



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ADK	: Adénocarcinome.
ALK	: Anaplastic lymphoma kinase.
bFGF	: Facteur de croissance basique des fibroblastes.
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive.
CBP	: Cancer broncho-pulmonaire.
CE	: Carcinome épidermoïde.
CNPC	: Cancer non à petites cellules.
CPC	: Cancer à petites Cellules.
ECG	: Electrocardiogramme.
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire.
EGFR	: Epidermal growth factor receptor.
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer.
ITK	: Inhibiteurs des tyrosines kinases.
MET	: Mesenchymal epithelial transition factor.
OMS	: Organisation mondiale de la Santé.
PD-EGF	: Facteur de croissance endothélial dérivé des plaquettes.
PS	: Performance status.
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
TEP-SCAN	: Tomographie par émission de positrons couplée au scanner.
TNEP	: Tumeur neuroendocrine pulmonaire.
TTF1	: Thyroid transcription factor 1.
VALCSG	: Vétérans Administration Lung Cancer Study Group.
VEGF	: Vascular endothelial growth factor.
VEMS	: Volume expiratoire maximum seconde.



PLAN

INTRODUCTION	1
MATÉRIELS & MÉTHODES	4
I. Matériel d'étude	5
1. Type d'étude	5
2. Population d'étude	5
II. Méthodes d'études	5
1. Recueil des données	5
2. Fiche d'exploitation	5
3. Analyse statistique	6
4. Considérations éthiques	6
RÉSULTATS	7
I. Données épidémiologiques	8
1. Fréquence	8
2. Origines géographiques	8
3. Répartition selon l'âge	9
4. Facteurs de risque	10
II. Etude clinique	12
1. Symptomatologie révélatrice	12
2. Données de l'examen clinique	13
III. Etude paraclinique	15
1. Radiographie thoracique standard	15
2. Tomodensitométrie thoracique	15
3. Les moyens de confirmation diagnostique	18
IV. Etude anatomopathologique	20
1. Adénocarcinome	21
2. Carcinome épidermoïde	22
3. Carcinome à petites cellules	23
4. Recherche de mutation activatrice	24
V. Bilan d'extension	24
VI. Classification TNM	26
1. Cancer non à petites cellules	26
2. Cancer à petites cellules	26
VII. Stratégie thérapeutique	27
1. Cancer non à petites cellules	27
2. Cancer à petites cellules	31
3. Traitement non spécifique	32
4. Les complications des traitements	32
VIII. Suivi et résultats thérapeutiques	34
1. Rythme et but du suivi	34
2. Moyens de suivi	34
3. Résultats thérapeutiques	35

DISCUSSION	36
I. Anatomie du poumon	37
1. Le poumon droit	37
2. Le poumon gauche	39
3. Le drainage lymphatique	41
II. Physiopathologie du cancer bronchique	42
1. Carcinogénèse	42
2. Angiogenèse tumorale	44
3. Implications thérapeutiques	44
III. Données épidémiologiques	45
1. Epidémiologie descriptive	45
2. Etude analytique	49
IV. Etude anatomopathologique	56
1. Lésions pré-invasives	56
2. Sous types histologiques	56
3. Classification moléculaire	67
4. Particularités histologiques chez la femme	70
V. Diagnostic positif	71
1. Circonstances de découverte	71
2. Examen clinique	73
3. Examens radiologiques	74
4. Confirmations diagnostique	75
VI. Bilan prethérapeutique	78
1. Bilan de l'hôte	78
2. Bilan d'extension	79
VII. Classification du cancer bronchique	83
1. Classification CNPC	83
2. Classification des CPC	85
VIII. Stratégie thérapeutique	86
1. Buts	86
2. Moyens thérapeutiques	87
3. Indications thérapeutiques	118
4. Complications des traitements	121
IX. Surveillance	126
1. Objectifs	126
2. Modalités de surveillance	126
3. Rythme de surveillance	127
X. Evolutions et survie	127
XI. Facteurs pronostiques	129
XII. Prévention et dépistage	130
1. Les bénéfices du sevrage tabagique	130
2. Dépistage	131

XIII. Perspectives	132
CONCLUSION.....	134
ANNEXES.....	136
RÉSUMÉS.....	147
BIBLIOGRAPHIE.....	154



INTRODUCTION

Dans le monde, le cancer broncho-pulmonaire (CBP) primitif reste au premier rang des cancers diagnostiqués chez l'homme et au troisième rang chez la femme. Il présente la principale cause de décès par cancer chez l'homme et la seconde chez la femme. L'incidence et la mortalité du CBP ne cessent d'augmenter chez les femmes alors que ces paramètres se stabilisent ou diminuent chez les hommes [1].

Le cancer bronchique primitif chez la femme a de nombreuses spécificités résultant de facteurs environnementaux, génétiques et hormonaux, à côté du rôle déterminant du tabagisme qui est en nette augmentation dans la population féminine. L'étude des risques liés au tabac a soulevé la question d'une éventuelle grande sensibilité aux carcinogènes de la fumée de tabac [2].

Le diagnostic du CBP chez la femme est souvent fait à un stade tardif devant des signes respiratoires peu spécifiques. Il repose essentiellement sur l'imagerie, la fibroscopie bronchique avec biopsie suivie d'une étude histologique pour poser le diagnostic et déterminer le type histologique.

Schématiquement, on distingue : les cancers bronchiques non à petites cellules (CNPC) qui représentent plus de (80%) des cas et les cancers bronchiques à petites cellules (CPC) qui représentent environ (15%) des cas. La répartition des différents types histologiques a également changé depuis une dizaine d'année, avec une augmentation de l'adénocarcinome et une diminution du carcinome épidermoïde [3].

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, basée sur des traitements locorégionaux (chirurgie et radiothérapie) et systémiques (chimiothérapie et thérapie ciblée). Pour les CNPC, la chirurgie est le traitement de choix pour les stades localisés, la radiochimiothérapie reste le gold-standard du traitement des stades localement avancés, le traitement systémique garde sa place dans les formes métastatiques. Pour les CPC, le traitement

multimodal associant radiochimiothérapie concomitante avec une radiothérapie cérébrale prophylactique est le traitement de référence des formes localisées, la chimiothérapie palliative est indiquée dans les formes étendues.

Durant ces dernières années, grâce au développement de la biologie moléculaire et la meilleure compréhension des mécanismes de cancérogénèse, le traitement systémique des CNPC a connu de nombreuses avancées, ce qui a permis la personnalisation des traitements et l'amélioration de la survie des patients en situation métastatique.

Ce travail vise à faire une mise au point sur les différents aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des cancers bronchiques chez la femme en se référant aux données de la littérature.



MATÉRIELS & MÉTHODES



I. Matériel d'étude:

1. Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 14 ans allant du janvier 2003 au décembre 2016.

2. Population d'étude:

2.1. Critères d'inclusion :

Les cas inclus dans notre étude sont des patientes de sexe féminin, traitées pour un cancer broncho-pulmonaire après une confirmation histologique.

2.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de notre étude tous les dossiers incomplets.

II. Méthodes d'études:

1. Recueil des données:

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

2. Fiche d'exploitation :

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

3. Analyse statistique :

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

4. Considérations éthiques :

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



RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques:

1. Fréquence:

Notre étude a porté sur 66 patientes colligées au service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période allant du janvier 2003 au décembre 2016.

La fréquence annuelle était de 4,7 nouveaux cas par an.

La figure 1 montre la répartition des cas de cancer du poumon sur les années incluses dans l'étude.

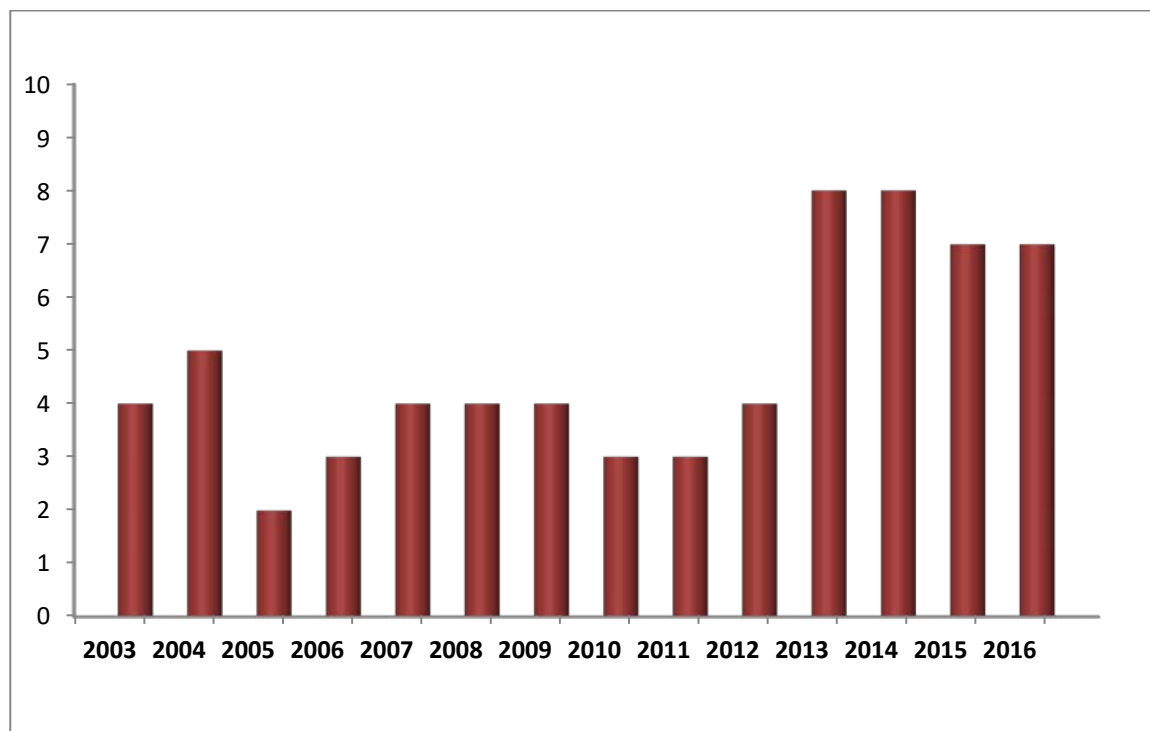


Figure1: Répartition des cas de cancer du poumon dans notre série.

2. Origines géographiques :

La majorité des patientes vivaient en milieu urbain (59%), alors que (41%) vivaient en milieu rural. (Figure 2).

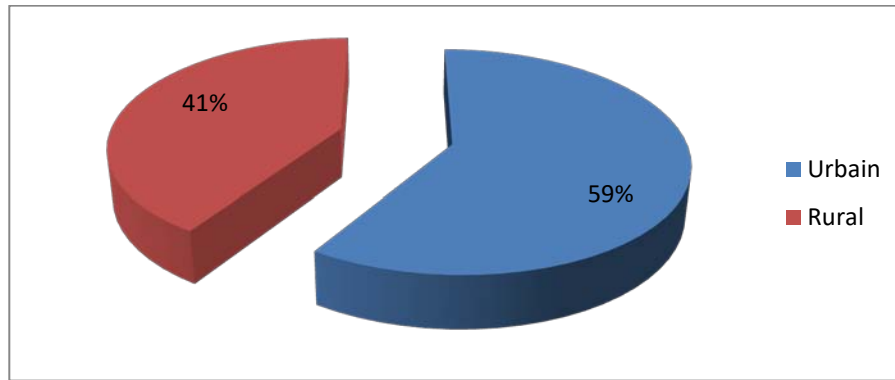


Figure 2 : Répartition des patientes selon l'origine géographique.

3. Répartition selon l'âge:

Dans notre série, l'âge moyen était de 59 ans, avec des extrêmes allant de 40 ans à 78 ans. (Tableau I, figure 3).

