notre série.	21
Figure 8 : Vue de face du poumon	23
Figure 9 : L'arbre trachéo-bronchique droit.....	24
Figure 10 : Poumon droit	25
Figure 11 : L'arbre trachéo-bronchique gauche	26
Figure 12 : Poumon gauche.....	27
Figure 13 : distribution des cancers selon la localisation à Rabat.....	30
Figure 14 : Illustration de la présentation radiologique classique d'un cancer bronchique. Lésion tumorale du lobe moyen en radiographie thoracique standard.....	54
Figure 15 : Diagnostic endoscopique du cancer du poumon	57
Figure 16 : Stratégie de stadification médiastinale invasive.	59
Figure 17 : Diagnostic de cancer du poumon.	60
Figure 18 : Carcinome épidermoïde.....	64
Figure 19 : Modèles de croissance des adénocarcinomes.	66
Figure 20 : La fixation du 18FGD est limitée à la tumeur, sans fixation ganglionnaire médiastinale ni fixation pathologique à distance (NB fixation colique ou vésicale non pathologique).....	71

Figure 21 : 8 ^{ème} classification TNM du cancer du poumon	76
Figure 22 : Anatomie descriptive des ganglions.	77
Figure 23 : Coque sous vide (intérieur composé de petites billes de polystyrène)	93
Figure 24 : Volume tumoral pulmonaire (rose) et arc de traitement.....	96
Figure 25 : Comparaison d'un plan de traitement pour une tumeur pulmonaire de l'apex gauche par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par Tomotherapy Hi Art (A) et par radiothérapie conformationnelle 3D (B).	97
Figure 26 : Compression abdominale.....	98
Figure 27 : Gating	98
Figure 28 : voies des signalisation d'EGFR.....	113
Figure 29 : répartition des anomalies moléculaire dans le gène EGFR sur les exons 18 à 21.	114
Figure 30 : le mécanisme de reconnaissance PD-1/PD-L1.	123
Figure 31 : Courbe de survie globale du CBNPC dans notre série.	135
Figure 32 : courbe de survie globale si on considère que les perdus de vue sont décédés. ...	136

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des tumeurs selon la classification T	17
Tableau II : Répartition des tumeurs selon la classification N	17
Tableau III : Répartition des cas selon le sexe dans les différentes séries	31
Tableau IV : La moyenne d'âge des patients atteints de cancer bronchique dans les différentes séries de la littérature.	33
Tableau V : Répartition des patients selon la consommation tabagique dans les différentes séries.....	35
Tableau VI : délai du diagnostic moyen dans les différentes séries.....	44
Tableau VII : Répartition des signes fonctionnels respiratoires au moment du diagnostic dans les différentes séries	46
Tableau VIII : Fréquence des signes d'extension locorégionaux au moment du diagnostic dans les différentes séries.....	48
Tableau IX : Les moyens de confirmation histologiques dans les différentes séries.....	61
Tableau X : Répartition des cancers bronchiques primitif selon le type histologique dans les différentes séries.....	69
Tableau XI : 8ème classification TNM du cancer du poumon	76
Tableau XII : Répartition des stades du CBNPC dans les différentes séries.	78
Tableau XIII : Proposition de surveillance minimale des CBNPC.....	132
Tableau XIV : Survie relative à 5ans selon l'Étude PETRI.....	134
Tableau XV : Survie relative à 5ans selon le (SEER) Program	134



Sommaire

Introduction	1
Matériels Et Méthodes	3
I. Type d'étude	4
II. Critère d'inclusion	4
III. Critères d'exclusions	4
IV. Collecte des données	4
V. Fiche d'exploitation.....	4
VI. Analyse statistique	7
Résultats	8
I. Epidémiologie	9
A. Age	9
1. La moyenne d'âge	9
2. La tranche d'âge	9
B. Sexe	10
C. Facteur de risque	10
1. Tabac	10
2. L'alcool	10
II. Diagnostic	11
A. Délai diagnostic.....	11
B. Circonstances de découverte	11
1. Découverte fortuite :.....	11
2. Les signes fonctionnels respiratoires chez 19 patients soit 45.2%	11
3. Des signes généraux chez 8 patients soit 19%	12
4. Signes d'extension locorégionaux chez 4 patients soit 9.5 %.....	12
5. Découverte lors d'une complication	12
C. Données para clinique	13
1. Radiographie thoracique standard	13
2. TDM thoracique :	13
3. Bronchoscopie	14

4. Médiastinoscopie	14
5. Histologie	14
III. Bilans d'extensions.....	15
A. TDM abdominale	15
B. TDM cérébrale	15
C. IRM cérébrale.....	15
D. Scintigraphie osseuse	15
E. Tomographie par émission de positron	15
IV. Classification TNM	16
V. Traitement.....	18
A. Chimiothérapie.....	18
B. Radiothérapie	18
VI. Evolution	19
A. Récidives et métastases	19
B. Etude de survie	20
1. La survie globale	20
2. La survie sans rechute	21
Discussion.....	22
I. Anatomie du poumon.....	23
A. Le poumon droit	23
1. La segmentation bronchique droite	23
2. La segmentation pulmonaire droite	24
B. Le poumon gauche.....	25
1. La segmentation bronchique gauche	25
2. La segmentation pulmonaire gauche	26
C. Le drainage lymphatique	27
II. Les données épidémiologiques	28
A. Incidence-fréquence	28
1. Epidémiologie mondiale	28

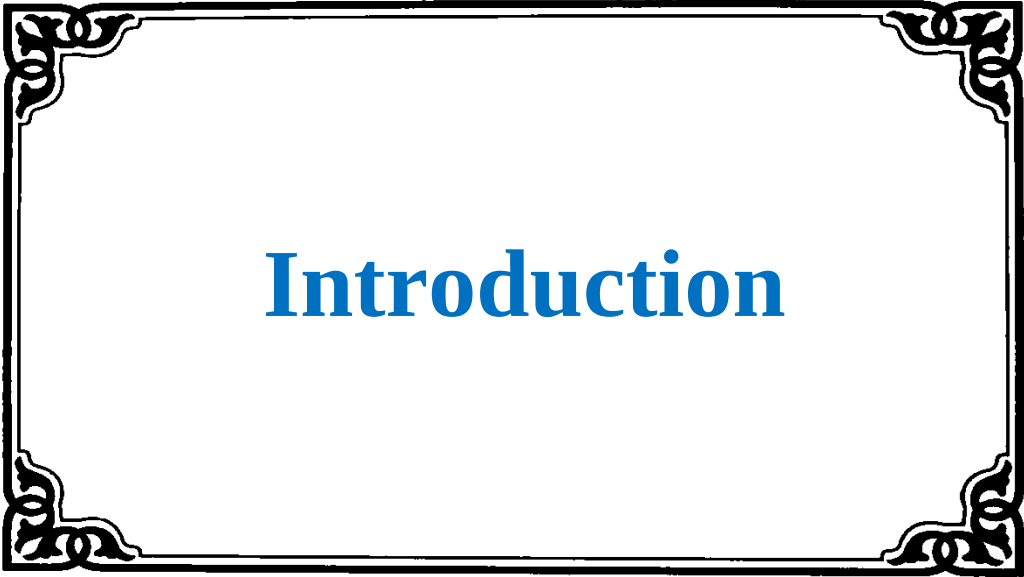
2. Epidémiologie des pays du Maghreb	29
3. Epidémiologie Marocaine	29
B. Sexe	30
C. Age	32
D. Facteurs de risque.....	34
1. Le tabac	34
2. Alcoolisme et cancer bronchique	36
3. Facteurs professionnels	36
4. Pathologie respiratoire.....	38
5. Les infections virales.....	39
6. Les facteurs génétiques	40
7. Les Œstrogènes	41
8. La pollution de l'air	41
9. Les Antécédents familiaux de cancer du poumon.....	42
III. Diagnostic.....	43
A. clinique.....	43
1. Délai du diagnostic.....	43
2. Circonstance de découverte.....	44
2.1. Les signes fonctionnels respiratoires	45
2.2. Les signes généraux.....	46
2.3. Les signes d'extensions locorégionaux :	47
2.4. Découverte lors d'une complication.....	49
2.5. Syndromes paranéoplasiques.....	49
3. L'examen pleuropulmonaire	49
B. Paracliniques	50
1. Radiographie thoracique standard	50
2. TDM thoracique	50
2.1. Réalisation de l'examen.....	50
2.2. Indications de l'injection de produit de contraste iodé	51
2.3. Lecture des résultats	51

2.3.1. Fenêtre médiastinale (filtre densité/mou).....	51
2.3.2. Fenêtre parenchymateuse (filtre dur)	52
2.3.3. Fenêtre osseuse	52
3. La cytologie des crachats	55
4. La bronchoscopie	55
5. Ponction biopsie transthoracique	58
6. L'exploration invasive du médiastin	58
7. L'exploration chirurgicale du médiastin	59
8. Techniques de diagnostic pleural	59
IV. Aspects anatomopathologique	61
A. Carcinome épidermoïde	63
B. Adénocarcinome.....	65
C. Autres carcinomes non à petites cellules.....	67
D. Les tumeurs neuroendocrines du poumon	67
E. Le carcinome neuroendocrinien à grandes cellules.....	67
V. Bilan d'extension.....	69
A. TDM abdominale	70
B. Tomographie par émission de positron	70
C. L'imagerie cérébrale	72
D. Scintigraphie osseuse	73
VI. Classification TNM.....	73
VII. Bilan préthérapeutique	79
A. L'évaluation d l'état général	79
B. L'état nutritionnel.....	79
C. Paramètres cardio-respiratoires	80
VIII. Traitement.....	80
A. Moyens.....	80
1. La chirurgie	80
1.1. Les principes du traitement chirurgical	80
1.2. Les voies d'abord.....	81

1.2.1. La thoracotomie	81
1.2.2. La cervicotomie antérieure	82
1.2.3. La vidéothoracoscopie	82
1.2.4. La minithoracotomie vidéo-assistée	82
1.2.5. La stérnotomie totale, la stérno-thoracotomie (voie de Klemchel).....	83
1.3. Gestes réalisés.....	83
1.3.1. Les exérèses réglées	83
1.3.2. Les exérèses limitées.....	84
1.3.3. Les exérèses avec reconstruction bronchique	84
1.3.4. Les exérèses élargies aux structures voisines	85
1.3.5. Curage ganglionnaire	86
1.4. Morbidité postopératoire	88
1.4.1. Complications broncho-pulmonaires	88
1.4.2. Complications pleurales.....	89
1.4.3. Autres complications	89
2. Radiothérapie	90
2.1. Techniques d'irradiation.....	90
2.2. Préparation du traitement par irradiation.....	91
2.2.1. Prescription	91
2.2.2. Stimulation.....	92
2.2.3. Délinéation.....	93
2.2.4. Dosimétrie.....	93
2.2.5. Traitement	94
2.2.6. Surveillance médicale	95
2.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques	95
2.4. Radiothérapie conformationnelle 3d avec modulation d'intensité (RCMI)	96
2.5. Radiothérapie asservie à la respiration	97
2.6. Radiothérapie guidée par l'image	99
2.7. La radiothérapie palliative	99
2.8. Les associations radio-chimiothérapie.....	99
2.8.1. Association avec la chimiothérapie conventionnelle	99

2.8.2. Intérêt des thérapies ciblées	101
2.8.3. Radiochimiothérapie néo-adjuvante	102
2.8.4. Radio-chimiothérapie post opératoire.....	104
2.8.5. Radio-chimiothérapie concomitante des stades IIIB	104
2.8.6. Chimiothérapie d'induction ou de consolidation	105
3. Le traitement médical.....	107
3.1. La chimiothérapie conventionnelle	107
3.1.1. La chimiothérapie néo-adjuvante.....	107
3.1.2. La chimiothérapie adjuvante.....	110
3.2. La thérapie ciblée.....	112
3.2.1. LES anti-EGFR de la 1 ^{ère} génération	114
3.2.2. Inhibiteurs d'EGFR de 2 ^{ème} génération.....	116
3.2.3. Inhibiteurs d'EGFR de 3 ^{ème} génération	118
3.2.4. La voie de signalisation intracellulaire ALK.....	119
3.2.5. Inhibiteurs d'ALK de 1 ^{ère} génération.....	119
3.2.6. Inhibiteurs d'ALK de 2 ^{ème} génération	121
3.3. L'immunothérapie	122
3.3.1. Nivolumab.....	124
3.3.2. Pembrolizumab	125
3.3.3. Durvalumab.....	125
3.4. Traitement de maintenance.....	126
IX. Surveillance [159]	127
1. CBNPC opérés	128
2. CBNPC traités par radiothérapie	128
3. Carcinomes bronchiques de stades III traités par chimio-radiothérapie +/- immunothérapie adjuvante.....	129
4. Carcinomes bronchiques de stades IV.....	130
X. Evolution	133
XI. Dépistage et prévention.....	137
A. Dépistage.....	137
B. Prévention.....	138

Conclusion Et Perspectives.....	140
Résumés.....	143
Annexe.....	147
Références	150



Introduction

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués et constitue la première cause de mortalité liée au cancer dans le monde.

Environ 85 % des cancers du poumon sont des cancers du poumon non à petites cellules, tandis que 15 % sont des cancers du poumon à petites cellules. Au cours des dernières années, l'incidence de l'adénocarcinome a augmenté. Le carcinome épidermoïde est plus souvent associé au tabagisme, tandis que l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent chez les non-fumeurs.

Le traitement du cancer du poumon non à petites cellules est décidé en fonction du stade clinique, du diagnostic morphologique et de l'état de performance du patient. Les patients à un stade précoce sont généralement indiqués pour une intervention chirurgicale. Dans certains cas, un traitement adjuvant est indiqué. Aux stades localement avancés et métastatiques, la radiothérapie, la chimiothérapie, le traitement biologique et, depuis peu, l'immunothérapie sont indiqués.

La plupart des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie en raison de programmes de dépistage inadéquats et de l'apparition tardive des symptômes cliniques ; par conséquent, le pronostic des patients est très mauvais et le taux de survie à 5 ans pour les hommes varie de 6% à 14% et pour les femmes de 7% à 18%.

Notre travail de thèse est une étude rétrospective descriptive d'une série de cas atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) traités au service de radiothérapie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. Il a pour but d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives en comparant nos résultats aux données de la littérature tout en insistant sur l'intérêt d'un dépistage précoce.



Matériels Et Méthodes

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série de cas atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) traités au service de radiothérapie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sur une période de 06 ans entre janvier 2012 et décembre 2017.

Cette analyse a intéressé les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des patients atteints de carcinome pulmonaires non à petits cellules.

II. Critère d'inclusion

Nous avons inclus tout patient qui présente un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules confirmé histologiquement.

Tous les patients sont pris en charge au service de radiothérapie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

III. Critères d'exclusions

Nous avons exclu dans notre série

- ✓ Les patients chez qui on avait diagnostiqué un cancer pulmonaire à petites cellules.
- ✓ Les patients qui ont reçu une radiothérapie palliative.
- ✓ Les dossiers non exploitables.

IV. Collecte des données

Dossiers médicaux du service de radiothérapie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

V. Fiche d'exploitation

Les dossiers ont été répertoriés sur une fiche d'exploitation remplie de façon rétrospective. Cette fiche a permis d'analyser les données anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutique et évolutives.

IDENTITE

- Nom :
- N° dossier :
- Tel :

EPIDEMIOLOGIE

- Age :
- Sexe : ☐Féminin ☐Masculin
- Tabac : ☐Oui ☐Non
 - Quantité
 - Durée
- Alcool : ☐Oui ☐Non
- Tares :

L'HISTOIRE DE LA MALADIE

- Délai du diagnostic :
- Circonstance de découverte :
 - ☐Dyspnée ☐Douleur thoracique
 - ☐Toux
 - ☐Hémoptysie ☐AMG chiffré : kg
- Radio thorax : ☐Oui ☐Non
- Bronchoscopie : ☐Oui ☐Non
- Médiastinoscopie : ☐Oui ☐Non
- Thoracoscopie : ☐Oui ☐Non
- Biopsie scano-guidée : ☐Oui ☐Non
- Biopsie :
 - Date :
 - Type histologique :

- EFR : ☐Oui ☐Non

- VEMS
- CV

TRAITEMENT

- CT Néo-adjuvante : ☐Oui ☐Non
 - Protocol :
 - Nombre de cure :
 - Réponse : ☐RC ☐Stabilisation
☐RP ☐Progression
- Radiothérapie :
 - Type : ☐2DRC3D
☐IMRT ☐VMAT
 - Dose/Fraction :
 - Dose totale :
 - Date de début : Etalement :
 - Date de fin :
- Chimio concomitante : ☐Oui ☐Non
 - Protocole :
 - Nombres de cure :
 - Date de la 1^{ère} cure:
 - Date de la dernière cure :
- Complications
 - Insuffisance respiratoire: ☐Oui ☐Non,
grade :
 - Mucite
 - Vomissement
 - Cytopénie
- Chirurgie

BILAN D'EXTENSION

- TDM thoracique : ☐Oui ☐Non
 - Date :
 - Coté : ☐Droit ☐Gauche ☐Bilatéral
 - Localisation : ☐LS ☐LI ☐LM
 - Taille de la tumeur : mm
 - Adénopathies médiastinales : ☐N0 ☐N1 ☐N2
☐N3
 - Métastase pulmonaire : ☐Non
☐Oui : ☐Unique ☐Multiple
- TDM abdominale : ☐Oui ☐Non
 - Métastase : ☐Foie ☐Os ☐Surrénale
- TDM cérébrale : ☐Oui ☐Non
- IRM cérébrale : ☐Oui ☐Non
- PET scan : ☐Oui ☐Non
 - ADP médiastinales : ☐Oui ☐Non
 - Métastase : ☐PCL ☐Foie ☐Os ☐Surrénale
- Classification : T N M
Stade :

- Date :
- Type d'exérèse : ☐Lobectomie
☐Pneumonectomie
☐Wedge
- Anapath de la pièce :
 - Type histologique :
 - Limites : ☐saines ☐R1 ☐R2
 - Curage : ☐Oui
☐Non Nb de gg totale :
Nb de gg + :

EVOLUTION

- Date de la dernière c/s :
- Recul (mois) :
- BCLR : ☐Oui ☐Non
- Rechute : ☐Locale ☐LR
☐Locale/Systemique
 - ☐Systémique: ☐Cerveau ☐Foie ☐Os
☐Surrénale
- Intervalle fin de traitement et rechute :
- DCD : ☐Oui ☐Non
 - Date :
- PDV : ☐Oui ☐Non

VI. Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été réalisée par le SPSS pour Windows.

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes écart type pour les variables à distribution normale ; et en médiane et interquartile(IQR) pour les variables avec distributions asymétriques.

Pour analyser et calculer le taux de survie globale et avec rechute on a utilisé la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats

Sur les 70 patients enregistrés dans notre service, 42 dossiers ont été inclus dans notre étude des patients qui présentent un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules confirmé histologiquement et qui sont pris en charge au service de radiothérapie de l'hôpital Mohammed V de Rabat et 28 exclus car ne respectant pas les critères d'inclusion :

- ✓ 5 patients présentent un cancer broncho-pulmonaire à petites cellules.
- ✓ 20 patients ont reçu une radiothérapie palliative.
- ✓ 3 dossiers non exploitables.

I. Epidémiologie

A. Age

1. La moyenne d'âge

L'âge de nos patients était compris entre 49 et 85 ans avec une moyenne d'âge de 61ans avec un écart type de 7.8.

2. La tranche d'âge

La tranche d'âge majoritaire est celle des patients de plus de 61ans, elle présente à elle seule 21cas soit 50% de l'ensemble des cas, suivie par les patients entre 51-60ans qui présente 19 cas soit 45.2% puis les patients entre 41-50ans représentés par 2 cas sont 4.8%.

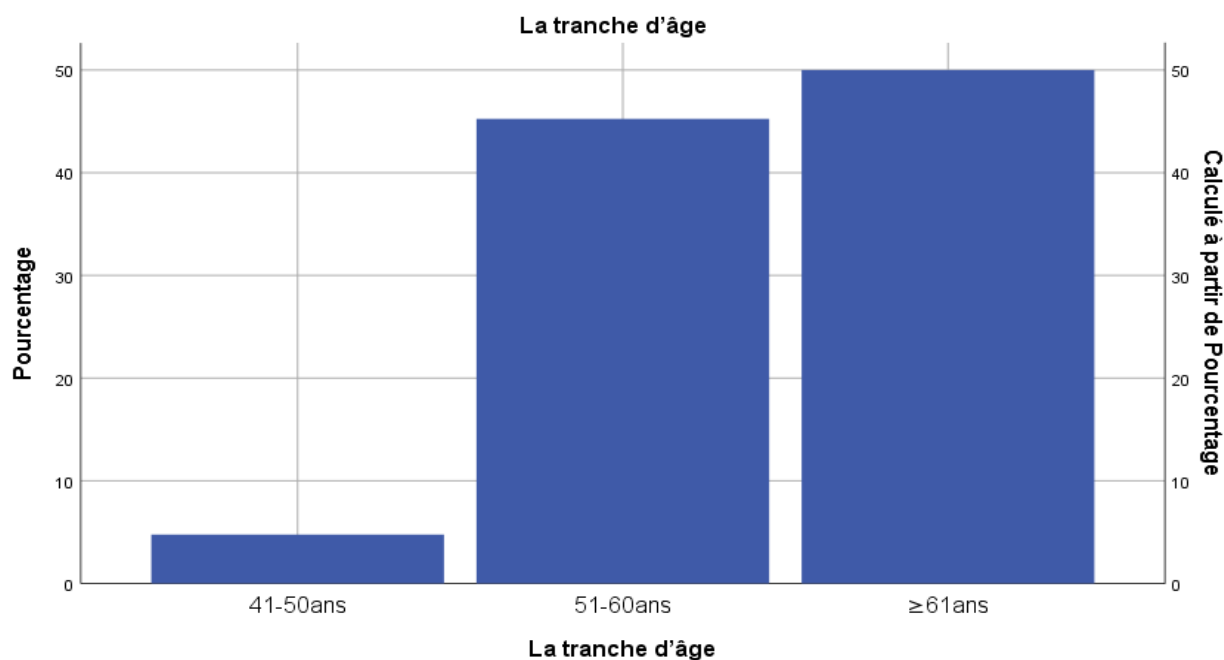


Figure 1 : répartition des patients selon la tranche d'âge.

B. Sexe

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine de 97.6% soit 41 cas contre 2.4% soit une femme.

C. Facteur de risque

1. Tabac

Dans notre série, la notion du tabagisme était retrouvée chez 37 patients soit 88.1 % avec une consommation tabagique médiane de 1paquet [1-1] pour une durée médiane de 35ans [30-40].

2. L'alcool

La consommation de l'alcool a été retrouvée chez 6 patients, soit 14.4% de la population étudiée.

II. Diagnostic

A. Délai diagnostic

Dans notre série le délai médian entre l'apparition des symptômes et la première consultation était de 5mois [2,5-10,5].

B. Circonstances de découverte

Les principales circonstances de découvertes retrouvées chez nos patients sont :

1. Découverte fortuite :

Chez 3 patients soit 7.1%.

2. Les signes fonctionnels respiratoires chez 19 patients soit 45.2% :

- ✓ Toux chez 18 patients soit 42.9%.
- ✓ Dyspnée chez 10 patients soit 23.8%
- ✓ Douleurs thoracique chez 10 patients soit 23.8%
- ✓ Hémoptysie chez 10 patients soit 23.8%.

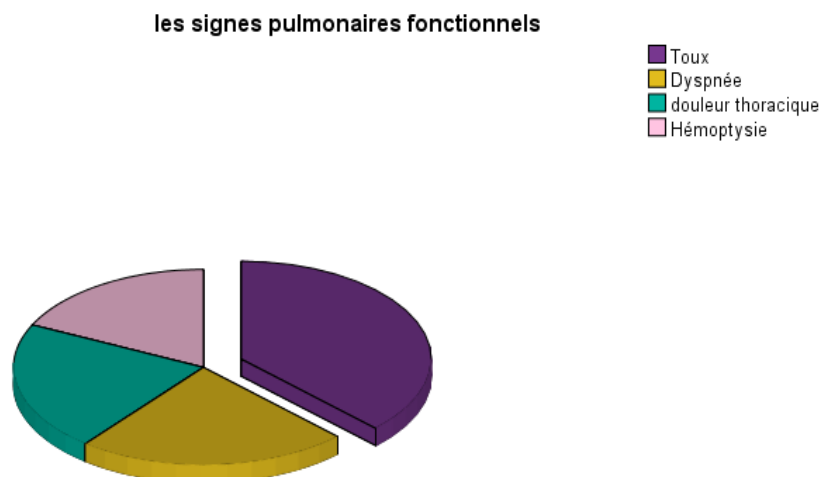


Figure 2 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels respiratoires.

3. Des signes généraux chez 8 patients soit 19%

- ✓ Amaigrissement chez 8 patients.
- ✓ Altération de l'état général chez un patient soit 2.4%.

4. Signes d'extension locorégionaux chez 4 patients soit 9.5 %

- ✓ Névralgie cervico-brachial chez un seul patient soit 2.4%.
- ✓ Tuméfaction basi-cervicale droite chez un seul patient soit 2.4%.
- ✓ Dysphonie chez 2 patients soit 4.8%.

5. Découverte lors d'une complication

- ✓ Thrombose veineuse profonde chez 2 patients soit 4.8%.

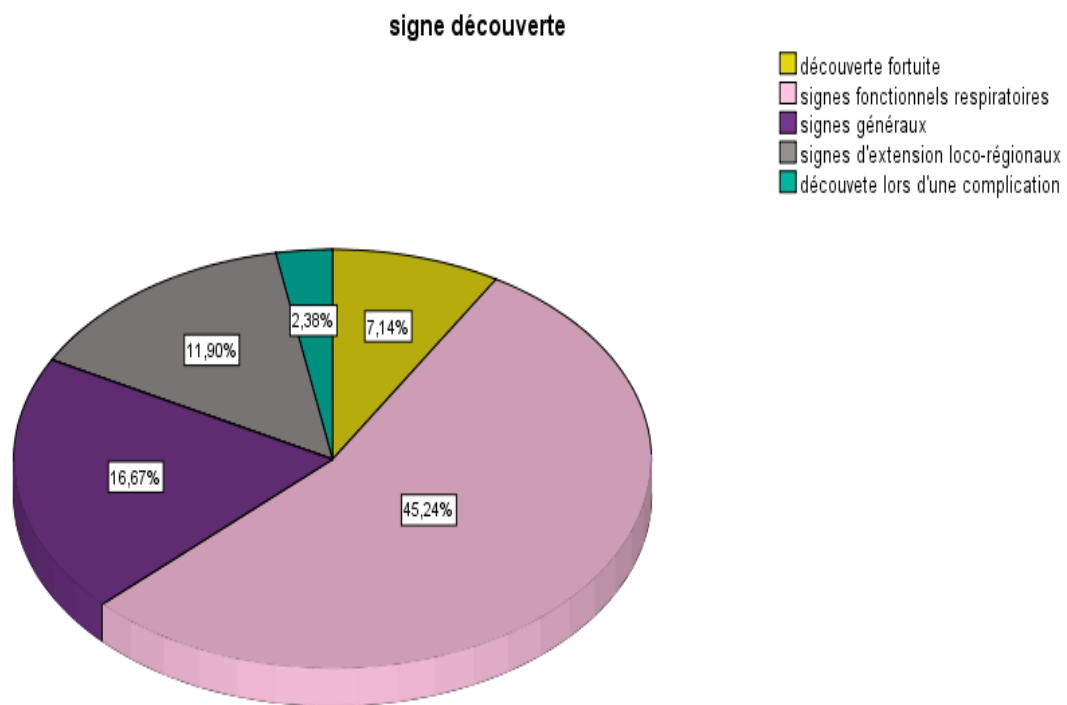


Figure 3 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

C. Données para clinique

1. Radiographie thoracique standard

La radiographie thoracique a été réalisé chez 20 patients soit 47.6% qui était pathologique.

2. TDM thoracique :

- ◆ Un scanner thoracique pour bilan d'extension locorégional fut réalisé chez tous les patients.
- ◆ On note une prédominance du côté droit chez 25 patients soit 59.5% et du côté gauche chez 16 patients soit 38.1%.
- ◆ Pour la localisation de la tumeur par lobe on note une nette prédominance au niveau du lobe supérieur chez 24 patients soit 57.1% suivi du lobe inférieur chez 10 patients soit 23.8% et finalement au niveau du lobe moyen chez 2 patients soit 4.8%.
- ◆ La taille médiane de la tumeur était de 60mm [44-79]
- ◆ L'extension ganglionnaire médiastinale :
 - 8 patients (19%) sont N0
 - 6 patients (14.3%) présentent un envahissement ganglionnaire hilaire (N1)
 - 15 patients (35.7%) présentent un envahissement ganglionnaire médiastinale homolatéral (N2)
 - 8 patients (19%) présentent un envahissement ganglionnaire médiastinale contre-latéral (N3)
- ◆ La TDM thoracique avait permis d'objectiver des métastases pulmonaires chez un seul patient soit 2.4%

3. Bronchoscopie

La bronchoscopie a été réalisée chez 16 patients soit 38.1%

4. Médiastinoscopie

La médiastinoscopie a été réalisée chez un seul patient soit 2.4%

5. Histologie

a. Obtenue par biopsie scano-guidée chez 25 patients soit 59.5% des cas et par bronchoscopie chez le reste.

b. Type histologique

Parmi les 42 cas histologiquement confirmés l'adénocarcinome est le type le plus fréquent .il a été retrouvé chez 21 cas soit 50% ; 17 cas étaient quant à eux des carcinomes épidermoïdes soit 40.5%et 4 cas étaient des carcinomes à grandes cellules soit 9.5%.

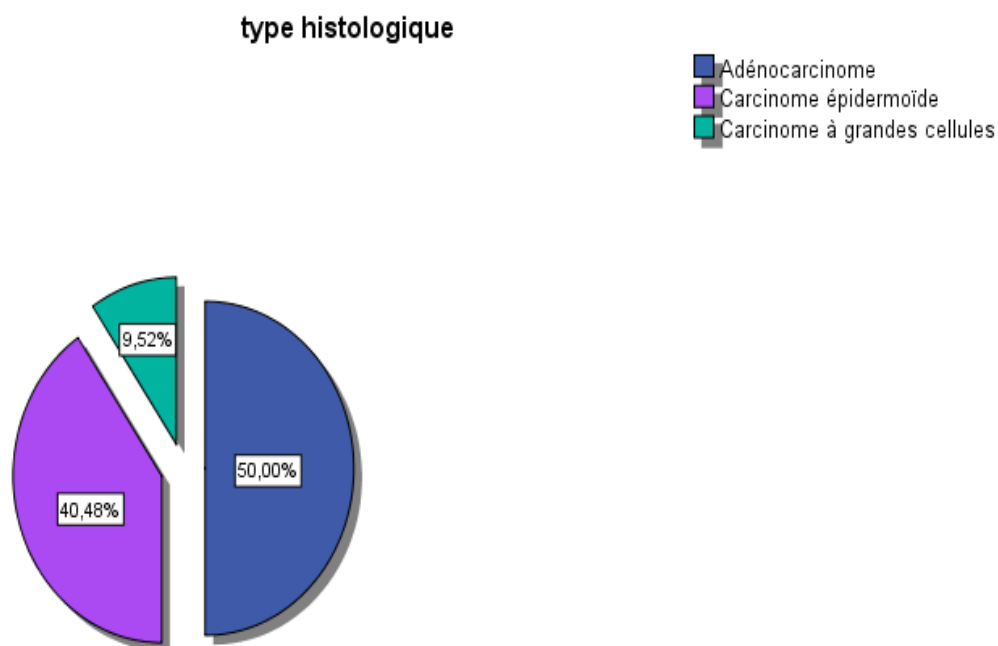


Figure 4 : Répartition des cancers selon le type histologique.

III. Bilans d'extensions

A. TDM abdominale

La TDM abdominale était réalisée chez 21 patients soit 50%, elle avait permis de détecter des métastases hépatiques chez un seul patient soit 2.4%.

B. TDM cérébrale

La TDM cérébrale n'était pas systématique chez tous les patients, elle était réalisée chez 20 patients soit 47.6% et elle avait permis de détecter des métastases cérébrales chez un seul patient soit 2.4%.

C. IRM cérébrale

IRM cérébrale était réalisée chez 21 patients soit 50% et elle avait permis de détecter des métastases cérébrales chez un seul patient soit 2.4%.

D. Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse était demandée chez 19 patients soit 45.2% et elle avait permis de détecter des métastases osseuses chez 2 patients soit 4.8%.

E. Tomographie par émission de positron

PET scanner était réalisé chez 37 patients soit 88.1%, en plus de l'hypermétabolisme tumoral pathologique, il avait montré :

- ✓ Un hypermétabolisme ganglionnaire chez 30 patients soit 71.4%.
 - Hypermétabolisme ganglionnaire hilair chez 19% des patients.
 - Hypermétabolisme ganglionnaire médiastinale chez 45% des patients.
 - Hypermétabolisme sus-claviculaire chez 7.2% des patients.
- ✓ Un hypermétabolisme nodulaire métastatique hépatique chez un seul patient soit 2.4%.
- ✓ Un hypermétabolisme nodulaire métastatique cérébral chez un seul patient.

IV. Classification TNM

Selon la 8^{ème} édition de la classification TNM, le stade le plus fréquent était le stade IIIB chez 21 patients soit 50%des cas, le stade IIIA chez 12 patients soit 28.6%, le stade IV chez 4 patients soit 9.5%, le stade IIB chez 3 patients soit 7.1% et le stade IIIC chez 2 patients soit 4.8%.

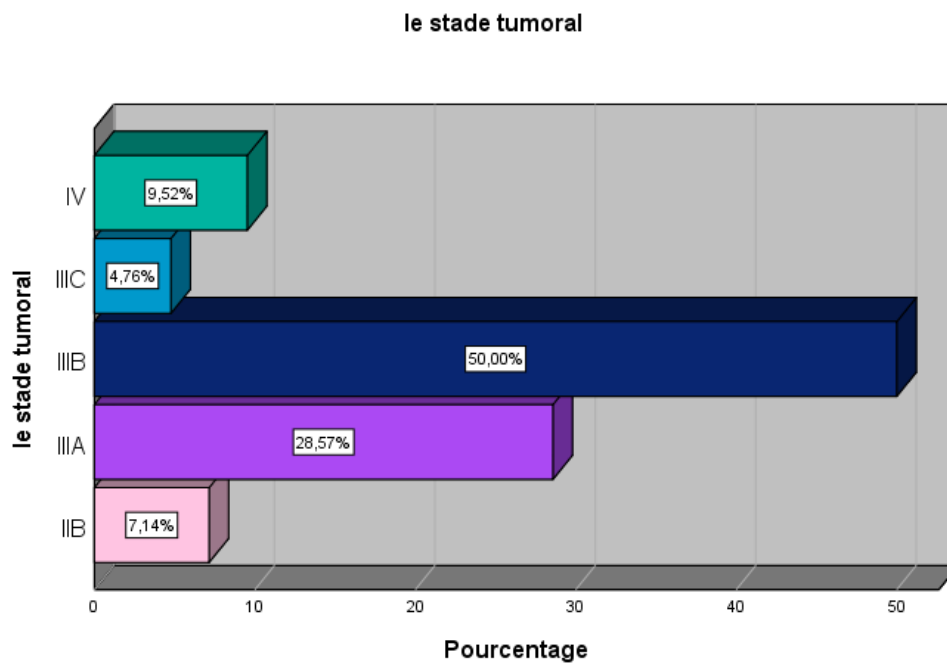


Figure 5 : Répartition des patients selon le stade tumoral

Tableau I : Répartition des tumeurs selon la classification T :

T	Nombres de patients	Pourcentage
T1	1	2.4%
T2	8	19%
T3	12	28.6%
T4	16	38.1%

Tableau II : Répartition des tumeurs selon la classification N :

N	Nombres de patients	Pourcentage
N0	6	14.6%
N1	5	11.9%
N2	18	42.9%
N3	8	19%

La classification TNM est non précise chez 5 patients vu le manque d'élément sur les dossiers.

La présence des métastases au moment du diagnostic a été retrouvée chez 4 malades soit 9.5% des malades. Les localisations secondaires retrouvée étaient des métastases hépatiques, osseuses et cérébrales.

V. Traitement

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

A. Chimiothérapie

✓ Une chimiothérapie néo adjuvante était réalisée chez 27 patients soit 64.3% comprenant un doublet à base de :

- Carboplatine chez 13 patients soit 31%
- Cisplatine chez 11 patients soit 25.2%

Chez 3 patients le protocole n'était pas notifié sur le dossier.

✓ Parmi les 27 patients ayant reçu une chimiothérapie, 21 patients ont été évalué pour la réponse au traitement :

- Rémission partielle chez 9 patients soit 21.4%.
- Stabilisation chez 8 patients soit 19%.
- Progression chez 4 patients soit 9.5%.

✓ Une chimiothérapie concomitante était indiquée chez 20 patients soit 47.6%

Les protocoles utilisés étaient un doublet à base de :

- Carboplatine chez 8 patients soit 19.1%.
- Cisplatine chez 11 patients soit 26.2%.

Le protocole n'était pas notifié sur le dossier chez un seul patient.

B. Radiothérapie

La radiothérapie était réalisée chez 37 patients, 3 patients ont reçu une radiothérapie classique (radiothérapie conformationnelle standard) et 34 patients ont reçu une radiothérapie conformationnelle rotationnelle en modulation d'intensité (VMAT), la radiothérapie était :

○Non faite chez 2 patients soit 4.8%, un est décédé avant le début de traitement et l'autre perdu de vue.

○Non complète chez 4 patients soit 9.5%, 3patients perdu de vue et l'autre est décédé au cours du traitement.

○Complète chez 33 patients soit 78.6%.

La dose administrée était de :

○60Gy chez 11 patients soit 26.2%.

○66Gy chez 17 patients soit 40.5%.

Délivrée en fraction à raison de :

○1.8Gy par séance chez un seul patient soit 2.4%.

○2Gy par séance chez 35 patients soit 83.3%.

○3 Gy par séance chez un seul patient soit 2.4%.

5 séances par semaine.

VI. Evolution

Dans notre série le recul médian était de 18 mois [7-38,5].

○8 patients (19%) sont toujours en vie et en bon contrôle locorégional.

○14 patient (33%) des cas sont décédés.

○Au cours du suivi 20 patients soit 47.6% ont été perdu de vue malgré une relance par téléphone pour recueillir des informations.

A. Récidives et métastases

Nous avons enregistré dans notre série 8 patients soit 19% qui présentaient une rechute dont :

○Récidives Locales chez 2 patients soit 4.8%.

○ Récidives locorégionales chez 1 patient soit 2.4%.

○ Rechute métastatique :

✓ Cérébrale chez 3 patients soit 7.1%.

✓ Hépatique chez 1 patient soit 2.4%.

✓ Osseuse chez 1 patient soit 2.4%.

B. Etude de survie

1. La survie globale

Dans notre série, le taux de survie globale à :

✓ 2 ans était 72.4%.

✓ 3 ans était 62.8%.

✓ 5 ans était 38.5%.

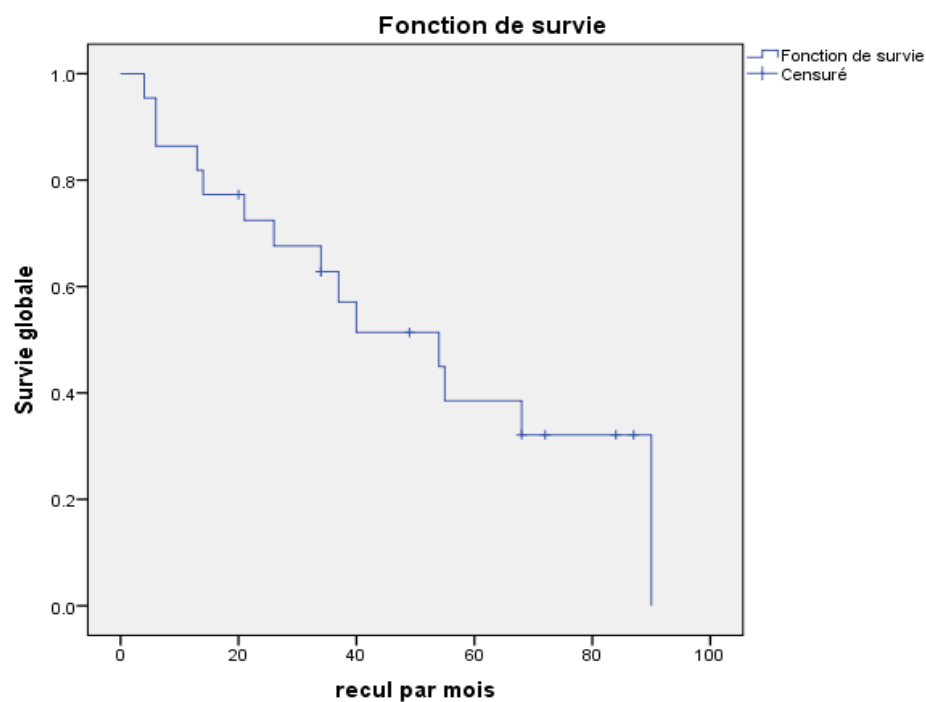


Figure 6 : Courbe de survie globale du CBNPC dans notre série.