Tableau I : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage (%)
40-45	10	15
46-50	7	11
51-55	6	9
56-60	8	12
61-65	9	14
66-70	12	18
71-75	8	12
76-80	6	9
Total	66	100

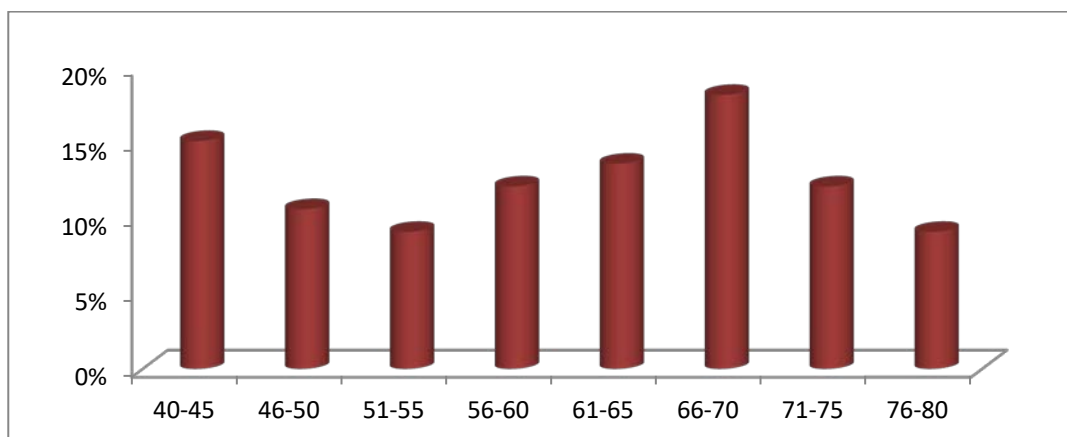


Figure 3 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

4. Facteurs de risque:

4.1 Tabagisme

L'intoxication tabagique était retrouvée chez 37 patientes (soit 56% des cas) dont 12 patientes étaient en tabagisme actif (soit 18% des cas) et 25 patientes étaient en tabagisme passif (soit 38% des cas) alors que 29 patientes n'avaient jamais été exposées au tabagisme (soit 44% des cas). (Figure 4).

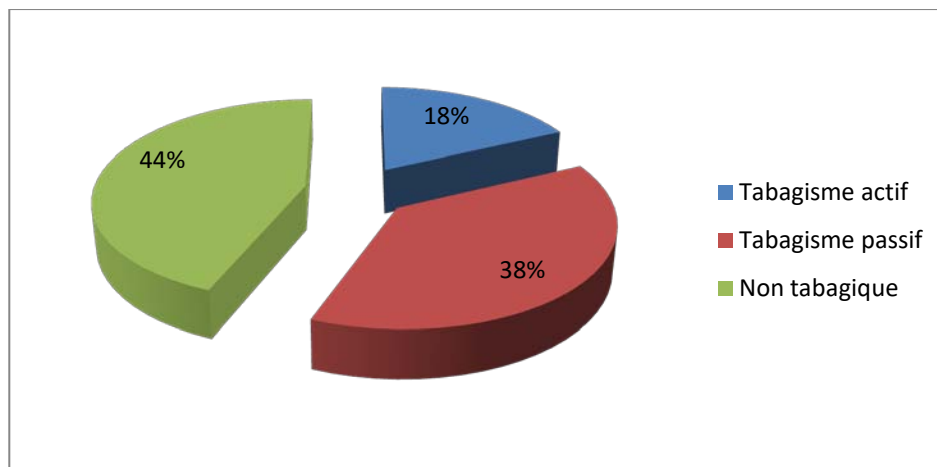


Figure4 : Répartition des patientes selon l'intoxication tabagique

4.2 Exposition environnementale :

Une exposition environnementale à la fumée de bois était notée chez 6 femmes dans notre étude (soit 9 % des cas).

4.3 Antécédent personnel de tuberculose pulmonaire :

Une tuberculose pulmonaire traitée était notée chez 5 patientes de notre série (soit 7% des cas).

4.4 Antécédent familial de cancer pulmonaire :

Dans notre série, une histoire familiale de cancer bronchique chez un apparenté au premier degré était retrouvée chez 5 patientes (soit 7% des cas).

4.5 Antécédent personnel d'un autre cancer :

Un antécédent personnel d'un cancer extra pulmonaire était noté chez 2 patientes (soit 3% des cas) : un cancer épidermoïde du col utérin traité il y a un 1 an chez une patiente et une tumeur phyllode du sein droit traitée il y a 8 ans chez une autre patiente. (Figure5).

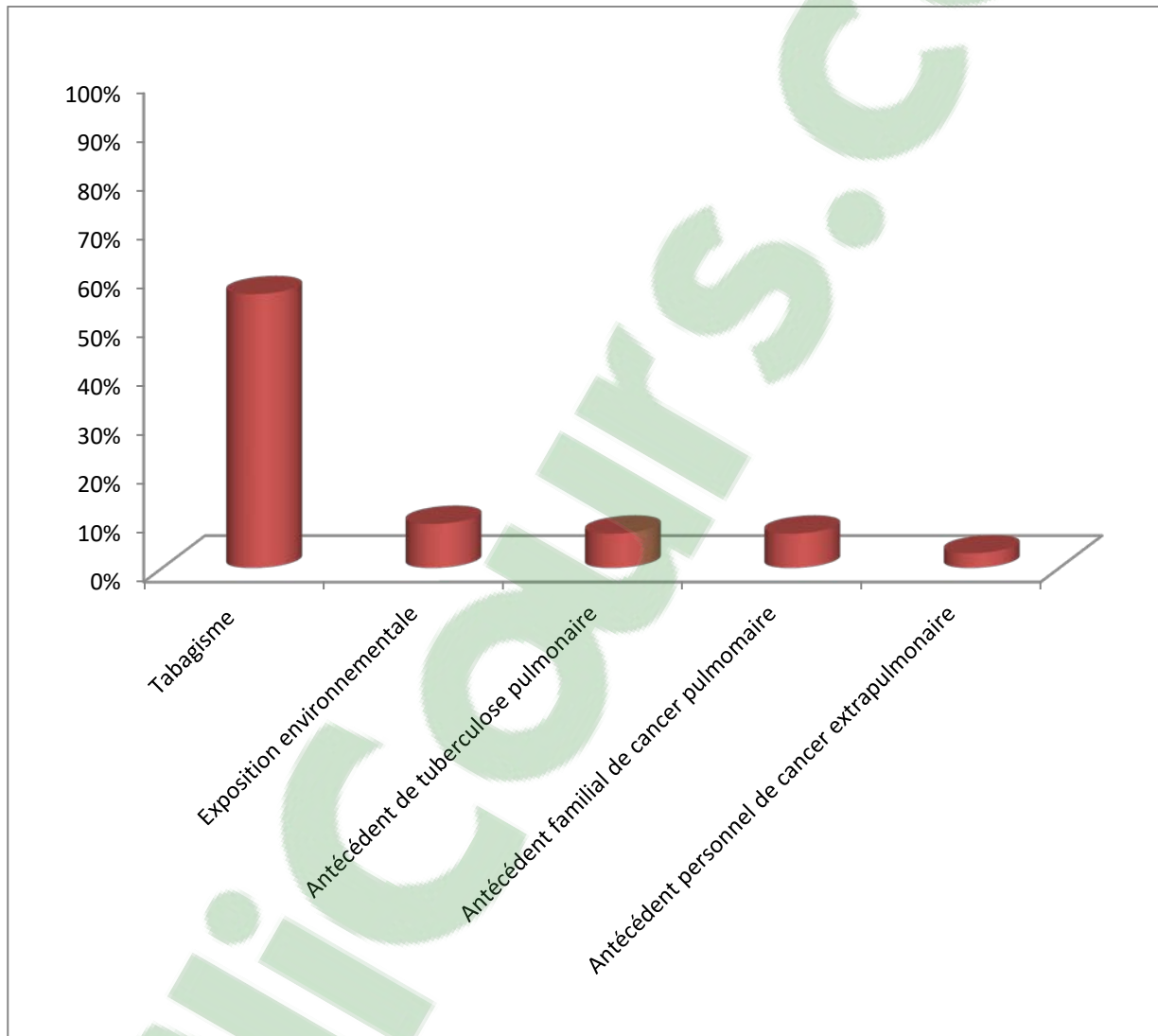


Figure5 : Répartition des patientes selon les facteurs de risque

II. Etude clinique:

1. Symptomatologie révélatrice :

1.1 Les signes respiratoires:

Le premier symptôme respiratoire qui a motivé la consultation était la toux retrouvée chez 80% des cas, suivie de la douleur thoracique chez 64% des cas, la dyspnée était notée chez 60% des cas et l'hémoptysie était rapportée chez 56% des cas. (Figure 6).

1.2 Les signes extra respiratoires :

La douleur osseuse était le premier signe extra respiratoire révélateur de la maladie, elle était notée chez 6 patientes (soit 9% des cas), la dysphonie était révélatrice de la maladie chez 5 patientes (soit 7% des cas), la céphalée était rapportée chez 3 patientes (soit

4% des cas), la tuméfaction cervicale était notée chez 2 patientes (soit 3% des cas) et 2 patientes avaient présenté des fractures pathologiques (soit 3% des cas). (Figure 6).

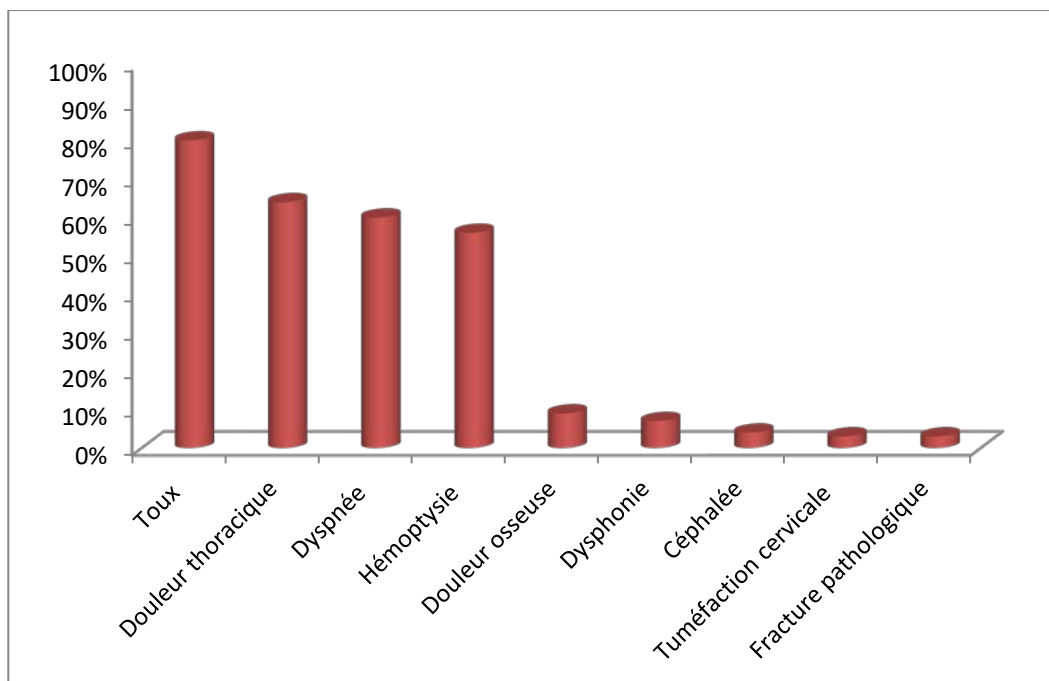


Figure 6: Répartition des patientes selon la symptomatologie révélatrice.

2. Données de l'examen clinique :

2.1 Examen général :

L'état général des patientes était qualifié par l'indice de performance status de l'OMS (annexe II) comme suit : 7 patientes avaient une échelle 0 (soit 11 % des cas), 28 patientes avaient une échelle 1 (soit 42 % des cas), une échelle 2 était objectivée chez 19 patientes (soit 29% des cas) et 12 patientes avaient une échelle 3 (soit 18 % des cas). (Figure7).

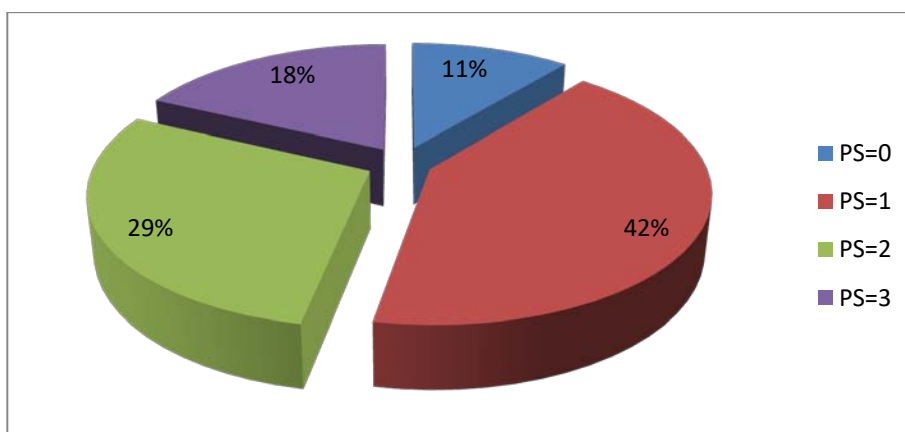


Figure 7 : Répartition des patientes selon le score de performance status.

2.2 Examen pleuro-pulmonaire :

L'examen pleuro-pulmonaire à l'admission avait objectivé un syndrome d'épanchement liquidien chez 24 patientes (soit 36% des cas), suivi d'un syndrome de condensation pulmonaire chez 13 patientes (soit 19% des cas), des râles ronflants étaient notés chez 8 patientes (soit 12% des cas) et un syndrome cave supérieur était objectivé chez 4 patientes (soit 6% des cas). (Figure 8).

2.3 Examen extra respiratoire :

a. Examen des aires ganglionnaires :

Les adénopathies périphériques étaient retrouvées chez 13 patientes (soit 19% des cas). L'examen des aires ganglionnaires périphériques avait objectivé des adénopathies cervicales chez 6 patientes, 5 patientes avaient des adénopathies sus claviculaires et 2 patientes avaient des adénopathies jugulocarotidiennes.

b. Examen abdominal :

L'examen abdominal avait montré une douleur de l'hypochondre droit associée à une hépatomégalie chez 2 patientes (soit 3% des cas).

c. Examen ostéoarticulaire :

L'examen ostéoarticulaire avait noté des douleurs osseuses provoquées à la palpation chez 6 patientes (soit 9% des cas).

d. Examen neurologique :

L'examen neurologique à la recherche des signes en rapport avec une métastase cérébrale, était réalisé chez toutes les patientes. Il avait objectivé une paralysie faciale chez une patiente, un syndrome de queue de cheval chez 2 patientes et un syndrome pyramidal chez 2 autres. (Figure 8).

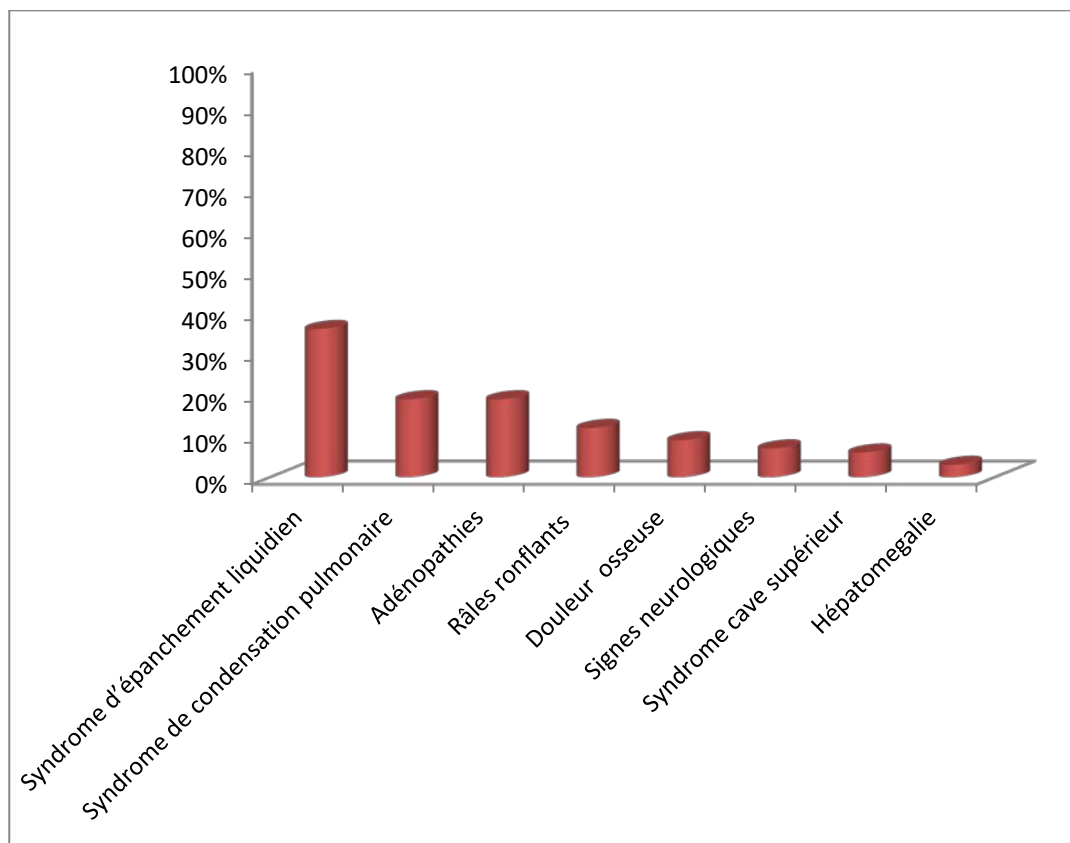


Figure 8: Répartition des patientes selon les données de l'examen clinique.

III. Etude paraclinique :

1. Radiographie thoracique standard :

La radiographie thoracique était réalisée chez tous nos patientes. Les opacités intra parenchymateuses constituaient l'aspect radiologique le plus fréquemment rencontré, elles étaient présentes chez 31 patientes (soit 46% des cas), un élargissement hilairé était noté chez 20 patientes (soit 30% des cas), un épanchement pleural était objectivé chez 15 patientes (soit 22% des cas) et une atélectasie était révélée chez 12 patientes (soit 18% des cas). (Figure 9).

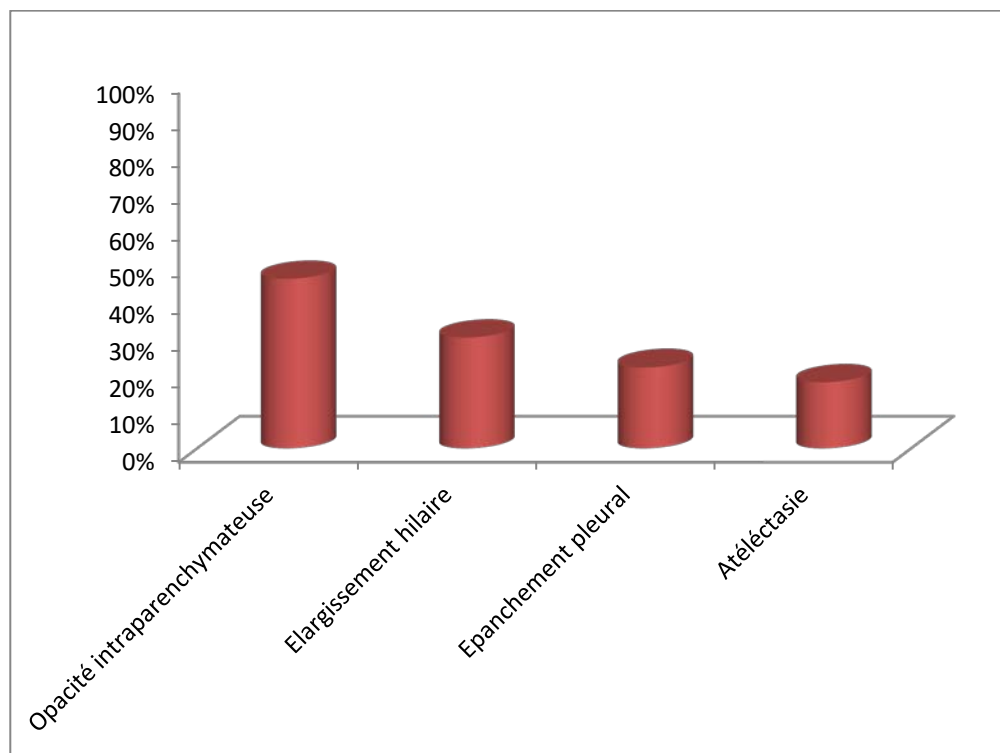


Figure 9: Répartition des patientes selon les aspects radiographiques standards.

2. Tomodensitométrie thoracique:

Le scanner thoracique doit être réalisé systématiquement avec injection d'un produit de contraste iodé sauf contre-indication. Il permet d'apprécier la taille de la tumeur, sa localisation,

un éventuel envahissement médiastinale, ses contacts avec les structures adjacentes. En fenêtres mediastinales, elle permet tout particulièrement de préciser les rapports de la tumeur avec la veine cave supérieure, les cavités cardiaques, les artères pulmonaires, l'aorte, l'œsophage et la paroi thoracique.

L'examen tomodensitométrique était réalisé chez toutes les femmes. Il avait objectivé un processus tumoral de localisation pulmonaire droite chez 64% des cas et une localisation pulmonaire gauche chez 36% des cas. (Figure 10).

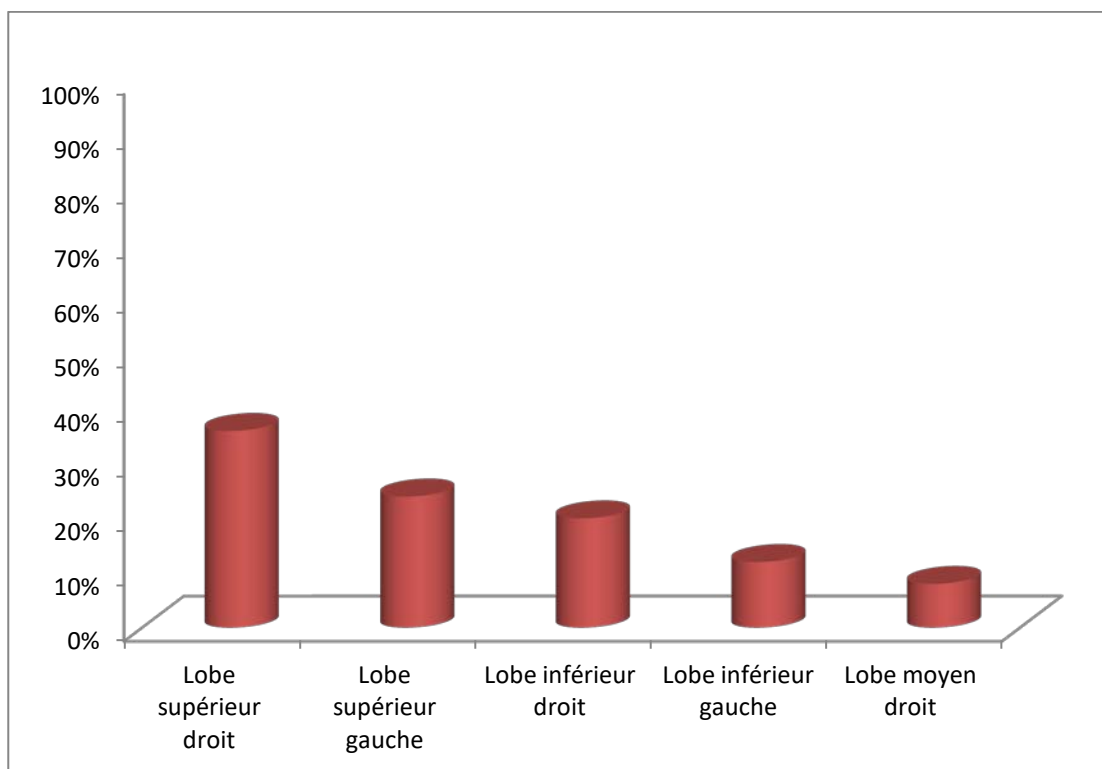


Figure 10: Répartition des patientes selon la localisation tumorale.

Les images scannographiques avaient objectivé une masse intra parenchymateuse chez 35 patientes (soit 53% des cas), une atélectasie chez 14 patientes (soit 30% des cas), une image spiculée était notée chez 10 patientes (soit 15% des cas) et 8 patientes présentaient une image de nécrose intra tumorale (soit 11% des cas). (Figure 11).