2. La survie sans rechute

Le taux de survie sans rechute

✓ A 2ans était à 74.4%

✓ A 3ans était à 68.9%

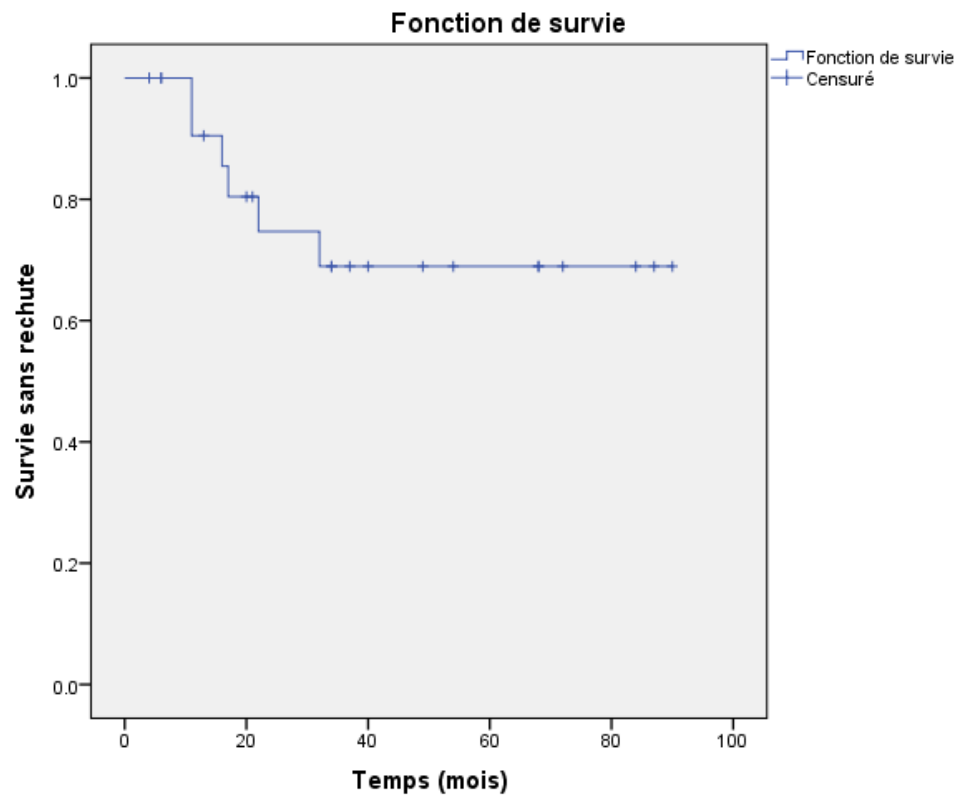


Figure 7 : courbe de survie sans rechute dans notre série.



Discussion

I. Anatomie du poumon: [108]

Les poumons sont les organes de la respiration dans lesquels le sang veineux se transforme en sang artériel (hématose). Ils sont situés à l'intérieur des deux cavités pleurales, de part et d'autre du médiastin. Les poumons sont des organes pairs mais dissymétriques par leur morphologie, leur volume et leur segmentation. (Figure 6).

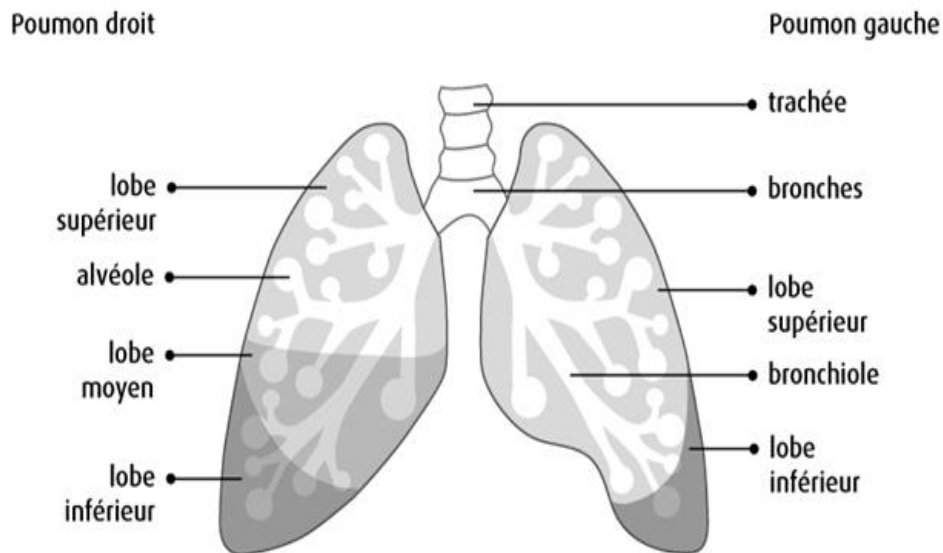


Figure 8 : Vue de face du poumon [108]

A. Le poumon droit

1. La segmentation bronchique droite

Une fois la trachée divisée, on parle de bronche principale ou bronche souche. Elle va donner tout d'abord une bronche lobaire, qui se divise en 3 bronches segmentaires. Une fois cette bronche lobaire supérieure née, on parle de bronche intermédiaire ou tronc intermédiaire.

Au-dessous du tronc intermédiaire, va naître la bronche lobaire moyenne, qui se divise en deux bronches segmentaires. Après la naissance de la bronche lobaire moyenne, on parle de bronche lobaire inférieure qui donnera 5 bronches segmentaires. (Figure 9).

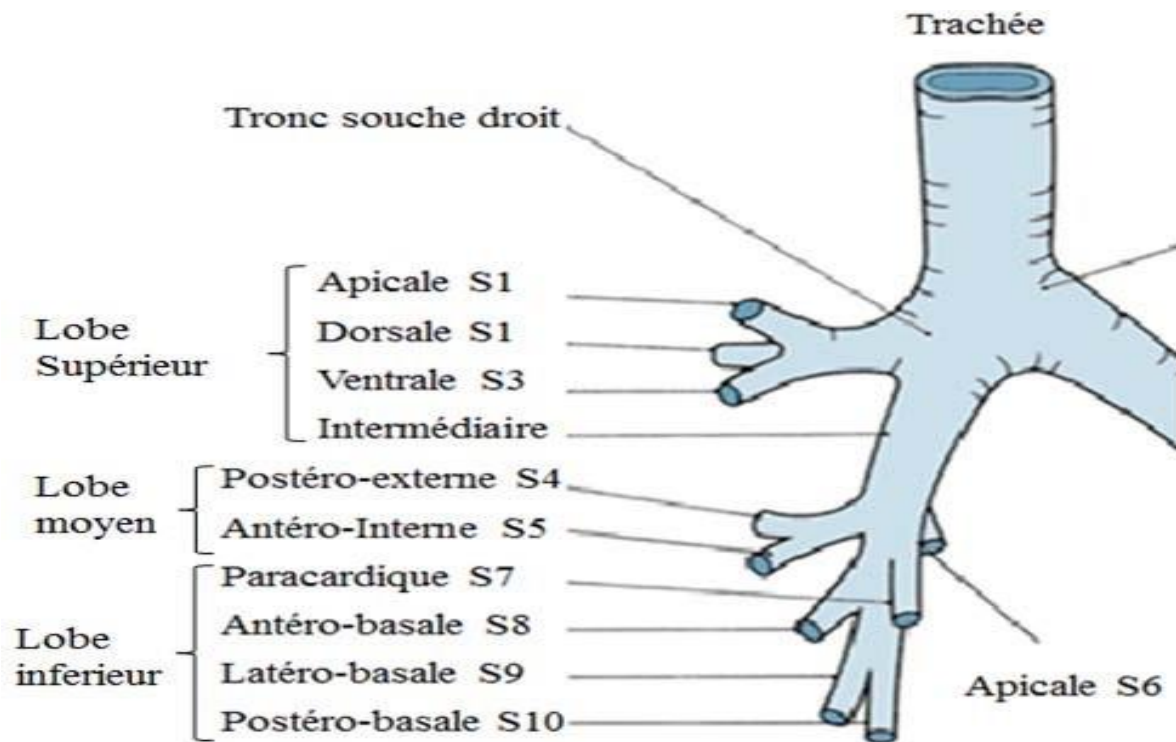


Figure 9 : L'arbre trachéo-bronchique droit [108]

2. La segmentation pulmonaire droite

On reconnaît à la surface du poumon droit 3 lobes : le lobe supérieur, le lobe moyen et le lobe inférieur. Le lobe moyen est le plus petit, il est en dessous et en avant du lobe supérieur. En face médiastinale du poumon droit, le lobe moyen est en avant du hile pulmonaire.

À la surface du poumon, les scissures séparent les différents lobes. Il existe 2 scissures pour le poumon droit. La grande scissure sépare le lobe supérieur et le lobe moyen du lobe inférieur. Cette scissure coupe obliquement le hile pulmonaire. Il existe une petite scissure horizontale qui se branche sur cette grande scissure. Cette petite scissure sépare le lobe supérieur du lobe moyen, elle sera toujours en avant du hile pulmonaire. Le lobe inférieur est le plus volumineux des trois lobes du poumon droit. La base pulmonaire ou la face diaphragmatique est formée en grande partie par le lobe inférieur et par une petite partie du lobe moyen. (Figure 10).

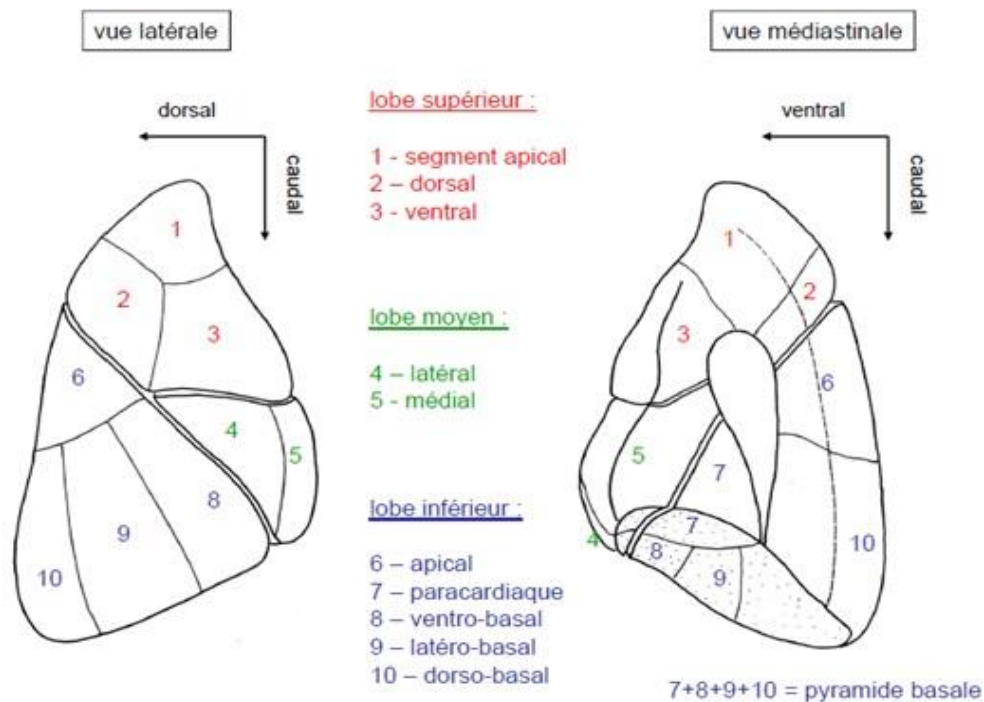


Figure 10 : Poumon droit [108]

B. Le poumon gauche

1. La segmentation bronchique gauche

Une fois la trachée divisée, elle donnera la bronche souche gauche, qui est plus longue et un peu plus horizontale que la bronche principale droite.

Du côté droit, la bronche lobaire supérieure naît très précocement. À gauche, la naissance de la bronche lobaire supérieure gauche est plus tardive. La bronche souche gauche va se diviser en bronche lobaire supérieure et bronche lobaire inférieure. La bronche lobaire supérieure se divise elle-même en bronche culminale, très courte, qui elle-même donnera trois bronches. La bronche linguale très courte se divise très vite en deux autres bronches.

La bronche lobaire inférieure aura une structure très comparable à la bronche lobaire inférieure droite avec une bronche destinée à l'arrière, puis 4 autres bronches qui feront le prolongement de la bronche lobaire inférieure vers le bas. (Figure11).

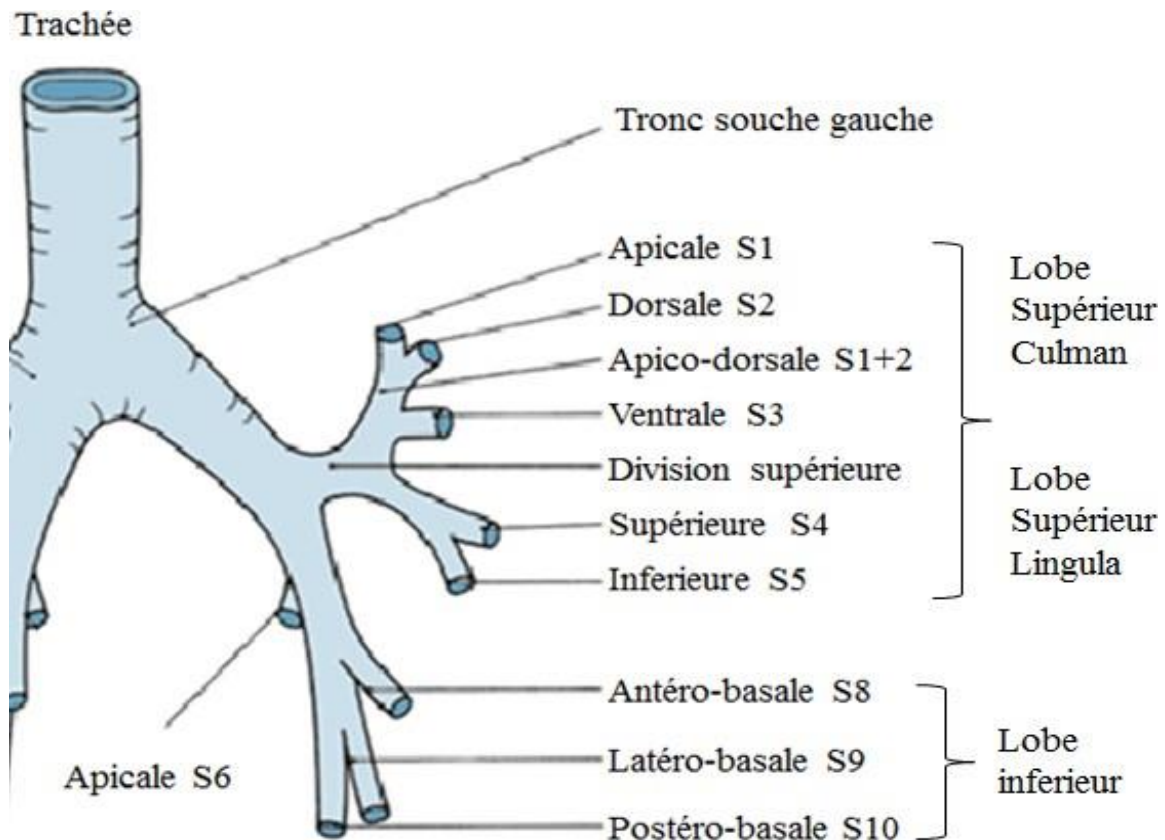


Figure 11 : L'arbre trachéo-bronchique gauche [108]

2. La segmentation pulmonaire gauche

Il existe deux lobes à la surface du poumon gauche : le lobe supérieur et le lobe inférieur. Le lobe supérieur est séparé du lobe inférieur par une scissure qui est unique du côté gauche et coupe le hile pulmonaire en deux. Le lobe supérieur gauche est plus réduit que le lobe supérieur droit, car il est marqué par l'empreinte cardiaque qui occupera plus de place dans le champ pulmonaire gauche, nettement à la surface du poumon.

Le lobe inférieur gauche est le plus gros des lobes du poumon. La base pulmonaire ou la face diaphragmatique est constituée essentiellement par le lobe inférieur et par une partie du lobe supérieur (figure12).

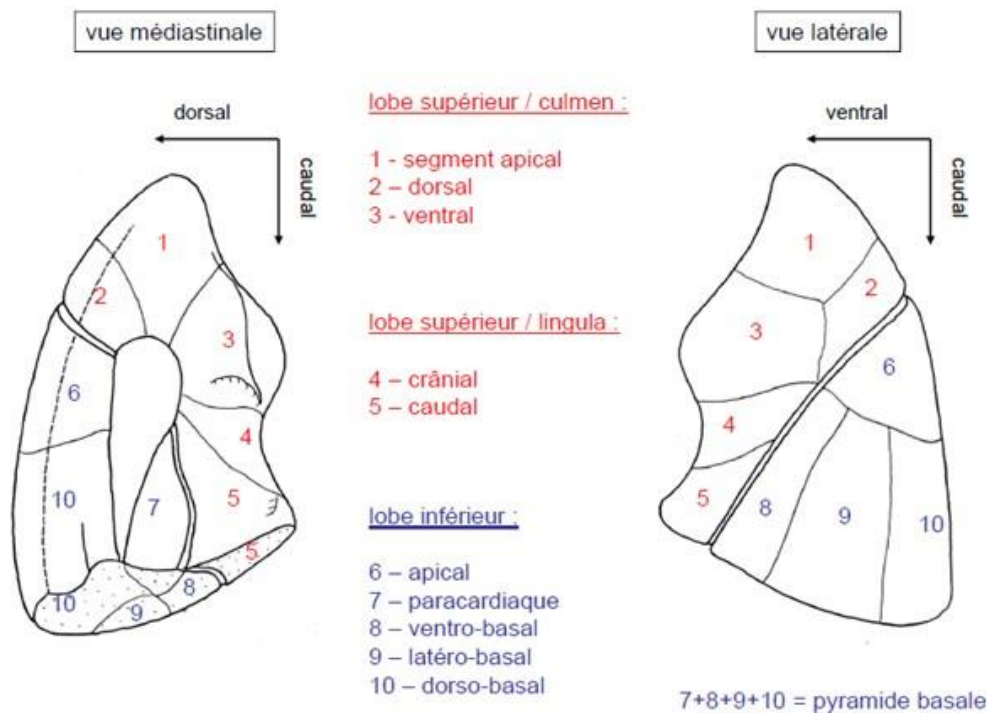


Figure 12 : Poumon gauche [108]

C. Le drainage lymphatique

Le drainage lymphatique du poumon a longtemps été considéré comme systématisé, l'extension métastatique se faisant successivement de groupe en groupe.

En 1994, les travaux anatomo-cliniques de Riquet [109] ont permis de prendre conscience que les limites entre les loges sont floues : certains relais lymphatiques sont couramment sautés, réalisant les skip métastases et, surtout, tous les types de drainages lymphatiques peuvent être observés sans qu'ils puissent être prévisibles. Toutefois, le drainage se fait [109-110]:

-À droite : le drainage du lobe supérieur se fait vers la chaîne para trachéale droite, bifurcation trachéale et accessoirement vers la chaîne médiastinale antérieure droite. Les deux lobes moyen et inférieur sont de drainage ascendant identique au lobe supérieur, mais l'atteinte controlatérale est plus fréquente. Il existe une voie de drainage non négligeable vers les ganglions abdominaux par relais avec les ganglions para œsophagiens.

– À gauche : le drainage du lobe supérieur est uniquement ascendant et se fait vers la chaîne médiastinale antérieure gauche qui trouve son origine dans les ganglions sous aortiques, mais aussi vers la chaîne para trachéale gauche et le groupe de la bifurcation trachéale. Le drainage controlatéral existe, mais reste modéré.

Le drainage du lobe inférieur est double :

– Ascendant vers la chaîne para trachéale gauche et le groupe de la bifurcation, le drainage controlatéral vers la chaîne para trachéale droite est fréquent ; ainsi, l'atteinte ganglionnaire controlatérale d'une tumeur gauche est de 13%.

– Descendant vers les ganglions abdominaux.

Ainsi, le lobe inférieur gauche a le drainage le plus dispersé, faisant la mauvaise réputation du cancer bronchique dans cette localisation.

II. Les données épidémiologiques

A. Incidence-fréquence

1. Epidémiologie mondiale

Chaque année, le cancer du poumon représente plus de 1,8 million de nouveaux cas de cancer diagnostiqués (13 % du total des cas de cancer diagnostiqués) et 1,6 million de décès liés au cancer (19,4 % du total) dans le monde. Aux États-Unis, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en 2014 est estimé à 224 210, avec 159 260 décès estimés. En Europe, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon en 2012 était estimé à 410 000, dont 353 000 décès. L'incidence et la mortalité estimées du cancer du poumon en Afrique en 2012, tirées de GLOBOCAN 2012, étaient respectivement de 30 314 et 27 083. Ces chiffres étonnamment bas pour le cancer du poumon en Afrique sont probablement dus à une sous-déclaration plutôt qu'à une faible incidence. En Asie, 1 045 000 détections et 936 051 décès ont été observés.

Bien que l'incidence du cancer du poumon diminue dans les pays développés, les taux augmentent dans les régions moins développées du monde (Afrique, Amérique du Sud, Europe de l'Est). En effet, en 2012, 58 % des 1,8 million de nouveaux cas dans le monde sont survenus

dans des régions moins développées (12,9 % du total). Une explication possible de ce résultat est que ces pays ont des réglementations moins rigoureuses en matière de tabagisme. Néanmoins, les taux d'incidence de cancers du poumon les plus élevés chez les hommes se trouvent en Amérique du Nord, en Europe, en Asie de l'Est, en Argentine et en Uruguay, et les taux les plus faibles en Afrique subsaharienne. Chez les femmes, les taux de cancer du poumon les plus élevés se trouvent en Amérique du Nord, en Europe du Nord, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Chine. [1][2][3]

2. Epidémiologie des pays du Maghreb

En Tunisie et en Algérie, le cancer du poumon occupe la première place parmi les tumeurs malignes masculines, représentant respectivement 22,9% et 18,5% des tumeurs malignes masculines [4] [5].

3. Epidémiologie Marocaine

Au Maroc, il existe deux registres du cancer:

Le registre de cancer de Rabat : En termes de fréquence, il s'agit du premier cancer chez l'homme: le taux d'incidence est de 19,8%, soit 7 fois celui des femmes (femmes rang 8) [6].

Registre de Casablanca: Il s'agit du premier cancer chez l'homme, représentant 22,1% de tous les cancers [7].

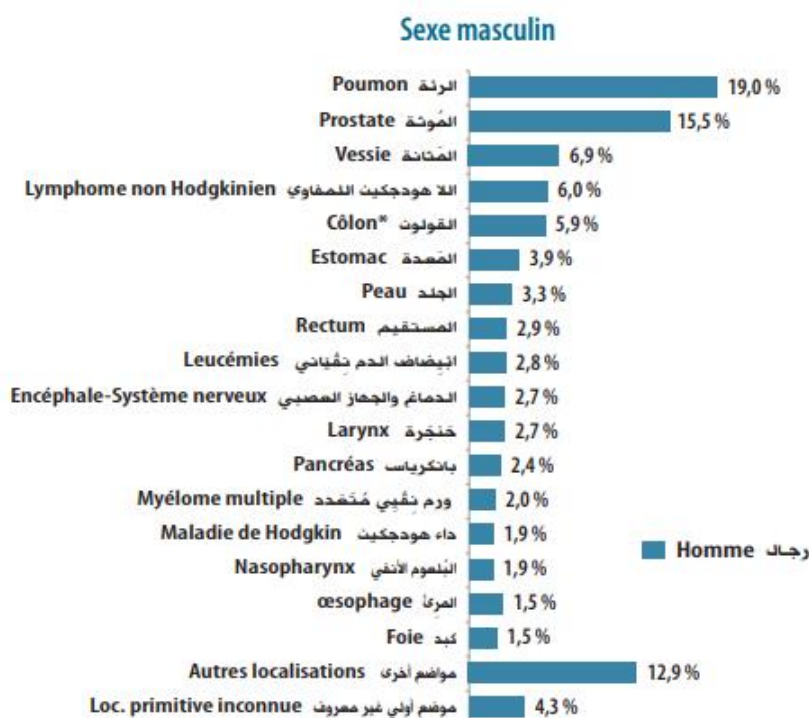


Figure 13 : distribution des cancers selon la localisation à Rabat. [6].

B. Sexe

En Europe, le sex-ratio est d'une femme sur six hommes touchés, tandis que le sex-ratio dans les pays anglo-saxons est de quatre femmes sur six hommes. L'incidence des CBP chez la femme ne cesse d'augmenter probablement due à l'augmentation du tabagisme féminin [13].

L'entrée massive des femmes sur le marché du cancer du poumon est sans aucun doute le fait épidémiologique le plus alarmant de ces dernières années. En plus d'avoir le même risque de tabagisme que les hommes, d'autres caractéristiques féminines sont impliquées, notamment les hormones, l'hérédité (plus grande expression des récepteurs peptidiques libérant la gastrine) et l'exposition moléculaire. Pour le tabagisme passif et sensibilité accrue aux cancérigènes du tabac [14]

Tableau III : Répartition des cas selon le sexe dans les différentes séries

	Pays	Nombres de cas	Homme %	Femme%	Sex-ratio
A.Alaoui – Yzidi [8]	Marrakech Maroc	140	90.7%	9.3%	9.7
Cadelis et all [39]	Caraïbes	106	72.6%	27.4%	2.64
Ndiaye et all [77]	Sénégal	37	86.5%	13.5%	6.4
RCRC 2005-2007 [7]	Casablanca Maroc	-	88.5%	11.5%	7.7
Moussouki[10]	France	108	75%	25%	3
A.Ouarssani[11]	Fès Maroc	228	92.2%	7.90%	11.66
L.Amro [12]	Marrakech Maroc	173	87.9%	12.1%	7.23
Notre série	Rabat Maroc	42	97.6%	2.3%	41

Dans notre série, nous avons constaté une nette prédominance du sexe masculin avec 97.6% des cas avec un sex-ratio de 41 cette prédominance masculine reste élevée par rapport aux résultats des autres séries. Ceci est expliqué du fait d'un biais de recrutement vu la population militaire majoritairement masculine.

C. Age

L'âge médian de diagnostic du CBP diffère selon les pays, le niveau des soins et aussi 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 [15].

L'incidence par âge en France montre qu'en 2012 le pic d'incidence était atteint chez les hommes de la classe d'âge 70- 74 ans. Chez la femme, il existe un plateau de 50 à 80 ans sans véritable pic d'incidence [16].

Selon l'Institut national du cancer [19], l'âge moyen de diagnostic en France est relativement élevé, il est de 66 ans pour les hommes, 65 ans pour les femmes (données 2015) et 70 ans aux États-Unis. Cela est dû au vieillissement de la population.

L'âge moyen de survenue du CBP est variable d'une étude à l'autre.

Dans notre série, l'âge moyen de survenue est de 61ans ± 7.8 ans avec des extrêmes d'âges allant de 49 à 85 ans.

Cette moyenne est particulièrement proche de la moyenne rapportée dans la série marocaine H.Afif[17] et américaine Sridhar et al [38].

Tableau IV : La moyenne d'âge des patients atteints de cancer bronchique dans les différentes séries de la littérature.

	année	pays	Age moyen	Extrême d'Age	Tranche la plus fréquente
Sridhar et al [38]	1992	Etas unis	60.5	-	-
Cadelis et al [39]	2010	Caraïbes	65	-	-
Ndiaye et al [77]	2013	Sénégal	54.56	-	-
Institut national du cancer[19]	2015	France	65.5	15-65	>61
A.Ouarssani[11]	2016	Fès Maroc	57.6	32-89	40-70
S.Agrebi[18]	2017	Tunisie	64.65	35-90	-
H.Afif [17]	2017	Casablanca Maroc	61	35-90	-
L.Amro[12]	2018	Marrakech Maroc	58.8	23-88	51-60
Notre série	2020	Rabat Maroc	61	49-85	>61

D. Facteurs de risque

1. Le tabac

Le tabagisme est un facteur important dans le développement du cancer du poumon [20]. La grande majorité (80 %) des cas de cancer du poumon sont dus à une exposition continue à la fumée de tabac. Une méta- analyse de Gandini et al. a montré que les fumeurs de tabac ont un risque relatif (RR :8.96) plus élevé de cancer du poumon [21]. Une étude de Fleiss et Gross a également montré que les non-fumeurs qui ont été exposés à la fumée de tabac ont un risque plus élevé de cancer du poumon que les personnes qui n'ont jamais fumé [22]. Un rapport de Peto et al. a montré que le risque de cancer du poumon diminue avec l'augmentation de la durée de l'arrêt du tabac [23]. Une autre étude menée par Parsons et al. a montré que l'arrêt du tabac chez les personnes ayant reçu un diagnostic de cancer du poumon à un stade précoce avait des effets bénéfiques sur le pronostic [24]. Ces études confirment que l'exposition à la fumée de cigarette est la cause principale du cancer du poumon.

Il y a environ 1,1 milliard de fumeurs dans le monde, et si la tendance actuelle se poursuit, ce nombre passera à 1,9 milliard d'ici 2025 [25]. La fumée de cigarette est un aérosol composé de composés gazeux et particulaires. La fumée se compose de la fumée principale et des composants de la fumée secondaire [26]. L'inhalation d'air par la cigarette produit de la fumée principale et constitue la principale source d'exposition à la fumée pour le fumeur. La combustion de la cigarette entre les bouffées produit de la fumée latérale et constitue la principale source de fumée de tabac ambiante (FTA). La dépendance au tabac est due à la présence de nicotine dans le tabac [27]. La nicotine en elle-même n'est pas responsable du développement du cancer du poumon, mais l'exposition au goudron entraîne un carcinome du poumon. Le goudron se compose d'environ 3500 composés différents et la plupart d'entre eux sont cancérogènes. Les principaux agents cancérogènes du goudron peuvent être classés en gros en hydrocarbures aromatiques polycycliques, aza-arènes, N-nitrosamines, amines aromatiques, amines aromatiques hétérocycliques, aldéhydes. Le goudron comprend également d'autres agents cancérogènes, des composés organiques comme le 1,3-butadiène et le carbamate d'éthyle, et des composés inorganiques comme l'arsenic, le nickel, le chrome, le cadmium, l'hydrazine, le polonium 210 [28], [29].

Tableau V : Répartition des patients selon la consommation tabagique dans les différentes séries.

	Année	Pays	Fumeurs	Non-fumeurs	Consommation tabagique moyenne
Moussoki[10]	2014	France	94%	6%	40.3paquets/an
Cadelis et al[39]	2010	Caraïbes	61.3%	4.7%	17.4paquets/an
Sdidhal et al [38]	1992	Etats unis	87.46%	4.54%	-
A.Ouarssani[11]	2016	Fès Maroc	90%	10%	30 paquets/an
H.afif[17]	2017	Rabat Maroc	91%	9%	45 paquets/an
L.Amro[12]	2018	Marrakech Maroc	83.2%	18.8%	40 paquets/an
Notre série	2020	Rabat Maroc	88.1%	11.9%	39 paquets/an

En effet, 88,1% des patients de notre série sont tabagiques chroniques . Ce rapport est comparable à celui des autres séries: A. Ouarssani [11] (90%), Sridhar et al [38] (87,46%), (80%) selon le rapport de l'Institut national du cancer [19].

Nous avons évalué la consommation de tabac dans notre étude en PA. L'intoxication par le tabac dans notre série est très importante, avec une consommation moyenne de 39 paquets par an. Elle dépasse 30 paquets/an dans toutes les séries sauf dans l'étude de Cadelis[39] et al où la consommation tabagique moyenne était 17 paquets/année. Cette valeur est due d'après Cadelis et al à la faible consommation tabagique dans cette région [39].

2. Alcoolisme et cancer bronchique

Dans notre série, l'alcoolisme représente 14.4%, ce qui est inférieur au taux rapporté dans la série Alaoui Yazidi [8] (33,6%).

Un certain nombre d'études ont également montré que la consommation d'alcool est également associée à un risque accru de cancer. Une étude récemment publiée au Brésil en 2015 [30], portant sur 203 506 patients atteints de cancer, et visait à étudier la relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer chez la population. Indiquant que le risque de maladies du tube digestif est significativement plus élevé avec la consommation d'alcool, mais pour le cancer bronchique, cette étude a conclu que «il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative du risque de cancer bronchique.

L'Institut national français du cancer a rapporté des résultats similaires dans un rapport publié en 2009 [19].

3. Facteurs professionnels

Plusieurs substances trouvées sur les lieux de travail, telles que l'arsenic, l'amiante, le béryllium, le cadmium, les éthers chloro méthyliques, le chrome, le nickel, le radon, la silice et le chlorure de vinyle, ont été classées comme cancérigènes. L'amiante est la cause professionnelle la plus connue et la plus fréquente de cancer du poumon [31-32]. Il s'agit d'une classe de minéraux fibreux naturels qui se compose principalement de deux types : la serpentine (chrysotile) et l'amphibole (amosite, crocidolite et trémolites) [33-34]. Des études toxicologiques sur des animaux de laboratoire ont montré que toutes les formes d'amiante peuvent causer le cancer [35]. On sait qu'il provoque la cancérogenèse en induisant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces réactives de l'azote (NOS), une réaction inflammatoire chronique, des dommages à l'ADN et des mutations [36-37].

Le radon (radon 222) est un produit de désintégration naturel du radium 226, qui est lui-même un produit de désintégration de l'uranium 238. L'uranium et le radium sont omniprésents dans le sol et la roche, bien qu'en concentration très variable. Aux températures habituelles, le radon est libéré sous forme de produit de désintégration du radium sous forme de gaz radioactif inerte. Les mineurs sont exposés au radon lors de l'extraction de l'uranium [40-41]. L'exposition prolongée au radon est considérée comme l'une des principales causes de cancer du poumon. Au cours de la désintégration du radon, des radiations ionisantes sont émises, ce qui provoque des mutations, des dommages chromosomiques, des modifications du cycle cellulaire et affecte les protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, conduisant finalement à la cancérogenèse [42].

Une étude de cohorte menée en Chine pendant 44 ans a confirmé que la silice était cancérigène pour l'homme [43]. Les individus sont exposés à la silice pendant l'exploitation minière, la fabrication de l'argile, la construction, la pose de briques et les éruptions volcaniques. Une étude cas-témoins réalisée par Consonni et al. a montré que les maçons couraient un risque accru de cancer du poumon en raison de leur exposition à l'amiante et à la silice [44]. Une étude de Freire et al. a montré que la silice induit une réponse inflammatoire, qui augmente les lésions adénomateuses pré néoplasiques et les adénocarcinomes pulmonaires chez les souris [45].

L'arsenic est présent naturellement dans la croûte terrestre, et l'homme peut être exposé à l'arsenic par l'intermédiaire d'eau, de nourriture et d'air contaminés. Des études ont montré que l'exposition à l'arsenic est positivement associée au cancer du poumon [46]. L'arsenic est présent sous une forme pentavalente dans l'eau, mais lorsqu'il pénètre dans la cellule par des transporteurs membranaires, il est transformé en une forme trivalente plus mortelle d'arsenic (arsénite) [47]. L'arsénite intervient dans la production de ROS et de RNS, ce qui conduit à la cancérogenèse [48].

4. Pathologie respiratoire

Les résultats d'une analyse regroupée de Brenner et al. Suggèrent que la prévalence des maladies pulmonaires antérieures influence indépendamment le développement du cancer du poumon chez les non-fumeurs [49]. Les personnes qui souffraient de maladies respiratoires comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme, la pneumonie et la tuberculose présentaient auparavant un risque plus élevé de cancer du poumon. Une étude cas-témoin réalisée par Wang et al. sur des hommes du sud de la Chine a conclu que des BPCO antérieures pouvaient augmenter le risque de cancer du poumon et peuvent être considérées comme un facteur de risque significatif de cancer du poumon [50]. La bronchite chronique et l'emphysème sont couramment regroupés sous le terme de BPCO, caractérisée par la toux, l'inflammation des bronchioles et la production de mucus.

Les symptômes s'aggravent avec le temps. Des études ont montré que les personnes qui fument et souffrent de BPCO sont 5 fois plus sujettes au cancer du poumon que les fumeurs sans BPCO [51]. Les données recueillies par Liang et al. montrent un risque accru de cancer du poumon chez les personnes souffrant de tuberculose préexistante [52]. De plus, les patients souffrant de pneumonie du lobe supérieur courent un risque plus élevé de contracter un cancer du poumon [53]. Ces études suggèrent que la BPCO peut être considérée comme un facteur de risque indépendant de cancer du poumon sans antécédents de tabagisme partagés.

Les réponses inflammatoires dans les tissus pulmonaires peuvent être l'explication possible du risque accru de cancer du poumon chez ces personnes. L'inflammation chronique causée par ces maladies respiratoires, à savoir la tuberculose, l'emphysème, la bronchite chronique et la pneumonie, endommage les tissus pulmonaires. En raison des lésions des tissus pulmonaires, le taux de division cellulaire dans les tissus pulmonaires augmente et le tabagisme accroît encore le risque de lésions de l'ADN. Ces activités entraînent un taux plus élevé de mutations, ce qui augmente la probabilité de cancer du poumon [54]. L'inflammation augmente également le risque de cancer du poumon en agissant comme initiateur ou promoteur du signal anti-apoptotique et peut conduire à l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) qui fournit des nutriments et de l'oxygène aux cellules tumorales pour qu'elles se développent et se propagent [55-56].

En outre, des conditions d'hypoxie sont créées en raison de la réduction du flux d'air chez les patients souffrant de maladies pulmonaires obstructives chroniques. Dans des conditions d'hypoxie, le facteur inductible de l'hypoxie (HIF) 1-alpha est stimulé, ce qui active la glycolyse, inhibe l'apoptose et conduit à l'immortalisation par activation de la télomérase. [57].

5. Les infections virales

Robinson et al. ont montré que l'ADN rétroviral et l'ADN du papillomavirus humain étaient présents dans la plupart des cas de carcinome épidermoïde (85 % et 69 % respectivement). L'ADN rétroviral a également été trouvé dans 47% des cas d'adénocarcinome [58]. Selon une analyse internationale commune de Ragin et al, le papillomavirus humain (HPV) est plus répandu dans le cancer du poumon que les cellules pulmonaires normales (60). Diverses études ont montré la présence d'ADN de type 18 et 16 du HPV dans les tissus des tumeurs pulmonaires [60-61]. Certaines études ont également détecté la présence de l'ARNm E6-E7 du HPV dans les cellules cancéreuses du poumon [62-63]. L'association entre le cancer du poumon et l'infection par le papillomavirus humain reste controversée, mais dans une méta-analyse de Zhai K et al. a suggéré qu'il existe une forte association entre les génotypes 16/18 du HPV et le cancer du poumon, ce qui entraîne un risque accru de carcinome épidermoïde du poumon [64]. Le HPV 16/18, ainsi que les E6 et E7, régulent l'expression de l'interleukine -6 et de l'anti-apoptotique Mcl-1 qui joue un rôle important dans le développement du cancer du poumon par le mécanisme de l'autocrine ou de la paracrine [65].

Une étude de Serraino et al. a également montré qu'il existe un risque plus élevé de cancer du poumon chez les personnes infectées par le VIH qui consomment des drogues par voie intraveineuse [66]. La régulation à la baisse du gène suppresseur de tumeur p53 par le transactivateur de transcription (Tat), un gène impliqué dans la réplication du VIH-1, augmente l'expression des proto-oncogènes [67]. Un autre mécanisme suggérant une association du VIH avec le cancer du poumon est la promotion de métastases dans le cancer du poumon par la régulation négative de la protéine d'interaction Tat du VIH (TIP30) [68]. La réponse inflammatoire à l'infection par le VIH peut augmenter encore le risque de cancer du poumon [69]. Hessol et al. ont suggéré que l'infection par le VIH ne peut être considérée comme un facteur de risque de cancer du poumon uniquement, mais que la pneumonie chez une personne

infectée par le VIH qui fume contribue principalement au cancer du poumon [70].

Le virus Epstein-Barr [EBV] est classé comme cancérigène de type 1 par le Centre international de recherche sur le cancer. De nombreuses études ont montré l'association entre EBV-lymphome, carcinome nasopharyngien et adénocarcinomes gastriques [71]. Bien qu'il n'existe pas de preuves significatives pouvant associer l'EBV au cancer du poumon [72], chez les patients asiatiques, l'EBV est fortement associé au carcinome lympho-épithéliomatique, une forme peu commune de cancer du poumon [73].