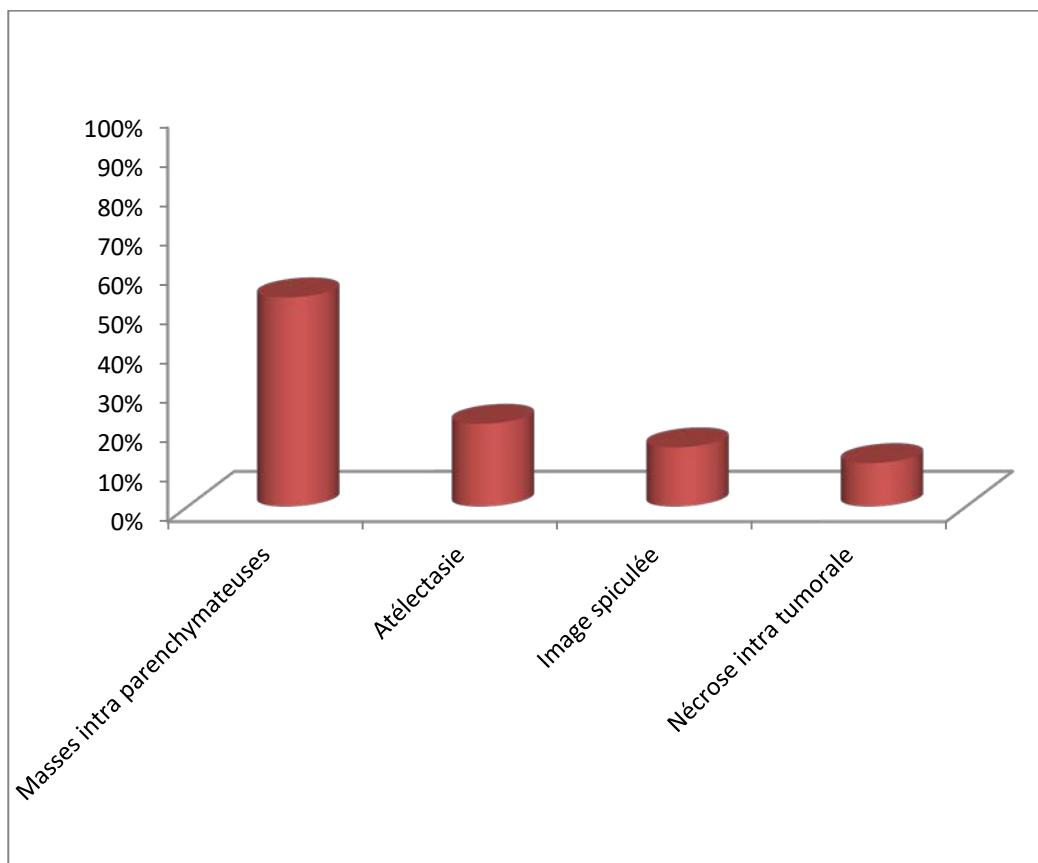


Figure 11 : Répartition des patientes selon les aspects scannographiques.

Concernant la taille tumorale, 13 patientes présentaient une tumeur de taille inférieure à 3cm (soit 20% des cas), 15 patientes présentaient une tumeur de taille comprise entre 3 et 5cm (soit 23% des cas), 20 patientes présentaient une tumeur de taille comprise entre 5 et 7 cm (soit 30% des cas) et 18 patientes présentaient une tumeur de taille supérieure à 7cm (soit 27% des cas). (Tableau II).

Tableau II : Répartition des patientes selon la taille tumorale.

Taille des tumeurs	Nombre	Pourcentage (%)
Inférieure de 3cm	13	20
Entre 3-5cm	15	23
Entre 5- 7cm	20	30
Supérieure de 7cm	18	27

3. Les moyens de confirmation diagnostique :

2.1 Endoscopie bronchique :

La fibroscopie bronchique était réalisée chez 28 patientes (soit 42% des cas), elle avait permis de réaliser des biopsies bronchiques pour confirmer le diagnostic. Cette technique avait mis en évidence une tumeur bourgeonnante chez 12 patientes (soit 43% des cas), un aspect d'infiltration diffuse était noté chez 10 patientes (soit 36% des cas), 8 patientes présentaient un aspect de sténose endobronchique (soit 29% des cas), un épaississement pleural était noté chez 6 patientes (soit 21% des cas) et un aspect de compression extrinsèque était noté chez 3 patientes (soit 11% des cas). (Tableau III, figure12).

Tableau III: Répartition des patientes selon les aspects endoscopiques.

Aspect endoscopique	Nombre	Pourcentage (%)
Bourgeon	12	43
Infiltration	10	36
Sténose endobronchique	8	29
Epaississement pleural	6	21
Compression extrinsèque	3	11

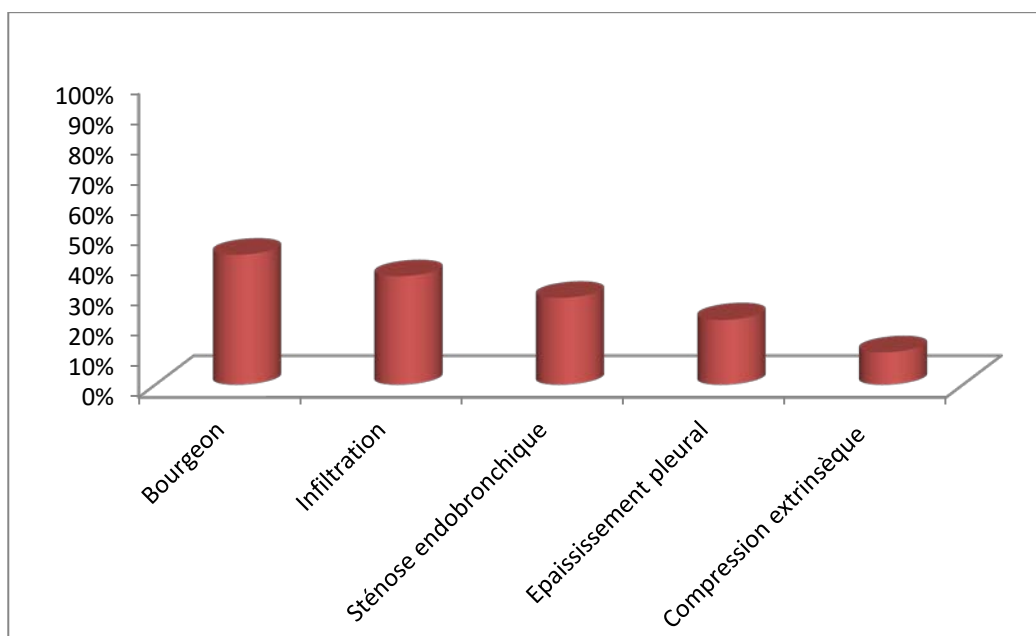


Figure12 : Répartition des patientes selon les aspects endoscopiques.

2.2 Ponction biopsie transpariétale à l'aiguille :

Cette méthode diagnostique avait permis de confirmer le diagnostic chez 16 patientes de notre série (soit 24% des cas).

2.3 Ponction biopsie pleurale:

Dans notre série, la ponction biopsie pleurale avait permis d'établir le diagnostic chez 12 patientes (soit 18% des cas).

2.4 Biopsie pulmonaire :

La biopsie d'un nodule pulmonaire à visée diagnostique était réalisée chez 2 patientes (soit 3% des cas).

2.5 Biopsie des métastases:

La biopsie d'un site métastatique à distance avait permis de poser le diagnostic chez 7 patientes (soit 10 % des cas). Dans notre série, cette méthode diagnostique consistait à :

- Une biopsie ganglionnaire chez 3 patientes.
- Une biopsie d'une métastase cérébrale unique avait permis d'établir le diagnostic chez une patiente
- Une biopsie surrénalienne guidée par un scanner était faite chez une patiente.
- Une biopsie osseuse avait permis de poser le diagnostic chez 2 patientes.

2.6 Chirurgie exploratrice:

La chirurgie exploratrice à visée diagnostique était réalisée chez une patiente (soit 2% des cas).

2.7 Mediastinoscopie:

Aucune patiente n'avait bénéficié d'une médiastinoscopie dans le cadre du diagnostic positif. (Tableau IV).

Tableau IV : Répartition des patientes selon les moyens diagnostiques.

Moyens diagnostiques	Nombre	Pourcentage (%)
Biopsie bronchique	28	42
Biopsie transpariétale	16	24
Ponction biopsie pleurale	12	18
Biopsie d'un site métastatique	7	11
Biopsie d'un nodule pulmonaire	2	3
Chirurgie exploratrice	1	2

IV. Etude anatomopathologique:

Parmi les 66 cas histologiquement confirmés, le CNPC est prouvé chez 60 patientes (soit 91% des cas), alors que le CPC était trouvé chez 6 patientes (soit 9% des cas). (Figure 13).

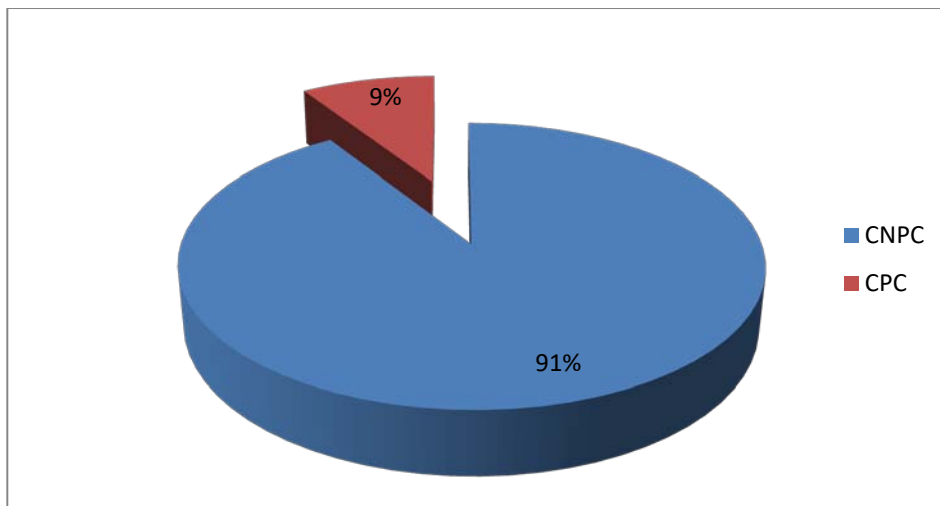


Figure 13: Répartition des patientes selon le type histologique.

L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué chez 53% des cas, suivi du carcinome épidermoïde chez 38% des cas, puis du carcinome à petites cellules chez 9% des cas. (figure14).

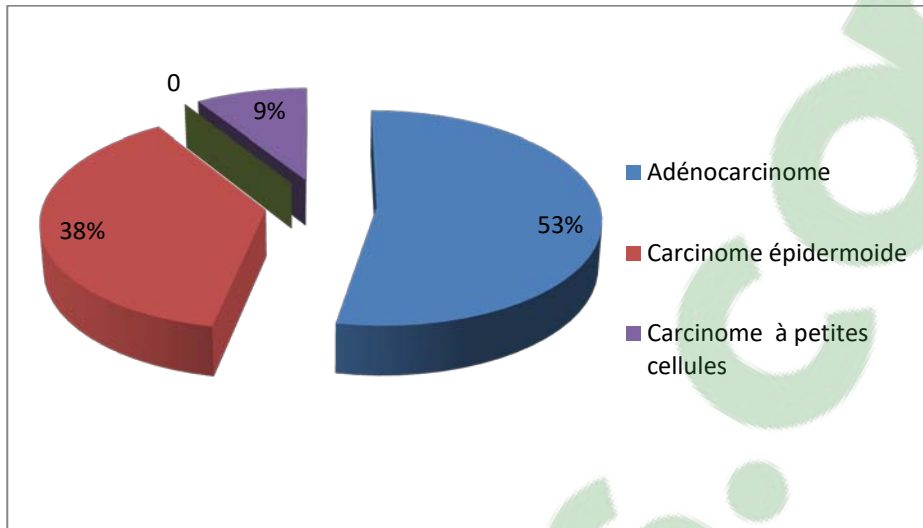


Figure14 : Répartition des patientes selon le type histologique.

1. Adénocarcinome :

Dans notre étude, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué, il était retrouvé chez 35 patientes (soit 53% des cas).

1.1. Etude cytologique :

Les cellules étaient caractérisées par un cytoplasme abondant microvacuolaire et un noyau ovalaire de contours irréguliers par places hyperchromatiques, pourvu d'un nucléole proéminent, avec présence des images de mitoses.

1.2. Etude histologique :

Elle avait trouvé une prolifération tumorale maligne composée de glandes et de massives cellules épithéliales avec un tissu fibreux sous jacent.

Le degré de différenciation est variable : 05 patientes présentaient un adénocarcinome avec une bonne différenciation (soit 14% des cas), 12 patientes ayant un ADK moyennement différencié (soit 34% des cas) et 18 patientes présentaient un ADK peu différencié (soit 52% des cas). (Figure15).

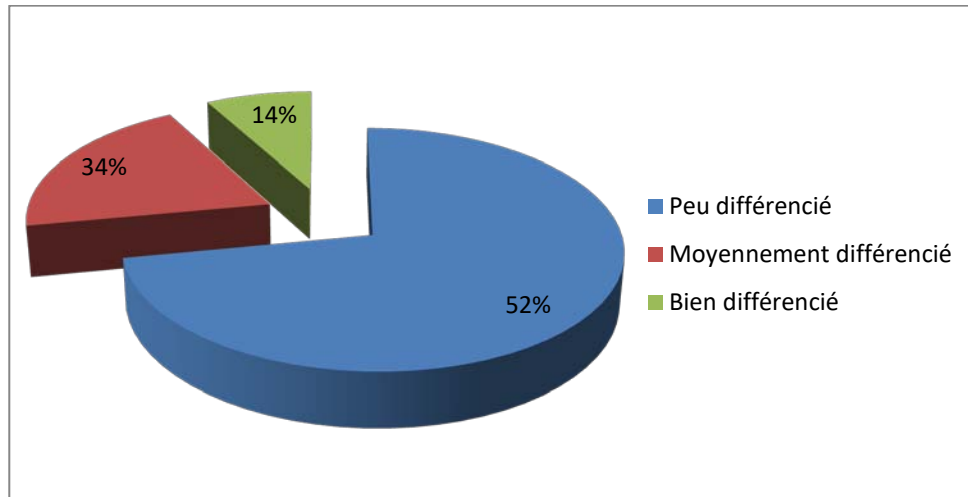


Figure 15 : Répartition des patientes selon le degré de différenciation de l'adénocarcinome.

1.3. Etude immunohistochimique :

Les caractéristiques immunohistochimiques des adénocarcinomes dans notre série montraient un marquage intense et diffus des cellules tumorales de l'anticorps anti CK7 chez 14 patientes, une positivité de l'anticorps anti TTF1 chez 12 patientes et un anticorps anti CK20 négatif chez 9 patientes.

2. Carcinome épidermoïde :

Le carcinome épidermoïde était retrouvé chez 25 patientes (soit 37% des cas).

2.1. Etude cytologique :

Les cellules étaient de grandes tailles, polyédriques. Les noyaux étaient ovoïdes hyperchromes, munies par place de nucléole proéminent, avec un cytoplasme abondant dyskératosique.

2.2. Etude histologique :

On avait constaté une prolifération tumorale maligne organisée en lobules et en cordons, avec présence de foyers de nécrose tumorale.

Les carcinomes épidermoïdes étaient classés en carcinomes épidermoïdes bien différenciés, moyennement et peu différenciés.

Dans notre étude, 2 patientes présentaient un carcinome épidermoïde avec une bonne différenciation (soit 8% des cas), 5 patientes ayant un CE moyennement différencié (soit 20% des cas) et 18 patientes présentaient un CE peu différencié (soit 72% des cas). (Figure16).

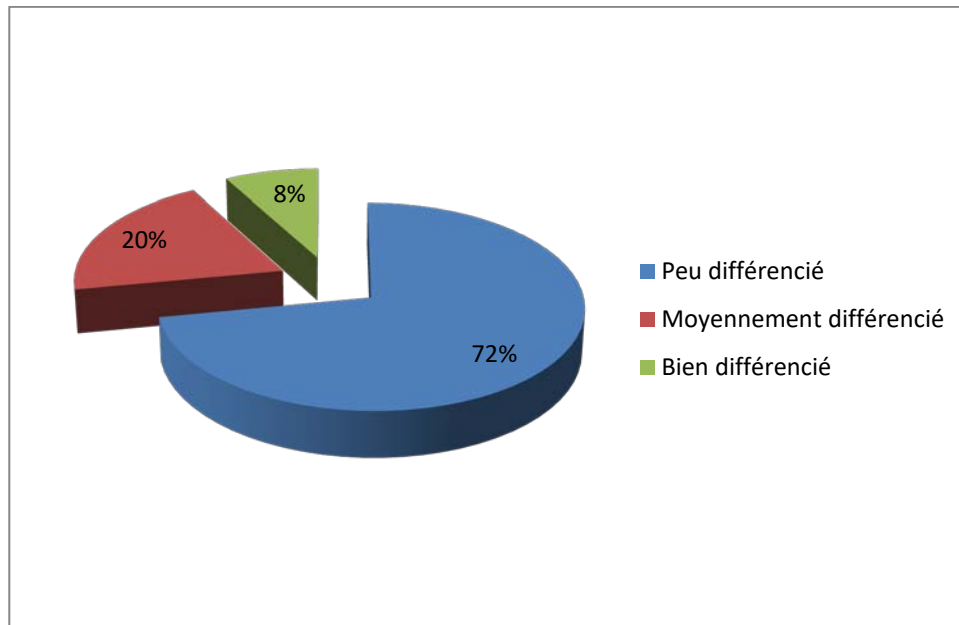


Figure 16: Répartition des patientes selon le degré de différenciation du carcinome épidermoïde.

2.3. Etude immunohistochimique :

Dans notre série, le diagnostic de carcinome épidermoïde était confirmé histologiquement, d'où la non nécessité de l'étude immunohistochimique.

3. Carcinome à petites cellules :

Carcinome neuroendocrine à petites cellules était noté chez 6 patientes (soit 9% des cas).

3.1. Etude cytologique :

Les cellules tumorales étaient de tailles petites à moyennes, les noyaux étaient ronds munis d'une chromatine dense sans nucléole visible, le cytoplasme était mal délimité à éosinophile.

3.2. Etude histologique :

C'était une prolifération tumorale monomorphe, agencée en lobules, en ilots et en acini avec un stroma richement vascularisé d'architecture endocrinoïde.

4. Recherche de mutation activatrice:

La recherche de mutation EGFR était réalisée chez 3 patientes :

Elle était positive et située sur l'exon 19 chez une patiente, et négative chez 2 autres patientes.

V. Bilan d'extension :

• Scanner thoracique avec des coupes abdominales supérieures :

Le scanner thoracique était réalisé chez toutes les patientes, il avait permis d'objectiver des adénopathies médiastinales chez 32 patientes (soit 48% des cas), un envahissement pariétal chez 20 patientes (soit 30% des cas), l'atteinte pleurale était retrouvée chez 18 patientes (soit 27% des cas), il avait permis aussi de détecter des métastases hépatiques chez 12 patientes (soit 18% des cas) et des métastases surrenaliennes chez 10 patientes (soit 15% des cas). (Tableau V).

Tableau V : Répartition des patientes selon les aspects scannographiques

Aspects scannographiques	Nombre	Pourcentage (%)
Adénopathies médiastinales	32	48
Envahissement pariétal	20	30
Epanchement pleural	18	27
Métastase hépatique	12	18
Métastase surrenalienne	10	15

• Scanner cérébral :

Le scanner cérébral était réalisé chez 52 patientes (soit 78% des cas), il avait mis en évidence des métastases cérébrales chez 15 patientes (soit 22% des cas).

• **Scintigraphie osseuse corps entier :**

La scintigraphie osseuse était réalisée chez 45 patientes (soit 68% des cas), elle avait révélé des métastases osseuses chez 17 patientes (soit 25 % des cas).

• **PET scan:**

Le PET scan était réalisé pour les stades pouvant bénéficier d'un traitement locorégional, il avait permis de détecter des nouvelles localisations non objectivées au scanner initial dans 2 cas ; des nouvelles localisations ganglionnaires avec une métastase splénique chez une patiente et des signes en faveur de métastase surrénalienne et osseuse chez une autre patiente. (Figure 17, figure 18).

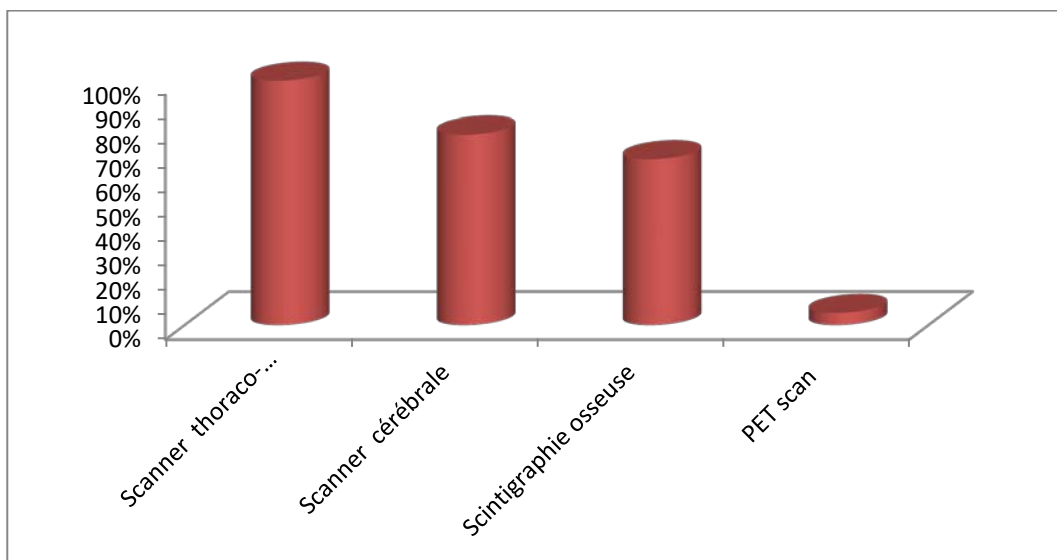


Figure 17: Répartition des patientes selon la nature du bilan d'extension.

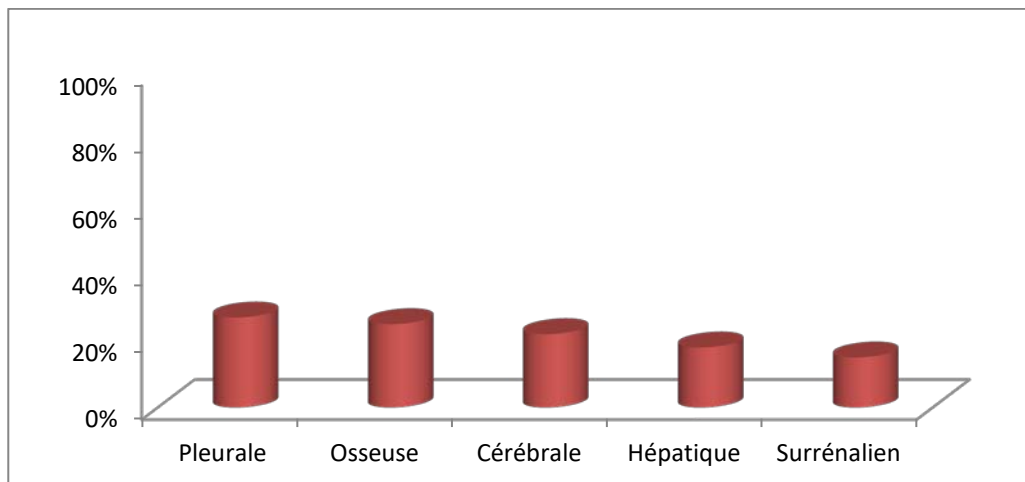


Figure 18 : Répartition des patientes selon le site métastatique.