6. Les facteurs génétiques

L'apparition du cancer du poumon chez les non-fumeurs et le fait d'avoir des antécédents familiaux de cancer du poumon étayent l'hypothèse selon laquelle une composante héréditaire est associée au risque de cancer du poumon. Une approche basée sur des études d'association familiale a été utilisée pour découvrir les gènes associés au cancer du poumon avec une pénétrance élevée et une faible fréquence. Le rapport a montré que, grâce à une méta-analyse impliquant les résultats de 32 études, le risque de cancer du poumon est deux fois plus élevé chez les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du poumon, principalement chez les non-fumeurs [74]. Les études génétiques sur le cancer du poumon sont axées sur l'identification des mutations et des polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) qui augmentent le risque de cancer du poumon. Des études d'association à l'échelle du génome du cancer du poumon ont montré que les variations à 5p15.33, 6p21.33 et 15q25.1 influencent le risque de cancer dans les populations européennes. En outre, les polymorphismes d'un seul nucléotide au niveau de 22q12 et du locus 15q15.2 ont été fortement associés à un risque accru de cancer du poumon. La variation de 9p21.3 est un important déterminant du risque de cancer du poumon à cellules squameuses. Divers gènes impliqués dans le métabolisme des carcinogènes, la réparation par excision des nucléotides, la réparation par excision des bases et le contrôle du cycle cellulaire semblent jouer un rôle dans le développement du cancer du poumon [75-76].

7. Les Œstrogènes

L'œstrogène, une hormone sexuelle féminine, a été associé à la cancérogenèse induite par le benzo [alpha] pyrène par le biais des dommages causés par le stress oxydatif et du polymorphisme des récepteurs d'œstrogène comme ER alpha et ER bêta présents dans les tissus pulmonaires [87]. Les ER alpha et ER bêta se lient avec une grande affinité au bêta-œstradiol. On a constaté que l'expression et l'activité des ER alpha et ER bêta étaient plus importantes dans le cancer du poumon que dans les cellules épithéliales normales [88]. De plus, il a été suggéré que les ERs étaient impliqués dans la formation alvéolaire pendant le développement, l'activation de la régénération alvéolaire et le maintien de la capacité de diffusion pulmonaire dans les cellules pulmonaires normales [89]. Mais dans le cancer du poumon, l'œstrogène phosphoryle les co-activateurs des récepteurs aux stéroïdes (SRC-3/AIB1), active la MAPK kinase qui stimule la prolifération des cellules CBNPC, l'angiogenèse et la progression de la tumeur [90-91]. L'œstrogène module également l'expression des gènes c-Myc et de la cycline D1 qui induisent la prolifération des cellules dans les lignées cellulaires du CBNPC [92]. Une étude sur des clones cellulaires établis avec une surexpression ou un knockdown de l'ER bêta a démontré que l'œstrogène favorise la migration cellulaire via l'ER bêta [93].

De plus, l'aromatase est une enzyme qui catalyse la conversion de l'androstènedione et de la testostérone en estrone et β -estradiol respectivement [94]. L'aromatase est exprimée dans les ovaires, les testicules, le cerveau, les os et les tissus adipeux des hommes et des femmes [95]. L'immunohistochimie a démontré la présence de l'aromatase dans environ 86 % des CBNPC féminins et masculins et l'activité de l'aromatase s'est avérée plus élevée dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux environnants [96]. Un rapport a montré que l'excès d'œstrogènes synthétisés dans les cellules cancéreuses du poumon est à l'origine de l'activation des tyrosines kinases et de la prolifération des lignées cellulaires des tumeurs du poumon [97].

8. La pollution de l'air

Les émissions des véhicules sont une source majeure de pollution de l'air extérieur, produisant des polluants gazeux et particulaires, notamment le monoxyde de carbone, l'ozone, les particules, les aldéhydes de dioxyde d'azote, le benzène, le butadiène-1, 3, les hydrocarbures

aromatiques polycycliques, le benzo[a]pyrène et les métaux. La pollution provenant des véhicules provoque un large éventail de maladies aiguës et chroniques, dont le cancer du poumon [98-99]. Sur la base de données recueillies chez l'homme et les animaux de laboratoire, on suggère d'établir un lien entre l'incidence du cancer du poumon et la concentration de PM_{2,5} (particules présentes dans l'air dont la taille est inférieure à 2,5 micromètres) dans l'air extérieur. Le Centre international de recherche sur le cancer a classé les particules présentes dans l'air pollué comme cancérogènes de classe 1 [100]. Des études montrent que les personnes exposées à la pollution de l'air ont présenté des fréquences plus élevées des dommages à l'ADN, les mutations des cellules somatiques et germinales et autres aberrations chromosomiques [101]. Les résultats d'une méta-analyse menée par Gongbo Chen et al. indiquent que l'exposition ambiante aux oxydes d'azote, au dioxyde de soufre et aux particules fines augmente significativement le risque de cancer du poumon[103].

9. Les Antécédents familiaux de cancer du poumon

Des études ont établi que les antécédents familiaux de cancer du poumon constituent également un facteur de risque majeur [104-105]. Une étude de l'International Lung Cancer Consortium a montré qu'il y a 1,5 fois plus de risques de cancer du poumon chez les personnes dont un parent au premier degré (mère, père, frère ou sœur) souffre d'un cancer du poumon. Cette étude a également montré que le risque de cancer du poumon est plus élevé lorsqu'un frère ou une sœur souffre de ce type de cancer [106]. Une autre étude de Gao et al. a montré qu'il existe un risque accru de cancer du poumon chez les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du poumon et de maladies pulmonaires non malignes [107]. Dans la même étude, il a été conclu qu'il existe un risque accru de cancer du poumon chez les personnes n'ayant jamais fumé et les sujets plus jeunes, en particulier pour le type de carcinome non à petites cellules [106].

III. Diagnostic

A. clinique

1. Délai du diagnostic

Il est obligatoire de définir les délais de prise en charge médicale de même que les facteurs qui les influencent car ces derniers ont une influence directe sur le pronostic de la maladie. Les patients diagnostiqués à un stade précoce sont ceux qui sont particulièrement susceptibles de bénéficier de taux de guérison élevés.

Malheureusement, le diagnostic du cancer du poumon est souvent tardif, non seulement en raison de l'apparition tardive des signes cliniques, mais aussi en raison de son caractère inexpressif qui entraîne un long délai entre les premiers symptômes et le diagnostic.

Les résultats de notre étude sont comparables à ceux de la littérature, appuyant ainsi la problématique du retard diagnostic du cancer bronchique.

Dans notre série le délai médian entre les premiers symptômes et la première consultation était de 5mois [2.5-10.5]. Ce délai est comparable à celui rapporté par A. Alaoui Yazidi [8] (4mois et demi) et 4 mois chez L.Amro [12]. Ce délai est moins long dans des études effectuées dans d'autres centres au niveau national, 1 mois dans la série A.Ouarssani [11]et 2mois chez A. Abid [9].

Tableau VI : délai du diagnostic moyen dans les différentes séries

	année	pays	Délai diagnostic
A.Alaoui[8]	2011	Marrakech Maroc	4.6 mois
A.Abid[9]	2016	Casablanca Maroc	2 mois
A..Ouarssani[11]	2016	Fès Maroc	1mois
L.Amro[12]	2018	Marrakech Maroc	4mois
Notre série	2020	Rabat Maroc	5mois

2. Circonstance de découverte

Dans 25 % des cas, les patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, d'où l'intérêt potentiel des programmes de dépistage [111]. Par ailleurs, tout signe fonctionnel ou clinique persistant plus de 15 jours chez un fumeur ou ex-fumeur, sans explication patente, doit 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 [112].

Pourtant, l'existence d'une proportion non négligeable de non-fumeurs parmi les patients atteints de cancer bronchique maintenant doit également pousser à suspecter le diagnostic dans cette population aussi.

2.1. Les signes fonctionnels respiratoires [113]

Ils sont aspécifiques mais constituent généralement 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.

○ **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 dans le cas de résolution incomplète ou de récurrence.

Dans notre série, les symptômes qui ont motivé la consultation étaient considérables mais non spécifiques. Le principal symptôme était la toux chez 42.9% des patients, suivie par la douleur thoracique chez 23,8% de la totalité des patients étudiée, la dyspnée 23,8% des patients, l'hémoptysie 23.8% des patients et des anomalies à l'imagerie 7.1%.

Nos résultats rejoignent globalement avec ceux retrouvés dans les séries rapportées par certains auteurs :

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

Auteurs	Année	Les signes fonctionnels respiratoires			
		Toux	Dyspnée	Douleur thoracique	Hémoptysie
Kaptue [78]	2003	56.6%	22.2%	72.2%	16.7%
Ndiaye et al[77]	2013	67.86%	60.71%	48.15%	-
Cadelis et al [39]	2010	19.8%	4.5%	34%	23.6%
A. Alaoui Y[8]	2011	75.7%	68.5%	-	39.3%
A.Ouarssani[11]	2016	41%	19%	46%	22%
L.Amro[12]	2018	84.3%	89%	-	19.3%
Notre série	2020	42.9%	23.8%	23.8%	23.8%

2.2. Les signes généraux

Il peut exister des signes non spécifiques (anorexie, amaigrissement, asthénie), mais lorsqu'ils sont présents sont de mauvais pronostic.

Dans notre série la notion d'amaigrissement a été rapporté chez 19% des patients et 30% dans l'étude kaptue [78] .L'altération de l'état général a été rapporté chez 2.4% des cas dans notre étude, tandis que ce taux a été de 34.2% dans la série A.Ouarssani [11], 94.3% dans la série Alaoui Y[8] et 89% dans la série L.Amro [12].

2.3. Les signes d'extensions locorégionaux :

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

○ **L'atteinte veineuse** : Le syndrome cave supérieur [114,115].

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

Les signes cliniques peuvent possiblement regrouper en 3 groupes :

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

○ **L'atteinte nerveuse** : [113]

✓ 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.

Dans notre série la dysphonie a été rapportée chez 2 patients soit 4.8%, dans la série A.Ouarssani[11] chez 2.2%, dans la série Alaoui Y[9] chez 9% et dans la série L.Amro[12] chez 19.4%.

- ✓ Le nerf phrénique : cliniquement se présente par un hoquet.
- ✓ Sympathique dorsal : cette atteinte se manifeste par une hypersudation unilatérale.
- ✓ Le nerf sympathique cervical : le syndrome de Claude Bernard-Horner (caractérisé par la coexistence de quatre signes cliniques : ptosis, myosis, énophtalmie ainsi qu'une anhidrose au niveau du cou et de la face).

✓ Plexus brachial : 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 [114].

Dans notre série la névralgie cervico brachiale a été rapportée chez un seul patient soit 2.4%.

Tableau VIII : Fréquence des signes d'extension locorégionaux au moment du diagnostic dans les différentes séries.

Séries	Année	Pays	Dysphonie	Syndrome cave supérieur	Névralgie cervico-brachiale	Tuméfaction basi-thoracique droite
Alaoui Y[8]	2011	Marrakech Maroc	9%	7.8%	-	-
A.Abid[9]	2016	Rabat Maroc	5.7%	-	-	-
A.Ouarssani[11]	2016	Fès Maroc	2.20%	3.95%	-	-
L.Amro[12]	2018	Marrakech Maroc	3.3%	4.6%	-	-
Notre série	2020	Rabat Maroc	4.8%	-	2.4%	2.4%

2.4. Découverte lors d'une complication

Il peut exister des signes non spécifiques, parfois une maladie thromboembolique ambulatoire, plus fréquemment en cas de maladie métastatique mais pas exclusivement [112]. Il peut également exister des signes traduisant une atteinte métastatique. Celle-ci peut toucher n'importe quel organe mais plus fréquemment le cerveau, l'os, le foie, les surrénales et la plèvre [112].

Dans notre série, la thrombose veineuse profonde s'est révélé chez 2 patients soit 4.8% des cas.

2.5. Syndromes paranéoplasiques

Le diagnostic de cancer bronchique est parfois porté devant l'existence de manifestations cliniques (ou biologiques) indirectement en rapport avec la présence de la tumeur, appelées « syndromes paranéoplasiques ». Ceux-ci sont plus fréquents en cas de cancer à petites cellules (10 à 20 % des cas). Il peut s'agir de manifestations hormonales (syndrome de Cushing, hypercalcémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique), neurologiques (syndrome de Lambert-Eaton, neuropathies), ostéo-articulaires (ostéopathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie et Foix, hippocratisme digital isolé), cutané-musculaires (érythème, dermatomyosite) ou biologiques (syndrome néphrotique, hyperleucocytose, thrombopénie, coagulopathies) [112].

3. L'examen pleuropulmonaire

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 analysée, en particulier à la recherche d'une turgescence des veines jugulaires, d'une circulation collatérale thoracique

confirment d'un possible syndrome cave supérieur. L'état neurologique est exploré 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 [116].

B. Paracliniques

1. Radiographie thoracique standard

La radiographie thoracique (face et profil) est la première exploration paraclinique devant tout symptôme thoracique, mais aussi devant tout symptôme qu'il soit chez un sujet fumeur. Ceci a relativement changé ces dernières années avec l'utilisation croissante du scanner thoracique. Elle est anormale dans plus de 95% des cas de cancer bronchique au moment du diagnostic. Toute anomalie de la radiographie standard conduira à la réalisation d'un scanner thoracique. [117]

Dans notre série la radiographie thoracique a été réalisé chez 20 patients soit 47.6% qui était pathologique.

2. TDM thoracique [138]

C'est l'examen de référence et de première intention. Il en augmente le rendement en permettant une orientation topographique des prélèvements.

Le scanner multicoupes est la modalité d'imagerie de choix pour étudier le thorax. La réussite d'un scanner thoracique consiste un protocole adapté à l'indication, respectant les limitations de dose, et une lecture rigoureuse analysant d'une manière systématique tous les compartiments avec l'aide adaptée des post-traitements.

2.1. Réalisation de l'examen

Dans la grande majorité des cas, le sujet est placé en décubitus dorsal, les bras levés au-dessus de la tête. L'acquisition s'effectue en inspiration complète bloquée, ou en respiration calme chez les sujets ne pouvant tenir l'apnée.

2.2. Indications de l'injection de produit de contraste iodé

L'étude du parenchyme pulmonaire s'effectue en contraste spontané. Ainsi, la grande majorité des examens en imagerie thoracique est faite sans injection. Une injection intraveineuse de produit de contraste iodé est indispensable dans les cas suivants :

- Bilan préopératoire et suivi des cancers broncho-pulmonaires ; au temps artériel ou portal en continuité avec l'hélice abdomino-pelvienne

- Douleurs thoraciques avec recherche d'embolie pulmonaire (EP) ou de dissection aortique, hémoptysie, recherche de séquestration ou de malformation artério-veineuse.

- Pathologie infectieuse trainante ou compliquée, bilan des pleurésies/péricardites.

Une acquisition additionnelle à faible dose en procubitus peut être réalisée sur les zones d'intérêt dans le cas d'anomalies interstitielles postéro-basales indéterminées ou d'épaississements pleuraux postérieurs dans un cadre d'exposition à l'amiante.

2.3. Lecture des résultats

Quel que soit le schéma de lecture adopté par le(la) radiologue, il doit être systématique et analyser absolument toutes les structures ci-dessous :

2.3.1. Fenêtre médiastinale (filtre densité/mou)

Les structures à analyser sont :

- Adénopathies médiastinales et hilaires : taille, profusion et aspect (nécrotiques, calcifiées, confluentes, compressives.) Les creux axillaires, les espaces rétropectoraux, les chaînes mammaires internes, l'espace infra-médiastinal postérieur, les angles cardiophréniques de même que les creux sus-claviculaires et les chaînes cervicales basses doivent être également évalués ;

- Trachée et bronches souches: épaisseur, forme...

- Œsophage : épaisseur, dilatation, stase liquidienne...

- Plèvre et paroi: épaississement focal/multifocal/diffus, régulier ou non, nodulaire,

circonférentiel, tissulaire, calcifié. . . , épanchement (quantité, densité, nature cloisonnée ou non. . .), stigmates d'exposition à l'amiante, position et continuité des coupes diaphragmatiques ;

2.3.2. Fenêtre parenchymateuse (filtre dur)

Les structures à analyser sont :

- Les seules structures visibles à l'état normal en fenêtre parenchymateuse sont les vaisseaux, les scissures et les bronches silhouettées par leur paroi.

- Les 2 à 3 millimètres adjacents à la plèvre et aux scissures doivent être libres ; la densité normale du parenchyme varie en fonction de l'âge, du statut tabagique, du cycle respiratoire, de l'injection éventuelle de produit de contraste. Elle doit être homogène et symétrique, chez un patient ayant correctement inspiré. Une atténuation en mosaïque peut être mise en évidence en mIP (la projection d'intensité maximum) en serrant les fenêtres et en adaptant le niveau, même en l'absence de coupes en expiration. Elle doit être corrélée à la présence d'anomalies des voies aériennes proximales et à la taille des artères pulmonaires.

- Les bronches ont une paroi visible mais non épaisse, et cheminent à côté d'une artère homologue de même taille. Elles doivent s'effiler progressivement vers la périphérie et leur lumière doit être libre.

2.3.3. Fenêtre osseuse

L'étude en fenêtre osseuse doit bien sûr permettre de détecter des lésions osseuses focales ou diffuses.

En contexte oncologique. On préconise d'effectuer tout d'abord une lecture « générale » du scanner, à la recherche de différences de densité/perfusion/taille entre les deux champs pulmonaires, puis une lecture plus sélective en zoomant successivement sur chaque hémichamp pulmonaire. La lecture doit être systématique, segment par segment, en suivant l'arbre trachéo-bronchique et/ou les artères pulmonaires en cas de suspicion d'EP. Le filtre mou permet d'étudier les structures médiastinales, pariétales (hors squelette), la densité des nodules et masses pulmonaires ainsi que le contingent solide des nodules mixtes. Le filtre dur est utilisé pour le parenchyme, l'arbre trachéo-bronchique, le squelette axial et périphérique. Le bruit de

l'image doit impérativement pris en compte lors de la mesure de densité des nodules pulmonaires à la recherche de graisse. Des coupes millimétriques voire infra-millimétriques chevauchées avec zoom centré sur le nodule sont recommandées.

Un scanner du thorax permet de déterminer la taille et la forme des lésions, leur localisation et leur relation avec les structures voisines, telles que les vaisseaux, le cœur, la paroi thoracique et l'œsophage. En outre, il est très important pour l'évaluation du médiastin, qui est cruciale pour une stadification correcte [118].

La TDM thoracique devra idéalement être faite avant les examens à visée diagnostique dont il améliore la précision diagnostique [112].

Dans notre série la TDM thoracique pour bilan d'extension locorégional fut réalisée chez tous les patients. Alors qu'elle a été pratiquée chez 97.6% dans l'étude de L.Amro[12] et chez 60.7% dans la série de A.Alaoui Y[8].



Figure 14 : Illustration de la présentation radiologique classique d'un cancer bronchique. Lésion tumorale du lobe moyen en radiographie thoracique standard (A) et tomodensitométrie (B). Lésion du lobe supérieur gauche avec envahissement médiastinal en radiographie thoracique standard (C) et tomodensitométrie (D), d'après [112].

Le diagnostic de certitude de cancer bronchique impose une preuve histologique. Celle-ci pourra être obtenue par divers moyens, complémentaires, dont la sélection sera faite au mieux de manière multidisciplinaire [119-120].

3. La cytologie des crachats

Les échantillons d'expectorations pour l'examen cytologique peuvent être obtenus spontanément ou par stimulation avec une solution saline en nébulisation. Sa sensibilité et sa spécificité moyennes pour détecter le cancer du poumon sont respectivement de 0,66 et 0,99, ce qui donne des valeurs diagnostiques élevées chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'hémoptysie [121-122].

4. La bronchoscopie

La bronchoscopie flexible est une approche recommandée chez les patients suspectés d'avoir une tumeur pulmonaire située au centre. Un avantage supplémentaire de la bronchoscopie par rapport aux autres techniques d'imagerie est que les échantillons diagnostiques peuvent être obtenus simultanément en utilisant des pinces à biopsie ; le brossage et le lavage broncho-alvéolaire ont une contribution marginale au diagnostic en raison de leur faible sensibilité et spécificité [123-124]. Aujourd'hui, d'autres technologies telles que l'échographie et la radiographie peuvent être combinées à la bronchoscopie conventionnelle pour prélever des échantillons de tumeurs pulmonaires sus-jacentes qui n'envahissent pas directement les bronches ou celles qui se trouvent à la périphérie du poumon.

L'échographie endobronchique (EBUS) par aspiration à l'aiguille transbronchante (TBNA) est indiquée pour prélever la masse péri-bronchique, les ganglions lymphatiques médiastinaux ou hilaires hypertrophiés et d'autres tumeurs médiastinales. L'EBUS-TBNA est une méthode moins invasive que la médiastinoscopie pour la stadification et le diagnostic du cancer du poumon, mais elle présente une spécificité et une sensibilité élevées équivalentes [125]. Cette technique permet d'obtenir un échantillon de tumeur suffisant pour une évaluation histologique complète, une immunohistochimie et des tests moléculaires [126].

Les nodules pulmonaires périphériques peuvent être diagnostiqués par endoscopie au moyen d'une biopsie pulmonaire transbronchique ou, plus rarement, par aspiration transbronchique à l'aiguille. Le rendement diagnostique des biopsies pulmonaires transbronchiques dans les lésions périphériques varie en fonction de la morphologie et de la taille de la lésion. Il a été démontré que l'utilisation de sondes échographiques miniaturisées

(connues sous le nom de sondes EBUS radiales) améliore la précision diagnostique de la biopsie pulmonaire transbronchique [127]. La navigation électromagnétique semble également améliorer le rendement diagnostique des biopsies pulmonaires transbronchiques classiques. La navigation électromagnétique est toutefois longue et coûteuse.

Dans notre série la bronchoscopie a été réalisée chez 38.1% des patients, alors qu'elle était réalisée chez 78.5% dans la série Alaoui Y [8], 44.28% dans la série Moussoki [10], 97.4% dans la série A.Ouarssani[11] et 41.5% dans la série Cadelis et al[39].

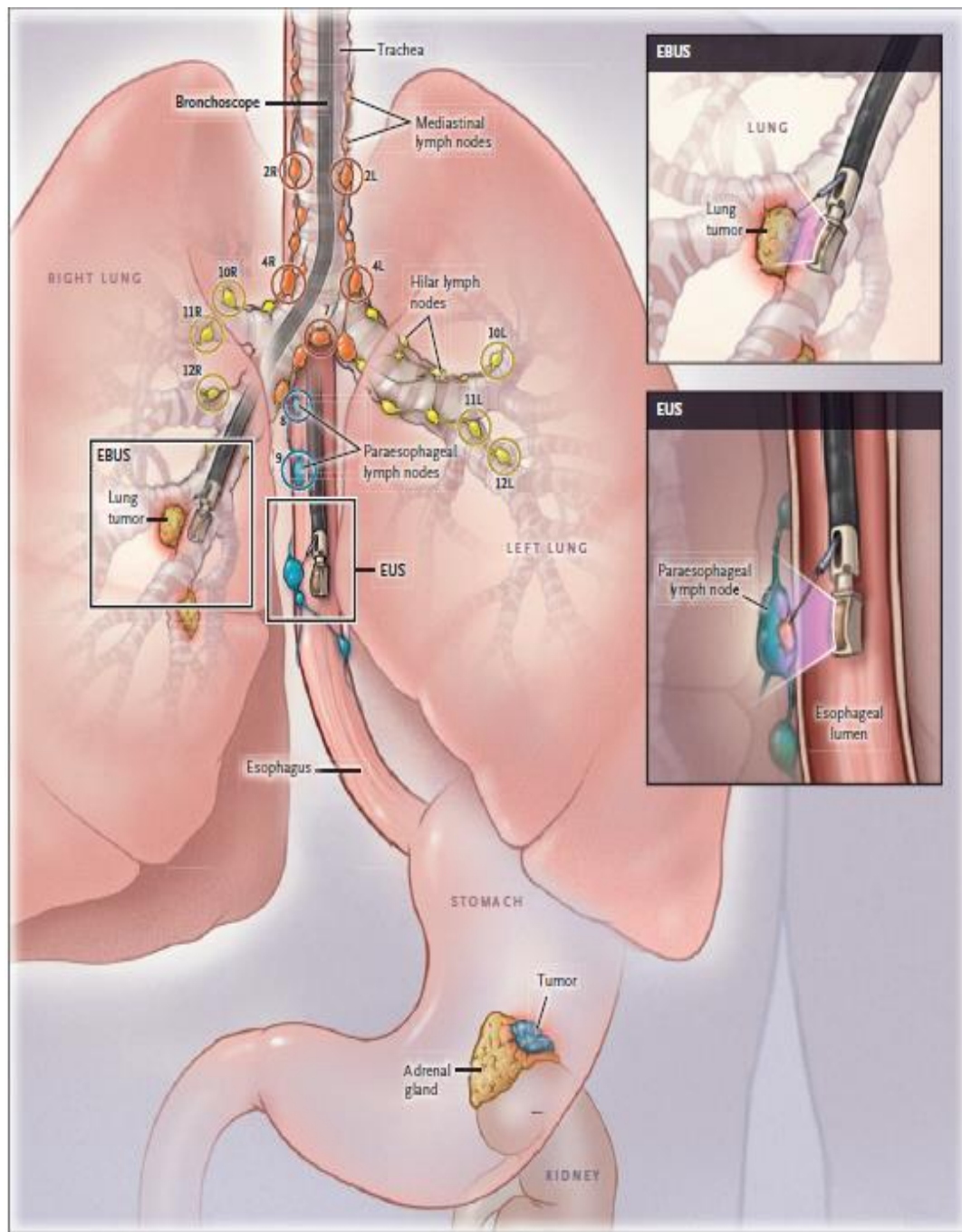


Figure 15 : Diagnostic endoscopique du cancer du poulmon

L'échographie bronchique endoscopique (EBUS) et l'échographie oesophagienne endoscopique (EUS) sont des approches endoscopiques pour le diagnostic du cancer du poumon, des métastases ganglionnaires et des métastases surrénales. Les ganglions lymphatiques indiqués en orange sont accessibles par l'une ou l'autre technique, ceux indiqués en jaune sont accessibles principalement par l'EBUS, et ceux indiqués en bleu sont accessibles principalement par l'EUS. Les ganglions qui sont cliniquement pertinents et qui sont souvent des décideurs sont encerclés. L désigne la gauche et R la droite [130].

5. Ponction biopsie transthoracique

La biopsie par aspiration transthoracique est la procédure diagnostique de choix pour les lésions périphériques lorsque la bronchoscopie donne un résultat négatif. La sensibilité de cette procédure est de 0,9 mais tend à être plus faible pour les lésions de <2 cm de diamètre [118]. Une évaluation rapide sur place est nécessaire, dans laquelle l'adéquation de l'échantillon est analysée par un cytopathologiste pendant la procédure. Différentes techniques sont utilisées : une biopsie par aspiration au moyen d'une aiguille fine pour obtenir un échantillon cytologique, et une biopsie à l'aiguille Tru-Cut (CareFusion, San Diego, États-Unis) pour obtenir un échantillon destiné à l'analyse histologique. Il existe une incidence acceptable de complications telles que le pneumothorax (5-61%), pour lequel la fréquence des complications graves nécessitant une intervention est relativement faible, et les hémorragies pulmonaires (5-10%).

Dans notre série la ponction biopsie scano-guidée avait permis de confirmer le diagnostic dans 59.5%des cas, 21.3% dans la série Moussoki[10], 28.98% dans la série A.Ouarssni[11] et 35.5 % dans la série L.Amro[12].

6. L'exploration invasive du médiastin

L'EBUS-TBNA est maintenant recommandé comme la procédure de choix pour la stadification médiastinale invasive dans le cancer du poumon [128]. L'EBUS est une méthode moins invasive que la médiastinoscopie et peut atteindre les stades interlobaire, médiastinal et ganglionnaire hilair. Toutes les stations de ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux peuvent être échantillonnées à l'exception des stations 5 (sous-aortique) et 6 (para-aortique)

(FIG16. a). Lorsqu'il est réalisé avec une évaluation rapide sur place par un personnel expérimenté, l'EBUS-TBNA pour la stadification médiastinale a la même sensibilité et spécificité que la médiastinoscopie. De plus, l'EBUS-TBNA présente l'avantage d'être une procédure moins invasive et peut être réalisée en ambulatoire sans complications majeures [129] (FIG16. b).

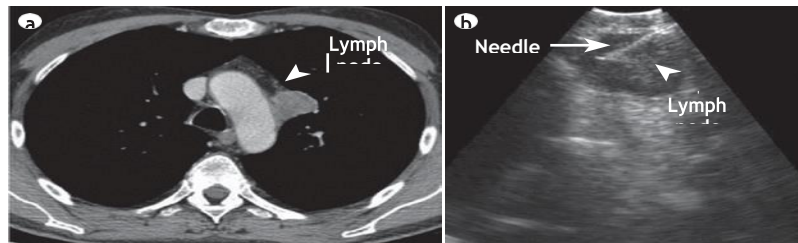


Figure 16 : Stratégie de stadification médiastinale invasive. a | Scanner thoracique montrant un ganglion lymphatique de station 6 ne pouvant être soumis à l'échographie endobronchique ; biopsie par aspiration à l'aiguille transbronchique. b | Vue échodoppler de l'aiguille pénétrant dans le ganglion lymphatique paratrachéal gauche.

7. L'exploration chirurgicale du médiastin

La médiastinoscopie, la médiastinotomie parasternale et la médiastinoscopie étendue du rachis cervical peuvent être utilisées pour diagnostiquer et mettre en évidence les lésions lorsque les approches moins invasives n'ont pas réussi à le faire. Ces techniques fournissent des tissus pour le diagnostic histologique et des informations sur l'état du ganglion médiastinal (maladie N2 ou N3) et l'invasion médiastinale directe de la tumeur primaire (T4).

Dans notre série médiastinoscopie a été réalisée chez un seul patient soit 2.4% des cas.

8. Techniques de diagnostic pleural

La thoracentèse et l'analyse cytopathologique du liquide pleural doivent être pratiquées chez tous les patients atteints d'un cancer du poumon confirmé ou suspecté avec épanchement pleural. Si deux thoracentèses sont négatives, une thoracoscopie est recommandée pour exclure une implication pleurale [118].

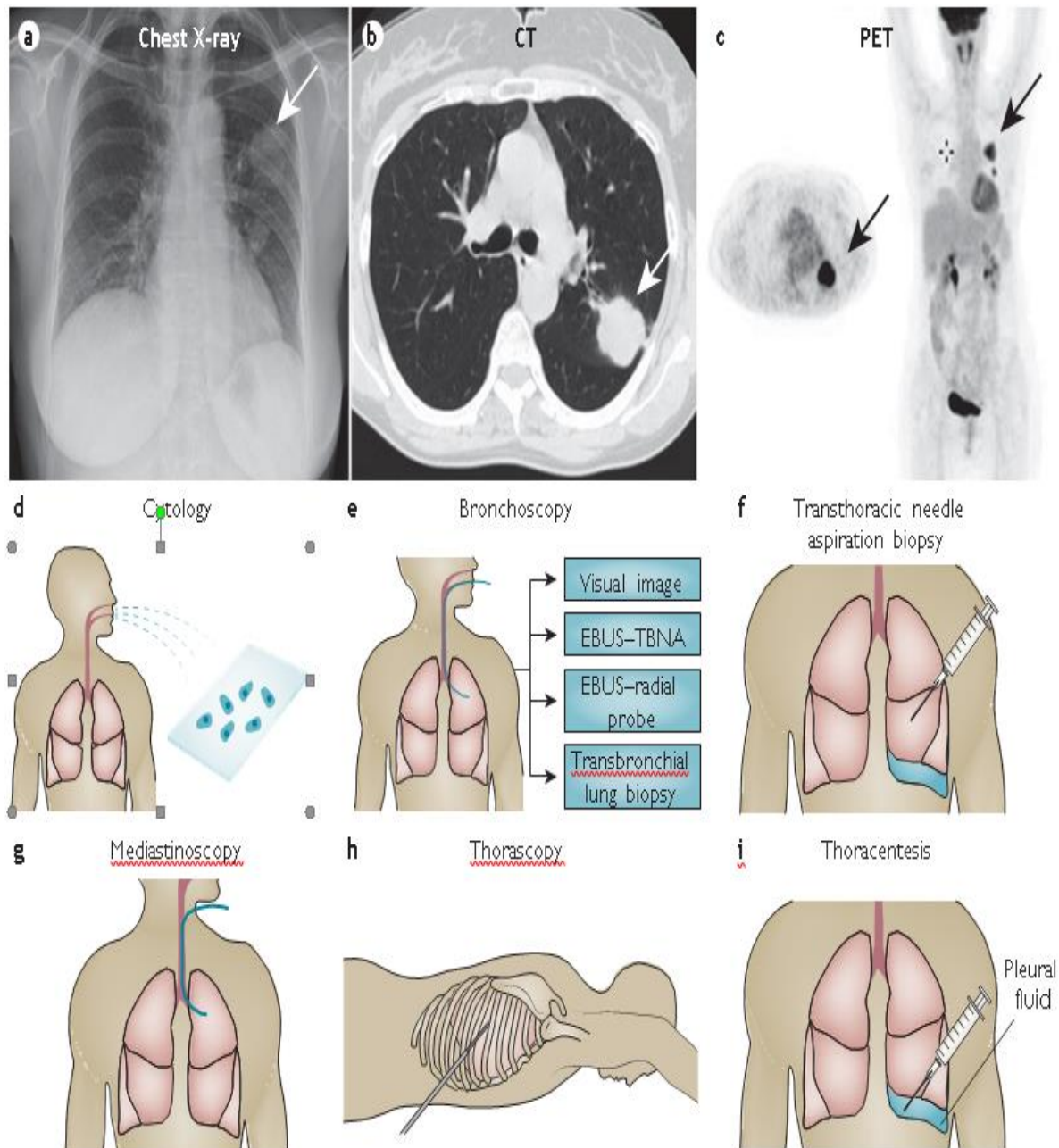


Figure 17 : Diagnostic de cancer du poumon. Radiographie du thorax (partie a), tomodensitométrie (partie b) et tomographie par émission de positons (TEP) (partie c) montrant la tumeur du poumon (flèches). Représentations schématiques des différentes techniques (parties d-i) qui sont utilisées pour obtenir un échantillon de la tumeur. EBUS, échographie endobronchique ; TBNA, aspiration transbronchique à l'aiguille.

Tableau IX : Les moyens de confirmation histologiques dans les différentes séries.

Auteurs	pays	Biopsie bronchique	Biopsie Transpariétale scannoguidée	médiastinoscopie	Ponction biopsie pleurale	Biopsie ganglionnaire
Alaoui Y [8] 2011	Marrakech- Maroc	46.7%	30.7%	-	3.7%.-	-
Cadelis et al[39] 2010	Caraïbes	41.5%	-	10.4%	10.4%	-
Mousouki[10] 2014	France	44.28%	21.13%	-	-	-
A.Ouarssani [11] 2016	Fès Maroc	46.50%	28.98%	-	7.5%	10%
L.Amro[12] 2018	Marrakech Maroc	45.5%	32.5%	-	12.1%	3%
Notre série 2020	Rabat Maroc	38.1%	59.5%	2.4%	-	-

IV. Aspects anatomopathologique

Un diagnostic pathologique doit être établi conformément à la classification de l'Organisation mondiale de la santé de 2015, car les principales options thérapeutiques sont déterminées sur la base des caractéristiques histologiques. [131] Le cancer du poumon comprend le cancer du poumon à petites cellules (CBPC ; environ 15 % de tous les cancers du poumon) et le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC ; environ 85 %). Lorsque des échantillons de tissu du cancer du poumon (obtenus par bronchoscopie ou biopsie chirurgicale) ou des échantillons cytologiques (épanchement, aspiration ou brossage) présentent des caractéristiques morphologiques claires d'adénocarcinome ou de carcinome épidermoïde, le

diagnostic peut être fermement établi et, dans ces cas, une analyse immunocytochimique ou immunohistochimique n'est pas nécessaire de manière systématique. Si l'évaluation morphologique révèle des caractéristiques neuroendocriniennes, la tumeur peut être classée comme un CBPC ou un CBNPC (probablement un carcinome neuroendocrinien à grandes cellules). S'il n'y a pas de preuve morphologique claire d'adénocarcinome ou de carcinome épidermoïde, la tumeur est classée comme CBNPC, non spécifié (NOS). [132]

La catégorie des tumeurs classées comme CBNPC NOS peut être subdivisée davantage selon l'analyse immunocytochimique ou immunohistochimique, la coloration de la mucine ou les données moléculaires. Les NOS de CPNPC qui sont positives pour la cytokératine 7 et le facteur de transcription 1 de la thyroïde, avec des marqueurs négatifs pour le cancer des cellules squameuses, sont classées comme des CBNPC favorisant l'adénocarcinome. Une tumeur qui est positive pour un ou plusieurs marqueurs du cancer des cellules squameuses, tels que p63, cytokératine 5 ou cytokératine 6, avec des marqueurs d'adénocarcinome négatifs, est classée comme un CBNPC favorisant le carcinome des cellules squameuses. Si tous les marqueurs sont négatifs, la tumeur est classée comme CBNPC NOS.

La découverte d'altérations oncogènes traitables a conduit à la recommandation d'inclure les tests génétiques dans l'approche standard afin de poursuivre la classification des CBNPC. Cela comprend des tests de mutation du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et du BRAF V600E, la recherche de translocations dans les gènes codant pour la kinase du lymphome anaplasique (ALK) et l'ostéosarcome du rat (ROS1) et, plus récemment, l'évaluation de l'expression du ligand de mort programmée 1 (PD-L1). Actuellement, la plupart de ces tests moléculaires peuvent être réalisés sur de petits échantillons de biopsie et sur des échantillons cytologiques [132-133]. Il est probable qu'à mesure que la science progressera, cette liste s'allongera. Selon un rapport récent sur le séquençage de l'exome entier de 100 échantillons de tumeurs CBNPC, non seulement les mutations clonales du facteur de croissance, mais aussi l'hétérogénéité génétique associée à plusieurs processus, tels que l'instabilité chromosomique, les doubles liaisons du génome et d'autres mutations subclonales, ont un effet important sur le pronostic [134].

A. Carcinome épidermoïde

La classification actuelle de l'OMS reconnaît deux sous-types principaux : le carcinome épidermoïde kératinisant et le carcinome épidermoïde non kératinisant. [135] Les carcinomes épidermoïdes kératinisants présentent des signes microscopiques légers de kératinisation variables. Les carcinomes malpighiens non kératinisants sont des tumeurs peu différenciées, dépourvues de caractéristiques de kératinisation facilement reconnaissables et nécessitent une confirmation immunohistochimique de leur nature malpighienne. La tumeur affecte généralement les voies aériennes centrales, présentant une croissance exophytique et endobronchique. [136]

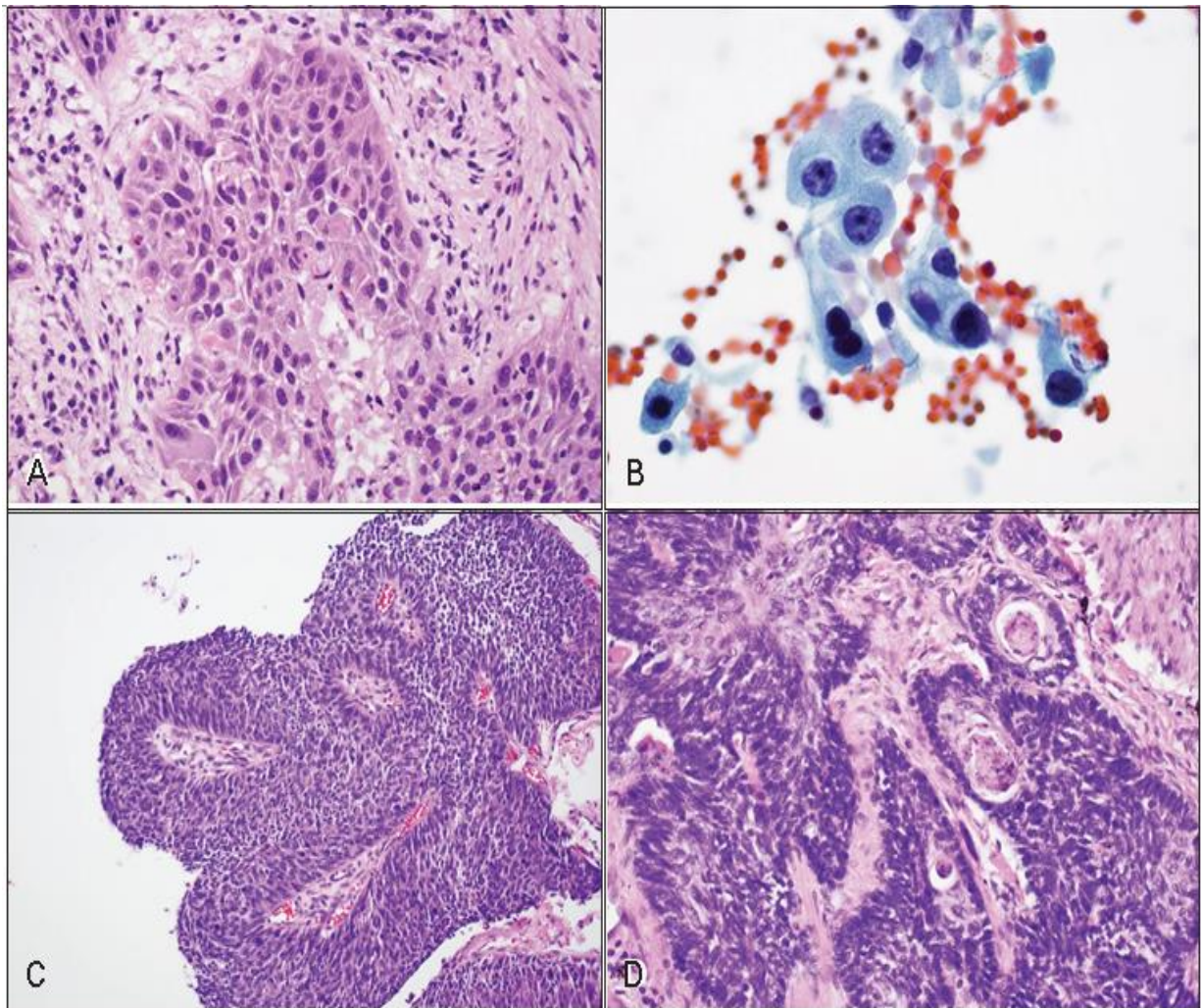


Figure 18 : Carcinome épidermoïde.