VI. Classification TNM:

1. Cancer non à petites cellules :

Selon la classification TNM, concernant le CNPC, le stade le plus fréquent était le stade IV chez 55% des cas, puis le stade III chez 25% des cas et le stade II chez 20% des cas, aucune patiente n'était diagnostiquée au stade I. (Figure 19).

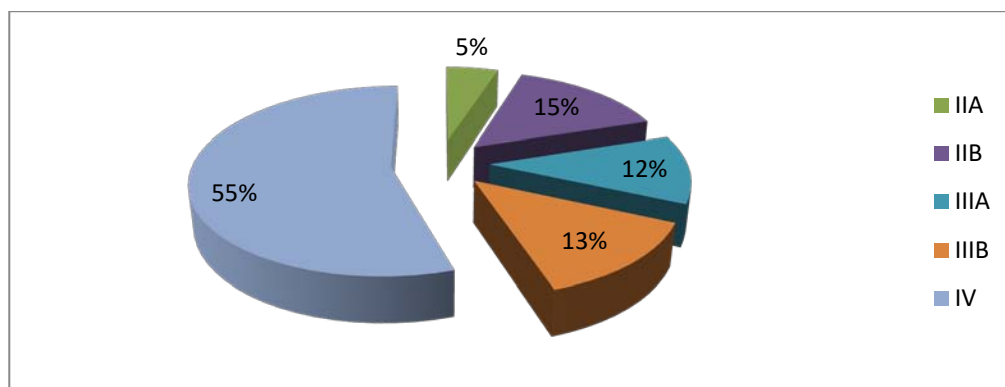


Figure 19 : Répartition des patientes selon la classification en stades.

2. Cancer à petites cellules :

Selon la classification des CPC, la forme localisée était présente chez une patiente (soit 17% des cas), alors que la forme étendue était présente chez 5 patientes (soit 83% des cas). (Figure 20).

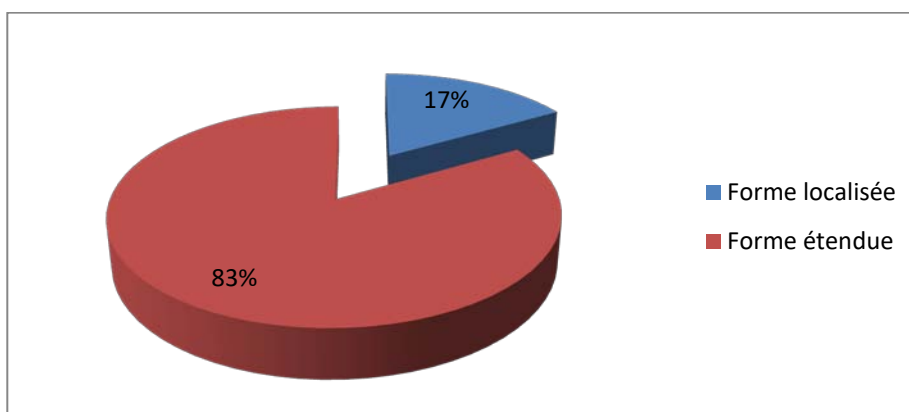


Figure20 : Classification des patientes porteuses de CPC.

VII. Stratégie thérapeutique:

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

1. Cancer non à petites cellules :

1.1 Traitement chirurgical :

Le traitement chirurgical était indiqué chez 13 patientes (soit 22% des cas), le geste chirurgicale était à base de pneumonectomie associée à un curage ganglionnaire chez 9 patientes, alors que la lobectomie avec un curage ganglionnaire était réalisée chez 4 autres patientes. (Figure 21).

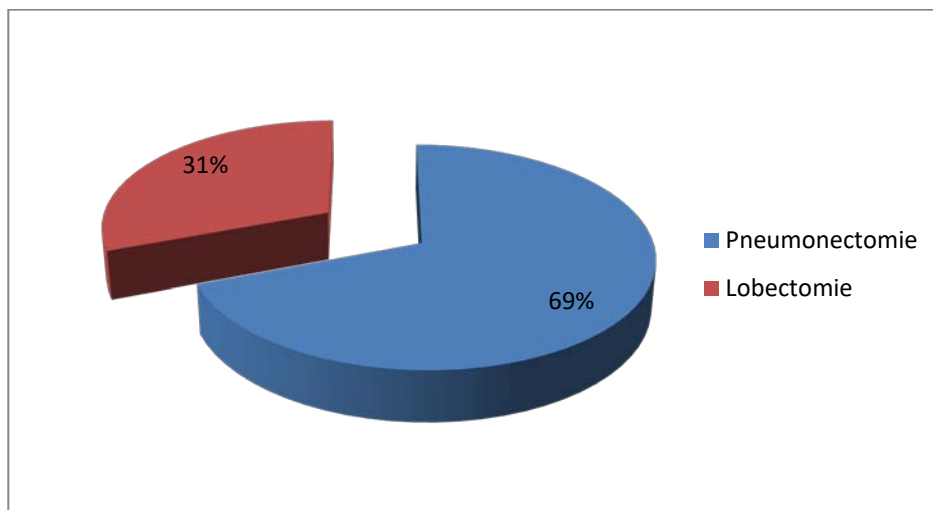


Figure 21 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie réalisé.

1.2 Radiothérapie :

a. Association radiochimiothérapie concomitante:

L'association radiochimiothérapie était administrée chez 12 patientes (soit 20% des cas), la dose totale administrée était de 66 Gy délivrée en 33 fractions à raison d'une séance de 2 Gy par jour, 5 séances par semaine.

b. Radiothérapie palliative :

La radiothérapie palliative était indiquée chez 16 patientes de stade IV (soit 27% des cas).

L'irradiation cérébrale in toto était administrée chez 8 patientes qui présentaient des métastases cérébrales, une radiothérapie à visée décompressive était indiquée chez 6 patientes (2 patientes présentaient une compression médullaire et 4 patientes présentaient un syndrome cave supérieur) et une radiothérapie à visée antalgique était indiquée chez 2 patientes qui présentaient des métastases osseuses hyperalgiques.

La dose totale administrée était répartie comme suit : 10 patientes avaient bénéficié d'un protocole de 30 Gy, délivrant 3 Gy par séance, 5 jours par semaine pendant 2 semaines et 6 patientes avaient bénéficié d'un protocole de 20 Gy, délivrant 4 Gy par séance, 5 jours par semaine pendant une semaine. (Figure 22).

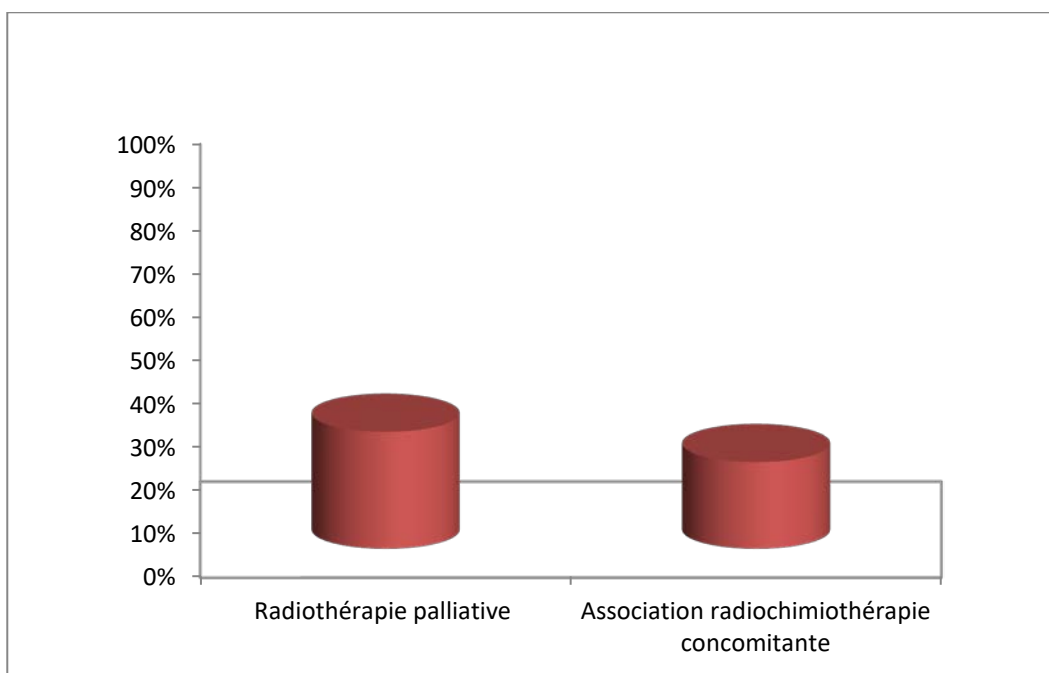


Figure 22 : Répartition des patientes selon le type de radiothérapie utilisé.

1.3 Chimiothérapie :

a. Chimiothérapie néo-adjuvante :

Aucune patiente n'avait bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante dans notre série.

b. Chimiothérapie concomitante :

Une chimiothérapie concomitante était administrée chez 12 patientes (soit 20% des cas). Elle était des doublets à base de sels de platine. Le nombre total des cures était 4 cures; 2 cures avec la radiothérapie et 2 cures après les fin de traitement par les rayons.

Les protocoles utilisés étaient :

- Cisplatine 100mg/ m² à J1 + Vinorelbine 30mg/ m² à J1 et J8, le cycle était répété toutes les 3 semaines.
- Carboplatine AUC6 à J1+ Paclitaxel 200mg/m² à J1, le cycle était répété toutes les 3 semaines.
- Cisplatine 50 mg/ m² à J1 et J8 + Etoposide 50 mg/ m² de J1 à J5, le cycle était répété toutes les 4 semaines. (Figure 23).

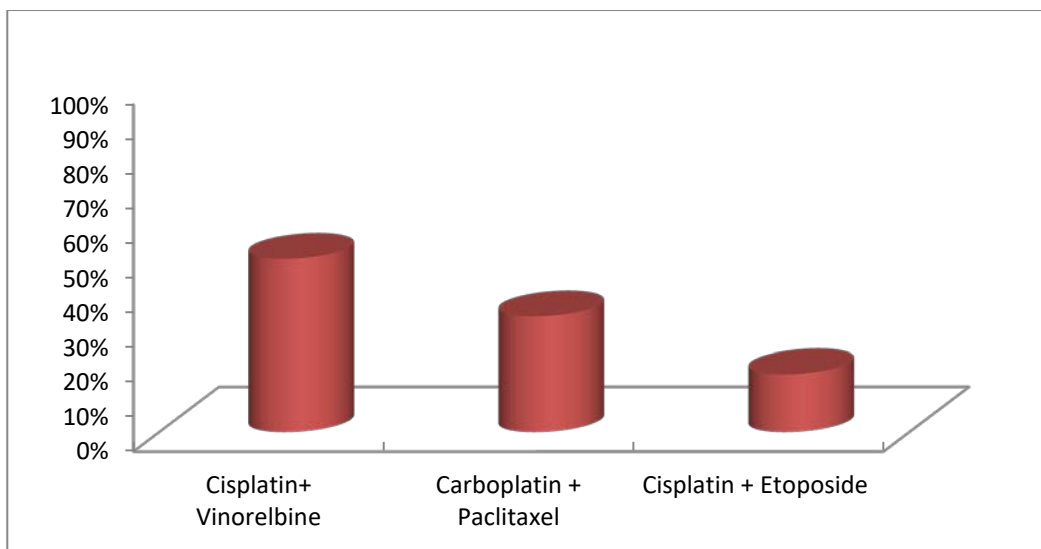


Figure23: Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie utilisé.

c. Chimiothérapie adjuvante :

Une chimiothérapie adjuvante était administrée chez 9 patientes (soit 15% des cas).

Les protocoles utilisés étaient à base de : Carboplatine AUC6 à J1+ Paclitaxel 200mg/ m² à J1, le cycle était répété toutes les 3 semaines chez 4 patientes et Cisplatine 100mg/ m² à J1+ Vinorelbine 30mg/ m² à J1 et J8, le cycle était répété toutes les 3 semaines chez 5 patientes.

d. Chimiothérapie palliative :

Une chimiothérapie exclusive était administrée chez 33 patientes (soit 55% des cas).