(A) Les nids de carcinome épidermoïde invasif sont visibles dans le stroma fibreux. Les cellules tumorales présentent un cytoplasme éosinophile abondant. (B) Sur le plan cytologique (coloration de Papanicolaou), on observe des cellules malignes épidermoïdes en amas, avec une forme nucléaire et une chromatine nucléaire irrégulières, et un cytoplasme "dur" (kératinisé) abondant. (C) Le carcinome épidermoïde est généralement associé aux voies aériennes centrales, et les images peuvent montrer une architecture papillaire. (D) La variante basaloïde du carcinome épidermoïde est composée de nids de cellules tumorales avec palissade nucléaire périphérique et kératinisation vers le centre des nids.

B. Adénocarcinome

Le diagnostic histologique est établi sur la base des caractéristiques microscopiques légères de la différenciation glandulaire, qui comprennent la présence de glandes (acini), de structures papillaires et/ou micropapillaires, d'un schéma de croissance bronchio-alvéolaire et, dans les tumeurs peu différenciées à schéma de croissance solide, la présence de mucine intracellulaire [139] (Fig. 19.4A-E). Quatre-vingt pour cent des adénocarcinomes présentent un mélange d'au moins deux de ces profils [140] et de nombreux adénocarcinomes mixtes (>20%) présentent un profil focal [141-142]. Parmi ces profils, les profils solides et micropapillaires des adénocarcinomes sont associés à un pronostic plus défavorable [143-144]. Sur les préparations cytologiques, des groupes tridimensionnels ou des profils glandulaires et papillaires peuvent être identifiés et constituent un diagnostic d'adénocarcinome (Fig. 19.4F). Les variantes d'adénocarcinome comprennent les adénocarcinomes colloïdaux, entériques et fœtaux. [145-146]

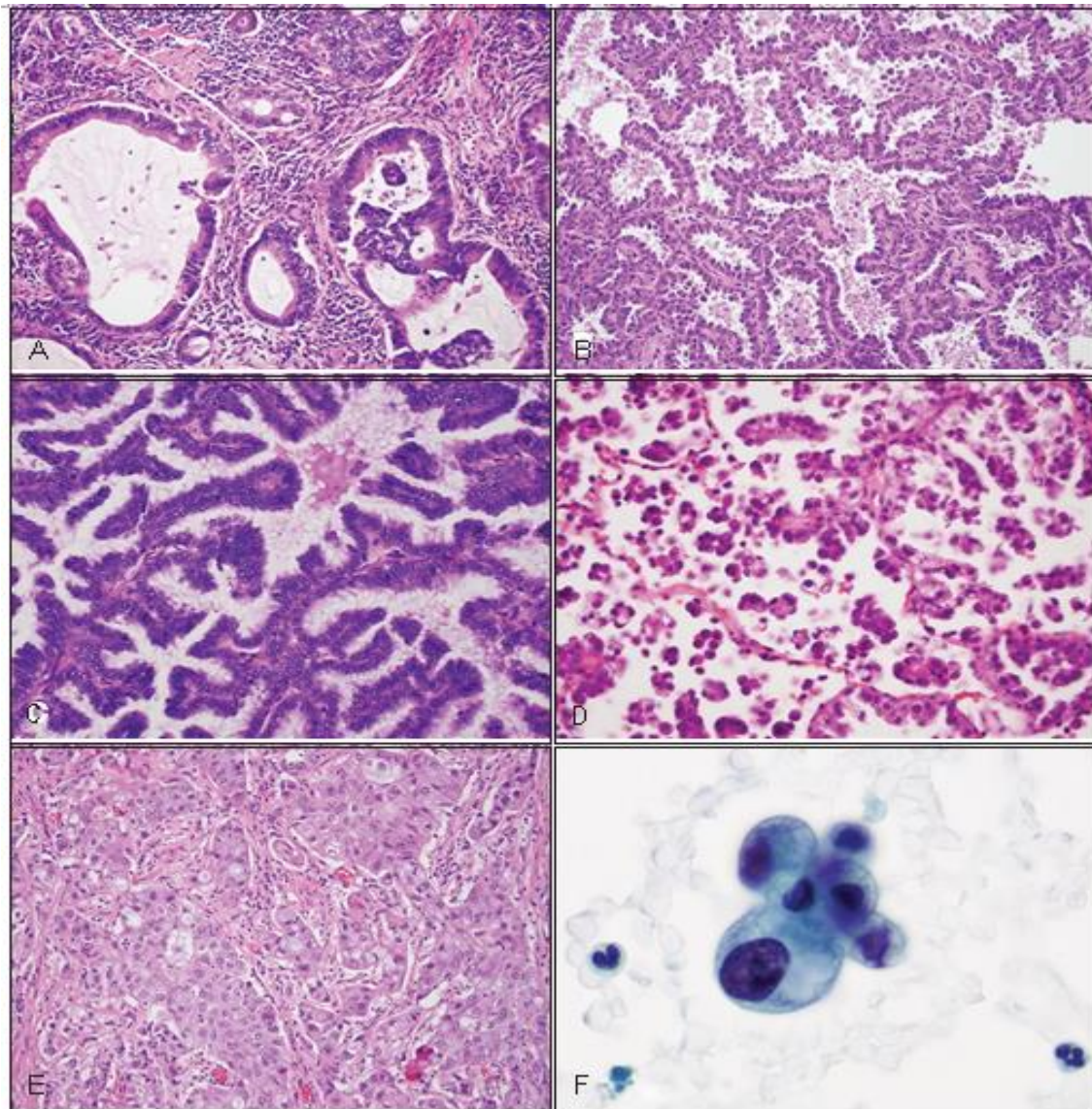


Figure 19 : Modèles de croissance des adénocarcinomes.

(A) L'image du modèle acinaire (glandulaire) montre des structures glandulaires malignes envahissant un stroma fibreux. (B) Le modèle lépidique peut être pur, comme dans l'adénocarcinome in situ (AIS), ou mélangé à d'autres modèles d'adénocarcinome. Il est constitué de cellules épithéliales malignes qui tapissent les parois alvéolaires sans les envahir. (C) L'image de l'adénocarcinome papillaire montre des cellules tumorales tapissant les structures papillaires avec des noyaux fibrovasculaires et une perte de l'architecture alvéolaire sous-jacente. (D) L'image du motif micropapillaire montre des cellules tumorales formant de

petites structures papillaires simples sans noyau fibrovasculaire. (E) L'image du motif solide montre des feuilles ou des nids de cellules polygonales qui peuvent contenir des vacuoles cytoplasmiques contenant de la mucine. (F) L'image de l'adénocarcinome par cytologie (coloration de Papanicolaou) montre des groupes tridimensionnels de cellules malignes avec un cytoplasme vacuolaire.

C. Autres carcinomes non à petites cellules

Les sous-types agressifs de CBNPC les moins courants sont le carcinome à grandes cellules, le carcinome pléomorphe, le carcinome à cellules fusiformes et le carcinome à cellules géantes. Le carcinome, le blastome pulmonaire, le carcinome de type lymphoépithélioma et le carcinome NUT sont encore plus rares. Le carcinome à grandes cellules est défini comme un CBNPC indifférencié sans preuve microscopique et immunohistochimique de la différenciation squameuse ou glandulaire après examen de la tumeur entière à la résection. [139]

D. Les tumeurs neuroendocrines du poumon

Les tumeurs neuroendocrines du poumon comprennent un spectre de lésions allant des néoplasmes pulmonaires indolents aux plus agressifs. Les quatre principales tumeurs neuroendocrines du poumon sont le carcinoïde typique (CT), le carcinoïde atypique (CA), le carcinome neuroendocrinien à grandes cellules (CNEGC) et le CBPC. Les principales caractéristiques histo-pathologiques de ces tumeurs comprennent la présence de caractéristiques morphologiques neuroendocrines en combinaison avec des preuves immunohistochimiques de différenciation neuroendocrine.

E. Le carcinome neuroendocrinien à grandes cellules

Les CNEGC représentent environ 3 % des cancers du poumon. Le CNEGC est un carcinome de haut grade qui présente des caractéristiques architecturales neuroendocriniennes, plus de 10 mitoses par 2 mm² et l'expression de marqueurs immunohistochimiques neuroendocriniens [139].

En outre, au cours des 30 dernières années, on a constaté un glissement épidémiologique de l'histologie épidermoïde vers l'histologie des adénocarcinomes. On pense que ce changement est dû à des modifications du comportement des fumeurs et des pratiques de fabrication des cigarettes. Plus précisément, les cigarettes à filtre et les cigarettes "légères" permettent au fumeur de prendre une aspiration plus profonde ; la fumée atteint les parties les plus profondes des bronches et des alvéoles, où l'adénocarcinome apparaît. [162]

Dans notre série l'adénocarcinome représente le premier type histologique avec 50% des cas, suivi par le carcinome épidermoïde dans 40.5% des cas et le carcinome à grande cellules chez 9.5% des cas.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par la série L.Amro [12], A.Ouarssani [11], A.Abid [9], Moussoki [10], Cadelis et al [39] et RCR [6].

Alors que le carcinome épidermoïde occupe le 1er rang dans la série Alaoui Y [8], RCC [7] et Kaptue [78].

Tableau X : Répartition des cancers bronchiques primitif selon le type histologique dans les différentes séries.

Séries	Année	Région	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde	Carcinome à grandes cellules
Kaptue [78]	2003	Mali	14.3%	42.9%	-
Cadelis et al [39]	2010	Caraïbes	43.4%	24.5%	-
RCR[6]	2012	Rabat Maroc	40.2%	35.6%	
RCC[7]	2007	Casablanca Maroc	26.2%	33.7%	-
Moussoki[10]	2014	France	40.25%	28.5%	-
Alaoui Y[8]	2011	Marrakech Maroc	16.8%	57.7%	7%
A.Ouarssani[11]	2016	Fès Maroc	46.50%	32.45%	2.19%
L.Amro[12]	2018	Marrakech Maroc	21.4%	20.2%	9.8%
Notre série	2020	Rabat Maroc	50%	40.5%	9.5%

V. Bilan d'extension

Le bilan préthérapeutique comportera un bilan d'extension qui doit permettre d'achever à la classification TNM du cancer bronchique et guider aussi la prise en charge thérapeutique. Il sera associé en parallèle au bilan fonctionnel du malade.

Le bilan d'extension va se baser essentiellement sur les données de la TDM thoracique (évaluation du T et du N) incluant des coupes basses sur le foie et les surrénales. En l'absence de lésion métastatique sur ce premier examen, et avant d'envisager un traitement local, le bilan d'extension peut être complété par un 18FDG-TEP scanner et une imagerie cérébrale, l'IRM cérébrale étant l'examen le plus performant dans ce cas [147-148].

A. TDM abdominale

La TDM abdominale [117]

- Avec coupes surrenaliennes à la recherche de métastases surrenaliennes.
- À la recherche de métastases hépatiques.

La TDM abdominale était réalisée chez 21 patients soit 50%, elle avait permis de détecter des métastases hépatiques chez un seul patient soit 2.4%. Alors qu'elle avait permis d'objectiver dans la série A.Ouarssani[11] des métastases surrenaliennes chez 53 des patients (23,24%), hépatiques chez 24 patient (10,53%), pancréatiques chez 1 patient (0,44%) et splénique chez 1 patient (0,44%).

B. Tomographie par émission de positron : [149]

C'est d'un examen d'imagerie fonctionnelle en appeler à du glucose marqué par un radionucléotide : le fluor 18 (18FDG). Le glucose se fixe préférentiellement dans les cellules et tissus à haut métabolisme (tumeurs notamment). La fixation n'est pourtant pas spécifique des tumeurs parce qu'elle peut concerner ainsi les tissus sièges d'une inflammation ou d'une infection, en plus, à l'état normal le cerveau (La TEP-TDM n'est pas adaptée à la recherche de métastases cérébrales) ou le cœur par exemple. Elle est couplée à une TDM (TEP-TDM).

Réservée d'abord aux patients pour lesquels une chirurgie d'exérèse ou une radiothérapie est indiquée (formes localisées ou localement avancées), la TEP au 18-FDG doit s'intégrer dans une démarche multidisciplinaire, aux côtés des données cliniques et des examens d'imagerie radiologique conventionnels.

Les indications les plus pertinentes sont :

- La caractérisation d'un nodule pulmonaire de nature incertaine
- Le staging médiastinal d'un cancer a priori opérable, à localisation périphérique, sans adénomégalie manifestement pathologique hilair et/ou médiastinale.
- Le bilan d'extension à distance d'une tumeur a priori résécable.

L'intérêt essentiel de la TEP au niveau médiastinal résulte de sa grande valeur prédictive négative

○ Si les adénopathies médiastinales ne fixent pas le 18-FDG la probabilité que la tumeur soit N+ est faible.

○ Si les adénopathies médiastinales fixent le 18-FDG, l'atteinte ganglionnaire doit être confirmée par l'obtention d'une preuve anatomopathologique.

On doit connaître l'existence

○ De faux positifs en imagerie TEP (ganglions inflammatoires, pathologie infectieuse).

○ De faux négatifs en imagerie TEP (lésions < 1 cm, nodules non solides : verre dépoli).

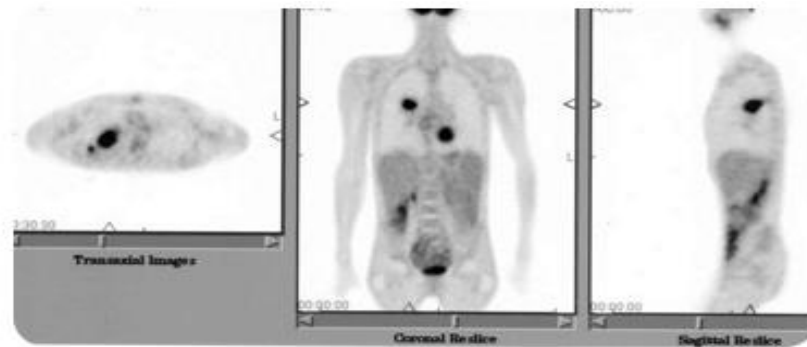


Figure 20 : La fixation du 18FDG est limitée à la tumeur, sans fixation ganglionnaire médiastinale ni fixation pathologique à distance (NB fixation colique ou vésicale non pathologique)

Dans notre série, le PET Scan était réalisé chez 37 patients soit 88.1% des cas (3 patients avaient un stade IIB, 11 patients avaient un stade IIIA, 18 patients avaient un stade IIIB, un patient avait un stade IIIC et 4 patients avaient stade IV). Alors que dans la série A.Ouarssani[11] 9 patients (3.94%) avaient bénéficié d'un PET scan (2 patients avaient un stade IIIB et 7 patients avaient un stade IV). Tandis que dans l'étude Moussouki [10] 25 patients (30.6%) avaient bénéficié d'un PET scan (4 patients avaient un stade I, 15 patients avaient un stade III et 6 patients avaient un stade IV) et dans l'étude L.Amro[12] chez un seul patient qui avait le stade IIB.

C. L'imagerie cérébrale

Le cancer du poumon est le cancer ayant la plus grande incidence de métastases cérébrales (MC) : 19,9 % vs 6,9 % pour le mélanome, 6,5 % pour le cancer du rein et 5,1 % pour le cancer du sein. Elles intéressent essentiellement le parenchyme cérébral. Dans les CBNPC, les MC sont présentes dans 10 à 20 % des cas initialement, 40 % au cours de l'évolution et 50 à 80 % des patients ont des MC dans les séries autopsiques ; elles surviennent majoritairement pour les adénocarcinomes. Pour les patients ayant une maladie résécable le risque MC au moment de la rechute est évalué à 10 % à 5 ans, le cerveau étant le seul site de récurrence dans 43 % des cas. Dans ce cas le jeune âge, la taille de la tumeur, l'envahissement vasculaire et l'envahissement ganglionnaire hilaires étaient des facteurs de risque d'apparition des MC.

La détection de métastases cérébrales fait appel à la tomodensitométrie en routine même si l'IRM est plus sensible.

Même si l'utilité de l'imagerie cérébrale est surtout reconnue lorsqu'il existe des troubles neurologiques, elle est malgré tout recommandée dès le diagnostic, au mieux par une IRM avec injection de gadolinium, plus sensible que le scanner. Ceci est justifié par la fréquence des métastases cérébrales asymptomatiques, évaluée à 14 % dans les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules. Cependant il n'y a pas de consensus, certaines recommandations n'incluant pas l'IRM cérébrale dans le bilan pré-thérapeutique des CBNPC de stade IA. L'IRM cérébrale est en tous cas indispensable lorsqu'un traitement loco-régional est envisagé. [163]

Dans notre série la TDM cérébrale n'était pas systématique chez tous les patients, elle était réalisée chez 20 patients soit 47.6% et elle avait permis de détecter des métastases cérébrales chez un seul patient soit 2.4%. Tandis que l'IRM cérébrale était réalisée chez 21 patients soit 50% et elle avait permis de détecter des métastases cérébrales chez un seul patient soit 2.4%.

D. Scintigraphie osseuse

Dans la pratique, une scintigraphie osseuse est souvent demandée en présence d'un point d'appel clinique. Cet examen est sensible, mais non spécifique en l'absence de signes cliniques d'appel, moins de 5 % des patients ont des métastases osseuses lors du diagnostic initial [150]. La TEP est aussi sensible que la scintigraphie osseuse et bien plus spécifique. Dans ces conditions, la TEP, lorsqu'on en dispose facilement, remplace avantageusement la scintigraphie osseuse. En cas de suspicion clinique de compression médullaire, l'IRM du rachis reste le meilleur examen pour analyser les rapports entre la moelle épinière et les vertèbres.

Dans notre étude la scintigraphie osseuse était demandée chez 19 patients soit 45.2% et elle avait permis de détecter des métastases osseuses chez 2 patients soit 4.8%. Alors que dans la série A.Ouarssani[11] la scintigraphie osseuse, était demandée chez 31 patients, elle avait permis de détecter des métastases osseuses chez 14 patients (6,14%).

VI. Classification TNM

La détermination précise du stade clinique du cancer du poumon est extrêmement importante car les options de traitement et le pronostic sont dictés par le stade de présentation. [150] La ligne de démarcation la plus importante est celle qui sépare les patients qui sont candidats à un traitement à visée curative (chirurgie ou association chimio-radiothérapie définitive) de ceux qui ne sont pas adaptés à de telles interventions mais qui bénéficieront d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie (RT), ou des deux.

La base de la stadification du CBNPC est le système TNM, qui a été mis à jour dans la huitième édition du système de stadification de l'Union pour la lutte internationale contre le cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC)/IASLC (tableauXI et fig 18), en vigueur depuis janvier 2018. [151-152] Pour le CBNPC, une classification de stadification plus simplifiée est souvent utilisée. D'un point de vue pratique, les métastases aux ganglions lymphatiques hilaires ou médiastinaux sont reflétées dans l'indicatif N.274 Une carte internationale des ganglions lymphatiques a été élaborée dans le cadre du processus de stadification. [153] La détermination des métastases aux ganglions lymphatiques médiastinaux constitue un point critique dans la stadification et les recommandations de traitement. [154]

CLASSIFICATION TNM 8ème EDITION

T - Tumeur	Tx Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0 Absence de tumeur identifiable.
	Tis Carcinome <i>in situ</i> .
	T1 Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi) Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a $\leq 1\text{cm}$
	T1b $> 1\text{ cm et } \leq 2\text{ cm}$
	T1c $> 2\text{ cm et } \leq 3\text{ cm}$
	T2 Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a $> 3\text{ cm mais } \leq 4\text{ cm}$
	T2b $> 4\text{ cm mais } \leq 5\text{ cm}$
	T3 Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm, OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),

- le nerf phrénique,
- la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.

T4 Tumeur de **plus de 7 cm**

OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement :

- le médiastin,
- le cœur ou les gros vaisseaux,
- la trachée, ou la carène
- le diaphragme,
- le nerf récurrent,
- l'œsophage,
- un(des) corps vertébral(ux).

N - Adénopathies

Nx Envahissement locorégional inconnu.

N0 Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.

N1 Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.

N2 Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux

N3 Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus- claviculaires homo- ou controlatérales.

M0 Pas de métastase à distance.

M1 Existence de métastases :

Métastases

M1a Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne

M1b Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe

M1c Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

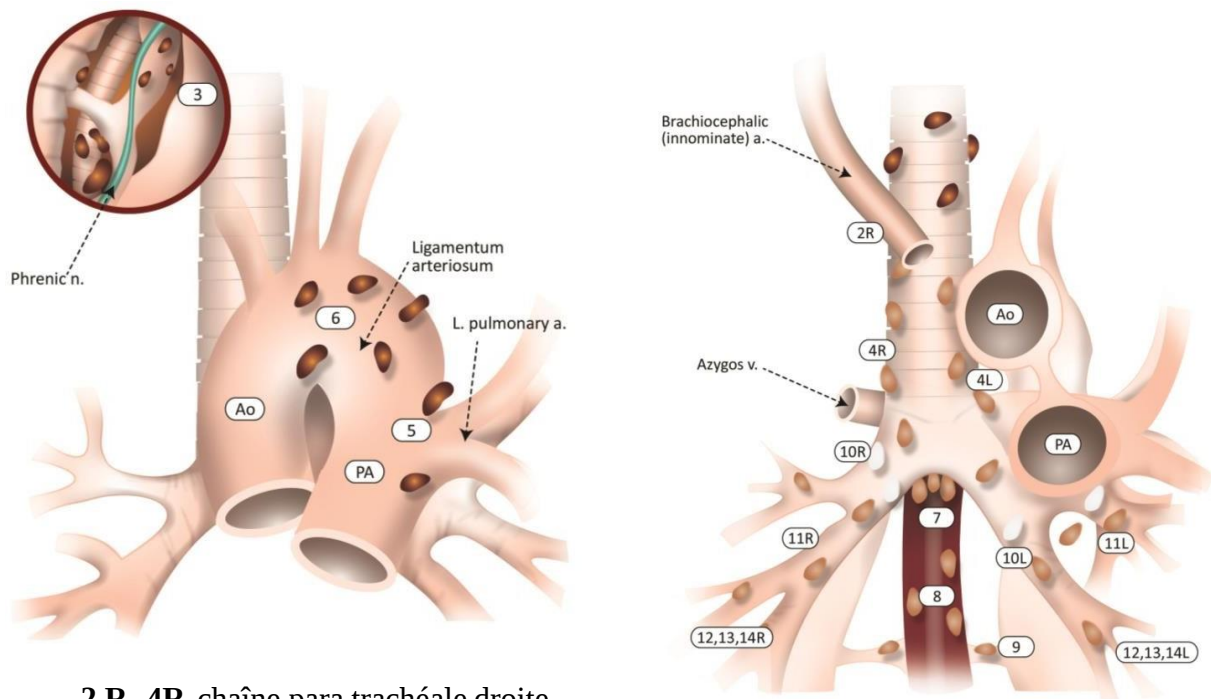
Tableau XI : 8ème classification TNM du cancer du poumon [155]

CLASSIFICATION PAR STADE

Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N 3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIA	T2b N0 M0		Tout M1b
Stade IIB	T1,2 N1 M0	Stade IV-B	Tout M1c
	T3 N0 M0		

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 21 : 8ème classification TNM du cancer du poumon [156]



2 R- 4R chaîne para trachéale droite

2L-4L chaîne para trachéale gauche

5 Ganglions sous-aortiques

6 Ganglions para-aortiques

7 Ganglions inter-trachéobronchiques

8 Ganglions latéro-œsophagiens

9 Ganglions du ligament triangulaire

10-11 Ganglions intra pulmonaires et extra-lobaires

12-13-14 Ganglions intra-lobaires

Figure 22 : Anatomie descriptive des ganglions.

Dans notre série et selon la 8^{ème} édition de la classification TNM, le stade le plus fréquent était le stade III chez 35 patients soit 83.3% des cas puis le stade IV chez 4 patients soit 9.5% et le stade II chez 3 patients soit 7.1%.

Nos résultats rejoignent ceux des autres séries.

Plus de $\frac{3}{4}$ des CBP sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique, parce que :

- Le poumon et les bronches « ça ne fait pas mal »
- Les symptômes révélateurs du CBP ne sont pas spécifiques
- Les symptômes n'apparaissent que lorsque des organes centraux (bronches ou vaisseaux) ou périphériques (paroi) sont touchés, ou en cas de métastase(s) [149]
- La faiblesse de la politique du dépistage du CBP dans notre contexte.

Tableau XII : Répartition des stades du CBNPC dans les différentes séries.

Série	Région	Les stades			
		I	II	III	IV
Cadelis et al [39] 2010	Caraïbes	12.3%	17%	18.8%	45.3%
Alaoui Y[8] 2011	Marrakech Maroc	1.7%	5.2%	36.2%	59.9%
Moussouki [10] 2014	France	8%	0%	34.9%	51.1%
A.Ouarssani[11] 2016	Fès Maroc	1.32%	2.19%	14%	69.7%
L.Amro[12] 2018	Marrakech Maroc	1.2%	3.5%	20.1%	70%
Notre série 2020	Rabat Maroc	0	7.1%	83.1%	9.5%

VII. Bilan préthérapeutique [149]

A. L'évaluation d l'état général

L'évaluation de l'état général est fondamentale pour la décision d'un traitement radical (chirurgie ou radiothérapie) mais aussi pour la décision de traitement médical.

Il est évalué par plusieurs échelles dont l'indice de performance (Performance Status de l'OMS ou ECOG) avec une échelle de 0 à 5 (tableau XIII).

Tableau XIII : Performance Status (OMS)

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

L'âge civil ne représente pas une contreindication opératoire, l'appréciation de l'opérabilité étant beaucoup plus liée à l'existence d'une tare viscérale, cardio-respiratoire notamment

B. L'état nutritionnel

L'état nutritionnel doit être automatiquement évalué (perte de poids, albuminémie, calcul de l'indice de masse corporelle). Des mesures de soutien nutritionnel doivent être proposées en privilégiant le voie orale ou entérale.

C. Paramètres cardio-respiratoires

L'examen clinique recherche une BPCO, une insuffisance respiratoire et estime la classe fonctionnelle de la dyspnée.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (au moins une spirométrie et une mesure de la DLCO) sont faites malgré tout où un acte chirurgical paraît possible. Et aussi avant une radiothérapie.

En cas d'anomalie, le bilan est complété par

- Une épreuve d'effort (avec mesure de la VO₂max)
- Une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion pour évaluer le VEMS prévisible en post-opératoire en fonction de l'intervention envisagée (lobectomie ou pneumonectomie)

Les comorbidités cardiovasculaires sont systématiquement recherchées.

VIII. Traitement

Le CBNPC est une maladie hétérogène ; le traitement doit donc être personnalisé en fonction de l'état clinique du patient (état de performance), du stade de la maladie, du type de cellules histologiques et du profil moléculaire. Les tumeurs sont généralement classées en trois catégories de traitement : Cancers localisés (I et II), cancers localement avancés(III), CBNPC métastatiques (stades IV).

A. Moyens

1. La chirurgie [174]

1.1. Les principes du traitement chirurgical

Le traitement chirurgical des CBNPC est à considérer comme le pivot central de toute la stratégie thérapeutique à visée curative. Afin de garantir des chances optimales au patient, cette chirurgie doit respecter les principes suivants :

- Chaque fois que c'est possible, la tumeur doit être enlevée complètement, soit par une

exérèse limitée, dont la plus fréquente est la lobectomie, soit par une exérèse complète du poumon malade.

- Il faut respecter l'intégrité de la tumeur durant la résection pour éviter la dissémination des cellules cancéreuses.

- Une résection en bloc des structures adjacentes envahies est préférable à une résection discontinue.

- Les limites de la résection parenchymateuse, de la recoupe bronchique et vasculaire doivent être vérifiées histologiquement. Une réintervention est préférable quand c'est possible, si ces limites sont envahies.

- Tous les ganglions médiastinaux accessibles doivent être enlevés ou prélevés pour une vérification histologique (staging ganglionnaire).

1.2. Les voies d'abord

1.2.1. La thoracotomie

Elle permet l'inspection et la palpation du poumon ventilé puis exclu (ventilation sélective). L'exploration du médiastin et de la plèvre pariétale établira à la décision de la faisabilité et du type de résection.

Il existe 4 types de thoracotomies.

➤ Thoracotomie postéro-latérale

C'est la voie d'abord la plus utilisée, elle donne l'accès le plus direct sur le hile pulmonaire et un jour excellent sur la crosse aortique. Toutefois, elle nécessite d'importantes sections musculaires.

➤ Thoracotomie latérale sans section musculaire

Elle est d'exécution rapide, épargne le muscle grand dorsal, et, de ce fait, assure des suites postopératoires moins douloureuses. Cette voie d'abord donne un jour essentiel mais rend la chirurgie plus pénible.

➤ Thoracotomie antérolatérale

Cette voie d'abord, faiblement utilisée en chirurgie pulmonaire, offre un intérêt esthétique incontestable, à l'aide de tracé sous-mammaire de l'incision mais donne un jour insuffisant, ce qui n'adhère pas de faire une exérèse pulmonaire complète, surtout pour les lobes inférieurs.

➤ Thoracotomie postérieure

Cet abord donne un accès direct sur la bifurcation trachéale et l'arbre aérien adjacent, elle est réservée à la chirurgie de la bifurcation trachéale, mais on peut également l'utiliser en cas de cancer de l'apex postérieur.

1.2.2. La cervicotomie antérieure

La voie d'abord cervicale antérieure permet d'accéder au cou et l'apex thoracique à condition de réséquer la clavicule. Cette voie d'abord expose parfaitement les tumeurs de la jonction cervico-thoracique et accorde de contrôler facilement les divers éléments vasculaires et nerveux du défilé cervico-thoracique.

L'exérèse tumorale peut être radicale par cette voie lorsque la tumeur ne descend pas au-dessous du bord inférieur de la 2^{ème} côte ; en arrière, la résection pulmonaire peut également être réalisée par cette même voie.

1.2.3. La vidéothoroscopie

Pour diminuer les séquelles liées à la thoracotomie (déformation thoracique, suites opératoires douloureuses), certaines équipes ont élargi son horizon au domaine carcinologique, en réalisant des lobectomies avec curage ganglionnaire pour des « petits cancers », néanmoins ces résections évoquent le problème de sécurité carcinologique et du coût.

1.2.4. La minithoracotomie vidéo-assistée

Entre les deux types de voie d'abord (la thoracotomie et la vidéothoroscopie), la minithoracotomie vidéo-assistée est venue se greffer plus récemment. Initialement décrite par Giudicelli [79], elle est, comme son nom l'indique, un compromis entre la thoracotomie et la vidéothoroscopie. Le taux de conversion en thoracotomie est d'environ 20%.

1.2.5. La stérnotomie totale, la stérno-thoracotomie (voie de Klemchel)

Elle garde certaines indications, comme une exérèse associée à un geste diagnostique ou thérapeutique sur le poumon controlatéral.

1.3. Gestes réalisés

1.3.1. Les exérèses réglées

➤ La lobectomie (ou bilobectomie)

Elle reste la résection la plus courante (60% des résections). Elle est absolument tolérée, aussi chez les patients âgés. La mortalité dans les centres spécialisés est de 3%.

Il existe deux types de bilobectomies :

- la bilobectomie supérieure et moyenne, indiquée en cas de dépassement à travers la petite scissure;
- la bilobectomie inférieure et moyenne, en cas de dépassement ou d'envahissement à la partie antérieure de la grande scissure.

➤ La pneumonectomie

Carcinologiquement la mieux radicale, la pneumonectomie exige un poumon controlatéral fonctionnel. Elle est pratiquée quand la lobectomie est irréalisable pour des raisons vasculaires, bronchiques ou lors d'un envahissement scissural, ou bien insuffisante pour enlever la tumeur et ses métastases homolatérales (25 % des résections).

Il existe deux types de pneumonectomies :

- La pneumonectomie extrapéricardique;
- La pneumonectomie intrapéricardique. L'ouverture du péricarde est indispensable à chaque fois qu'il existe une atteinte hilaire manifeste. Elle aide à pratiquer des sections vasculaires en plus énorme sécurité et de se mettre à distance des lésions.

1.3.2. Les exérèses limitées

➤ Segmentectomie

Elle n'est pas bien admise dans le cadre carcinologique (surtout pour des raisons lymphatiques). Utilisée chez le patient âgé ou insuffisant respiratoire dans le but de préserver le tissu fonctionnel normal, ces segmentectomies peuvent être uniques ou multiples.

La segmentectomie unique s'adresse aux petites tumeurs de moins de 3 cm, sous-pleurales, situées à distance des plans intersegmentaires. Dans les autres cas, une bisegmentectomie, ou plus rarement, une plurisegmentectomie peut être pratiquée. Chez le patient pouvant tolérer une lobectomie, elle n'a actuellement aucune indication.

➤ Les exérèses atypiques

Elles sont des « tumorectomies » passant au moins à 1 cm des lésions du poumon ventilé: exérèse en coin (wedge) quand la tumeur est sous-pleurale ou résection péri-tumorale en pédiculant, puis en sectionnant les axes broncho-artériels aboutissant à la tumeur, réalisant aussi une véritable sous-segmentectomie.

Les résections atypiques peuvent représenter un compromis pour des petites lésions sans métastases. Elles seront pratiquées chez des patients sélectionnés soit en thoracotomie, soit en thoracoscopie.

La morbidité est identique à celle de la lobectomie et le taux de récurrence locorégionale est plus élevé [80].

Les segmentectomies et les résections atypiques peuvent être associées aux lobectomies.

1.3.3. Les exérèses avec reconstruction bronchique

Les lobectomies élargies avec réimplantation ou plastie bronchique tiennent une place importante dans la chirurgie carcinologique. Elles associent l'intérêt fonctionnel de la lobectomie et l'avantage carcinologique de la pneumonectomie. Elles sont enlacées d'un risque opératoire plus important qu'une exérèse réglée, principalement par risque de complications de l'anastomose broncho-bronchique.

Les résections anastomoses sont surtout utilisées pour la lobectomie supérieure droite. Le lobe est enlevé avec sa bronche et le segment de bronche souche qui lui donne naissance (la lobectomie en manchette ou « sleeve résection »). Une suture termino-terminale rétablit la continuité de l'arbre bronchique opéré (tronc intermédiaire sur tronc souche à droite).

Il existe aussi des résections anastomoses pour les lobectomies inférieures élargies (au tronc intermédiaire à droite, au tronc souche à gauche) ou pour les lobectomies moyennes. La résection en manchette peut, plus rarement, intéresser un segment d'artère pulmonaire. L'avantage de ces opérations est de préserver un maximum de tissu pulmonaire.

Une méta-analyse réalisée par Shi et al. [81] a conclu que la sleeve lobectomie est comparable à la pneumonectomie chez les patients sélectionnés avec moins de mortalité et une meilleure survie à long terme. Dans des études récentes, la mortalité opératoire a varié de 0 à 5,2 % [82, 83], qui est comparable à une lobectomie [84] et inférieure à une pneumonectomie. L'incidence de la déhiscence des anastomoses est estimée à environ 3,5 % [85].

Le risque de récurrence locale est la principale complication de la sleeve lobectomie [85]. Par conséquent, Paulson et al. [86] ont recommandé des marges de résection bronchiques d'au moins 1,5 cm à distance de la tumeur. L'incidence de récurrence locale varie de 5 à 51 % [102]. Dans une étude récente comparant la sleeve lobectomie et la pneumonectomie dans le CBNPC, Okada et al.[137] ont montré que le taux de récurrence locale était plus faible après la sleeve lobectomie.

1.3.4. Les exérèses élargies aux structures voisines

Ce sont des interventions généralement lourdes qui nécessitent des équipes bien entraînées et des centres hyperspécialisés. Il en existe plusieurs types.

➤ Les exérèses élargies à la paroi thoracique

- Exérèses élargies à la paroi costal
- Exérèse élargie au diaphragme
- Exérèse élargie des cancers apicaux (syndrome de Pancoast Tobias)

➤ Exérèse des tumeurs fixées au corps vertébrale

➤ Exérèses élargies au médiastin

- Exérèse élargie à la plèvre médiastinale et/ou péricarde
- Exérèse élargie à la trachée
- Exérèse élargie à l'œsophage
- Exérèse élargie à la veine cave supérieure
- Exérèse élargie à l'aorte
- Exérèse élargie aux artères pulmonaire
- Exérèse élargie aux veines pulmonaire et à l'oreillette gauche

1.3.5. Curage ganglionnaire

Le traitement chirurgical des cancers bronchiques passe non seulement par l'exérèse de la tumeur, mais également par la réalisation d'un curage ganglionnaire complet des pédicules et du médiastin.

➤ Curage médiastinal

Différents types de curage peuvent être réalisés : un curage radical, un curage à minima (le picking, le simpling et le curage sélectif orienté sur les données du TEP scanner), un curage étendu car stéréotomie des tumeurs N3 et un curage par abord à minima par vidéo-médiastinoscopie.

Le curage par picking est un prélèvement au hasard des différentes loges du médiastin. Il n'est plus utilisé. Le simpling est un picking systématisé, les ganglions sont libérés de leur capsule de la graisse médiastinale.

Le curage radical emporte les sites ganglionnaires homolatéraux et leur graisse médiastinale :

- À droite, évidemment de la loge de Barety, recherche d'un ganglion haut trachéo-œsophagien vers le défilé cervico-thoracique, vérification de la chaîne phrénique, des ganglions du ligament triangulaire et intertrachéo-bronchiques exposant le péricarde en avant et

l'œsophage en arrière, le bord inférieur de la bronche souche controlatérale et la carène;

- À gauche, excision de la chaîne préaorto-carotidienne, des ganglions sus-bronchiques et ceux situés dans la fenêtre aortopulmonaire, vérification de la chaîne phrénique, des ganglions du ligament triangulaire et intertrachéo-bronchiques exposant le péricarde en avant et l'œsophage en arrière, le bord inférieur de la bronche souche controlatérale et la carène.

➤ Curage intra- et broncho-pulmonaire

Par définition complet lors d'une pneumonectomie, il doit être réalisé avec soin en cas de lobectomie et comporter, outre le territoire de drainage habituel du lobe malade, l'excision des ganglions accessibles du ou des lobe(s) résiduel(s).

Toutefois, la notion du skipping metastasis ou saut de relais ganglionnaire est bien réelle.

Le curage ganglionnaire doit être systématique. De nombreuses études [157] ont démontré l'intérêt pronostique que pouvait revêtir l'exérèse systématique de toutes les lymphatiques pédiculaires et médiastinaux, quel que soit le type de l'exérèse et le staging préopératoire. Un curage incomplet risque de laisser en place des ganglions métastatiques et fait donc de l'exérèse une chirurgie palliative supprimant tout espoir de guérison. Entre 10 et 20 % des patients considérés N0 avant la chirurgie sur les données radiologiques sont N2 sur l'histologie des ganglions lymphatiques lors d'un curage complet et, dans 25 % des cas, les ganglions lymphatiques médiastinaux peuvent être envahis sans atteinte des ganglions hilaires. Par conséquent, il est clair que plusieurs échantillons de ganglions médiastinaux devraient être prélevés.

Les recommandations actuelles suggèrent un échantillonnage ou simpling dans le CBNPC [157].

Le curage ganglionnaire radical à une morbidité plus élevée. En dépit de plusieurs études randomisées, l'impact du curage radical sur la survie n'a pas été clairement démontré, ce qui explique un débat continu [157].

➤ **Les interventions palliatives**

- Vidéo-thoracoscopie talcage lors des pleurésies métastatiques récidivantes.

- Drainage péricardique en cas d'épanchement péricardique.
- Pontage cave dans les syndromes caves supérieurs.
- Chirurgie de la douleur dans le syndrome de Pancoast Tobias.
- Laminectomie en cas d'envahissement vertébral avec des problèmes neurologiques.
- Excision musculuse en cas d'envahissement de l'œsophage avec dysphagie.