Les protocoles de chimiothérapie utilisés étaient à base de :

- Carboplatin AUC6 à J1 + Paclitaxel 200mg/ m² à J1, un cycle était répété toutes les 3 semaines chez 12 patientes (6 cures chez 5 patients et 3 cures chez 7 patientes).
- Cisplatin 75mg/ m² à J1 + Premetrexed 500mg/m² à J1, un cycle était répété toutes les 3 semaines chez 10 patientes (6 cures chez 4 patientes et 3 cures chez 6 patientes).
- Cisplatin 100 mg/m² à J1 + Etoposide 100mg/ m² à J1, un cycle était répété toutes les 4 semaines chez 4 patientes (6 cures chez 2 patients et 3 cures chez 2 patientes).
- Cisplatin 100 mg/m² à J1 + Vinorelbine 30 mg/m² à J1 et J8, un cycle était répété toutes les 3 semaines chez 3 patientes (6 cures chez une patiente et 3 cures chez 2 patientes).
- Cisplatin 100 mg/m² à J + Gemcitabine 1000 mg/m² à J1, J8 et J15, un cycle était répété toutes les 3 semaines chez 2 patientes (3cures).
- Cisplatin 75 mg/m² à J1 + Docetaxel 75 mg/m² à J1, un cycle était répété toutes les 3 semaines chez 2 patientes (3cures). (Figure24).

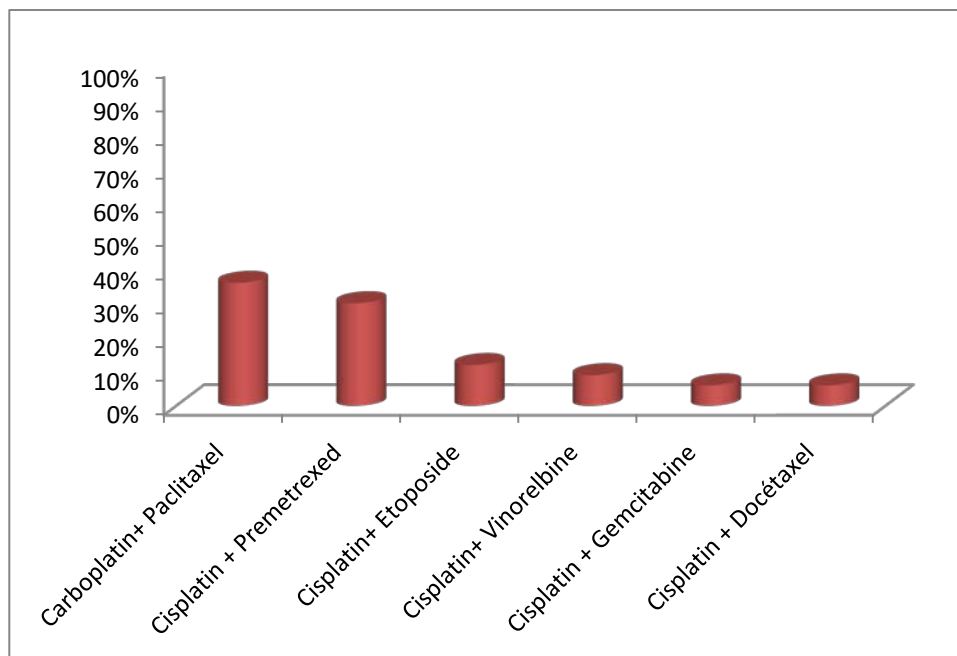


Figure 24 : Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie utilisé.

2. Cancer à petites cellules:

2.1 Radiochimiothérapie concomitante :

L'association radiochimiothérapie était indiquée chez une patiente (soit 17% des cas), la dose administrée était de 66 Gy délivrée en 33 fractions, 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

2.2 Radiothérapie cérébrale prophylactique :

La radiothérapie cérébrale prophylactique était indiquée chez une patiente (soit 17% des cas), à la dose de 30 Gy.

2.3 Radiothérapie palliative :

La radiothérapie cérébrale était indiquée chez 4 patientes (soit 67% des cas), la dose totale administrée était de 30 Gy, délivrant 3 Gy par séance, 5 jours par semaine pendant 2 semaines. (Figure 25).

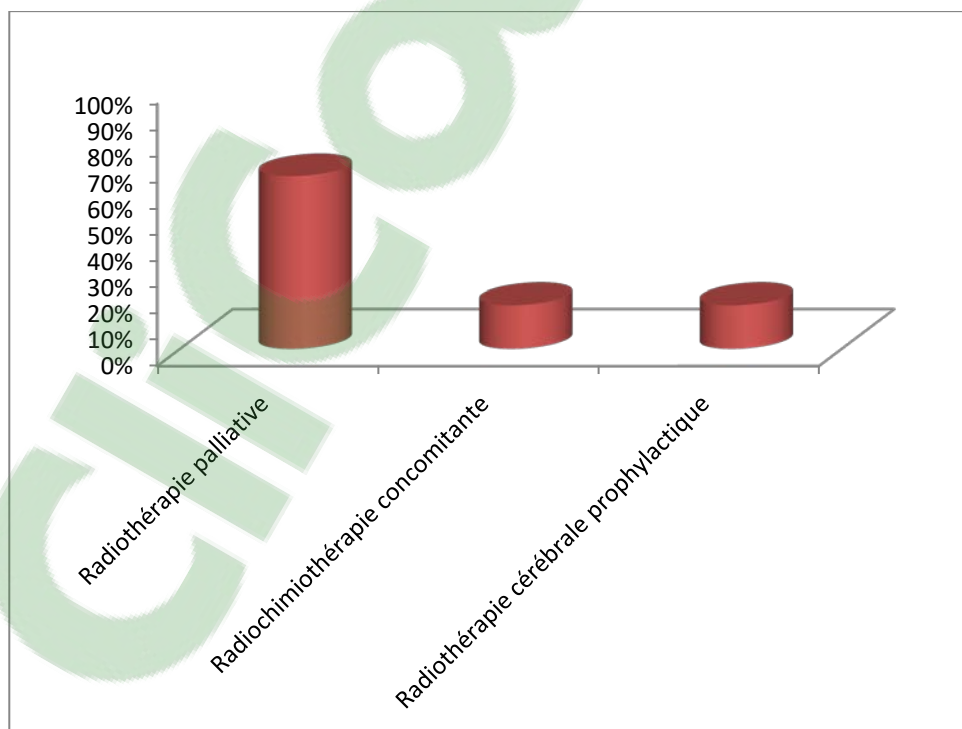


Figure 25 : Répartition des patientes selon le type de radiothérapie utilisé.

2.4 Chimiothérapie palliative :

La chimiothérapie palliative était le traitement de base chez 5 patientes (soit 83% des cas), les protocoles utilisés étaient à base de :

- Cisplatine 100 mg/m² à J1 + Etoposide 100mg/ m² à J1 chez 4 patientes.
- Carboplatine AUC6 à J1 + Etoposide 100mg/ m² à J1 chez une patiente. (Figure 26).

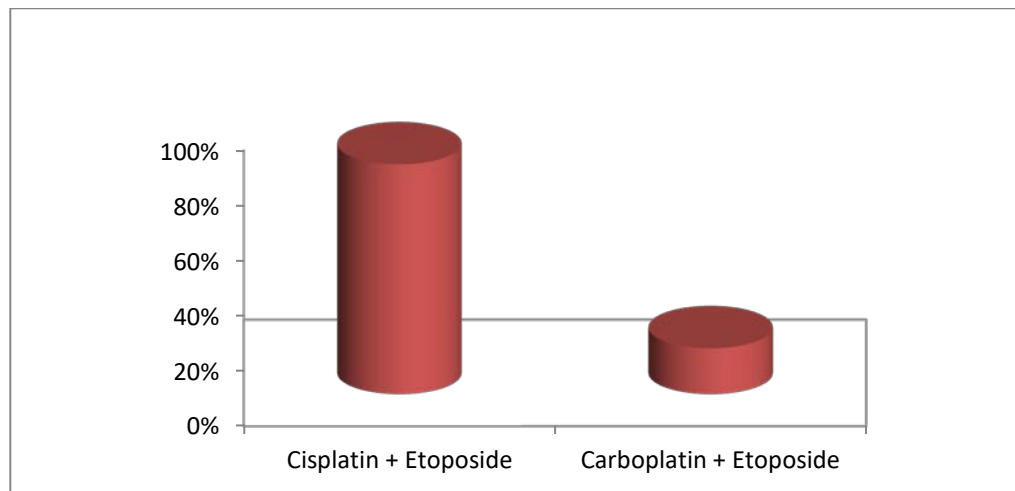


Figure 26 : Répartition des patientes selon le protocole de chimiothérapie utilisé.

3. Traitement non spécifique :

Les traitements symptomatiques étaient administrés chez 55 patientes (soit 83% des cas). La douleur était le signe le plus fréquent nécessitant un recours au traitement antalgique chez 60% des cas, soit des antalgiques de palier II ou III de l'OMS. La dyspnée était fréquente, les traitements utilisés dans notre étude étaient l'oxygénothérapie chez 45% des patientes, les corticoïdes chez 30% des cas et les bronchodilatateurs chez 24% des cas.

4. Les complications des traitements :

4.1. Les complications de la chirurgie :

Les données concernant les complications de la chirurgie manquent malheureusement dans notre travail du à la consultation tardive suite au traitement chirurgical.

4.2. Les complications de la radiothérapie :

Les effets secondaires en cas de radiothérapie pulmonaire étaient fréquents, la dermite radique était la complication la plus observée chez 3 patientes (soit 23% des cas), suivie de la pneumopathie radique chez 2 patientes (soit 15% des cas) et de l'œsophagite radique était objectivée chez une patiente (soit 8% des cas). (Figure 27).

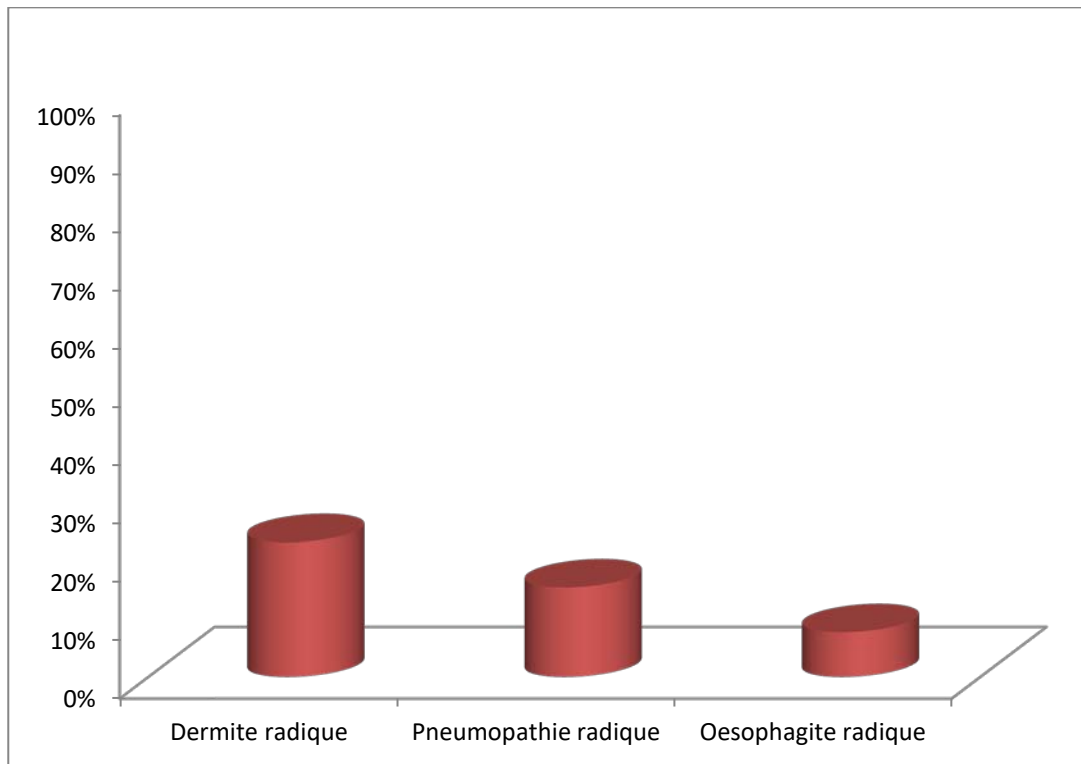


Figure 27 : Répartition des patientes selon les complications de la radiothérapie.