1.4. Morbidité postopératoire

1.4.1. Complications broncho-pulmonaires

➤ Atélectasie

C'est une complication fréquente. Une atélectasie du côté non opéré est liée à l'installation en décubitus latéral sur un billot et à l'encombrement preopératoire. Une atélectasie du côté opéré est due à une mauvaise expansion du poumon en fin d'intervention ou à un encombrement par du sang ou des sécrétions bronchiques.

➤ Broncho-pneumopathie bactérienne

Elle est favorisée par une bronchite chronique, le tabagisme, l'agression bronchique préopératoire et la gêne postopératoire à l'expectoration. 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 traduisent l'évolution vers une pneumopathie dont le traitement doit être précédé d'un prélèvement à visée bactériologique.

➤ Fistule broncho-pleurales

Complications peu fréquentes (2 à 10% des résections pulmonaires), parfois aux conséquences redoutables, les fistules sont classiquement séparées en deux groupes selon leur délai de survenue par rapport à la chirurgie :

- Précoces : elles traduisent un défaut d'étanchéité de la fermeture bronchique.
- Tardives : elles peuvent être secondaires à une récurrence tumorale sur le moignon bronchique.

➤ Sténose bronchique (après lobectomie avec résection-anastomose)

Elles sont moins fréquentes depuis que les sutures sont réalisées avec du matériel résorbable. Les patients présentant une sténose bronchique sont traités par dilatations itératives ou pose d'endo-prothèse.

➤ Syndrome post-pneumonectomie droite

C'est une complication rare. Elle s'exprime par la survenue, longtemps après la réalisation d'une pneumonectomie droite, d'accès dyspnéiques et d'infections pulmonaires itératives du poumon gauche.

1.4.2. Complications pleurales

➤ Hémothorax

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.

➤ Pyothorax

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

➤ Chylothorax

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 lymphe après curage ganglionnaire.

1.4.3. Autres complications

➤ Œdème pulmonaire

La survenue d'un œdème pulmonaire dans les suites immédiates d'une résection de parenchyme pulmonaire peut être iatrogène (excès de remplissage du patient), cardiogénique ou non cardiogénique.

➤ 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 (cancer, syndrome inflammatoire).

Un traitement anticoagulant curatif n'est indiqué que si le diagnostic est certain, compte tenu du risque hémorragique.

➤ Complications nerveuses

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

➤ Torsion lobaire

C'est une pathologie rare consistant en la rotation d'un lobe sur son pédicule, compromettant sa vascularisation. Le lobe moyen est le plus souvent concerné, surtout après lobectomie supérieure. La clinique est bruyante (état de choc, sepsis, défaillance respiratoire) sur infarctus pulmonaire.

2. Radiothérapie [158]

2.1. Techniques d'irradiation

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants, soit électromagnétiques (photons X et photons gamma) soit particuliers (électrons, protons). Le but de ce traitement est de tuer les cellules malignes tout en épargnant les cellules saines. Pour cela les rayonnements ionisants créent des lésions de l'ADN, dont la cassure du double brin de l'ADN difficilement réparable pour les cellules tumorales est la cause principale de la mort cellulaire.

La radiothérapie de conformation en 3 dimensions (RTC-3D) est à l'époque actuelle la technique d'irradiation standard. Pourtant, la radiothérapie, dernièrement, a développé de nouvelles techniques qui ont amélioré l'objectif thérapeutique de quelques cancers, leur permettant d'évoluer d'une situation palliative à curative. Trois techniques se sont développées pour améliorer le traitement, ces traitements ont été réalisables grâce à une amélioration des

TPS (treatment planning system), de la rapidité des processeurs et du changement de machines. Ces trois techniques sont la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, la radiothérapie 3D avec modulation d'intensité (RCMI) et la protonthérapie. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques a accordé une avancée majeure pour le traitement des patients atteints de tumeurs pulmonaires localisées de stade IA et IB, qui sont inopérables ou qui ne veulent pas la chirurgie, et qui peuvent donc bénéficier d'un traitement à visée curative, bien efficace et plus toléré que la radiothérapie conventionnelle 3D. Elle a aussi permis d'améliorer notablement le pronostic de certaines tumeurs en situation oligométastatique. Dans ces circonstances-là, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques permet d'obtenir des taux de contrôle local comparables à la chirurgie. De même, la radiothérapie avec modulation d'intensité a permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer de l'apex pulmonaire, ou proches de l'aire cardiaque ou dans la gouttière costovertébrale. En même temps se sont développées des techniques permettant un repositionnement plus précis du patient lors de chaque séance et une excellente épargne des organes sains, telles que la radiothérapie guidée par l'image et la radiothérapie asservie à la respiration.

2.2. Préparation du traitement par irradiation

2.2.1. Prescription

La prescription de la radiothérapie se fait dans des volumes précis définis par l'oncologue radiothérapeute selon des recommandations. Deux types de volumes sont définis, les volumes cibles (correspondant aux volumes tumoraux) et les organes à risque dont il est requis d'éviter l'irradiation ou tout au moins de la limiter. Les volumes cibles sont le GTV (Gross Tumor Volume) qui correspond à une tumeur visible sur l'imagerie, le CTV (Clinical Target Volume) qui correspond au volume dans lequel des cellules tumorales ont pu disséminer (marge périopératoire, marge péri tumorale, envahissement microscopique, aires ganglionnaires...), l'ITV (Internal Target Volume) correspondant au volume précédent mais additionné du volume dans lequel le CTV bouge du fait du mouvement d'organe (tumeur pulmonaire bougeant par la ventilation) et le PTV qui correspond au CTV ou ITV plus une marge de sécurité qui prend en compte les incertitudes aléatoires ou systématiques comme les incertitudes de

repositionnement. Un scanner dosimétrique pratiqué dans les quatre dimensions (4D), lorsqu'il est disponible, permet d'évaluer la position de la tumeur à chaque phase du cycle respiratoire et aide à déterminer l'ITV. La dose se prescrit en Gy (Gray), en dose totale, en dose par fraction, en nombre de fractions par jour, en nombre de fractions par semaine. Ces données sont primordiales car une dose totale ne suffit pas à définir le traitement. Pour comparer les doses, l'oncologue radiothérapeute calcule des doses équivalentes à un traitement classique qui consiste à délivrer une dose par fraction de 1,8 à 2 Gy, une fraction par jour, 5 jours par semaine.

Les organes dont les cellules sont à renouvellement rapide sont sensibles à la dose totale (tumeur, muqueuse, peau, tube digestif), dose responsable d'effets secondaires aigus (mucite, érythème, diarrhée...). Versus, les organes dont les cellules sont à renouvellement lent sont plus sensibles à la dose par fraction (cerveau, muscles), responsable des effets secondaires tardifs (leucoencéphalopathie, fibrose...). Généralement, pour les buts curatifs la dose totale est plus importante et la dose par fraction est aux environs de 2 Gy, tandis que pour les indications palliatives, la dose totale est plus faible mais la dose par fraction plus importante. Portant, avec les nouvelles techniques (stéréotaxie notamment), de fortes doses par fraction peuvent être utilisées du fait de la protection devenue réalisable des organes à risque.

2.2.2. Stimulation

La simulation consiste à effectuer une imagerie en position de traitement. La position de traitement doit être confortable et reproductible. Pour cela, un système de contention est utilisé qui peut comprendre des masques thermoformés, des matelas sous vide (Fig. 23) ou des systèmes conventionnels. Tout masque, matelas sous vide ou moule sont personnalisés. L'ensemble de la contention est préparé lors du scanner dosimétrique. L'imagerie pour délinéer les volumes cibles comprend systématiquement un scanner dosimétrique avec ou sans injection de produit de contraste. Le niveau de gris des images est corrélé à la densité électronique des tissus. Cette densité électronique permet de déduire les interactions entre les rayonnements ionisants et la matière. À partir de ces interactions, et grâce à des algorithmes inclus dans les systèmes de calcul, il est possible de calculer la dose déposée et donc la dose reçue par les tissus. Chaque scanner a une corrélation de gris et de densité électronique relativement différente, il n'est donc pas possible d'utiliser n'importe quel scanner pour la radiothérapie, et le scanner dosimétrique doit être un scanner dédié à la radiothérapie.

D'autres moyens d'imagerie peuvent être utilisés pour améliorer la délinéation, comme par exemple l'IRM ou le TEP scanner. Ces images sont alors recalées avec le scanner de dosimétrie.

Certains scanners permettent une acquisition 4D c'est-à-dire dans les quatre dimensions. La quatrième dimension correspond au mouvement des organes. Il est alors possible de vérifier le mouvement de la tumeur dans un organe qui bouge (poumons, foie). L'oncologue radiothérapeute peut alors proposer des solutions pour un contrôle de ce mouvement principalement ventilatoire : il s'agit de la radiothérapie asservie à la respiration.



Figure 23 : Coque sous vide (intérieur composé de petites billes de polystyrène)

2.2.3. Délinéation

Elle consiste à contourer sur chaque coupe scanner ou chaque coupe d'une autre imagerie recalée, les volumes cibles et les organes cibles. Ces volumes sont visualisables en trois dimensions (3D). À partir de ces volumes la dosimétrie peut être calculée.

2.2.4. Dosimétrie

La dosimétrie correspond à l'ensemble des manipulations informatiques qui permettent de choisir la technique d'irradiation : radiothérapie conformationnelle 3D, avec ou sans modulation d'intensité, irradiation en conditions stéréotaxiques ou protonthérapie. La dose

délivrée est calculée grâce à un TPS (*treatment planning system*). Les calculs permettent d'obtenir une projection de la dose délivrée sur chaque coupe d'imagerie sous forme d'isodoses. Ces isodoses sont des lignes qui reçoivent la même dose. Les volumes de tissus inclus dans ces isodoses reçoivent au moins la dose de l'isodose. Dans le même temps le TPS génère des histogrammes dose-volume (HDV). Ces HDV sont des courbes qui décrivent la dose (axe des abscisses) en fonction du volume de l'organe (axe des ordonnées). L'oncologue radiothérapeute contrôle que les volumes cibles sont bien couverts par l'isodose de référence (ex : 95 % du volume est couvert par 95 % de la dose prescrite). De plus, ces courbes donnent des valeurs de dose par volume, acceptables selon des abaques, pour éviter les risques de complications : cela peut être la dose maximale ou un volume (y %) recevant une certaine dose (x Gy), par exemple 20 % du volume de poumons ne reçoit pas plus de 30 Gy.

2.2.5. Traitement

Le traitement n'a lieu que si la dosimétrie est doublement validée par l'oncologue radiothérapeute (pour la dose délivrée) et le physicien médical (pour la capacité de la machine à délivrer la dose). L'ensemble du processus est alors transféré informatiquement à la commande de la machine qui est contrôlée par les manipulateurs en radiologie. Les machines correspondent principalement à des accélérateurs linéaires ou LINAC. Des électrons sont fournis par l'électricité, envoyés dans une chambre vide et accélérés. Ils sont soit utilisés tels quels, soit le plus souvent freinés par du tungstène, et produisent alors des photons X de freinage. Ces rayonnements sont alors conformés par un collimateur multilames. Le patient est placé sur la table de traitement avec le système de contention choisi lors de la simulation, et les manipulateurs mettent en place les données de chaque faisceau choisi lors de la dosimétrie. Le patient a alors plusieurs contrôles réguliers, de la dose reçue, de l'ouverture des lames du collimateur et de la position du faisceau. Pour cela des radiographies ou des coupes scanners numériques sont obtenues à partir du rayonnement induit par le LINAC. Ces imageries sont obtenues via des imageurs embarqués (OBI – on-board imagery), cela peut être une imagerie portale, 2D ou un cone beam CT qui produit des coupes scanner. Ces images obtenues sous l'appareil sont comparées aux radiographies de référence générées à partir du scanner de dosimétrie. En cas de différence de position lors de cette comparaison, un repositionnement du

patient peut être décidé et effectué. Avant la réalisation de la séance, une nouvelle comparaison doit montrer une bonne coïncidence pour autoriser le traitement.

2.2.6. Surveillance médicale

La surveillance médicale lors de la séance se fait de deux façons. Durant le traitement le patient voit un oncologue radiothérapeute de façon hebdomadaire. Cela est médicolégal. Une fois le traitement terminé, l'oncologue radiothérapeute participe au suivi du patient avec les autres oncologues et spécialistes. Légalement, l'oncologue radiothérapeute doit revoir le patient, traité à visée curative, au moins une fois par an, pendant une période de 5 à 10 ans. Ces surveillances ont pour but de diagnostiquer et de prendre en charge les éventuels effets secondaires aigus et les complications tardives.

2.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une technique de traitement qui délivre de fortes doses par fraction. Les doses sont supérieures à 6 Gy par fraction et le nombre de fractions est compris entre 1 et 10. C'est une technique d'une précision millimétrique tant pour la délinéation lésionnelle que pour la délivrance du faisceau et la mise en place, elle nécessite une contention adaptée du patient. Elle permet alors d'augmenter la dose, de diminuer les effets secondaires et d'améliorer la qualité de vie des patients tout en réduisant le nombre de séances de traitement. Deux types de radiothérapie en conditions stéréotaxiques sont décrits : la radiothérapie en conditions stéréotaxiques intracrânienne et extra-crânienne.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques extra- crânienne peut avoir un objectif curatif ou palliatif. Elle est utilisée pour les tumeurs primitives du poumon de stades IA et IB dans un objectif curatif mais peut également être utilisée en cas de métastases osseuses, métastases hépatiques ou tumeurs primitives du foie, métastases pulmonaires, métastases ganglionnaires.

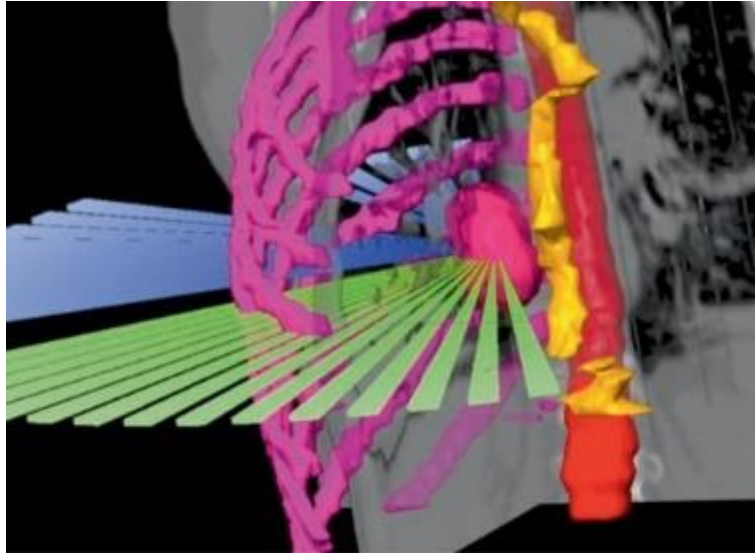


Figure 24 : Volume tumoral pulmonaire (rose) et arc de traitement

2.4. Radiothérapie conformationnelle 3d avec modulation d'intensité (RCMI)

La radiothérapie conformationnelle 3D avec modulation d'intensité (RCMI) est de plus en plus utilisée en routine, car elle protège mieux les tissus sains avoisinants (cette protection optimale des tissus sains répond, elle, est une exigence de la HAS (la Haute Autorité de Santé)). Cette protection s'observe surtout dans des situations anatomiques critiques du fait de la proximité de la moelle, pour des tumeurs souvent peu mobiles (tumeurs de Pancoast Tobias, ou paraspinales) (Fig. 25), et où la dégradation de la distribution de dose constitue un excès de risque d'échec local (localisations paracardiaques).

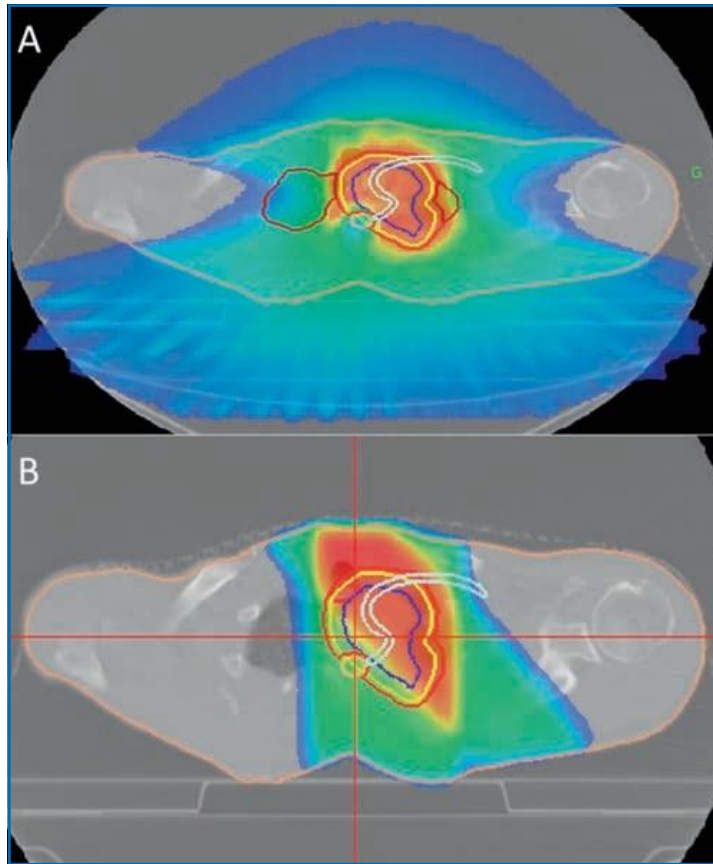


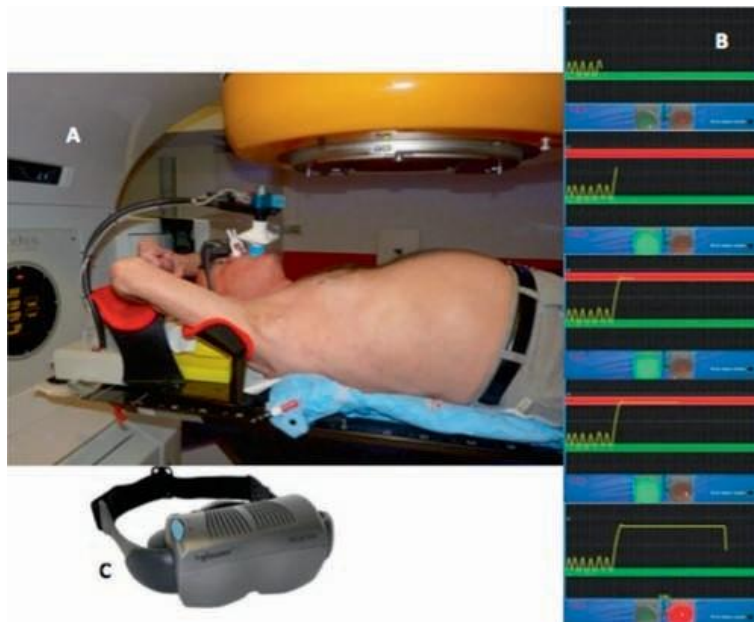
Figure 25 : Comparaison d'un plan de traitement pour une tumeur pulmonaire de l'apex gauche par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par Tomotherapy Hi Art (A) et par radiothérapie conformationnelle 3D (B).

2.5. Radiothérapie asservie à la respiration

Il existe plusieurs solutions pour prendre en compte le mouvement respiratoire : soit la délinéation d'un ITV, soit une compression abdominale, moins utilisée, (Fig. 26) qui limite le mouvement ventilatoire pour les patients qui ont une ventilation majoritairement abdominale, soit un blocage respiratoire (gating), le patient apprend à bloquer sa respiration dans une phase non forcée du cycle respiratoire (Fig. 27). Il peut contrôler son autoblocage via des lunettes qui lui montre son mouvement ventilatoire. L'irradiation a lieu pendant ce blocage.



Figure 26 : Compression abdominale



**Figure 27 : Gating : A patient allongé avec un spiromètre qui enregistre la ventilation.
B : cycle ventilatoire enregistré, le blocage se fait sur une fenêtre pré-définie en fonction
des capacités du patient. C- lunettes rapportant la ventilation du patient et que ce
dernier visualise.**

2.6. Radiothérapie guidée par l'image

Un protocole d'imagerie 2D ou 3D adapté à la technique et à l'équipement utilisés est établi pour confronter les images de référence reconstruites à partir du scanner (DRR) ou l'imagerie scanographique en coupes aux images en cours de traitement. De nouveaux systèmes d'imagerie couplés à l'accélérateur permettent d'acquérir des images scanographiques (Tomothérapie, Cone Beam CT), qui autorisent une localisation très précise de la cible tumorale avant et/ou pendant la séance d'irradiation. Cette technique optimise la qualité du traitement, elle devient un prérequis indispensable pour la majorité des équipes, et suit la modernisation des équipements.

2.7. La radiothérapie palliative: [117]

Le but de cette stratégie est de pallier aux symptômes locaux et à distance de la tumeur afin d'améliorer la qualité d'une vie améliorée en survie.

Contrairement à la radiothérapie curative, qui s'étale en général sur plusieurs semaines pour délivrer des doses importantes tout en limitant les toxicités à long cours, la radiothérapie palliative est délivrée sur une courte période.

2.8. Les associations radio-chimiothérapie [117]

2.8.1. Association avec la chimiothérapie conventionnelle

A partir des années 1990, il est établi que l'association chimiothérapie-radiothérapie est supérieure en terme de survie à la radiothérapie seule [175, 176].

➤ Radio-chimiothérapie séquentielle

L'étude de phase II, RTOG 94-10 [178] a comparé trois schémas : un schéma séquentiel où une chimiothérapie d'induction par cisplatine vinblastine (2 cycles) était suivie d'une radiothérapie mono fractionnée standard (63 Gy), un premier schéma concomitant où la même radiothérapie était réalisée de façon concomitante à la chimiothérapie par cisplatine-vinblastine (CONCO1) et un deuxième schéma concomitant où une radiothérapie bi fractionnée (69,6 Gy) était réalisée de façon concomitante avec une chimiothérapie par cisplatine-étoposide (CONCO

2). Seul le schéma concomitant associant cisplatine-vinblastine et radiothérapie mono fractionnée a montré une amélioration significative de la survie par rapport au schéma séquentiel.

➤ **Radio-chimiothérapie concomitante**

Plusieurs essais de phases II évaluant chimio-radiothérapie concomitante, la plupart du temps à base de cisplatine et d'Etoposide, ont montré des résultats encourageants avec des taux de survie à 2ans d'environ 40%.

Il existe plusieurs façons d'associer de façon concomitante la chimiothérapie et la radiothérapie.

On peut utiliser la chimiothérapie comme agent radio sensibilisant, c'est-à-dire à faibles doses non cytotoxiques. De nombreux médicaments de chimiothérapie utilisés dans le traitement des CBNPC sont radiosensibilisants : cisplatine, carboplatine, étoposide, taxanes, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed. La chimiothérapie peut être utilisée à doses cytotoxiques en même temps que la radiothérapie. Dans ce cas, il est souvent nécessaire de limiter les doses respectives de chaque agent thérapeutique, afin de réduire les toxicités cumulées.

Une étude randomisée de phase III publiée par K.Furuse [177] a montré un bénéfice significatif sur la survie globale en faveur du schéma concomitant au prix d'une toxicité hématologique plus importante. Curieusement, les toxicités pulmonaires et œsophagiennes étaient identiques et faibles.

L'étude française de phase III (GLOT-GFPC NPC 95-01) a comparé un schéma séquentiel avec traitement d'induction par 3 cycles de cisplatine-vinorelbine suivis d'une radiothérapie en étalement classique (66 Gy en 33 fractions) et un schéma concomitant où la même radiothérapie était administrée dès le J1 associée à 2 cycles de cisplatine-étoposide suivis d'une chimiothérapie de consolidation par 2 cycles de cisplatine-vinorelbine. Il existe un bénéfice non significatif en faveur du traitement concomitant. La toxicité esophagienne en particulier dans le schéma concomitant est comparable à celle de l'essai RTOG 94-10, mais le nombre de décès toxiques est trop élevé [179].

Une méta-analyse des essais comparant chimio-radiothérapie séquentielle et chimio-radiothérapie concomitante [180] a été présentée au World Conference on Lung Cancer à Séoul et a confirmé le bénéfice en termes de survie globale en faveur de l'association concomitante de l'ordre de 6,6% à 3 ans (18,2% vs 24,8% ; HR = 0,83 ; IC 95% [0,73-0,94], p = 0,0026). Ce gain semble se faire par un meilleur contrôle local.

2.8.2. Intérêt des thérapies ciblées

Au début, ce sont les inhibiteurs du récepteur de l'épidermal growth factor (EGF-R), et en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKi), qui ont été proposés. L'essai SWOG 0023 [181] avait pour objectif de savoir si un traitement de maintenance par gefitinib chez les patients en réponse après radio chimiothérapie permettait d'améliorer la survie par rapport à un groupe contrôle recevant un placebo.

Cet essai est curieusement en défaveur du bras gefitinib.

Des essais de phases I et II associant un anticorps monoclonal dirigé contre l'EGF-R et radiothérapie [182,183] n'ont pas montré de différence significative en termes de réponse objective, de survie sans progression ni de survie globale et dont le dernier essai publié à l'American society of clinical oncology congress ne préconise pas un développement ultérieur en phase III d'une combinaison par radio chimiothérapie utilisant du cisplatine hebdomadaire avec du cetuximab.

De même, avec les antiangiogéniques tels que le bevacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le vascular endothelial growth factor (VEGF), utilisé en même temps que la radiothérapie, en association avec la chimiothérapie [184] puis en traitement de maintenance testé dans un essai multicentrique de phase I/II [185] qui a été interrompu prématurément vu les toxicités élevées chez le groupe de patients à haut risque.

La voie m-TOR a été ciblée dans des études in vitro [186] et phase I [187] donnant une suppression de la croissance tumorale avec un profil tolérable en association à la radiothérapie.

Le bortézomib, un inhibiteur du protéasome, a montré in vitro des propriétés radiosensibilisantes [188], mais les essais phase I et II ont reflété un taux important de toxicité hématologique et de mortalité post opératoire [189].

Le celastrol est un inhibiteur de Hsp90 (Heat shock protein 90), il est considéré comme un radio- sensibilisateur efficace dans les cellules tumorales pulmonaires [190].

Autres thérapies ciblées sont en cours d'investigations en association à l'irradiation thoracique avec des résultats précliniques prometteurs : Vorinostat (inhibiteurs de l'histone deacetylase) inhibiteurs de l'aurora kinase, Selumetinib (inhibiteur de MAPK1/2), Veliparib et olaparib (inhibiteurs PARP) [191].

i. Cas particulier des tumeurs de l'apex :

La stratégie bimodale consistant en une radiothérapie préopératoire suivie d'une résection chirurgicale est restée un standard durant les 50 dernières années, avec une survie à 5 ans arrivant à 30 % chez des patients sélectionnés.

Des essais prospectifs multicentriques phase II ont montré le bénéfice de la radio-chimiothérapie concomitante suivie d'une chirurgie (suivie de deux cycles de chimiothérapie adjuvante dans l'un des essais) avec une survie à 5 ans entre 44 et 56%. Cette approche trimodale est actuellement le standard thérapeutique pour les tumeurs de Pancoast ou tumeurs apicales [192].

En cas de tumeur de l'apex non résécable, la radiothérapie exclusive offre une antalgie durable dans près de 75% des cas et associée à une chimiothérapie concomitante ou séquentielle. Ce traitement est une extrapolation de ce qui est fait pour le traitement des tumeurs de stade III inopérables [192].

2.8.3. Radiochimiothérapie néo-adjuvante

➤ Essai de l'intergroup 0139(RTOG 93-09)

Il a comparé chez 429 patients T1-3 pN2, une chimio-radiothérapie préopératoire selon le même schéma à une association chimio-radiothérapie concomitante avec une dose de radiothérapie thoracique de 61 Gy [193]. 96% des patients dans le bras chirurgie ont eu une thoracotomie et le taux de résécabilité était de 88%.

Les décès liés au traitement étaient plus importants chez les patients opérés (7% vs 1. 3%) principalement en rapport avec un syndrome de détresse respiratoire après pneumonectomie.

Le taux de pièces opératoires stérilisées était de 18% et dans 46% on notait l'absence d'atteinte ganglionnaire.

La survie sans progression était en faveur du bras chirurgie (14 mois vs 11. 7 mois, $p = 0.02$), mais la survie à 5 ans était identique dans les 2 bras (27,2% CHR vs 20,3%, $p=0.10$).

➤ **Essai EORTC 08941**

Dans cet essai européen, des stades IIIA N2 prouvés, jugés non résécables, ont été inclus de décembre 1994 à décembre 2002. Les critères de non résécabilité ont été curieusement rédigés fin 1999: tout N2 non épidermoïde et les N2 épidermoïdes avec station 2R envahie à droite, 4L envahie à gauche.

Les malades ayant été déclarés répondeurs selon les critères OMS à trois cures de chimiothérapie avec platine ont été randomisés :

165 devaient recevoir une radiothérapie complémentaire à 60 Grays (stratégie séquentielle, moins performante qu'une radiochimiothérapie concomitante).

167 étaient dans le bras chirurgical : 154 ont été opérés (avec 72 pneumonectomies, 58 lobectomies, 21 thoracotomies exploratrices), 50 % des résections étaient jugées incomplètes, probablement en partie du fait d'un ganglion le plus haut situé encore positif mais 40 % des patients ont eu une radiothérapie postopératoire.

La survie médiane à cinq ans a été de 17,5 mois et de 14 % pour la radiothérapie, de 16,4 mois et 15,7 % pour la chirurgie. Il n'y avait pas de différence significative.

La mortalité chirurgicale, globalement de 4 %, a concerné surtout les 72 pneumonectomies (mortalité 7,2 %) avec des survies médianes et à cinq ans de 13,4 mois et 12% alors qu'elles étaient de 25,4 mois et 27 % pour les 58 lobectomies qui n'avaient pas de mortalité opératoire [194].

Aucun gain en survie n'est donc noté en cas de traitement chirurgical des cancers IIIA répondant au traitement d'induction, ce qui valorise la place de radiothérapie comme option préférée dans le traitement locorégional de ces stades.

Dans ces deux essais, aucune différence n'a été observée entre les deux bras, résultat un peu surprenant et très perturbant, compte tenu de la pensée encore dominante à cette période : « seule la chirurgie peut être curative ».

Dans l'étude ORAL05.05, le traitement trimodal a donné de meilleurs résultats que la radio -chimiothérapie concomitante seule chez les patients avec CBNPC de stade IIIA-N2 [195].

2.8.4. Radio-chimiothérapie post opératoire

La méta-analyse PORT a repris les données individuelles de 2128 patients inclus dans 9 essais cliniques randomisés étudiant l'intérêt de la radiothérapie postopératoire après chirurgie d'exérèse complète des CBNPC [196].

A 2 ans, la radiothérapie entraîne une baisse de la survie de 55 à 48%. L'analyse des sous-groupes démontre que l'effet néfaste de la radiothérapie est plus marqué pour les stades précoces No et N1. L'effet délétère n'a pas été retrouvé pour les N2.

La radiothérapie postopératoire conserve un intérêt dans les situations où le risque de rechute locale est important, notamment lorsque la résection chirurgicale a été incomplète ou lorsque le curage ganglionnaire retrouve des adénopathies en rupture capsulaire [197,198].

2.8.5. Radio-chimiothérapie concomitante des stades IIIB

Le traitement des CBNPC de stade III non résécables doit répondre à 2 impératifs :

- Contrôler la maladie micro-métastatique, ce qui impose d'utiliser une chimiothérapie à doses efficace et non pas à faible dose.
- Augmenter le contrôle local, ce qui est assuré par la radiothérapie qui doit être optimale en association avec la chimiothérapie.

Une radio-chimiothérapie concomitante est indiquée en première intention.

L'irradiation sera effectuée selon une technique conformationnelle, et délivrée selon un étalement et fractionnement conventionnel (1. 8 à 2 Gy /séances, 5 séances/semaines).

En fonction des contraintes dosimétriques prenant en compte la toxicité de l'ARCC, une dose de 60 à 65 Gy est recommandée dans le volume tumoral et les adénopathies de voisinage considérées comme envahies.

La chimiothérapie comportera un sel de platine, le plus souvent associé à une 2ème drogue radiosensibilisante (Etoposide, Vinorelbine, Taxanes).

La Gemcitabine n'est pas recommandé hors essai clinique. Une adaptation de dose (65 à 75%) des drogues sera systématiquement effectuée par rapport au protocole standard (sans RT). On essaiera, dans la mesure du possible, de réaliser la perfusion de chaque drogue au moment le plus radiosensibilisant par rapport à la séance de RT (2 à 3 H avant pour les sels de platine, pendant et juste après pour l'étoposide...). 2 à 3 cycles de chimiothérapie seront ainsi réalisés en concomitance à l'irradiation.

2.8.6. Chimiothérapie d'induction ou de consolidation

La chimiothérapie d'induction avant la radiochimiothérapie concomitante permet de réduire le volume tumoral ce qui peut faciliter la réalisation de la radiochimiothérapie et en réduire la toxicité. Cette approche offre l'avantage théorique de diminuer le risque d'évolution métastatique par l'emploi préalable de la chimiothérapie à doses pleines. L'inconvénient théorique principal est de retarder l'administration simultanée de la chimiothérapie et de la radiothérapie, avec le risque d'induction de résistance à l'irradiation par la chimiothérapie initiale.

La chimiothérapie de consolidation après radiochimiothérapie concomitante offre l'avantage d'administrer précocement les 2 modalités thérapeutiques, en se fondant sur l'action synergique précoce de la radiothérapie et de chimiothérapie, et sur l'absence possible de résistance croisée entre radiothérapie et chimiothérapie. L'impact principal est l'augmentation possible du contrôle local, avec recherche d'une réduction de risque de ré-évolution métastatique ultérieure par la chimiothérapie de consolidation.

Dans l'essai SWOG 95-04 [199], la réalisation d'une chimiothérapie de consolidation par 3 cycles de docétaxel après radio-chimiothérapie à base de cisplatine-étoposide apporte un bénéfice indiscutable en termes de survie par rapport au schéma précédent de l'essai SWOG

9019. L'essai HUG LUN 01-24/USO023, rapporté à l'ASCO 2008, a comparé une chimiothérapie de consolidation par 3 cycles de docétaxel après radio-chimiothérapie, c'est-à-dire le schéma de l'essai 95-04, à une radiochimiothérapie exclusive [200]. Les résultats sont décevants, puisque la consolidation par 3 cycles de docetaxel n'apporte aucun bénéfice en termes de survie globale (médiane= 21,5 mois versus 24,1 mois) et aggrave la toxicité (5,5% de décès toxiques).

À l'ASCO 2012, une analyse « poolée » de 62 essais de phases II et III retenus et publiés entre 01/1995 et 12/2011 n'a pas montré de bénéfice de la chimiothérapie de consolidation [201].

En plus d'un essai de phase III, présenté par Huberet al (Essai GILT) ayant comparé une chimiothérapie de consolidation par cisplatine-vinorelbine orale versus soins de support après radio-chimiothérapie concomitante et qui n'a pas montré de bénéfice en survie.

L'essai randomisé de phase III CALGB 39-801 [202] a testé le concept de la chimiothérapie d'induction avant radio-chimiothérapie sans montrer de bénéfice. L'essai LAMP [203] est un essai de phase II randomisé qui a évalué 3 séquences thérapeutiques.

Le schéma le plus intéressant en termes de survie est celui avec chimiothérapie de consolidation.

L'essai français randomisé de phase II GFPC-GLOTIFCT 02-01 a également évalué une stratégie où la chimio-radiothérapie à base de cisplatine-vinorelbine est précédée ou suivie de 2 cycles de cisplatine-paclitaxel.

Dans cet essai, les taux de survie à 2 ans sont identiques dans les 2 bras (40%), alors que la médiane de survie est un peu meilleure pour le schéma avec induction (19 mois versus 16,3 mois).

Dans notre étude, La radiothérapie était réalisée chez 37 patients, 3 patients ont reçu une radiothérapie classique (radiothérapie conformationnelle standard) et 34 patients ont reçu une radiothérapie conformationnelle rotationnelle en modulation d'intensité (VMAT).

Dans notre étude, l'association radiochimiothérapie était indiquée chez 37 patients soit 88 % des cas, la radiothérapie était séquentielle chez 17 patients soit 40.4% des cas et

concomitante chez 20 patients soit 47.61% des cas. Cette modalité thérapeutique était utilisée chez 25% des cas dans la série Moussoki [10] et chez 5.70% dans la série A.Ouarssani[11].

Dans notre série aucun patient n'avait bénéficié d'une radiothérapie exclusive alors que dans la série Moussoki [10] 9% des cas avaient bénéficié d'une radiothérapie exclusive.

3. Le traitement médical [117]

3.1. La chimiothérapie conventionnelle

3.1.1. La chimiothérapie néo-adjuvante

L'objectif est double :

- Eradiquer les micro-métastases non visibles sur le bilan initial.
- Réduire la masse tumorale initiale afin d'augmenter la résécabilité des T3 voire T4 et des N2.

➤ Essais de ROSELL

60 patients de stade IIIA, randomisés entre 3 cures de chimiothérapie première (mitomycine, ifosfamide, cisplatine) suivi de chirurgie versus chirurgie d'emblée. Radiothérapie post opératoire 50 Gy dans les 2 groupes.

Le taux de réponse à la chimiothérapie a été de 60% dont 2 réponses complètes. Le taux de résécabilité a été comparable dans les 2 groupes de l'ordre de 90%.

La médiane de survie a été de 26 mois versus 8 mois ($p < 0.001$) dans le bras contrôle obligeant à l'interruption de l'essai après 18 mois d'inclusion.

Cet essai a été largement critiqué en raison de nombreux biais méthodologiques pouvant conduire à des résultats surprenants comme la médiane de survie du bras chirurgie seule particulièrement faible de celle observée dans les stades 4 [206].

➤ Essais de ROTH

60 patients de stade IIIA, randomisés entre 3 cures de chimiothérapie première (cisplatine, etoposide, cyclophosphamide) suivi de chirurgie versus chirurgie d'emblée. En cas de réponse

objective à la chimiothérapie, 3 cures supplémentaires été administrées en post opératoire.

Le taux de réponse a été de 35%. La médiane de survie a été de 64 mois versus 11 mois dans le bras contrôle ($p < 0.018$) [207].

➤ **MIP 91 DE DEPIERRE :**

375 patients de stade IB à IIIA, randomisés entre 2 cures de chimiothérapie première (mitomycine, ifosfamide, cisplatine) suivi de chirurgie versus chirurgie d'emblée. Les répondeurs bénéficiaient de 2 cycles supplémentaires post opératoires et une radiothérapie était entreprise en cas de résection incomplète et/ou si les ganglions du curage étaient envahis.

Le taux de réponse à la chimiothérapie a été de 64% dont 11% de réponses complètes.

Il n'y a pas de différence significative de la survie entre les deux groupes, du fait d'une surmortalité dans le groupe expérimental pendant les 6 premiers mois post opératoires, en particulier chez les N2.

Après 3 ans, la différence de survie en faveur de la chimiothérapie apparaît statistiquement significative (51,6% vs 41,2%).

Le bénéfice concerne essentiellement les stades précoces IB et II [208].

➤ **Essai CHEST (ASCO 2008) :**

Etude de phase III randomisée ayant comparé une chimiothérapie néo-adjuvante à base de gemcitabine-CDDP à la chirurgie seule [209].

Objectif principal : SSP à 3 ans.

Cette étude a montré un bénéfice en SSP en faveur de la chimiothérapie néo-adjuvante (48 mois vs 12 mois) pour les stades IIB et IIIA.

➤ **META ANALYSE DE BURDETT (2014) :**

- C'est une méta-analyse sur données publiées, ayant colligé 15 essais randomisés et 2385 patients [210].

- Elle montre une diminution de 13% du risque relatif de décès en faveur de la chimiothérapie néo-adjuvante et un gain absolu de 5% à 5ans.

Aucune donnée n'est rapportée sur la différence en termes de survie en fonction du protocole choisi, du nombre de drogues, du type de sels de platine ou l'administration ou non d'une radiothérapie post-opératoire. De même, l'âge, le sexe, le PS, l'histologie ou le stade clinique n'ont pas permis de choisir la population qui a tiré le plus de bénéfice de la chimiothérapie préopératoire. Les résultats de la survie sans récurrence (HR 0.85, 95% CI 0.76-0.94, $p=0.002$) et le temps jusqu'à progression à distance (0.69, 0.58- 0.82, $p<0.0001$) sont significativement en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante.

Cependant, les résultats de la survie sans récurrence loco-régionale, quoiqu'ils sont en faveur du traitement néoadjuvant, ne sont pas significatifs.

Les données de cette méta-analyse favorisent cette stratégie comme une option thérapeutique valide chez ces patients (majoritairement stade IB-IIIa) sans pour autant pouvoir analyser le profil de toxicité.

Dans notre série, une chimiothérapie avant radiothérapie était réalisée chez 27 patients soit 64.3% comprenant un doublet à base de :

- Carboplatine chez 13 patients soit 31%.*
- Cisplatine chez 11 patients soit 25.2%.*

Parmi les 27 patients ayant reçu une chimiothérapie, 21 patients ont été évalué pour la réponse au traitement :

- Rémission partielle chez 9 patients soit 21.4%.*
- Stabilisation chez 8 patients soit 19%.*
- Progression chez 4 patients soit 9.5%.*

Des résultats comparables ont été rapporté par les autres séries A. Abid[9] 66% des CBNPC et A.Ouarssani[11] 65% des CBNPC, alors que L.Amro[12] rapporte 79% et Alaoui Y[8] 78% .

3.1.2. La chimiothérapie adjuvante

Plusieurs essais randomisés de phase III ont donc été menés et qui ont montré le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en survie.

Rationnel de la chimiothérapie adjuvante: En 1995 une méta-analyse a été en faveur d'un gain de survie des chimiothérapies à base de cisplatine sans pouvoir cependant le démontrer. Elle a montré que la chimiothérapie adjuvante réduit le risque de décès de 3% à 2 ans et de 5% à 5 ans mais ces différences ne sont pas significatives [211].

A partir des résultats de cette méta analyse, plusieurs études phase II ont été menées.

➤ **Etude ALPI** : stades I, II, IIIA; 3 cycles mitomycine-vindésine-cisplatine; la chimiothérapie n'a pas entraîné de modification du risque de décès ni du nombre de rechutes, qu'elles soient locales ou métastatiques [212].

➤ **Essai IALT** : 1 867 patients ; stades I, II, III; 3 ou 4 cycles cisplatine-vinca-alcaloïde ou étoposide; le bénéfice en terme de survie a été de 5% à 5 ans en faveur de la chimiothérapie [213].

Les résultats de l'essai IALT ont été actualisés après un suivi médian de 7. 5 ans. Les résultats ont montré un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en survie globale (risque relatif [RR], 0,91; IC 95%, 0,81 à 1.02, $p = 0.10$) et en survie sans maladie (HR, 0,88: IC 95%, 0,78 à 0,98; $P = 0.02$). Cependant, il y avait une différence significative entre les résultats de survie globale avant et après 5 ans de suivi (HR 0,86; IC 95%, 0,76 à 0,97, $P = .01$ vs HR 1,45; IC 95%, 1,02 à 2,07; $P = 0.04$) [214].

➤ **Etude JBR10** : stades IB, II (sauf T3N0); 4 cycles de platine-vinorelbine. La survie à 5 ans est de 69% dans le bras chimiothérapie versus 54% dans le bras contrôle. Le bénéfice en faveur de la chimiothérapie est statistiquement significatif. Cette étude montre par ailleurs l'absence de détérioration de la qualité de vie des patients traités par chimiothérapie [215].

Les résultats de l'essai JBR10 ont été actualisés après un suivi de 9. 3 ans et a confirmé le bénéfice de survie pour une chimiothérapie adjuvante. Cet avantage semble être limité aux patients N1. Les jeunes patients et les sujets âgés ont bénéficié équitablement de la

chimiothérapie adjuvante [216].

➤ **Etude ANITA** : stades I (T2N0), II, IIIA ; 4 cycles de cisplatine-vinorelbine. La survie est de 51% dans le bras chimiothérapie versus 43% dans le bras observation. Le bénéfice en faveur de la chimiothérapie est statistiquement significatif [217].

➤ **Etude 9633 du CALGB** : stades IB (T2N0); les 344 patients ont été randomisés pour recevoir soit 4 cycles de carboplatine-paclitaxel ou observation. La survie à 4 ans est de 59% dans le bras contrôle versus 71% dans le bras chimiothérapie. Cette étude n'a pas parvenu à atteindre un résultat statistiquement significatif (HR de 0.80, 90% CI 0.60-1.07, P =0.10) [218] et elle est restée négative après deux actualisations.

➤ **La méta-analyse de LACE** a porté sur 5 études randomisés portant sur 4584 patients ont montré un bénéfice en survie à 5 ans de 5,4% ce qui est similaire aux résultats prédits dans la méta-analyse de 1995. Les résultats ont varié en fonction du stade : dommages potentiels dans les stades IA, tendance au bénéfice pour les stades IB et bénéfice clair pour les stades II et III (HR 0.83; 95% CI 0.72-0.95 pour les patients avec N positif) [219]. Cette étude est en faveur de chimiothérapie adjuvante pour les stades II et IIIA réséqués mais remet en question le traitement pour les stades I.

➤ **Les méta-analyses du NSCLC group [220]**: La première est basée sur 34 essais (8447 patients) comparant la chirurgie suivie de chimiothérapie versus chirurgie seule. Le bénéfice de l'ajout chimiothérapie est significativement rapporté ([HR] 0-86, 95% CI 0.81-0.92, p<0.0001) avec une amélioration absolue de la survie par 4% (95% CI 3-6) à 5 ans (de 60% à 64%).

La deuxième méta-analyse concerne la comparaison de la chirurgie seule vs chirurgie suivie d'une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie. Elle est basée sur l'analyse de 13 essais (2660 patients).

Le bénéfice de la chimiothérapie est significatif (HR 0.88, 95% CI 0.81–0.97 ; p=0.009), cela représente aussi une amélioration absolue de la survie par 4% (95% CI 1-8) à 5 ans (de 29% à 33%).

La chimiothérapie adjuvante améliore donc la survie chez les patients opérables après chirurgie indépendamment de son association ou non avec la radiothérapie.

3.2. La thérapie ciblée

1er) Bevacizumab

Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'ensemble des isotopes du VEGF-A

A été testé dans un essai phase III randomisé en association avec le paclitaxel + carboplatine versus paclitaxel+carboplatine en première ligne métastatique chez les patients avec adénocarcinomes [221]:

➤ Amélioration significative :

- ✓ SG (12,3 vs 10,3 mois)
- ✓ SSP (6,2 vs 4,5 mois)
- ✓ Taux de réponse (35% vs 15%)

➤ Toxicités :

- ✓ Hémorragies grade 3/4 (4,4 vs 0,7%)
- ✓ HTA 3/4 (7 vs 0,7%)

Dans un autre essai randomisé, le bevacizumab a montré un bénéfice en SSP en association avec gemcitabine- cisplatine [222].

2e) Les anti- EGFR

➤ **EGFR: Rôle physiologique**

EGFR est une glycoprotéine transmembranaire constituée d'une chaîne polypeptidique. Il est codé par proto oncogène c-erbB1 qui comporte 188307 paires de bases et se situe sur le chromosome 7.

Le gène donnera 4 variant de protéines. Le variant 1 contient 28 exons soit 1210 acides aminés. Il correspond au récepteur à l'EGF ou EGFR et se nomme également HER1.

L'EGFR fait partie de la famille des récepteurs tyrosine kinase. Le récepteur a un rôle dans la transduction du signal cellulaire.

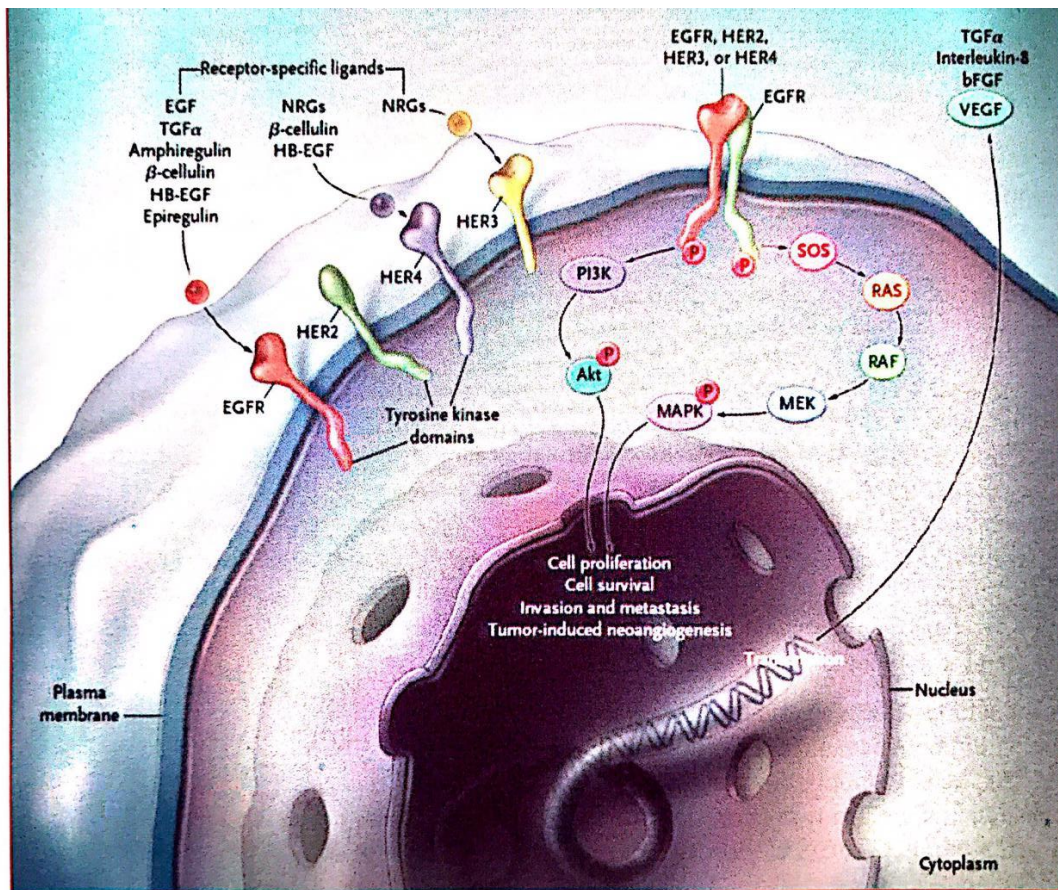


Figure 28 : voies des signalisation d'EGFR.

➤ EGFR : Rôle oncogénique

Le rôle d'EGFR en cancérologie est connu depuis les années 1980. En cas de dysrégulation de l'EGFR, une activation importante pourra avoir lieu et entraînera une dimérisation importante et anormale aboutissant à l'autophosphorylation de son extrémité intracellulaire. La cascade intracellulaire sera activée et augmentera l'activité tumorale, sa résistance à l'apoptose et sa capacité d'invasion locale.

Dans le CBNPC, les mutations oncogéniques sont retrouvées au sein des exons 18 à 21 codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur d'EGFR.

Les mutations dans les exons 19 ou 21 confèrent une sensibilité accrue aux EGFR-TKIs, dont elles prédisent la réponse.

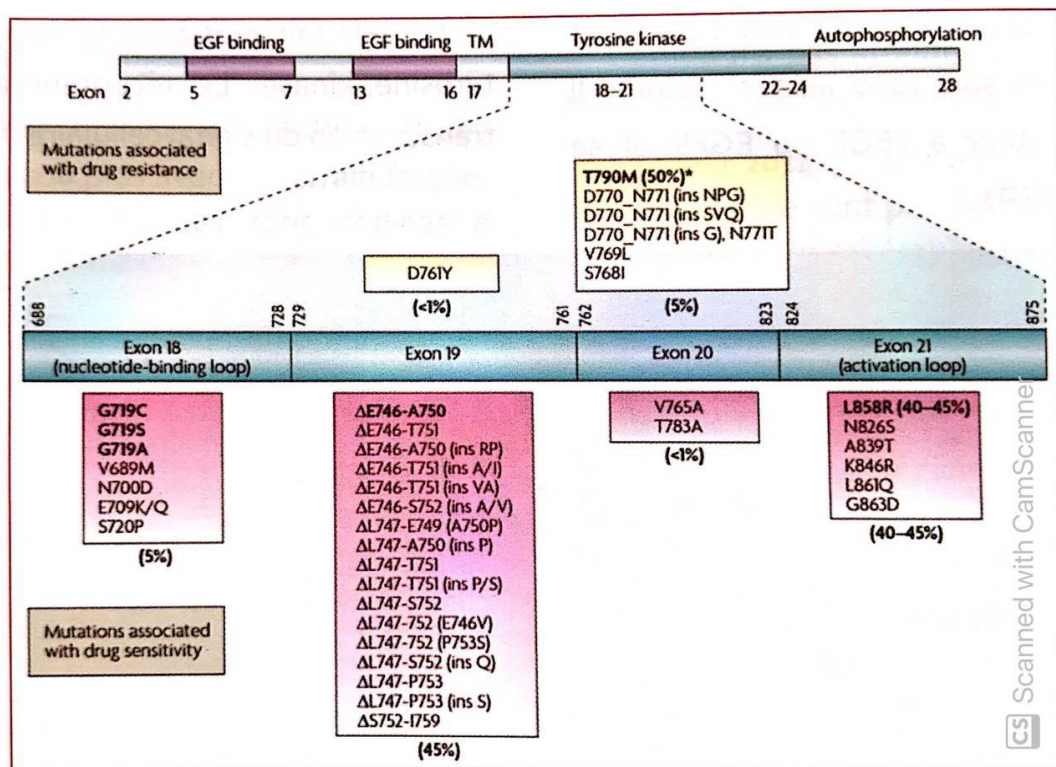


Figure 29 : répartition des anomalies moléculaire dans le gène EGFR sur les exons 18 à 21.

3.2.1. LES anti-EGFR de la 1^{ère} génération

➤ Erlotinib

1^{ère} ligne : deux essais phares ont évalué la place de l'erlotinib en première ligne : Optimal et Eurtac.

La célèbre étude TRIBUTE n'avait pas permis de démontrer un bénéfice à l'ajout de l'erlotinib au doublet paclitaxel-carboplatine par rapport au doublet seul [223].

• OPTIMAL

Les données actualisées de l'essai asiatique OPTIMAL comparant erlotinib à une chimiothérapie par carboplatine-gemcitabine montraient amélioration significative de la survie progression de 13,7 mois sous erlotinib vs 4,6 mois sous CT ($p < 0.0001$) [224].

Il existe également une amélioration significative de la qualité de vie sous erlotinib versus CT.

• EURTAC

L'essai EURTAC [225] est le premier essai de phase III européen dédié aux CBNPC mutés EGFR comparant l'erlotinib à une chimiothérapie à base de platine en 1ère ligne métastatique. Les résultats de l'analyse intermédiaire montraient une survie sans progression (objectif principal) dans le bras chimiothérapie de 5,2 mois vs 9,7 mois dans le bras erlotinib (HR 0,56; $P < 0,0001$). Le taux de réponse était de 10,5% sous CT vs 54,5% sous erlotinib ($P < 0,0001$) et la survie médiane était de 18,8 mois sous CT vs 22,9 mois sous erlotinib (HR 0,80; $P = 0,42$) (objectifs secondaires).

La tolérance sous erlotinib était excellente avec comme principales toxicités sous erlotinib : la diarrhée (57,3%), l'asthénie (53,3%), et le rash (49,3%).

➤ Gefitinib

1ère ligne : L'essai IPASS a été le premier à randomiser en première ligne des patients sélectionnés entre un bras de traitement par ITK-EGFR (géfitinib) [$n = 609$] et un bras chimiothérapie (carboplatine-paclitaxel) [$n = 608$] [226]. Chez les patients EGFR mutés ($n = 261$), la SSP du bras géfitinib était significativement supérieure à celle du bras chimiothérapie avec respectivement 9,5 contre 6,3 mois (HR = 0,48; $p < 0,0001$). En revanche, chez les patients EGFR non mutés (EGFR sauvages), la meilleure SSP était observée dans le bras chimiothérapie ($n = 176$; 5,5 contre 1,5 mois).

Les résultats de l'essai IPASS en faveur du traitement de première ligne par ITK-EGFR chez les patients EGFR mutés ont été confortés par 2 essais asiatiques encore plus sélectifs. En effet, les essais NEJ 002 et WJTOG 3405 n'ont inclus que des patients EGFR mutés ($n = 230$ et 198) pour les randomiser entre géfitinib et respectivement carboplatine-paclitaxel et cisplatine-docétaxel [227 -228]. Les résultats des 2 essais se sont révélés tout à fait concordants, avec des taux de RO et des médianes de SSP très en faveur du traitement par géfitinib.

L'AMM du gefitinib en première ligne thérapeutique fin 2009, chez les patients ayant une tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR, a conduit à discuter chez ces patients la place des cytotoxiques conventionnels et des sels de platine.

3.2.2. Inhibiteurs d'EGFR de 2^{ème} génération

➤ Afatinib

Des inhibiteurs irréversibles d'EGFR de 2^{ème} génération, comme l'afatinib (BIBW2992) permettraient de passer outre cette résistance secondaire liée à la mutation T790M d'EGFR.

Dans l'étude randomisée LUX-Lung 3 [228], l'afatinib a surpassé l'association cisplatine pemetrexed dans les adénocarcinomes métastatique EGFR-mutés. La médiane de survie sans progression de l'afatinib versus cisplatine / pemetrexed est de 13.8 versus 6.9 mois (HR 0.38; 95% CI 0.20-0.70; P= 0.0014) chez tous les patients japonais (N = 83), l'amélioration est plus prononcée dans les tumeurs ayant les mutations fréquentes (Del19/L858R; HR 0.28; 95% CI, 0.15-0.52; P < 0.0001) et les mutations Del19 (HR 0.16; 95% CI, 0.06-0.39; P < 0.0001). La PFS a été aussi améliorée chez les patients L858R (HR 0.50; 95% CI, 0.20-1.25; P = 0.1309). La médiane de survie globale d'afatinib versus cisplatine/ pemetrexed était de 46.9 vs 35.8 mois (HR, 0.75; 95% CI, 0.40-1.43; P = 0.3791) chez tous les patients japonais, le bénéfice est plus important dans les tumeurs ayant les mutations fréquentes (HR 0.57; 95% CI, 0.29-1.12; P = 0.0966) et les mutations Del19 (HR, 0.34; 95% CI, 0.13-0.87; P = 0.0181). La survie globale n'était pas significativement différente chez les patients L858R (HR 1.13; 95% CI, 0.40-3.21; P=0.8212).

Dans l'étude randomisée phase 3 LUX-Lung 6[229]. On a comparé l'afatinib au doublet cisplatine gemcitabine chez 364. La médiane de survie sans progression était significativement plus longue dans le bras afatinib (11 mois, 95% CI 9,7–13,7 versus 5,6 mois 5,1-6,7 HR 0,28, 95% CI 0,20-0,39; p<0,0001).

Cette étude a montré le bénéfice de cette molécule dans la population asiatique avec un profil de toxicité très acceptable.

L'étude phase IIb LUX-Lung 7 a pu démontrer une proportion de réponse plus élevée dans le bras ofatinib versus le bras gefitinib en première ligne (70.0% versus 56.0%; p=0.008) la médiane de durée de réponse est de 10,1 mois (95% CI, 7.82-11.10) et 8,4 mois (95% CI, 7.36-10.94) respectivement. Les profils de tolérance sont équitables entre les deux bras. Les données de survie globale sont attendues en 2016.

L'afatinib n'est pas recommandé en 2ème ligne en se basant sur les résultats de l'étude phase 3 LUX-lung 8[230].

➤ **Dacomitinib**

Il s'agit d'un inhibiteur tyrosine kinase pan Her irréversible qui a montré une activité préclinique dans les CBNPC. Une analyse poolée de deux études randomisée [231] a comparé le dacomitinib versus erlotinib chez les patients ayant un CBNPC avancé prétraités par une ou deux ligne de chimiothérapie.

Cette analyse poolée concerne les patients avec une délétion de l'exon 19 et L858R de l'EGFR muté. Elle a montré une efficacité comparable du dacomitinib par rapport à l'erlotinib en termes de survie sans progression et survie globale [231].

En attendant les résultats d'un autre essai le comparant au gefitinib en première ligne (Archer 1050), d'autres molécules 3ème génération sont émergées en réduisant ainsi les chances du dacotinib dans le CBNPC.

➤ **Necitumumab**

Il s'agit d'un anticorp IgG1 humanisé recombinant anti EGFR testé en première ligne des CBNPC.

En mars 2015, l'essai phase III INSPIRE [232] avait des résultats négatifs concernant l'association necitumumab + cisplatine et pemetrexed versus cisplatine pemetrexed uniquement dans le CBNPC non épidermoïde (11.3 mois (95% CI 9.5-13.4) dans le bras necitumumab plus pemetrexed et cisplatine versus 11.5 mois (10.1-13.1) dans le bras pemetrexed et cisplatin (HR 1.01 [95% CI 0.84 -1.21]; p=0.96).

En juin 2015, l'essai phase III SQUIRE [233], a comparé un bras de necitumumab plus gemcitabine et cisplatine à un bras de cisplatine gemcitabine seuls chez des patients ayant un carcinome épidermoïde en première ligne. Les résultats ont objectivé un net bénéfice en matière de survie globale en faveur du bras de necitumumab (médiane de survie 11.5 mois [95% CI 10.4-12.6]) vs 9.9 mois [8.9-11.1]; HR 0.84 [95% CI 0.74-0.96; p=0.01).

Il s'agit d'un nouveau standard thérapeutique proposé pour le carcinome épidermoïde qui n'a pas bénéficié du progrès de la thérapie ciblée jusqu'au essai SQUIRE.

3.2.3. Inhibiteurs d'EGFR de 3ème génération

AZD9291 (Osimertinib)

On a délivré, dans une étude phase 2, des doses de 20 à 240mg d'AZD9291 chez 253 patients ayant progressé sous EGFR TKI. Chez les 127 patients ayant une mutation T790M documentée le taux de réponse a été de 61% (95% CI, 52-70). Chez les patients n'ayant pas cette mutation, le taux de réponse n'était que de 21% (95% CI, 12-34). La médiane de survie sans progression était de 9.6 mois (95% CI, 8.3- non atteint) chez les patients EGFR T790M-positifs et 2.8 mois (95% CI, 2.1 to 4.3) chez les patients EGFR T790M-négatifs. Les effets indésirables ont été à base de diarrhée, rash, nausées sans toxicité dose limitante [234].

Les résultats préliminaires des essais phase 2 AURA/AURA2 ont rapporté un taux de réponse de l'osimertinib arrivant à 61% avec un taux de contrôle de maladie jusqu'à 91% chez les patients EGFR T790M-positifs. 18% des patients ont eu des toxicités grade 3 ou plus avec un seul décès lié au traitement [235-236].

➤ Rociletinib

Dans une étude phase 1-2 publiée au NEJM, 130 patients ont reçu rociletinib, un autre inhibiteur oral des mécanismes de résistance des EGFR TKI. La dose tolérée maximale n'a pas été identifiée. La seule toxicité dose-limitante était l'hyperglycémie.

L'analyse d'efficacité a montré une réponse objective de 59% (95% CI, 45 - 73) chez les patients T790M- positifs et 29% (95% CI, 8 - 51) chez les patients T790M-négatifs [237].

Les essais randomisés sont en cours pour valider cette molécule dans le cadre du projet TIGER (TIGER-X, TIGER-2, TIGER-3) chez patients prétraités.

3e) Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'ALK

3.2.4. La voie de signalisation intracellulaire ALK

Elle joue un rôle majeur dans les voies de prolifération cellulaire, de différenciation et d'anti apoptose.

La protéine ALK fait partie de la famille des récepteurs de l'insuline. Son expression est normalement restreinte aux cellules du système nerveux central. En présence de son ligand, le récepteur transmet un signal de prolifération et de différenciation cellulaire, mais en son absence, il transmet un signal de mort cellulaire par apoptose.

L'anomalie correspond à une translocation génétique dont le gène de fusion est l'EML4-ALK. Il a été identifié et décrit pour la première fois dans certains cancers du poumon par une équipe japonaise en 2007.

La protéine chimérique ALK-EML4 qui résulte de ce réarrangement possède l'activité tyrosine kinase de la protéine ALK et la régulation transcriptionnelle est, en revanche, sous la dépendance de la portion du gène EML4 insérée.

Cette protéine chimérique est caractérisée par une activation constitutive de la tyrosine kinase d'ALK, entraînant ainsi la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose.

Le blocage de cette activité permet ainsi de traiter très efficacement ce type de cancer du poumon présentant cette mutation et donc de la présence de cette protéine oncogénique.

On estime qu'environ 2-7% des patients souffrant d'adénocarcinome du poumon sont porteurs de cette mutation. Cette anomalie se voit surtout chez les non-fumeurs, ne présentant pas de mutation EGFR ou Kras.

3.2.5. Inhibiteurs d'ALK de 1ère génération

➤ Crizotinib

Le crizotinib (PF-02341066) est un inhibiteur de la fonction tyrosine kinase d'ALK.

➤ Essai phase III

L'essai phase III randomisé PROFILE 1007 a inclus 347 patients ayant un CBNPC stade IIIb ou IV ALK positif ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine pour les randomiser

en deux bras : crizotinib versus chimiothérapie deuxième ligne standard : pemetrexed ou docetaxel [238]. Le crizotinib a montré sa supériorité versus chimiothérapie avec une médiane de PFS de 7.7 mois versus 3 respectivement ($P < 0.0001$). En plus, le taux de réponse de crizotinib était plus élevé 65.3% versus 19.3% dans le bras de chimiothérapie ($P < 0.0001$). L'analyse intermédiaire n'a pas objectivé de bénéfice en survie globale. Le profil de tolérance était acceptable avec une qualité de vie plus importante dans le bras crizotinib ($P < 0.0001$). Cet essai a identifié le crizotinib comme étant une nouvelle option thérapeutique en 2ème ligne des CBNPC ALK-positifs.

L'essai PROFILE 1014 a randomisé 343 patients ayant un CBNPC non épidermoïde IIIb ou IV ALK-positifs en deux bras : le crizotinib versus chimiothérapie 1ère ligne standard [239]. La PFS était significativement plus longue avec le crizotinib qu'avec la chimiothérapie (médiane de 10.9 mois versus 7.0 mois; HR 0.45; 95% CI 0.35 - 0.60; $P < 0.001$) les taux de réponses objectives étaient de 74% et 45%, respectivement ($P < 0.001$) la médiane de survie globale sans progression n'a pas été atteinte dans les deux groupe (HR de décès 0.82; 95% CI, 0.54 - 1.26; $P = 0.36$); la probabilité de survie à 1 an était de 84% avec le crizotinib et 79% avec la chimiothérapie. Les troubles visuels, les diarrhées, les nausées et les œdèmes sont les effets secondaires les plus rapportés. Le crizotinib a offert une importante réduction du volume tumorale avec un net soulagement des symptômes par rapport à la chimiothérapie.

➤ Mécanismes de résistance aux inhibiteurs d'ALK

Malgré la bonne réponse au crizotinib, 50% des patients progressent 10 mois après l'initiation du traitement. Deux mutations ont été mises en évidence par les équipes japonaises: C1156Y et L1196M chez des patients progressant sous crizotinib après réponse initiale. D'autres investigateurs ont confirmé le rôle de ces deux anomalies dans l'émergence de résistance au crizotinib. D'autres études ont démontré que les mutations de Kras et de l'EGFR ou la perte du réarrangement ALK sont aussi responsables de cette résistance [240-241].

3.2.6. Inhibiteurs d'ALK de 2ème génération

➤ Ceritinib (LDK378):

À l'ASCO 2014, les résultats d'ASCEND-1 ont présenté le ceritinib comme étant une nouvelle thérapie ayant une activité anti ALK plus puissante et durable. Sur les 114 patients qui ont reçu au moins une dose de 400mg du ceritinib le taux de survie globale était de 58% (95% CI 48 - 67) et la médiane de survie sans progression était de 7.0 mois (95% CI, 5.6 to 9.5). La dose maximale tolérée était de 750 mg. Les toxicités dose-limitantes sont faites de diarrhées, vomissement, déshydratation, taux élevé d'amino- transférases et hypophosphatémie. [242]

➤ Alectinib

Une phase II a montré que cette molécule est hautement sélective et efficace après progression sous crizotinib [230]. Menée dans 27 centres nord-américains, cette étude a mis 87 patients, ayant un CBNPC ALK positifs et progressant après crizotinib, sous alectinib. Le taux de réponse objective était de 48% (95% CI 36–60), La plupart des effets secondaires était de grade 1 ou 2 (constipation 36%, fatigue 33%, myalgies 24% et œdèmes 23%) [243].

De plus cette molécule semble être particulièrement efficace sur les métastases cérébrales, 61% des participant ont eu une réponse partielle ou complète des métastases cérébrales, cette réponse était durable jusqu'à 9,1 mois en moyenne [243].

4e) Inhibiteurs de MET :

L'amplification de MET est un autre mécanisme de résistance aux EGFR-TKi. La progression est dans ce cas souvent locale et plus lente. Il persiste une certaine efficacité des EGFR-TKi. L'association d'un inhibiteur de MET avec la poursuite de l'EGFR-TKi pourrait constituer une approche thérapeutique chez ces malades.

Les différentes stratégies d'inhibition de la voie MET/HGF sont développées. L'inhibiteur du récepteur MET par un anticorps monoclonal humanisé anti-MET (MetMAB) est évalué dans une phase II comportant 137 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIB/IV, un traitement par erlotinib 150 mg associé à cet anticorps MetMAB (15 mg/kg/sem.) ou placebo a été administré en 2ème ou 3ème ligne [244].

Cette étude montre de façon intéressante dans le bras placebo, l'impact pronostique défavorable de l'hyper expression de MET (survie globale, HR 2. 52).

L'analyse de la population présentant une hyper expression de MET montre un effet bénéfique sur la survie sans progression (1,5 vs 2,9 mois ; HR=0,53 ; p=0,04) et la survie médiane (3,8 vs 12,6 mois ; HR=0,37 ; p=0,002).

5e) **Autres molécules :**

➤ **Vandetanib**

Dans l'essai ZODIAC phase III randomisée (ASCO 2009) le vandetanib (inhibiteur tyrosine kinase anti EGFR et VEGFR) plus docetaxel a été comparé versus docetaxel seul. On a observé une amélioration significative de la survie sans progression avec l'association (objectif principal de l'étude), il y'avait aussi une amélioration de la réponse objective et des symptômes cliniques [245].

➤ **Ramucirumab**

Le ramucirumab a été testé en association au docetaxel versus docetaxel seul dans une phase III après echec de doublet à base de sels de platine.

La survie globale dans le bras ramucirumab était plus prolongée (10.5 vs 9.1 mois, HR 0.86, IC 95% 0.75-0.98; p = 0.023). L'amélioration de la survie sans progression (4.5 vs 3.0 mois HR 0.76, 95% IC 0.68-0.86; p < 0.0001) et du taux de réponse globale (22.9% vs 13.6%, p < 0.001) ont été également atteints [246].

3.3. L'immunothérapie

1er) Rappel: les immune checkpoints

Pour se développer en toute impunité, les cellules tumorales apprennent à verrouiller certains points de contrôle immunitaire.

Programmed cell death 1 (aussi désignée PDC1, PD1 ou PD-1) est une protéine de surface cellulaire encodée par le gène PDCD1 et exprimée notamment à la surface des lymphocytes T activés. Son gène est le PDC1 situé sur le chromosome 2 humain. PDCD1 est aussi désignée sous le terme CD279.

Les ligands de la protéine PD1 désignés PD-L1 (Programmed death-ligand 1) et PD-L2 (Programmed cell death 1 ligand 2) sont exprimés par les cellules tumorales.

La liaison du récepteur (exprimé par les lymphocytes) et de son ligand (exprimé par les cellules tumorales) bloque le système immunitaire du patient qui ne « reconnaît pas sa tumeur ».

Un certain nombre d'anticorps monoclonaux sont développés pour stimuler la reconnaissance des cellules tumorales en se fixant et bloquant le récepteur PD-1.

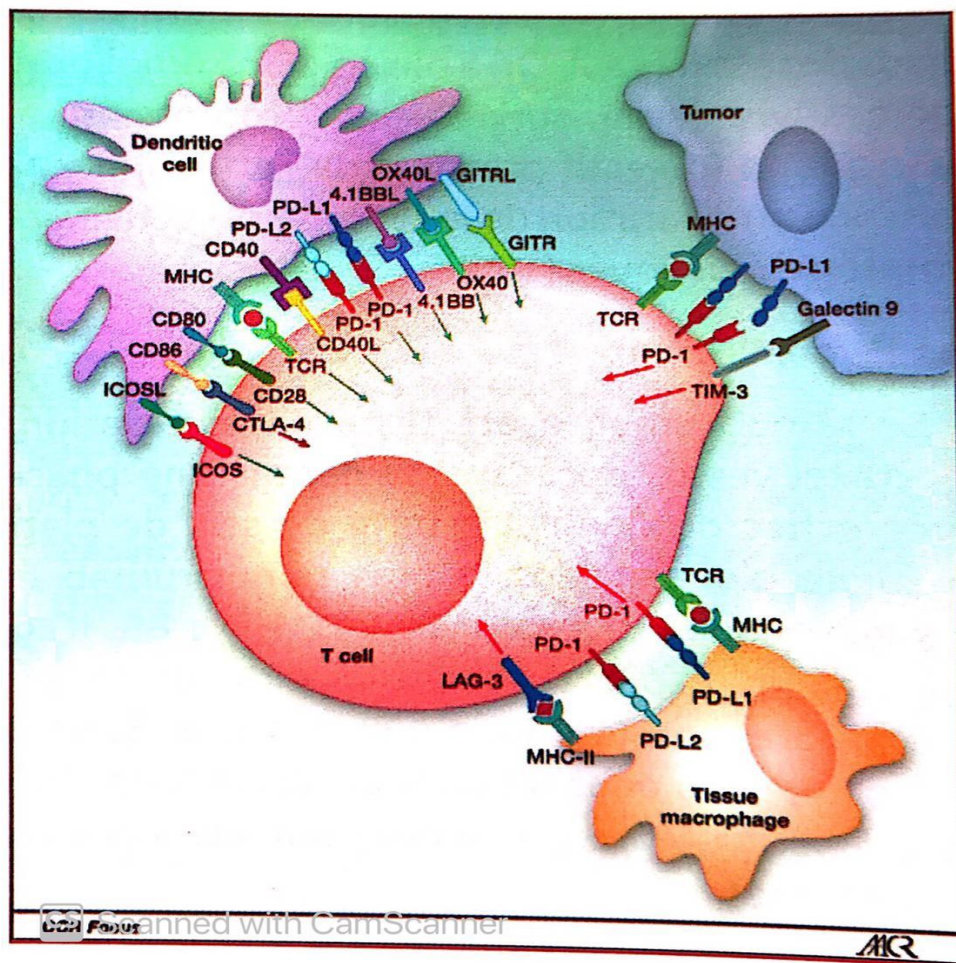


Figure 30 : le mécanisme de reconnaissance PD-1/PD-L1.

2e) Les anti PD-1

3.3.1. Nivolumab

Il s'agit d'un anticorps IgG4 humain qui interrompt la cascade de signalisation PD-1 et restaure ainsi la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire.

Les résultats prometteurs des études phases I et II ont conduit à deux grandes études phases III du Nivolumab vs docetaxel en 2ème ligne chez les patients ayant un CBNPC progressant sous sels de platine.

L'essai Chekmate 017 a comparé le nivolumab au docetaxel en 2ème ligne chez les patients ayant des carcinomes épidermoïdes métastatiques : la médiane de survie est de 9,2 mois dans le bras nivolumab (95% IC : 7,3 – 13,3) versus 6 mois dans le bras docetaxel (95% IC : 5,1 – 7,3) ce qui correspond à une diminution du risque de décès par 41% (HR 0.59; 95% IC, 0.44 - 0.79; P<0.001). Le taux de survie globale à un an est de 42 % dans le bras nivolumab (IC 95%, 34 - 50) vs 24% uniquement dans le bras docetaxel (IC 95%, 17-31). Le taux de réponse est de 20% avec nivolumab versus 9% avec docetaxel (P=0.008). La médiane de survie sans progression est de 3.5 mois avec nivolumab versus 2.8 mois avec docetaxel (HR 0.62; 95% CI, 0.47 - 0.81; P<0.001). L'expression PD-L1 n'est ni pronostique ni prédictive de bénéfice [247].

Chekmate 057 a comparé le nivolumab au docetaxel en 2ème ligne chez les patients ayant des CBNPC non épidermoïdes : La médiane de survie globale est de 12,2 mois dans le bras nivolumab (IC 95% 9.7-15.0) et 9,4 mois (95% CI, 8.1-10.7) dans le bras docetaxel (HR 0.73; IC 96%, 0.59-0.89; P=0.002).

Le taux de survie globale à un an est de 51% (IC 95%,45 - 56) avec nivolumab versus 39% (IC 95%, 33-45) avec docetaxel. Le taux de réponse est de 19% dans le bras nivolumab versus 12% avec docetaxel (P=0.02). Bien que la survie sans progression n'ait pas faveur du nivolumab versus docetaxel (2,3 et 4,2 mois respectivement), le taux de survie sans progression à 1 an a été plus élevé dans le bras nivolumab qu'avec docetaxel (19% et 8%, respectivement). Nivolumab a donné une efficacité meilleure que docetaxel dans tous les sous groups définis par les niveaux d'expression membranaire de PD-L1 ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ et $\geq 10\%$) [248].

3.3.2. Pembrolizumab

L'essai phase I Keynote 001 a recruté 495 patients pour recevoir le pembrolizumab. Le taux de réponse objective était de 19.4% la durée médiane de survie était de 12.5 mois. La médiane de PFS était de 3.7 mois alors que la médiane de survie globale était de 12 mois. Chez les patients présentant un niveau d'expression PD-L1 dans au moins 50% le taux de réponse était de 45.2% et la médiane de PFS était de 6.3 mois ; la médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Les effets secondaires notés sont : la fatigue, le prurit et la perte d'appétit sans définition selon les doses ou les protocoles d'administration [249].

3e) Les anti PD-L1

3.3.3. Durvalumab

Les données de l'essai phase II multicentrique ATLANTIC multi-centre de Durvalumab en monothérapie en 3ème ligne chez des patients ayant un CBNPC stade IIIB ou IV seront publiés en 2016. L'association Durvalumab | Tremelimumab présenté à l'ASCO 2015 dans une étude phase I portant sur 84 patients a donné un taux de réponse à 25% indépendamment du statut PD-L1 [250].

Dans un essai phase III [204], sur les 713 patients qui ont subi une randomisation, 709 ont reçu l'intervention assignée (473 patients ont reçu du durvalumab et 236 ont reçu un placebo). Le suivi médian était de 25,2 mois. Le taux de survie globale à 24 mois était de 66,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 61,7 à 70,4) dans le groupe durvalumab, contre 55,6 % (IC à 95 %, 48,9 à 61,8) dans le groupe placebo (P bilatéral = 0,005). Le durvalumab a significativement prolongé la survie globale, par rapport au placebo (rapport de risque stratifié pour le décès, 0,68 ; IC à 99,73 %, 0,47 à 0,997 ; P= 0,0025). Les analyses actualisées concernant la survie sans progression étaient similaires à celles rapportées précédemment, avec une durée médiane de 17,2 mois dans le groupe durvalumab et de 5,6 mois dans le groupe placebo (rapport de risque stratifié pour la progression de la maladie ou le décès, 0,51 ; IC à 95 %, 0,41 à 0,63). Le délai médian avant le décès ou la formation de métastases à distance était de 28,3 mois dans le groupe durvalumab et de 16,2 mois dans le groupe placebo (rapport de risque stratifié, 0,53 ; IC à 95 %, 0,41 à 0,68). Au total, 30,5 % des patients du groupe

durvalumab et 26,1 % de ceux du groupe placebo ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou 4, quelle qu'en soit la cause ; 15,4 % et 9,8 % des patients, respectivement, ont abandonné l'essai en raison d'effets indésirables.

Le traitement par durvalumab a entraîné une survie globale significativement plus longue que le placebo, chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III, non résécable, dont la maladie n'avait pas progressé après une chimioradiothérapie simultanée.

3.4. Traitement de maintenance

La stratégie thérapeutique « standard » des cancers bronchiques non à petites cellules avancés repose sur l'administration de plusieurs lignes successives de traitement, déterminées par la constatation d'une progression de la maladie et séparées par des intervalles libres de tout traitement [251,252].

Parallèlement à l'émergence d'une médecine plus personnalisée, les traitements de maintenance ont fait l'objet d'un débat animé en 2009 et paraissent désormais envisageables.

La stratégie de maintenance consiste en la poursuite d'un traitement adapté, peu toxique, dès la fin de la chimiothérapie de première ligne, supprimant ainsi l'intervalle libre de traitement, ceci dans le but de maintenir le bénéfice thérapeutique obtenu et d'éviter une progression rapide de la maladie pouvant être incompatible avec l'administration d'un traitement ultérieur.

Deux types de maintenance ont été étudiées: maintenance de « continuation » ou maintenance « vraie », consistant à poursuivre l'une des composantes du traitement d'induction initial (cytotoxique en monothérapie : gemcitabine ; pemetrexed ou thérapeutique ciblée : bevacizumab ; cetuximab) et « Switch » maintenance fondée sur l'introduction immédiate d'un nouveau traitement anticancéreux, cytotoxique ou thérapeutique ciblée, voir immunothérapie dès la fin de la chimiothérapie d'induction.

Tableau XIV : les modalités thérapeutiques utilisées dans les différentes séries.

série	pays	Chirurgie	Chimiothérapie	Radio-chimiothérapie	Radiothérapie exclusive
Alaoui Y [8] 2011	Marrakech Maroc	9.2%	78%	-	-
Cadelis et al[39]	Caraïbes	48%	25.5%	-	2.8%
A.Ouarssani[11] 2016	Fès Maroc	5.7%	60.96%	6.14%	-
A. Abid[9] 2016	Rabat Maroc	14%	66%	20%	-
H.Afif[17] 2017	Casablanca Maroc	-	69%	13%	-
Moussoki[10]	France	13%	48%	25%	9%
L.Amro[12] 2018	Marrakech Maroc	4%	79%	11.5%	-
Notre série	Rabat Maroc	-	-	88%	-

IX. Surveillance [159]

Pour tous les stades, le type histologique et les caractéristiques moléculaires de la maladie, la surveillance doit être ordonnée afin de permettre la prise en charge sans délai de tout nouveau symptôme, qu'il soit révélateur d'une évolution tumorale ou d'un effet secondaire des traitements instaurés.

Le TEP-Scan n'est pas indiqué dans la surveillance des patients.

1. CBNPC opérés

Pour allonger la survie, l'objectif des consultations et des examens est de diagnostiquer un second cancer ou une rechute accessible à un traitement performant.

Pratiquement, on propose un schéma de surveillance reposant sur un examen clinique et une imagerie thoracique tous les 6 mois (dont au moins un scanner thoraco-abdominal avec injection annuel) pendant 2 ans puis au moins un scanner thoracique annuel jusqu'à au moins 5 ans, et au-delà tous les 1 à 2 ans par un scanner thoracique faiblement dosé et non-injecté. L'arrêt de la surveillance doit se discuter en cas d'altération de l'état général et/ou cognitif du patient et/ou survenue de comorbidités sévères.

2. CBNPC traités par radiothérapie

Le but de la surveillance consiste à repérer les ré-évolutions tumorales susceptibles de faire l'objet d'un traitement curatif, les deuxièmes cancers broncho-pulmonaires primitifs et les effets indésirables à court, moyen et long terme du traitement. La difficulté de la surveillance après radiothérapie stéréotaxique est issue des modifications tomodensitométriques induites par l'irradiation.

Les comorbidités doivent être prises en charge, primordialement la BPCO et les pathologies cardiovasculaires.

Les modifications tomodensitométriques consécutives à la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, en particulier lors des 6 à 12 premiers mois, comprennent des aspects de consolidation et de verre dépoli. Au-delà de 6 à 12 mois, l'aspect tomodensitométrique peut être éventuellement celui d'une fibrose post-radique classique (condensation(s), perte volumique, bronchectasies) de volume supérieur au volume de la tumeur irradiée, d'une fibrose pseudo-tumorale (condensation(s) bien circonscrite(s) limitée(s) à la zone d'irradiation à forte dose), d'une fibrose sous-pleurale, d'une fibrose cicatricielle, d'un bronchogramme aérique. Les images suspectes d'une récurrence locale sont :

- L'infiltration des structures adjacentes,
- Des marges bombantes,

- La croissance persistante,
- La croissance prenant l'aspect d'une masse,
- La croissance sphérique,
- La croissance crânio-caudale,
- La perte du bronchogramme aérique.

En cas de forte suspicion de récurrence locale, un TEP-Scan peut être proposé en gardant en mémoire que les lésions post-radiques peuvent être hypermétaboliques.

Un suivi clinique et par scanner thoracique (dont thoraco-abdominal avec injection au moins une fois par an) peut être proposé. Le bénéfice du scanner thoracique n'a jamais été démontré. Le premier suivi peut être proposé à 3 mois, puis à 6, 12, 18, et 24 mois puis chaque année jusqu'à 5 ans.

La problématique au-delà de 5 ans étant la même qu'après chirurgie d'un CBNPC, la poursuite du suivi clinique et tomodensitométrie, de préférence à l'aide d'un scanner thoracique faible dose sans injection de produit de contraste, tous les un à deux ans, peut être proposée avec l'objectif de détecter les seconds cancers broncho-pulmonaires. Les modalités d'arrêt du suivi sont identiques aux CBNPC opérés.

3. Carcinomes bronchiques de stades III traités par chimio-radiothérapie +/- immunothérapie adjuvante

La réalisation d'un premier scanner, directement après la fin de la chimio-radiothérapie est recommandée, pour pouvoir débiter le traitement par durvalumab dans les 42 jours. Son but est de poser l'indication d'un traitement par durvalumab chez les patients éligibles et après s'être assuré de l'absence de progression tumorale et/ou de toxicité pulmonaire du traitement par chimio-radiothérapie.

Ensuite, dans la mesure où le traitement a été délivré avec une intention curatrice, les objectifs sont de détecter les ré-évolutions tumorales susceptibles de faire l'objet d'un traitement curatif, les deuxièmes cancers broncho-pulmonaires primitifs et les effets

indésirables à court, moyen et long terme du traitement. Les modifications tomodensitométriques induites par l'irradiation rendent difficile le diagnostic différentiel avec la récurrence locale.

Bien que son bénéfice n'ait jamais été démontré, un suivi clinique et par scanner peut être proposé. Le premier suivi peut être proposé à 3 mois, puis à 6, 9 (en cas de traitement par durvalumab), 12, 18, 24 mois (dont au moins un scanner thoraco-abdominal avec injection annuel), puis annuellement jusqu'à 5 ans. Une imagerie encéphalique peut être envisagée chez ces malades à haut-risque à 6 mois, 12 mois et 24 mois.

La problématique au-delà de 5 ans étant la même qu'après chirurgie d'un CBNPC, la poursuite du suivi clinique et tomodensitométrique, de préférence à l'aide d'un scanner thoracique faible dose sans injection de produit de contraste, tous les un à deux ans, peut être proposée avec l'objectif de détecter les seconds cancers broncho-pulmonaires. Les modalités d'arrêt du suivi sont identiques aux CBNPC opérés.

En cas de forte suspicion de récurrence, un TEP-scan peut être proposé en gardant en mémoire que les lésions post-radiques peuvent être hyper-métaboliques.

4. Carcinomes bronchiques de stades IV

La surveillance des patients recevant un traitement systémique a pour objectif d'évaluer la réponse selon les critères RECIST, et de détecter les éventuels effets secondaires pulmonaires dans un objectif de monitoring thérapeutique.

Aucune donnée de la littérature ne permet de proposer un rythme de surveillance avec un niveau de preuve suffisant. Le télé-suivi des symptômes est une approche prometteuse et en cours de développement.

De manière arbitraire, en se basant sur les pratiques courantes, une réévaluation clinique avant chaque renouvellement de traitement s'impose et une imagerie thoraco-abdominale avec injection (et éventuellement cérébrale), ainsi que de l'ensemble des sites métastatiques initiaux peut être proposée selon un rythme trimestriel. Lorsque le même traitement, en particulier une immunothérapie ou un ITK sont poursuivis au-delà de 2 ans, l'évaluation tumorale peut être

élargie à un rythme semestriel.

En cas d'immunothérapie, le 1^{er} bilan doit être réalisé plus précocement (8 ou 9 semaines selon la molécule utilisée).

Dans le cas particulier des patients recevant une thérapie ciblée pour une altération oncogénique ou une immunothérapie prolongée, compte-tenu du risque élevé de progression encéphalique ou leptoméningée, une imagerie encéphalique (IRM cérébrale de préférence) peut être considérée dans le cadre du bilan d'évaluation, même en l'absence d'atteinte cérébro-méningée au bilan initial.

Tableau XIII : Proposition de surveillance minimale des CBNPC. [159]

	J15	S8/9	M3	M6	M9	M12	M18	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	/an ou /2ans\$
CBNPC opéré				T*		TA ⁱ	T*	TA ⁱ	T	T	T	T
CBNPC RT stéréotaxique			T	T		TA ⁱ	T	TA ⁱ	T	T	T	T
CBNPC stades III non opérés	T#		T	TA ⁱ C	T#	TA ⁱ C	T	TA ⁱ C	T	T	T	T
CBNPC stade IV		TA ⁱ (C) Ci ^μ	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci / 3 mois et à chaque changement de ligne Imagerie cérébrale (IRM) systématique pour les patients ALK/EGFR sous ITK. Possibilité d'élargir à /6mois à partir de 2ans sous ITK/immunothérapie					

T : Scanner Thoracique – A : Scanner Abdominal – C : Imagerie Cérébrale – Ci : Imagerie des cibles connues – ⁱ : injection de produit de contraste iodé

*Ou radiographie thoracique - # : En cas de traitement par durvalumab - \$: Arrêt à discuter en cas d'altération significative de l'état général et/ou cognitif du patient et/ou survenue de comorbidités sévères - μ : Première évaluation précoce en cas de traitement par immunothérapie (8 à 9 semaines selon la molécule utilisée), puis/3 mois.

Au cours de la surveillance, nous avons enregistré dans notre série 8 patients soit 19% qui présentaient une rechute dont :

- Récidives Locales chez 2 patients soit 4.8%.*
- Récidives locorégionales chez 1 patient soit 2.4%.*
- Rechute métastatique*
 - ✓ Cérébrale chez 3 patients soit 7.1%.*
 - ✓ Hépatique chez 1 patient soit 2.4%.*
 - ✓ Osseuse chez 1 patient soit 2.4%.*

X. Evolution

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

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

Les facteurs pronostiques néfastes incriminés, pour les patients opérés sont : le stade avancé et le performance status élevé. Quant aux patients non opérés : anémie, le stade élevé, le performance status élevé, un taux de LDH élevé et hyperleucocytose.

Tableau XIV : Survie relative à 5ans selon l'Étude PETRI [160]

stade	Survie relatives à 5ans
Stade I	47%
Stade II	32%
Stade III	22%
Stade IV	5%
Inconnu	ND
Tous les stades	22%

Tableau XV : Survie relative à 5ans selon le (SEER) Program [161]

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 série le recul médian était de 18mois [7-38 ,5].

○8 patients soit 19% des cas sont toujours en vie et en bon contrôle locorégionale.

○ 14 patient soit 33% des cas sont décédés.

○ Au cours du suivi 20 patients soit 47.6% ont été perdu de vue malgré une relance par téléphone pour recueillir des informations.

Dans notre série Le taux de survie globale à :

✓ 2 ans était 72.4%.

✓ 5 ans était 38.5%.

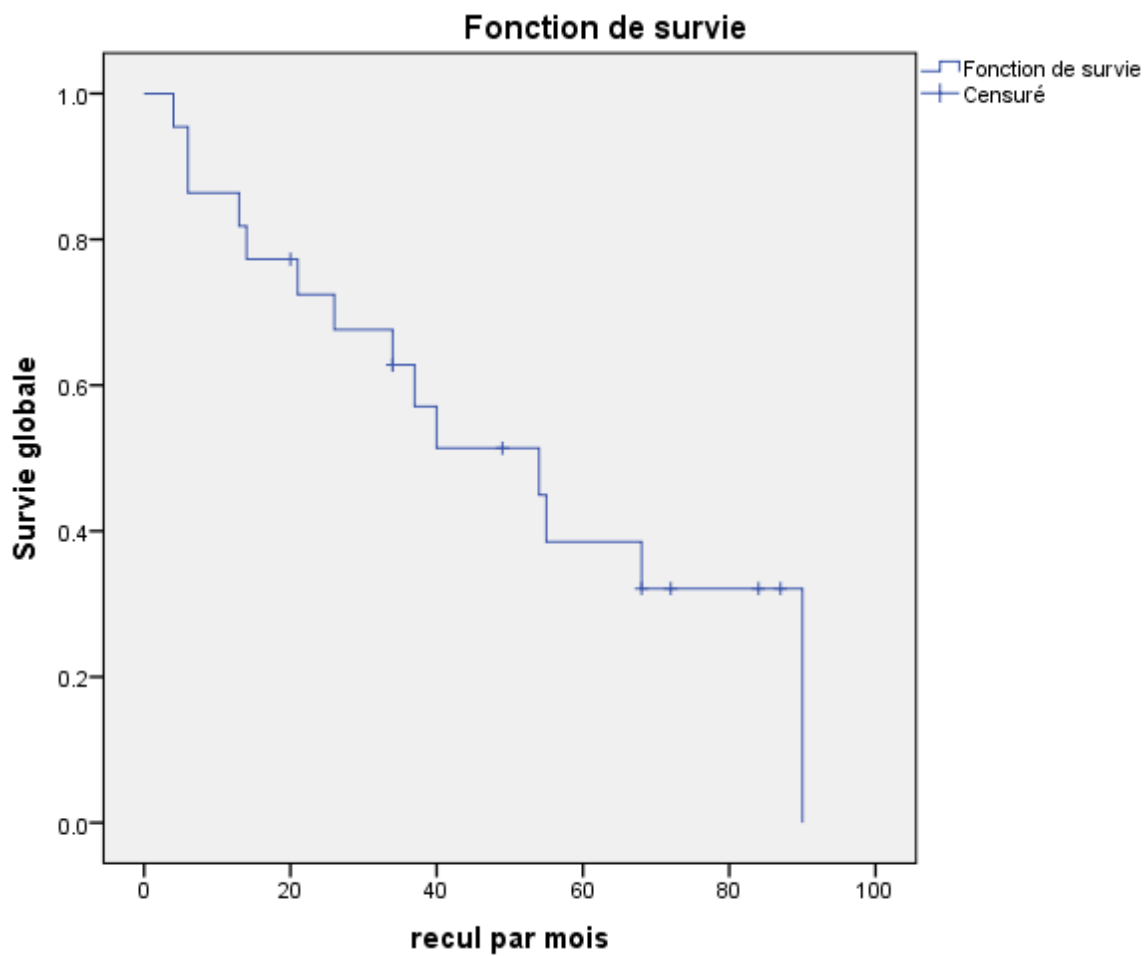


Figure 31 : Courbe de survie globale du CBNPC dans notre série.

Vu le mauvais pronostic du CBNPC et si on considère que les perdus de vue sont décédés.
La survie globale à :

- ✓ 2 ans serait 41.2%.
- ✓ 5 ans serait 20.5%

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature.

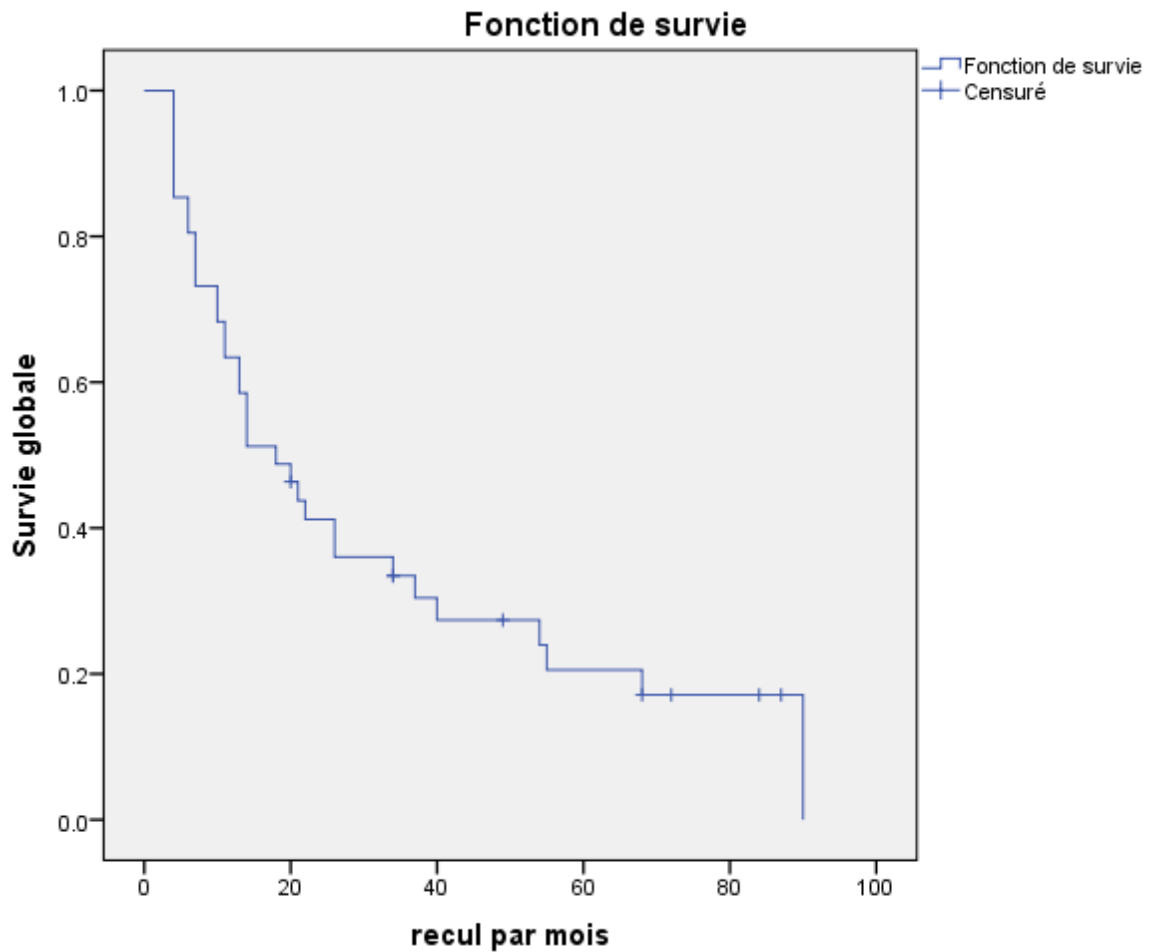


Figure 32 : courbe de survie globale si on considère que les perdus de vue sont décédés.

XI. Dépistage et prévention

A. Dépistage

Les objectifs les plus importants d'un programme idéal de dépistage du cancer du poumon devraient être de détecter le cancer du poumon à un stade précoce afin de modifier le pronostic, d'avoir un faible pourcentage de faux positifs, de minimiser les effets négatifs pour le patient et d'être rentable pour le système de santé. [164]

De nombreuses sociétés scientifiques recommandent l'utilisation de la tomodensitométrie à faible dose pour le dépistage du cancer du poumon chez les personnes qui remplissent les critères de sélection spécifiés par le National Lung Screening Trial (NLST), à savoir qu'elles sont des fumeurs de plus de 55 ans. Cette recommandation est basée sur la constatation d'une réduction de 20% du risque relatif de mortalité par cancer du poumon et d'une réduction de 6,7% de la mortalité toutes causes confondues avec le dépistage par tomodensitométrie à faible dose par rapport à la radiographie pulmonaire dans le NLST. [165]

Cependant, l'utilisation de la tomodensitométrie à faible dose pour les populations éligibles au dépistage n'est pas sans danger. Tout d'abord, le taux de faux positifs est élevé. Sur la base des données de la NLST, on estime que pour chaque millier de personnes ayant subi trois cycles de dépistage, 242 personnes auraient eu un faux positif et quatre auraient subi une intervention chirurgicale pour quelque chose qui se serait avéré bénin par la suite [164-166]. Deuxièmement, environ 18 % des cancers détectés sont susceptibles d'être surdiagnostiqués (données NLST) [164], ce qui augmente le coût et réduit l'efficacité d'un programme de dépistage. Troisièmement, le dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose n'est pas toujours efficace. Par exemple, le NLST avait un taux de faux négatifs de 6 % ; 66 % des tumeurs détectées après un premier dépistage négatif étaient de grades IIIB-IV, ce qui suggère une croissance tumorale extrêmement rapide. Quatrièmement, les radiations associées au scanner lui-même pourraient augmenter le risque de cancer du poumon ; on estime que le scanner est à l'origine de 24 décès pour 100 000 personnes dépistées. [167]

L'un des objectifs les plus importants d'un programme de dépistage, sinon le plus important, est d'obtenir une modification du résultat clinique de la maladie. Ainsi, les tumeurs

doivent être détectées à un stade précoce, lorsque les interventions (chirurgie et autres traitements) sont les plus efficaces [164]. Le problème le plus frappant lié au dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose est peut-être que les tumeurs de bas stade sont détectées en plus grand nombre lors des cycles d'incidence (deuxième et troisième suivi) par rapport au cycle de prévalence (premier balayage). Le pourcentage de cancers du poumon aux stades IIIA, IIIB et IV était de 37,8 % au cours du cycle de prévalence, contre 30 % au cours du troisième cycle. Ces chiffres pour les stades IA et IB, étaient de 54,6 % et 63,9 % pour le tour de prévalence et le troisième tour, respectivement. Ces résultats suggèrent fortement qu'environ 30 % des cancers du poumon détectés par dépistage ne bénéficieraient pas du dépistage car la résection chirurgicale ne serait pas possible en raison du stade élevé ou ne serait pas efficace.

○ Combinaison de la tomodensitométrie à faible dose avec le microARN du plasma

Le profilage pourrait améliorer l'efficacité du dépistage en évitant les scanners inutiles et le suivi diagnostique invasif [168]. En effet, dans une analyse rétrospective d'échantillons prélevés de manière prospective chez des fumeurs dans le cadre de l'essai randomisé MILD (Multicenter Italian Lung Detection), la signature des micro ARN plasmatiques a montré une excellente performance diagnostique pour la présence de maladies malignes [168]. L'essai a également démontré que les niveaux de micro ARN plasmatique étaient prédictifs du risque de malignité future et permettaient de distinguer les cancers du poumon de la grande majorité des nodules pulmonaires bénins détectés par tomodensitométrie à faible dose. [168]

B. Prévention

De tous les facteurs liés au mode de vie, l'arrêt du tabac est celui qui a l'effet positif le plus important sur la réduction du risque de développer un cancer du poumon. L'homme qui fume toute sa vie a un risque cumulé de 15,9 % de mourir d'un cancer du poumon à l'âge de 75 ans, mais le risque cumulé pour les hommes qui cessent de fumer à 60, 50, 40 et 30 ans tombe à 9,9 %, 6 %, 3 % et 1,7 %, respectivement. Il convient donc d'encourager fortement l'arrêt du tabagisme chez les deux sexes et à tous les âges [172] Bien que ces données ne portent que sur les bénéfices avant le développement du cancer des poumons, l'arrêt du tabac après le diagnostic

augmente la survie de plusieurs mois, ce qui constitue une amélioration par rapport aux résultats obtenus par la thérapie conventionnelle [169-170]. Contrairement à d'autres tumeurs malignes, en particulier celles du tractus gastro-intestinal, l'association entre l'alimentation et le risque de cancer du poumon n'est pas forte. Un effet protecteur léger mais statistiquement significatif de la consommation de fruits et légumes a été décrit, probablement en raison de leurs activités antioxydantes et inhibitrices de la croissance cellulaire. [171]

Sur le plan environnemental, un niveau réduit d'exposition à la pollution de l'air par les particules pourrait contribuer à réduire l'incidence du cancer du poumon. Toutefois, l'augmentation du risque individuel de cancer du poumon dû à la pollution atmosphérique est bien inférieure au risque lié au tabagisme [172]. Enfin, les décès liés au radon ne sont pas causés par des concentrations très élevées de radon, mais par une exposition à des concentrations modérées. Les politiques devraient donc viser à éliminer l'utilisation du radon dans tous les nouveaux bâtiments, ce qui pourrait éviter une proportion importante des cancers du poumon lié au radon et qui a été suggéré comme étant très rentable. [173]



Conclusion Et Perspectives

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués et constitue la première cause de mortalité liée au cancer au Maroc et dans le monde.

Le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), une classe hétérogène de tumeurs, représente environ 85 % de tous les nouveaux diagnostics de cancer du poumon.

Le tabagisme reste le principal facteur de risque de développement de cette maladie, mais l'exposition au radon et la pollution de l'air jouent également un rôle.

La plupart des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie en raison de programmes de dépistage inadéquats et de l'apparition tardive des symptômes cliniques ; par conséquent, le pronostic des patients est très mauvais. Plusieurs approches diagnostiques peuvent être utilisées pour le CBNPC, notamment la radiographie, la tomodensitométrie et la TEP, ainsi que l'examen histologique des biopsies de tumeurs.

Une stadification précise du cancer est nécessaire pour déterminer la stratégie de gestion optimale, qui comprend la chirurgie, la radiochimiothérapie, l'immunothérapie et des approches ciblées avec des anticorps monoclonaux anti-angiogéniques ou des inhibiteurs de tyrosine kinase si les tumeurs portent des mutations oncogéniques. Plusieurs de ces mutations déterminantes ont été identifiées (exemple, le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et la kinase du lymphome anaplasique (ALK)).

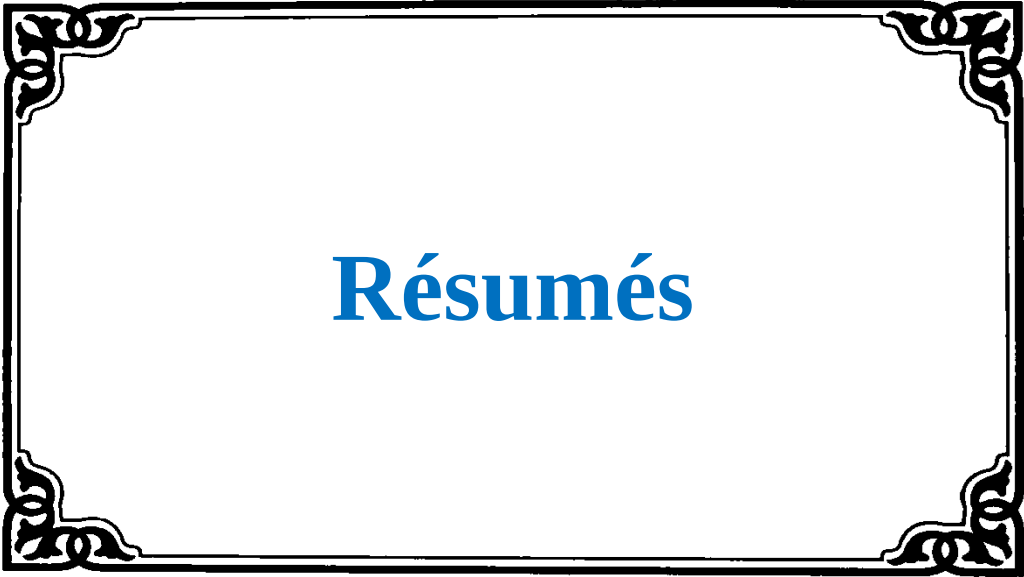
La thérapie continue de progresser pour s'attaquer aux problèmes de résistance acquise. En outre, les soins palliatifs jouent un rôle central dans la prise en charge des patients et améliorent considérablement la qualité de vie.

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

- ✓ Instaurer une véritable politique de lutte contre le cancer en général, le cancer bronchopulmonaire primitif en particulier en améliorant le registre des cancers régional et national afin de pouvoir apprécier de façon exhaustive le profil épidémiologique du cancer bronchopulmonaire.
- ✓ Établir une stratégie de dépistage en renforçant les programmes de lutte contre le tabac et d'aide au sevrage tabagique et ceux du diagnostic précoce en introduisant les

nouvelles techniques diagnostiques.

- ✓ Assurer une formation continue des personnels médicaux et paramédicaux.
- ✓ Encourager la décision thérapeutique émanant de réunions de concertations pluridisciplinaires.
- ✓ Développer l'étude génétique des cancers bronchiques pour un traitement personnalisé.
- ✓ Améliorer la qualité des soins de support par la formation des personnels spécialisés dans ce domaine, notamment en oncogériatrie.
- ✓ Rappeler la place de la psycho-oncologie et favoriser la collaboration régulière entre psychiatre, oncologue et pneumologue, dans l'espoir d'améliorer la qualité de vie de ces patients.
- ✓ La capacité à améliorer la qualité de vie en combattant les symptômes liés au cancer est un élément important de la pratique clinique.
- ✓ Le discours médical doit prendre en comptes le coté psychique du cancer, que ce soit lors de l'annonce diagnostic ou le suivi du patient.



Résumés

Résumé

Titre: Aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs du cancer bronchique non à petites cellules.

Auteur : Defaa Lamya

Rapporteur : Pr M. EL Marjany

Mots clés : Cancer bronchique non à petites cellules—épidémiologie-diagnostic-radiothérapie-traitement systémique

Introduction : Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués et constitue la première cause de mortalité liée au cancer dans le monde.

Objectif : Décrire les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives du cancer du poumon non à petites cellules.

Matériel et méthodes : C'est une étude rétrospective descriptive portant sur 42 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules traités au service de radiothérapie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sur une période de 6 ans (2012-2017).

Résultats : L'âge moyen est de 61 ans $\pm$ 7.8. 88.1% de nos patients (n=37) sont tabagique chronique. Les signes fonctionnels respiratoires représentent 45.2% (n=19) des motifs de consultation.

La preuve histologique a été obtenue par endoscopie bronchique chez 16 patients (38.1%) et par biopsie transpariétale scanno-guidée chez 25 patients (59.9%).

L'adénocarcinome est le type histologique majoritaire (50%), suivi du carcinome épidermoïde chez 40.5% (n=17) et le carcinome à grandes cellules chez 9.5% (n=4).

Le scanner thoracique et le PET scan FDG ont permis de classer la maladie en stade III, stade IV et stade II chez respectivement 83% (n=35) ; 9.5% (n=4) et 7.1% (n=3) patients.

L'association radio chimiothérapie était le traitement reçu par 88% (n=37) de nos malades, ce traitement était délivré selon le mode séquentiel chez 17 patients (40.4%) et le mode concomitant chez 20 patients (47.6%).

La survie globale à 5 ans est de 38.5% avec un recul médian de 18 mois [7-38.5], 14 patients (33%) sont décédés et 47.6% (n=20) sont perdus de vue.

Conclusion : Il ressort de notre étude que le diagnostic est souvent porté tardivement ce qui rend le pronostic sombre et les possibilités thérapeutiques limitées, d'où la nécessité d'établir des stratégies de lutte contre le tabac et de dépistage précoce.

Summary

Title: Epidemiological, diagnostic, therapeutic and evolutionary aspects of non-small cell lung cancer

Author : Defaa Lamya

Rapporteur : Pr M. EL Marjany

Key words: Non-small cell bronchial cancer-epidemiology-diagnosis-radiotherapy-systemic treatment

Introduction: Lung cancer is one of the most frequently diagnosed cancers and is the leading cause of cancer-related mortality in the world.

Objective: To describe the epidemiological, diagnostic, therapeutic and evolutionary characteristics of non-small cell lung cancer.

Material and methods: This is a retrospective descriptive study of 42 patients with non-small cell lung cancer treated at the radiotherapy department of Mohamed V military training hospital in Rabat over a period of 6 years (2012-2017).

Results: The average age was 61 ± 7.8 years. 88.1% of our patients (n=37) were chronic smokers, where respiratory functional signs, 45.2% (n=19) are the main consultation reasons.

Histological evidence was obtained by bronchial endoscopy for 16 patients (38.1%) and by scanno-guided transparietal biopsy for 25 patients (59.9%).

Adenocarcinoma was the most common histological type (50%), followed by squamous cell carcinoma in 40.5% (n=17) and large cell carcinoma in 9.5% (n=4).

Chest CT and FDG pet scan classified the disease as stage III, stage IV and stage II in 83% (n=35), 9.5% (n=4) and 7.1% (n=3) of patients, respectively.

88% (n=37) of our patients received radio chemotherapy treatment, it was delivered sequentially for 17 patients (40.4%) and concurrently for 20 patients (47.6%).

The overall survival at 5 years was 38.5% with a median follow-up of 18 months [7-38.5], 14 patients (33%) died and 47.6% (n=20) were lost to follow-up.

Conclusion: Our study shows that the diagnosis is often made late, which makes the prognosis poor and the therapeutic possibilities limited, hence the need to establish strategies for tobacco control and early detection.

ملخص

العنوان: الجوانب الوبائية والتشخيصية والعلاجية والتطورية لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة

المؤلف: الدفعة لمياء

المقرر: الأستاذ محمد المرجاني

الكلمات الأساسية: سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة - علم الأوبئة - التشخيص - العلاج الإشعاعي - العلاج الجهازي

المقدمة: يعد سرطان الرئة أحد أكثر أنواع السرطان التي يتم تشخيصها بشكل متكرر وهو السبب الرئيسي للوفاة المرتبطة بالسرطان في جميع أنحاء العالم

الهدف: وصف الخصائص الوبائية والتشخيصية والعلاجية والتقدمية لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة

المواد والأساليب: هذه دراسة وصفية بأثر رجعي لـ 42 مريضاً مصاباً بسرطان القصبات الهوائية الرئوية غير صغير الخلايا تم علاجهم في قسم العلاج الإشعاعي بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط على مدى 6 سنوات (2012-2017)

النتائج: متوسط العمر 61 سنة ± 7.8 ، 88.1٪ من مرضانا (العدد = 37) هم من متعاطي التبغ. تمثل العلامات الوظيفية للجهاز التنفسي 45.2٪ (العدد = 19) من أسباب الاستشارة الطبي

تم الحصول على الأدلة النسيجية عن طريق التنظير القصبي لدى 16 مريضاً (38.1٪) والخزعة الشفافة الموجهة بالتصوير المقطعي المحوسب لدى 25 مريضاً (59.9٪).

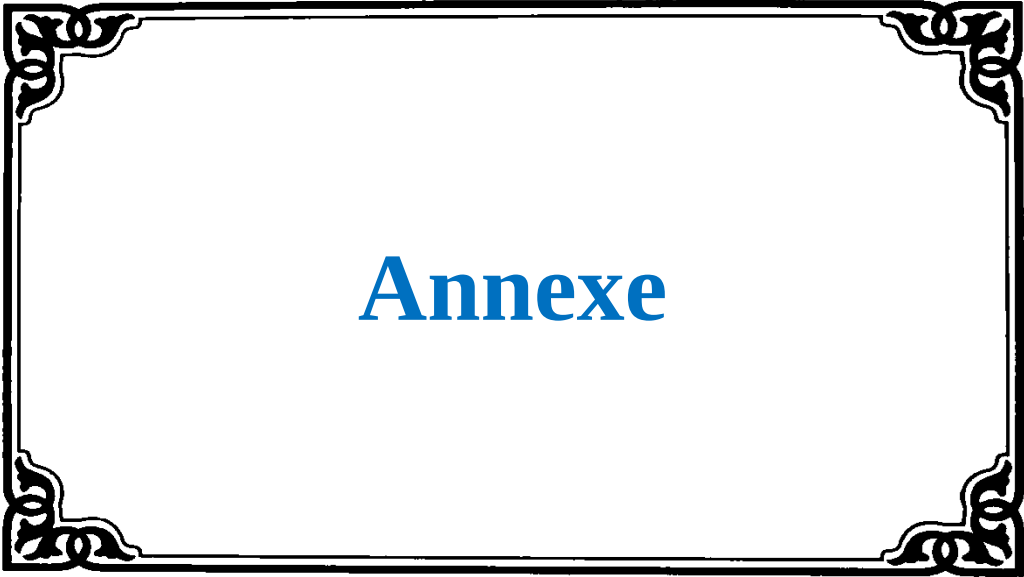
الورم الغدي هو النوع النسيجي الأكبر (50٪)، يليه سرطان الخلايا الحرشفية بنسبة 40.5٪ (العدد = 17) وسرطان الخلايا الكبيرة في 9.5٪ (العدد = 4)

أتاح فحص الصدر بالأشعة المقطعية والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني تصنيف المرض إلى المرحلة الثالثة والمرحلة الرابعة والمرحلة الثانية على التوالي بنسبة 83٪ (العدد = 35)؛ 9.5٪ (العدد = 4) و 7.1٪ (العدد = 3) مرضى

كان العلاج الكيميائي الإشعاعي المركب هو العلاج الذي تلقاه 88٪ (العدد = 37) من مرضانا، وقد تم تقديم هذا العلاج بالتتابع لدى 17 مريضاً (40.4٪) وبشكل متزامن لدى 20 مريضاً (47.6٪).

إجمالي البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات هو 38.5٪ مع متابعة في المتوسط 18 شهراً [7-38.5]، توفي 14 مريضاً (33٪) وفقد 47.6٪ (العدد = 20) للمتابعة.

الخاتمة: تظهر دراستنا أن التشخيص غالباً ما يكون متأخراً مما يجعل التكهن قائمة والإمكانيات العلاجية محدودة، ومن هنا تأتي الحاجة إلى وضع استراتيجيات لمكافحة التبغ والكشف المبكر



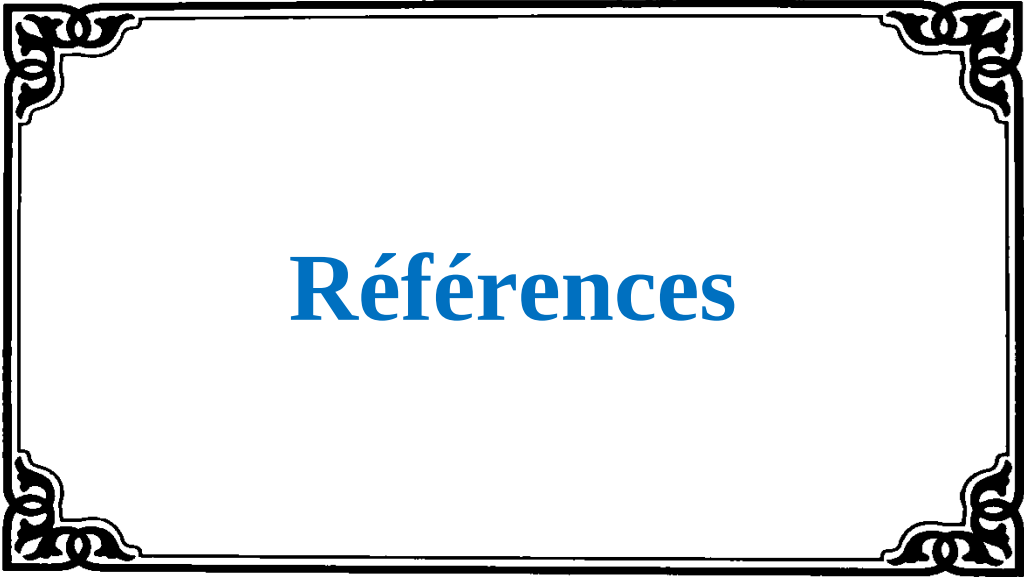
Annexe

Annexe : CLASSIFICATION ANATHOMO-PATHOLOGIE 2015

Types et sous-types histologiques	Code ICDO
TUMEURS EPITHELIALES	
Adénocarcinome	8140/3
Adénocarcinome lépidique†	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micropapillaire†	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif Mucineux†	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux	
Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique†	8144/3
Adénocarcinome avec invasion minime†	
Non-mucineux	8250/2
Mucineux	8257/3
Lésions pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i> †	
Non mucineux	8410/2
Mucineux	8253/2
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant†	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant†	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde†	8083/3
Lésion pré-invasive	
Carcinome malpighien <i>in situ</i>	8070/2
Tumeurs neuroendocrines	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Tumeur carcinoïde typique	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Lésion pré-invasive	
Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique	8040/0
Carcinome à grandes cellules	8012/3
Carcinomes adénoquameux	8560/3
Carcinomes sarcomatoïdes	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Autres carcinomes et carcinomes inclassés	
Carcinome "lymphoepithelioma-like"	8082/3
Carcinome avec réarrangement NUT †	8023/3

Tumeurs de type glandes salivaires	
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Adénome pléomorphe	8940/0
Papillomes	
Papillome malpighien	8052/0
Exophytique	8052/0
Inversé	8053/0
Papillome glandulaire	8260/0
Papillome mixte malpighien et glandulaire	8560/0
Adénomes	
Pneumocytome sclérosant†	88320
Adénome alvéolaire	8251/0
Adénome papillaire	8260/0
Cystadénome mucineux	8470/0
Adénome des glandes muqueuses	8480/0
Tumeurs méenchymateuses	
Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PECome†	
Lymphangioléiomyomatose	9174/1
PECome bénin†	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PECome malin†	8714/3
Tumeur myofibroblastique congénitale péribronchique	8827/1
Lymphangiomatose diffuse pulmonaire	
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	8825/1
Hémangioendothéliome épithélioïde	9133/3
Blastome pleuropulmonaire	8973/3
Synovialo-sarcome	9040/3
Sarcome intimal de l'artère pulmonaire	9137/3
Sarcome myxoïde pulmonaire avec translocation EWSR1-CREB1 †	8842/3
Tumeurs myoépithéliales †	
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome myoépithélial	8982/3
Tumeurs lymphohistiocytiques	
Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du MALT	9699/3
Lymphome diffus à grandes cellules	9680/3
Granulomatose lymphomatoïde	9766/1
Lymphome intravasculaire diffus à grandes cellules †	9712/3
Histiocytose pulmonaire Langerhansienne	9751/1
Maladie d'Erdheim-Chester	9750/1
Tumeurs d'origine ectopique	
Tumeurs germinales	
Tératome, mature	9080/0
Tératome, immature	9080/1
Thymome intrapulmonaire	8580/3
Mélanome	8270/3
Méningiome, NOS	9530

†nouveaux termes ou termes modifiés depuis la classification OMS 2004



Références

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* **136**, E359–E386 (2014).
2. American Cancer Society. Global cancer facts & figures 2nd edition. [online], <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> (2011).
3. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. & Jemal, A. Cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.* **64**, 9–29 (2014).
4. **Registre Cancers Nord-Tunisie ; Données 2004 - 2006.** www.insp.rns.tn
5. **Registre des Tumeurs d'Alger 2006.** www.sante.dz/insp/registre-tumeurs-alger-2006
6. **Registre des cancers de Rabat Edition 2012.** biblio.medramo.ac.ma/bib/Registre-Cancer-Rabat
7. **Registre des cancers de la région du grand Casablanca Edition 2012.** www.contrelecancer.ma
8. **A. Alaoui-Yazidi, L. Amro, et H. Sajiai** Profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et thérapeutique du cancer bronchique au Maroc (expérience Marrakech) , *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*, 2013; 5(2):88-93
9. **A. Abid**, Prise en charge des cancers bronchiques primitif: Experience du service de pneumologie. Thèse pour obtention de doctorat en médecine, Rabat, 2016, n°264.

10. **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.
11. **A.Ouarssani** Le cancer bronchique primitif : à propos d 228 cas, Expérience du service de pneumologie de l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès. Thèse pour obtention de doctorat en médecine, Fès, 2016, N°135/16.
12. **L.Amro** Cancer bronchique primitif : à propos de 173 cas.Thèse pour obtention de doctorat en médecine, Marrakech, 2018, N°077/18
13. **O. Neffati et al.** Le cancer bronchique chez la femme, Revue des Maladies Respiratoires, 19e Congrès SPLF,2015; 32: A125.
14. **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.
15. **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
16. **J. Mazières** : Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 305- 310.
17. **.W. Elkhatabi, F. Z. Mahboub , H. jabri , H. Afif et al.** Profil épidémiologique et facteurs pronostiques du carcinome bronchique non à petites cellules localement avancées, Revue des Maladies Respiratoires, 2018; 35: A210-11

18. **S. Agrebi et al.** Moyens diagnostiques du cancer broncho-pulmonaire primitif chez l'homme en Tunisie, *Revue des Maladies Respiratoires*, 2018; 35: A207.
19. **L'institut national du cancer**, Les cancers en France, Édition 2016
20. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. 1950. *Bull World Health Organ*. 1999; 77(1):84-93.
21. Sara Gandini, Edoardo Botteri, Simona Iodice, Mathieu Boniol, Albert B. Lowenfels, Patrick Maisonneuve and Peter Boyle. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2008; 122: 155–164 (2008)
22. Fleiss JL, Gross AJ. Meta-analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: a critique. *J Clin Epidemiol*. 1991; 44(2):127-39.
23. Richard Peto, Sarah Darby, Harz Deo, Paul Silcocks, Elise Whitley, Richard Doll. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321:323–9
24. A Parsons, A Daley, R Begh and P Aveyard. 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
25. Guindon, GE.; Boisclair, D. Past, current and future trend in tobacco. Washington, DC: International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank; 2009. p. 13-16.
26. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011; 32(4):605-44.

27. Surgeon General. The health consequences of smoking: nicotine addiction. Washington(DC): U.S. Gov Print; 1988
28. Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. Food Chem Toxicol. 2000; 38(4):371–383.
29. Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC Group 2B carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. Food Chem Toxicol. 2001 Feb; 39(2):183-205.
30. **Raquel Ferreira de Menezes et al.** 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.
31. Jones RN, Hughes JM, Weill H. Asbestos exposure, asbestosis, and asbestos-attributable lung cancer. Thorax. 1996; 51(Suppl 2):S9–S12
32. Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure: asbestosis is not necessary. Am J Ind Med. 1996; 30(4):398–406
33. Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. Thorax. 2005; 60(5):433–436.
34. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. Chest. 1999; 115(2):536–549
35. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol. 2009; 10(5):453-4.

36. Gulumian M. An update on the detoxification processes for silica particles and asbestos fibers: success and limitations J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2005; 8(6):453-83.

37. Huang SX, Jaurand MC, Kamp DW, Whysner J, Hei TK. Role of Mutagenicity in Asbestos Fiber-Induced Carcinogenicity and Other Diseases J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011; 14(1-4): 179–245.

38. **Sridhal,Raub,Weatherby,Metsch,Surrat,Inciardi,Mc Coy(1994).** Possible role of Marijuana smoking as a carcinogen in the development of Lung Cancer at a young age. Journal of Psychoactive Drugs,26(3),285-288.

39. **G. Cadelis, S. Kaddah, B. Bhakkan, M. Quellery, J. Deloumeaux:** Épidémiologie et incidence du cancer bronchique primitif dans une région à faible consommation tabagique : la Guadeloupe. Données 2008—2009 du registre des cancers. Revue des Maladies Respiratoires, Volume 30, Issue 7, September 2013, Pages 537-548.

40. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. J Natl Cancer Inst. 1995; 87(11):817–827.

41. Al-Zoughool M, Krewski D. Health effects of radon: A review of the literature. Int. J. Radiat. Biol. 2009, 85, 57–69

42. Narayanan PK, Goodwin EH, Lehnert BE. Alpha particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells. Cancer Res. 1997, 57, 3963–3971.

43. Liu Y, Steenland K, Rong Y, Hnizdo E, Huang X, Zhang H, Shi T, Sun Y, Wu T, Chen W. Exposure-Response Analysis and Risk Assessment for Lung Cancer in Relationship to Silica Exposure: A 44-Year Cohort Study of 34,018 Workers. *Am J Epidemiol*. 2013; 178(9): 1424–1433.
44. Consonni D, De Matteis S, Pesatori AC, Bertazzi PA, Olsson AC, Kromhout H, Peters S, Vermeulen RC, Pesch B, Brüning T, Kendzia B, Behrens T, Stücker I, Guida F, Wichmann HE, Brüske I, Landi MT, Caporaso NE, Gustavsson P, Plato N, Tse LA, Yu IT, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Forastiere F, Siemiatycki J, Parent MÉ, Tardón A, Boffetta P, Zaridze D, Chen Y, Field JK, 't Mannetje A, Pearce N, McLaughlin J, Demers P, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabiánová E, Stanescu Dumitru R, Bueno-de-Mesquita HB, Schüz J, Straif K. Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case–control studies *Int J Cancer*. 2015; 136(2):360-71.
45. Freire J, Ajona D, de Biurrun G, Agorreta J, Segura V, Guruceaga E, Bleau AM, Pio R, Blanco D, Montuenga LM. Montuenga Silica-induced Chronic Inflammation Promotes Lung Carcinogenesis in the Context of an Immunosuppressive Microenvironment. *Neoplasia*. 2013;15(8): 913–924.
46. Putila JJ, Guo NL. Minna Association of Arsenic Exposure with Lung Cancer Incidence Rates in the United States *PLoS One*. 2011; 6(10): e25886.
47. Némethi B, Regonesi ME, Tortora P, Gregus Z Polynucleotide phosphorylase and mitochondrial ATP synthase mediate reduction of arsenate to the more toxic arsenite by forming arsenylated analogues of ADP and ATP. *Toxicol Sci*. 2010; 117(2):270-81
48. Shi H, Shi X, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis *Mol Cell Biochem*. 2004; 255(1-2):67-78

49. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböllner H, Rosenberger A, McCormack V, Muscat JE, Yang P, Wichmann HE, Brueske-Hohlfeld I, Schwartz AG, Cote ML, Tjønneland A, Friis S, Le Marchand L, Zhang ZF, Morgenstern H, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, Rudnai P, Fabianova E, Foretova L, Janout V, Bencko V, Schejbalova M, Brennan P, Mates IN, Lazarus P, Field JK, Raji O, McLaughlin JR, Liu G, Wiencke J, Neri M, Ugolini D, Andrew AS, Lan Q, Hu W, Orlov I, Park BJ, Hung RJ. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis From the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol.* 2012;176(7):573-85.

50. Wang H, Yang L, Zou L, Huang D, Guo Y, Pan M, Tan Y, Zhong H, Ji W, Ran P, Zhong N, Lu J. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: A Case- Control Study in Southern Chinese and a Meta-Analysis. *PLoS One.* 2012; 7(9):e46144.

51. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009;34(2):342):3806.

52. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, Zhou BS. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer.* 2009; 125(12):2936-44

53. Shepshelovich D, Goldvaser H, Edel Y, Shochat T, Lahav M. High Lung Cancer Incidence in Heavy Smokers Following Hospitalization due to Pneumonia. *Am J Med.* 2016; 129(3):332-8

54. Caramori G, Adcock IM, Casolari P, Ito K, Jazrawi E, Tsaprouni L, Villetti G, Civelli M, Carnini C, Chung KF, Barnes PJ, Papi A. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair inCOPD: a link towards lung cancer. *Thorax.* 2011; 66(6):521-7.

55. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest.* 2007; 117(5):1175-83.
56. Azad N, Rojanasakul Y, Vallyathan V. Inflammation and lung cancer: roles of reactive oxygen/nitrogen species. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008; 11(1):1–15
57. V.A. Kobliakov. Mechanisms of tumor promotion by reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc).* 2010; 75(6):675-85.
58. Lary A Robinson, Crystal J Jaing, Christine Pierce Campbell, Anthony Magliocco, Yin Xiong, Geneva Magliocco, James B Thissen and Scott Antonia. Molecular evidence of viral DNA in non-small cell lung cancer and non-neoplastic lung. *British Journal of Cancer.* 2016; **115**: 497-504.
59. Ragin C, Obikoya-Malomo M, Kim S, Chen Z, Flores-Obando R, Gibbs D, Koriyama C, Aguayo F, Koshiol J, Caporaso NE, Carpagnano GE, Ciotti M, Dosaka-Akita H, Fukayama M, Goto A, Spandidos DA, Gorgoulis V, Heideman DA, van Boerdonk RA, Hiroshima K, Iwakawa R, Kastrinakis NG, Kinoshita I, Akiba S, Landi MT, Eugene Liu H, Wang JL, Mehra R, Khuri FR, Lim WT, Owonikoko TK, Ramalingam S, Sarchianaki E, Syrjanen K, Tsao MS, Sykes J, Hee SW, Yokota J, Zaravinos A, Taioli E. HPV-associated lung cancers: an international pooled analysis. *Carcinogenesis* 2014; 35(6): 1267–1275
60. Yu Y, Yang A, Hu S, Yan H. Correlation of HPV-16/18 infection of human papillomavirus with lung squamous cell carcinomas in Western China. *Oncol Rep.* 2009; 21(6):1627-32
61. Srinivasan M, Taioli E, Ragin CC. Human papillomavirus type 16 and 18 in primary lung cancers—a meta-analysis. *Carcinogenesis.* 2009; 30(10):1722-8.
62. Muñoz JP, González C, Parra B, Corvalán AH, Tornesello ML, Eizuru Y, Aguayo

- F. Functional interaction between human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins and cigarette smoke components in lung epithelial cells. *PLoS One*. 2012; 7(5):e38178
63. Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Shindoh M, Fujino M, Akie K, Kato M, Fujinaga K, Kawakami Y. Human papillomavirus type 18 DNA and E6-E7 mRNA are detected in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer*. 1995; 71(2):344-9
64. Zhai K, Ding J, Shi HZ. HPV and lung cancer risk: a meta-analysis. *J Clin Virol*. 2015;63:84-90.
65. Ya-Wen Cheng, Huei Lee, Ming-Yuh Shiau, Tzu-Chin Wu, Tsung-Teng Huang, Yih-Hsin Chang. Human Papillomavirus Type 16/18 Up-Regulates the Expression of Interleukin-6 and Antiapoptotic Mcl-1 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Aug1;14(15):4705-12
66. Serraino D, Boschini A, Carrieri P, Pradier C, Dorrucci M, Dal Maso L, Ballarini P, Pezzotti P, Smacchia C, Pesce A, Ippolito G, Franceschi S, Rezza G. Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe. *AIDS*. 2000; 14 (5): 553 – 559
67. el-Solh A , Kumar NM , Nair MP , Schwartz SA , Lwebuga-Mukasa JS . An RGD containing peptide from HIV-1 Tat-(65-80) modulates protooncogene expression in human bronchoalveolar carcinoma cell line, A549. *Immunol Invest*. 1997; 26 (3): 351 – 370
68. Tong X, Li K, Luo Z, Lu B, Liu X, Wang T, Pang M, Liang B, Tan M, Wu M, Zhao J, Guo Y. Decreased TIP30 expression promotes tumor metastasis in lung cancer. *Am J Pathol*. 2009 ;174 (5): 1931 – 1939

69. Shebl FM , Engels EA , Goedert JJ , Chaturvedi AK . Pulmonary infections and risk of lung cancer among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* . 2010; 55 (3): 375 - 379 .
70. Hessol NA, Martínez-Maza O, Levine AM, Morris A, Margolick JB, Cohen MH, Jacobson LP, Seaberg EC. Lung cancer incidence and survival among HIV-infected and uninfected women and men. *AIDS*. 2015; 19;29(10):1183-93.
71. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol*.2006; 1:375-404
72. Conway EJ, Hudnall SD, Lazarides A, Bahler A, Fraire AE, Cagle PT. Absence of evidence for an etiologic role for Epstein-Barr virus in neoplasms of the lung and pleura. *Mod Pathol*.1996; 9(5):491-5.
73. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, Green LK, Popper HH, Powell S, Cagle PT, Ro JY. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2001; 32(8):863–872
74. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. A Matakidou, T Eisen and R S Houlston. *British Journal of Cancer*. 2005; **93**: 825–833.
75. Marshall AL, Christiani DC. Genetic susceptibility to lung cancer--light at the end of the tunnel? *Carcinogenesis*. 2013; 34(3):487-502.
76. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q, Shete S, Etzel CJ. A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(9):715-26.

77. E.M. Ndiaye, N.O. Touré, K. Thiam, M.F. Cissé, A. Diatta Difficultés diagnostiques et de prise en charge des cancers bronchopulmonaires primitifs (CBPP) dans le service de pneumologie du CHNU de Fann. *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 32, Supplement, January 2015, Page A92.
78. **KAPTUE YOYO EOLYN** : Problématique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le service de pneumologie de l'hôpital du point G .thèse de médecine 2005.faculté de médecine de Bamako. Mali.
79. Giudicelli Carr SR, Schuchert MJ, Pennathur A, et al. Impact of tumor size on outcomes after anatomic lung resection for stage 1A non-small cell lung cancer based on the current staging system .*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:390-7.
80. . Shi W, Zhang W, Sun H, Shao Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 265.
81. Suen HC, Meyers BF, Guthrie T, et al. Favorable results after sleeve lobectomy or bronchoplasty for bronchial malignancies. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1557-62.
82. Gaissert HA, Mathisen DJ, Moncure AC, Hilgenberg AD, Grillo HC, Wain JC. Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer. / *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:948-53.
83. Ferguson MK, Karrison T. Does pneumonectomy for lung cancer adversely influence long-term survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 440-8.
84. Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe JE. Current morbidity, mortality, and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 387-91.
85. Paulson DL., Urschel HC, Jr, McNamara JJ, Shaw RR. Bronchoplastic procedures for bronchogenic carcinoma.*J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 59: 38-48.

86. Weisel RD, Cooper JD, Delarue NC, Theman TE, Todd TR, Pearson FG. Sleeve lobectomy for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 839-49.
87. Chen Z, Zhang Y, Yang J, Jin M, Wang XW, Shen ZQ, Qiu Z, Zhao G, Wang J, Li JW. Estrogen Promotes benzo [alpha] pyrene induced lung carcinogenesis through oxidative damage and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathways in female mice. *Cancer Lett.* 2011;308(1):14-22.
88. Kerr A, Eliason JF, Wittliff JL. Steroid receptor and growth factor receptor expression in human nonsmall cell lung cancers using cells procured by laser-capture microdissection. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 617:377–384
89. Morani A, Warner M, Gustafsson J-A. Biological functions and clinical implications of oestrogen receptors alfa and beta in epithelial tissues. *J Intern Med.* 2008; 264:128–142. (2008).
90. Hershberger P, Stabile L, Kanterewicz B, Rothstein M, Gubish C, Land S, Shuai Y, Siegfried J, Nichols M. Estrogen receptor beta subtype-specific ligands increase transcription, p44/p42 mitogen activated protein kinase (MAPK) activation and growth in human non-small cell lung cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009; 116:102–109
91. Stabile LP, Lyker JS, Gubish CT, Zhang W, Grandis JR, Siegfried JM. Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer shows enhanced antiproliferative effects. *Cancer Res.* 2005; 65(4):1459-70.
92. Hershberger PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, Land S, Siegfried JM, Nichols M. Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res.* 2005; 65:1598– 605.
93. Hsu LH, Liu KJ, Tsai MF, Wu CR, Feng AC, Chu NM, Kao SH. Estrogen adversely affects the prognosis of patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci.* 2015; 106:51–59

- 94.** Price T, Aitken J, Simpson ER. Relative expression of aromatase cytochrome P450 in human fetal tissues as determined by competitive polymerase chain reaction amplification. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74:879–83.
- 95.** Simpson ER. Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin ReprodMed* 2004; 22:11–23.
- 96.** Weinberg OK, Marquez-Garban DC, Fishbein MC, Goodglick L, Garban HJ, Dubinett SM, Pietras RJ. Aromatase inhibitors in human lungcancer therapy. *Cancer Res.* 2005; 65:11287–91.
- 97.** Hershberger PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, Land S, Siegfried JM, Nichols M. Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res.* 2005; 65:1598–605.
- 98.** Luo RX, Wu B, Yi YN, Huang ZW, Lin RT. Indoor burning coal air pollution and lung cancer—a case-control study in Fuzhou, China. *Lung Cancer.* 1996; 14(Suppl 1):S113–S119
- 99.** Pope CA , Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA.*2002; 287(9):1132–1141.
- 100.** Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group IARC. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol,* 2013;4:1263-1263

101. Sram RJ, Beskid O, Rössnerova A, Rössner P, Lnenickova Z, Milcova A, Solansky I, Binkova B. Environmental exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons –the interpretation of cytogenetic analysis by FISH. *Toxicol Lett*, 2007; 172: 12- 20.

102. Okada M, Yamagishi H, Satake S, et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. *JThorac Cardiovasc Surg* 2000; 119 : 814-9.

103. Gongbo Chen, XiaWan, Gonghuan Yang & Xiaonong Zou. Traffic-related air pollution and lung cancer: A meta-analysis. *Thoracic Cancer* 6, 2015; 307–318.

104. Gu J, Hua F, Zhong D, Chen J, Liu H, Zhou Q. [Systematic review of the relationship between family history of lung cancer and lung cancer risk]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2010;13(3): 224–9.

105. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005; 93(7):825–33

106. Côté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, Spitz MR, Muscat JE, Rennert G, Aben KK, Andrew AS, Bencko V, Bickebøller H, Boffetta P, Brennan P, Brenner H, Duell EJ, Fabianova E, Field JK, Foretova L, Friis S, Harris CC, Holcatova I, Hong YC, Isla D, Janout V, Kiemeny LA, Kiyohara C, Lan Q, Lazarus P, Lissowska J, Le Marchand L, Mates D, Matsuo K, Mayordomo JI, McLaughlin JR, Morgenstern H, Müller H, Orlov I, Park BJ, Pinchev M, Raji OY, Rennert HS, Rudnai P, Seow A, Stucker I, Szeszenia-Dabrowska N, Dawid Teare M, Tjønneland A, Ugolini D, van der Heijden HF, Wichmann E, Wiencke JK, Woll PJ, Yang P, Zaridze D, Zhang ZF, Etzel CJ, Hung RJ. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer*. 2012; 48(13): 1957–1968.

107. Ying Gao , Alisa M. Goldstein, Dario Consonni, Angela C. Pesatori, Sholom Wacholder, Margaret A. Tucker, Neil E. Caporaso, Lynn Goldin, Maria Teresa Landi. Family history of cancer and non-malignant lung diseases as risk factors for lung cancer. *Int J Cancer*. 2009;125(1): 146–152.
108. **Bouchet A, cuilleret J.** Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle. Le cou et le thorax. 2^e edition. Paris: Masson,1991.
109. Riquet M, Manac'h D. Anatomic basis of lymphatic spread of lung carcinoma to the mediastinum: anatomic clinical correlations. *Surg radiol anat* 1994 ;16:229-38.
110. **Barthes F, Riquet M.** Cervical venous anastomoses of pulmonary lymphatic origin. *Bull assoc anat* 1996;80:11-6.
111. Girard N, Gounant V, Mennecier B, Greillier L, Cortot AB, Couraud S, et al.; Groupe de travail multidisciplinaire de l'Inter- groupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française. Le dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire en pratique. Perspectives sur les propositions du groupe de travail pluridisciplinaire de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française. *Rev Mal Respir* 2014;31:
112. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. 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:e121S-41S.
113. **julien mazières, christophe hermart** : Les tumeurs du poumon primitives et secondaires . faculté de medecine de toulouse item 157 : www.medecine.ups-tlse.fr.

- 114. A Bizieux- Thaminy, J Hureaux, T Urba :** Cancers bronchiques primitifs : bilandiagnostique ettraitement.EMC Médecine, Volume 1, Issue 1, February2004, Pages 8-17.
- 115. S. Bellefqih, J. Khalil, I. Mezouri et al :** Mise au point syndrome cave supérieur d'origine malignes. Service de radiothérapie, institut national d'oncologie, université Mohammed- V Souissi, revue de pneumologie clinique 2014.
- 116.** Barlesi F, Tomasini P, et al. Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. Rev Mal Respir 2014; 6:341-345.
- 117.** La société marocaine de cancérologie “Manuel de cancérologie” connaissances fondamentales et pratiques. Deuxième édition.2017
- 118.** Rami-Porta.R et al, in ESTS Tof Thoracic Surgery Ch,44,1,745-773(European Society of Thoracic Surgeons,2014).
- 119.** Cancer du poumon, Bilan initial. Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne- Billancourt, juin 2011
- 120.**Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e142S-65S.
- 121.** Thunnissen, F. B. J. M. Sputum examination for early detection of lung cancer. *J. Clin. Pathol.* **56**, 805–810 (2003).
- 122.** Hubers, A. J., Prinsen, C. F. M., Sozzi, G., Witte, B. I. & Thunnissen, E. Molecular sputum analysis for the diagnosis of lung cancer. *Br. J. Cancer* **109**, 530–537 (2013).

123. Rivera, M. P. & Mehta, A. C. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* **132**, 131S–148S (2007).
124. Schreiber, G. & McCrory, D. C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* **123**, 115S–128S (2003).
125. Varela-Lema, L., Fernández-Villar, A. & Ruano- Ravina, A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur. Respir. J.* **33**, 1156–1164 (2009).
126. Nakajima, T. & Yasufuku, K. How I do it — optimal methodology for multidirectional analysis of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples. *J. Thorac. Oncol.* **6**, 203–206 (2011)
127. Kurimoto, N. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* **126**, 959–965 (2004).
128. Detterbeck, F. C., Lewis, S. Z., Diekemper, R., Addrizzo-Harris, D. & Alberts, W. M. Executive summary: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **143**, 7S–37S (2013).
129. Kinsey, C. M. & Arenberg, D. A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **189**, 640–649 (2014).
130. LungenClinic Grosshansdorf and Airway Research Center North, Grosshansdorf (M.R., K.F.R.), the German Center for Lung Research, Giessen (M.R., K.F.R.), University of Lübeck, Lübeck (M.R.), and Christian Albrechts University Kiel, Kiel (K.F.R.) — all in Germany. Address reprint requests to Dr. Reck at LungenClinic Grosshansdorf, Dept. of Thoracic Oncology, Woehrendamm 80, 22927 Grosshansdorf, Germany, or at m.reck@lungenclinic.de.

131. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 2015
132. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137: 668-84.
133. van Eijk R, Licht J, Schrumpf M, et al. Rapid KRAS, EGFR, BRAF and PIK3CA mutation analysis of fine needle aspirates from non-small-cell lung cancer using allele-specific qPCR. *PLoS One* 2011;6(3): e17791.
134. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2109-21
135. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243–1260.
136. Cooper L, Hagenschneider JK, Banky S, Rosado-de-Christenson ML, Suster S. Papillary endobronchial squamous cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2005; 9(5):284–288.
137. Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahim C, et al. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall : results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71: 1094-9.
138. C.beigelman-Aubry,A.L.Brun.”Comment je fais un scanner thoracique”.*Journal d’imagerie diagnostique et interventionnelle* 2018-1:225-228.

139. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC press; 2004.
140. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 world health organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*. 2005;40(2):90–97.
141. Flieder DB, Vazquez M, Carter D, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, et al. Pathologic findings of lung tumors diagnosed on baseline CT screening. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(5):606–613
142. Raz DJ, He B, Rosell R, Jablons DM. Bronchio- loalveolar carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer*. 2006;7(5):313–322.
143. Aida S, Shimazaki H, Sato K, Sato M, Deguchi H, Ozeki Y, et al. Prognostic analysis of pulmonary adenocarcinoma subclassification with special consideration of papillary and bronchioloalveolar types. *Histopathology*. 2004;45(5):468–476.
144. Riquet M, Foucault C, Berna P, Assouad J, Dujon A, Danel C. Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adeno- carcinoma subtyping. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6): 1988–1995.
145. Bavikatty NR, Michael CW. Cytologic features of small-cell carcinoma on thinprep. *Diagn Cytopathol*. 2003;29(1):8–12.
146. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non–small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(24):7232–7241.
147. Cancer du poumon, Bilan initial. Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l’INCa, Boulogne- Billancourt, juin 2011.

- 148.** Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e211S-50S.
- 149.** Collège des Enseignants de Pneumologie - 2021. Item 309 (ex-item 306). Tumeurs du poumon, primitives et secondaires. Rang Rubrique. Intitulé. Descriptif. A
- 150.** Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*. 2003;123(1 suppl):147S–156S.
- 151.** Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(7):990–1003.
- 152.** Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39–51.
- 153.** Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568–577.
- 154.** Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 suppl):178S–201S.

155. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. janv 2016;11(1):39-51
156. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2015;10(11):1515-22.
157. Thomas P, Dahan M, Riquet M, et al. Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 1031-6.
158. Antoni, D., and F. Mornex. "Cancer du poumon : « Les » radiothérapies." *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 8, no. 5 (September 2016): 332–40. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(16\)30122-7](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(16)30122-7).
159. Couraud, Pr Sébastien. "Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique," 2020, 73.
160. **Institut national du cancer**. *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : états des lieux*. Avril 2010.
161. **H.Marijon,bouyon A,VignotS,Besse B**.Pronostic and predictive factors in lung cancer,*Bulttin Du Cancer* ,2009,96(4):391-04.
162. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1(1):15009. doi:10.1038/nrdp.2015.9

- 163.** I.Monnet."Métastases cérébrales des cancers bronchiques non à petites cellules(CBNPC)".Ravue des maladies respiratoire, actualités (2017)9,271-287.
- 164.** Ruano-Ravina, A., Heleno, B. & Fernández-Villar, A. Lung cancer screening with low-dose CT (LDCT), or when a public health intervention is beyond the patient's benefit. *J. Epidemiol. Commun. Health* **69**, 99–100 (2015).
- 165.** Aberle, D. R. *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl.J. Med.* **365**, 395–409 (2011).
- 166.** Patz, E. F. *et al.* Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern. Med.* **174**, 269–274 (2014).
- 167.** Moyer, V. A. Screening for lung cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* **160**, 330–338 (2014).
- 168.** Sozzi, G. *et al.* Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J. Clin. Oncol.* **32**, 768–773 (2014).
- 169.** Videtic, G. M. M. *et al.* Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J. Clin. Oncol.* **21**, 1544–1549 (2003).
- 170.** Sardari Nia, P.*et al.* Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **47**, 351–359 (2005).
- 171.** Liu, Y.*et al.* Curcumin and resveratrol in combination modulate drug-metabolizing enzymes as well as antioxidant indices during lung carcinogenesis in mice. *Hum. Exp. Toxicol.* <http://dx.doi.org/10.1177/0960327114551396> (2015).

172. Di Maio, M. *et al.* in *ESTS Textbook of Thoracic Surgery* Ch. 41.1, 679–687 (European Society of Thoracic Surgeons, 2014).
173. Gray, A., Read, S., McGale, P. & Darby, S. Lung cancer deaths from indoor radon and the cost effectiveness and potential of policies to reduce them. *BMJ* **338**, a3110 (2009).
174. Ali Tahri".Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules: connaissances et pratique"2016
175. Non small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in small cell lung cancer : a met-analysis using updated data in individual patients from 52 randomized clinical trals.*BMJ* 1995; 311:899-909.
176. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compoundsnin patients with locally advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients.*Ann Oncol.*2006 Mar;17(3):473-83.
177. Furusek,FukuokakM,Kawaharam, et al. A phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindésine and cisplatin in unresectable stage III non -small cell lung cancer 'NSCLC) : *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9
178. W.J.Curran,C .B. Scott, C.J.Langer, et al.Longterm benefit is observed in a phase III comparison of séquential chemotherapy compared with concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC :RTOG 9410.*Proc Am Soc Clin Oncol* 22:2003(abstr 2499).

179. Fournel P, Robinet G, ThOMAS P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in local advanced non-small-cell lung cancer : Groupe Lyon-Saint-Etienne d'oncologie Thoracique-Groupe Français de pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1; 23(25):5910-7.
180. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-Analysis of Concomitant versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-90.
181. Karen Kelly, Kari Chansky, Laurie E. Gaspar, et al. Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG So023. *J clin Oncol*; 26: 2450-6.
182. G. Blumenschein, J. Moughan, w. Curran, et al. A phase II study of cetuximab (C225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients (pts) with Stage III A/B non-small cell lung cancer (NSCLC): An interim report of the RTOG 0324 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25 [Abstract No: 7531].
183. 45- Michel M van den Heuvel, Andrew D. Vincent, et al. A randomized, multicenter phase II study investigating additional weekly cetuximab to concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma: Reporting on the efficacy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012; [Abstract No: 7019].
184. M. A. Socinski, T. E. Stinchcombe, J. S. Halle et al. Incorporation of bevacizumab (B) and erlotinib (Er) with induction (Ind) and concurrent (Conc) carboplatin (Cb)/paclitaxel (P) and 74 Gy of thoracic radiotherapy in stage III non-small cel lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; [Abstract No: 7528].

185. Antoinette J. Wozniak, James Moon, Charles R. Thomas, et al. SWOG So533: A pilot trial of cisplatin (C)/etoposide (E)/radiotherapy (RT) followed by consolidation docetaxel (D) and bevacizumab (B) (NSC 704865) in three cohorts of patients (pts) with inoperable locally advanced stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7018]].
186. Mauceri HJ, Sutton HG, Darga TE, et al. Everolimus exhibits efficacy as a radiosensitizer in a model of nonsmall cell lung cancer. Oncol Rep 2012;27:1625-9.
187. Sarkaria JN, Schwingler P, Schild SE, et al. Phase I trial of sirolimus combined with radiation and cisplatin in nonsmall cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:751-7.
188. Richardson PG, Mitsiades C, Hideshima T, et al. Bortezomib: proteasome inhibition as an effective anticancer therapy. Annu Rev Med 2006;57:33-47.
189. Zhao Y et al. A phase I/II study of bortezomib in combination with paclitaxel, carboplatin, and concurrent thoracic radiation therapy for non- small-cell lung cancer: North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)-No321. J Thorac Oncol. 2015 Jan;10(1):172-80.
190. Lee JH, Choi KJ, Seo WD, et al. Enhancement of radiation sensitivity in lung cancer cells by celastrol is mediated by inhibition of Hsp90. Int J Mol Med 2011;27:441-6.
191. Provencio M, Sánchez A. Therapeutic integration of new molecule-targeted therapies with radiotherapy in lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2014;3(2):89-94.
192. Kozower, Benjamin D., et al. «Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.» CHEST Journal 143.5_suppl (2013): e369S-e399S.

- 193.** K. S. Albain, R. S. Swann, V. R. Rusch, et al. Phase II study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). Proc Am Soc Clin Oncol 20; [Abstract No: 7014].
- 194.** Chen, Aileen B, et al."Palliative radiation therapy practice in patients with metastatic non-small-cell lung cancer : A Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium (CanCORS) study."Journal of Clinical Oncology 31.5(2013): 558-564)
- 195.** Behera et al. J Thorac Oncol 2015; 10 (suppl 2): ORAL05.05
- 196.** Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet. 1998 Jul 25;352(9124):257-63.
- 197.** Quiao X, Tullgren O , Lax I et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer .Lung Cancer 2003;41:1-11.
- 198.** Onishi H, Araki T, Shirato H et al. Stereotactic hypofractionated high dose irradiation for stage I NSCLC : clinical outcomes in 245 pts in a Japanese multiinstitutional study.Cancer 2004,101:1623-1631.
- 199.** Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al: Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol. 2003; 21: 2004-10.
- 200.** Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al: Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U. S. Oncology. J Clin Oncol. 2008; 26: 5755-60.

- 201.** Yamamoto S, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7000].
- 202.** 61-Everett E. Vokes, James E. Herndon II, Michael J. Kelley, et al. Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukem Group B. I Clin Oncol 2007; 25: 1698-705.
- 203.** Chandra P. Belani, Hak Choy, Phil Bonomi, et al. Combined Chemoradiotherapy Regimens of Paclitaxel and Carboplatin for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase II Locally Advanced Multi-Modality Protocol. J Clin Oncol 2005; 23: 5883-91.
- 204.** S.J.Antonia et al. Overall Survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. The New England Journal of Medicine 2018.
- 205.** Okamoto H, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2012; [Abstract No: 7017].
- 206.** R Rosell, MNEJ (1994), Lung Cancer (1998).
- 207.** J Roth JNCI (1994), Lung Cancer (1998).
- 208.** Depierre et al. J Clin Oncol 2002; 20: 247-53.
- 209.** Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 172-178.
- 210.** Group, NSCLC Meta-analysis Collaborative. «Preoperative chemotherapy for non-small- cell lung cancer: a systematic review and meta- analysis of individual participant data.» The Lancet 383.9928 (2014): 1561-1571.

211. Chemotherapy in non-small cell lung cancer :meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ-. 1995;311:899-909. Giorgio V. Scagliotti and on behalf of the Adjuvant
212. Lung Cancer Project Italy/European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung: Cancer Cooperative Group. The ALPI Trial: The Italian/European Experience with Adjuvant Chemotherapy in Resectable Non-Small Lung Cancer.
213. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004;350:351-360.
214. Le Chevalier T, Arriagada R, Bergman B, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non- small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2008;26:398s. Abstract 7507.
215. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;352:2589-2597.
216. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. J Clin Oncol. 2007;25:1553-1561
217. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin 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;7:719-727.

218. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. May 27 2008.
219. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): update on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol*. 2006;24:365s.
220. Van Meerbeeck, Jan P., Paul EY Van Schil and Suresh Senan . "Reply : Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non small cell lung cancer." *Journal of thoracic Oncology* 2.12(2007):1138-1139.
221. Sandler A et al. Paclitaxel carboplatine alone or with Bevacimab for non small cell lung cancer. *NEJM* 2006,355: 2542-2550.
222. Leighl, N., et al. "9172 Analysis of biomarkers (BMs) in the AVAiL phase III randomised study of first-line Bevacizumab(Bv) with cisplatin-gemcitabine (CG) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC)." *European Journal of Cancer Supplements* 7.2 (2009):558.
223. Herbst Roy S. et al. «TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy advanced non-small-cell lung cancer.» *Journal of Clinical Oncology* 23.25 (2005): 5892-5899.
224. Zhou, C., et al. «Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR activating mutations.» *Annals of Oncology*. Vol. 21. GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS, 2010.

225. Rosell, Rafael, et al. «Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.» *The lancet oncology* 13.3 (2012): 239-246.
226. with advanced non-small cell lung cancer and a performznce status of 2 : pronostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials." *Journal oh Thoracic Oncology* 4.7 (2009):869-874
227. Mok TS, wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10):947-57.)
228. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. ; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non- small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
229. Kato, Terufumi, et al. «Afinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3.»*Cancer science* 106.9 (2015): 1202-1211.
230. Wu, Yi-Long, et al. «Afinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open label, randomised phase 3 trial.» *The lancet oncology* 15.2 (2014): 213-222
231. Garassino, Marina Chiara, et al "Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial." *The lancet oncology* 14,10(2013):981-988

232. Shaw, Alice T., et al. "Alectinib in ALK -positive, crizotinib-resistant, non small-cell lung cancer: a single-group, Multicentre, phase 2 trial." *The Lancet Oncology* (2015).
233. paz-Ares, Luis al "Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer 5INSPIRE): an open - label, randomised, controlled phase 3 study " *The Lancet Oncology* 16.3(2015):328-337
234. Soria, Jean-Charles, et al. «Afinatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial.»*The Lancet Oncology* 16.8 (2015): 897-907.
235. Jänne, PasiA., et al. «AZD9291 in EGFRinhibitor- resistant non-small-cell lung cancer.» *New England Journal of Medicine* 372.18 (2015): 1689-1699.
236. Yang JC, Ahn M, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA study Phase II extension cohort.
237. Ramalingam SS, Yang JC, Lee C, et al AZD9291 in treatment-naïve EGFRm advanced NSCLC : AURA first-line cohort. Presented at : 16th World Conference on Lung Cancer ; September 6-9; Denver, CO . Abstract 1232
238. Crino, L., Kim, D., Riely, G.J., Janne, P.A., Blackhall, F.H., Camidge, D.R., et al. (2011) Initial Phase II results with crizotinib in advanced ALK- positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *Journal of Clinical Oncology*, 29, Abst. 7514
239. Shaw, Alice T., et al. «Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive New England Journal of lung cancer.» *Medicine* 368.25 (2013): 2385-2394.
240. Solomon, Benjamin J., et al. «First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.»*New England Journal of Medicine* 371.23 (2014): 2167-2177.

241. Katayama, R., Shaw, A.T., Khan, T.M., Mino- Kenudson, M., Solomon, B.J., Halmos, B., Jessop, N.A., Wain, J.C., Yeo, A.T., Benes, C., Drew, L., Saeh, J.C., Crosby, K., Sequist, L.V., lafrate, A.J. and Engelman, J.A. (2012) Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Science Translational Medicine*, 4, 120ra17.

242. Sasaki, T., Koivunen, J., Ogino, A., Yanagita, M., Nikiforow, S., Zheng, W., Lathan, C., Marcoux, J.P., Du, J., Okuda, K., Capelletti, M., Shimamura, T., Ercan, D., Stumpfova, M., Xiao, Y., Weremowicz, S., Butaney, M., Heon, S., Wilner, K., Christensen, J.G., Eck, M.J., Wong, K.K., Lindeman, N., Gray, N.S., Rodig, S.J. and Jänne, P.A. (2011) A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors . *Cancer Research* , 71 , 6051-6060.

243. Kim , Dong-Wan, et al."Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): The Results of the ASEND-1 trial." *ASCO Annual Meeting Proceedings*.Vol .32.No.15_suppl.2014.Shaw , Alice T., et al "Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine* 370-13(2014):1189-1197.

244. Spigel D. R. et al. «Final efficacy results from OAM45589, a randomized phase II study evaluating MetMab or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC.» *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 29. No. 15_suppl. 2011.

245. Herbst Roy S. et al. «Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial.» *the lancet oncology* 11.7 (2010):619-626.

246. Garon Edward B. et al. «Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small- cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial.» *The Lancet* 384.9944 (2014): 665-673.

247. Spigel David R. et al. «A phase II study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC).» ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 33. No. 15_suppl. 2015.
248. Paz-Ares Luis et al. «Phase II, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC).» ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 33. No. 15 suppl. 2015.
249. Garon Edward B., et al. «Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer.» New England Journal of Medicine (2015).
250. Rizvi N Chafth J Balmanoukian, A, et al. Tumor response from durvalumab (MEDI4736) + tremelimumab treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) is observed regardless of PD-L1 status. [published online November 4, 2015]. J Immunother Cancer.
251. Azzoli CG, Baker Jr , Temin S , et al . American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non small cell lung cancer.J clin Oncol 2009;27:6251-66.
252. De Marinis F, Rossi A , Di Maio M, et al .Treatment of advanced non small-cell lung cancer : Italian Association of the Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Lung Cancer 2011;73:1-10.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 149

سنة : 2021

الجوانب الوبائية والتشخيصية والعلاجية والتطورية لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيدة لمياء الدفعة

المزودة في 05 يونيو 1994 بواويزغت
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية- الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة - علم الأوبئة - التشخيص - العلاج الإشعاعي -
العلاج الجهازي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو

السيد الحسن كبيري
أستاذ في جراحة الصدر
السيد محمد المرجاني
أستاذ في الجراحة العامة
السيد طيب الكبداني
أستاذ في علاج الأورام والأشعة
السيدة حنان الوزاني
أستاذة في أمراض الرئة والسل
السيد رشيد الطنز
أستاذ في الأورام الطبية