4.3. Les complications de la chimiothérapie :

L'anémie était le trouble hématologique le plus observé chez 18 patientes (soit 30% des cas), traitée dans la majorité des cas par la transfusion de culots globulaires, une alopecie était notée chez 15 patientes (soit 25% des cas), une neutropénie chimio-induite était objectivée chez 10 patientes (soit 17% des cas), une neuropathie périphérique était notée chez 7 patientes (soit 12% des cas) et une toxicité rénale était observée chez 4 malades (soit 7% des cas). (Figure 28).

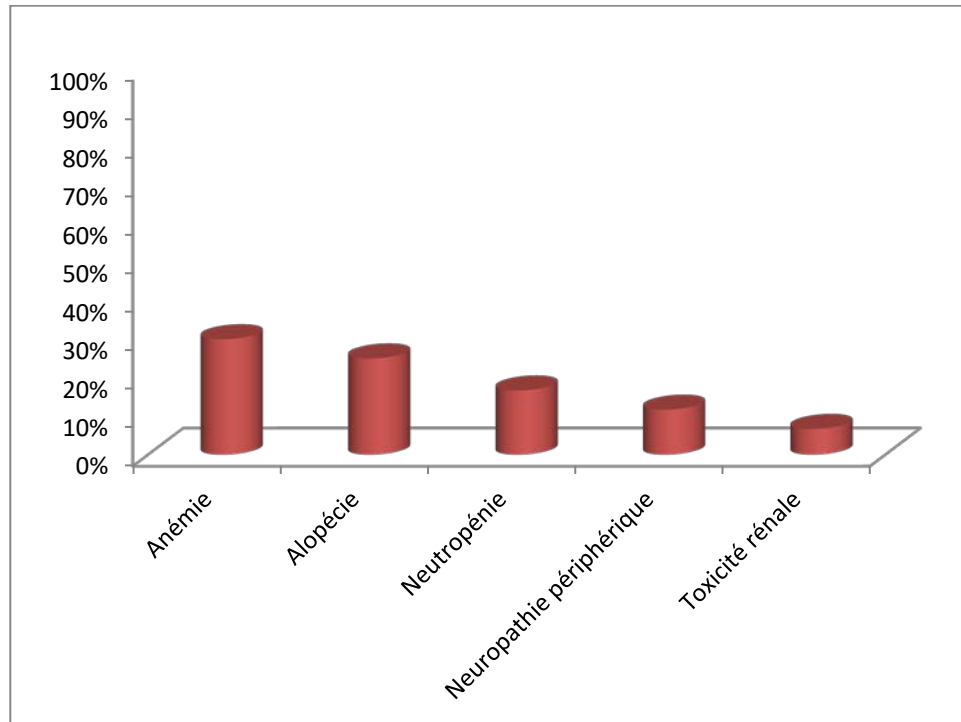


Figure 28: Répartition des patientes selon les complications de la chimiothérapie.

VIII. Suivi et résultats thérapeutiques:

1. Rythme et but du suivi :

Le suivi était trimestriel pendant les 2 premières années puis semestriel jusqu'à 5ans puis annuel par la suite. Le but de suivi post-thérapeutique est de guetter la récurrence, prévenir et traiter les complications liées aux différents traitements.

2. Moyens de suivi :

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

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

3. Résultats thérapeutiques:

Le recul moyen de notre série était estimé à 30 mois, soit 2ans et demi.

Parmi les patientes ayant une maladie évaluable, on avait noté une rémission complète chez 8 patientes (soit 16% des cas), une rémission partielle chez 10 patientes (soit 20% des cas), une stabilité radiologique était maintenue chez 17 patientes(soit 34% des cas), une progression était notée chez 11 patientes (soit 22 % des cas), une rechute locorégionale était objectivée chez 6 patientes (soit 12% des cas), et une rechute métastatique était notée chez 8 patientes (soit 16% des cas), par ailleurs, on avait noté 4 décès (soit 8% des cas),. (Tableau VI).

Tableau VI: Répartition des patientes selon les résultats thérapeutiques.

Réponse thérapeutique	Nombre	Pourcentage (%)
Rémission complète	8	16
Rémission partielle	10	20
Stabilité	17	34
Progression	11	22
Rechute locorégionale	6	12
Rechute métastatique	8	16
Décès	4	8



DISCUSSION

I. Anatomie du poumon: [04]

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'autres du médiastin. Les poumons sont des organes pairs mais dissymétriques par leur morphologie, leur volume et leur segmentation. (Figure 29).

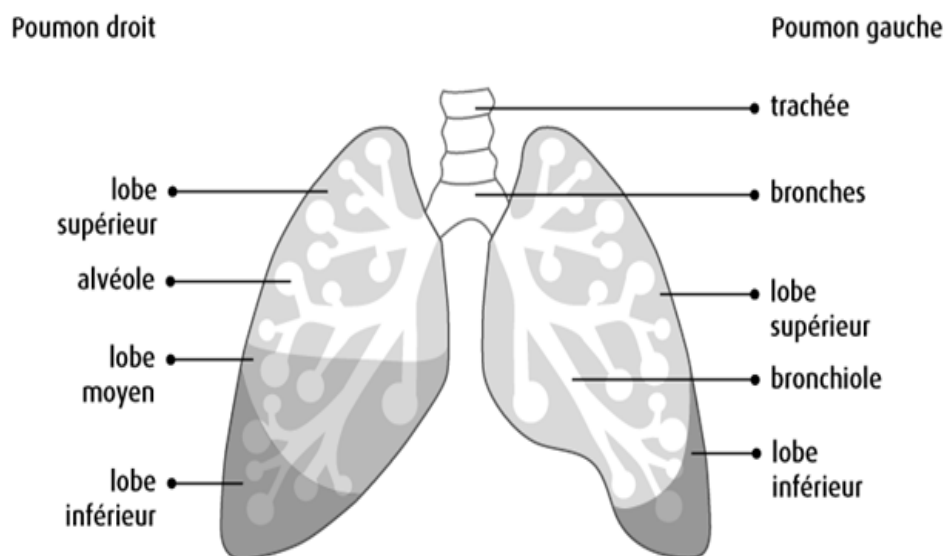


Figure 29: Vue de face du poumon [04]

1. Le poumon droit :

1.1. 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 30).

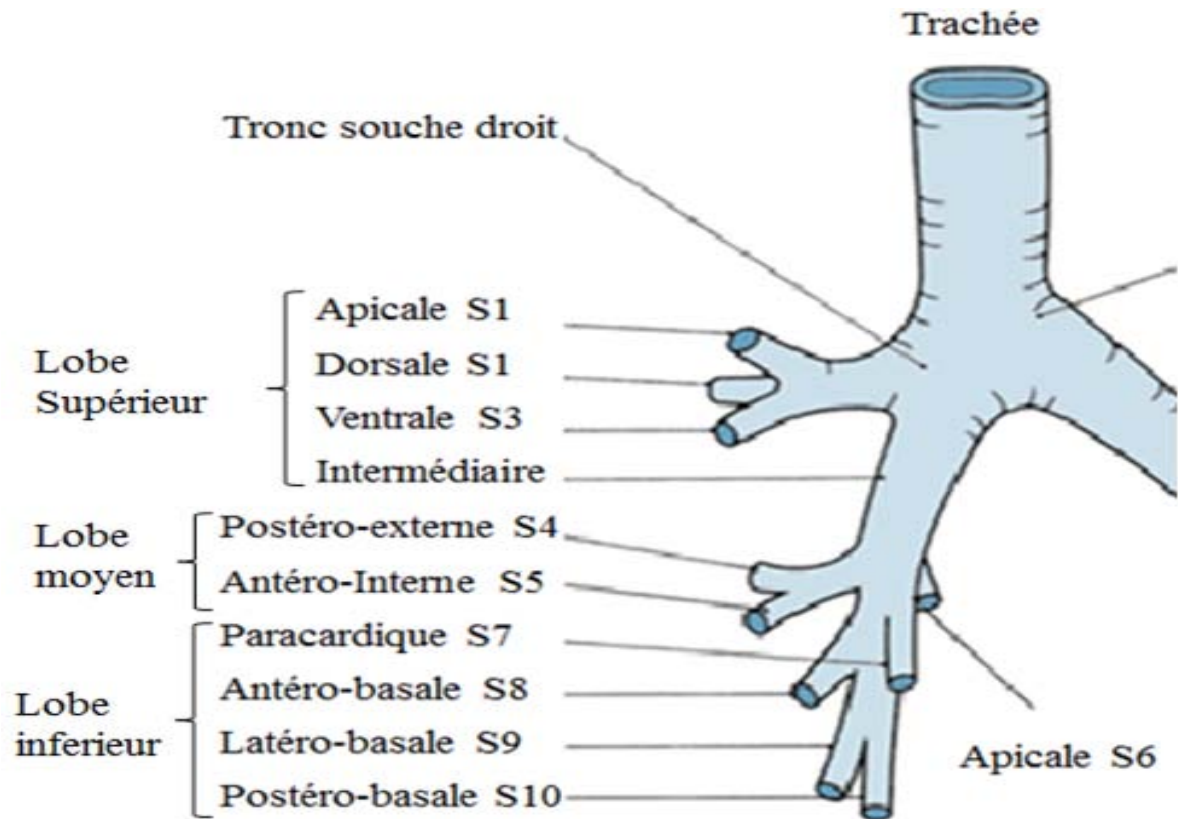


Figure30 :L'arbre trachéo-bronchique droit [04]

1.2. 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 31).

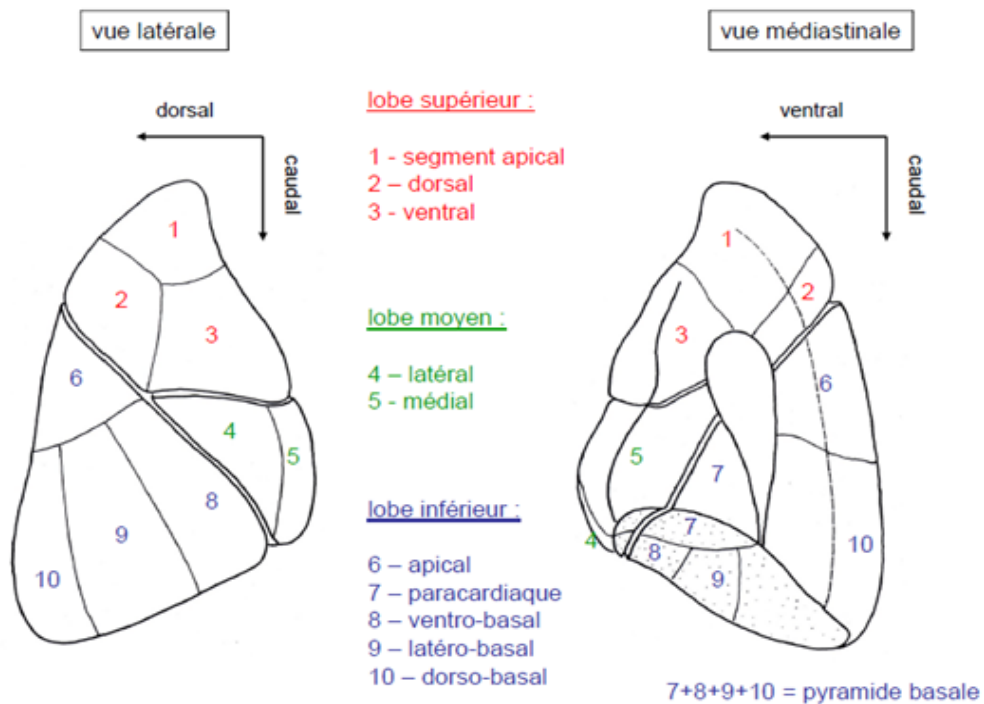


Figure 31: Poumon droit [04]

2. Le poumon gauche :

2.1. 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. (Figure32).

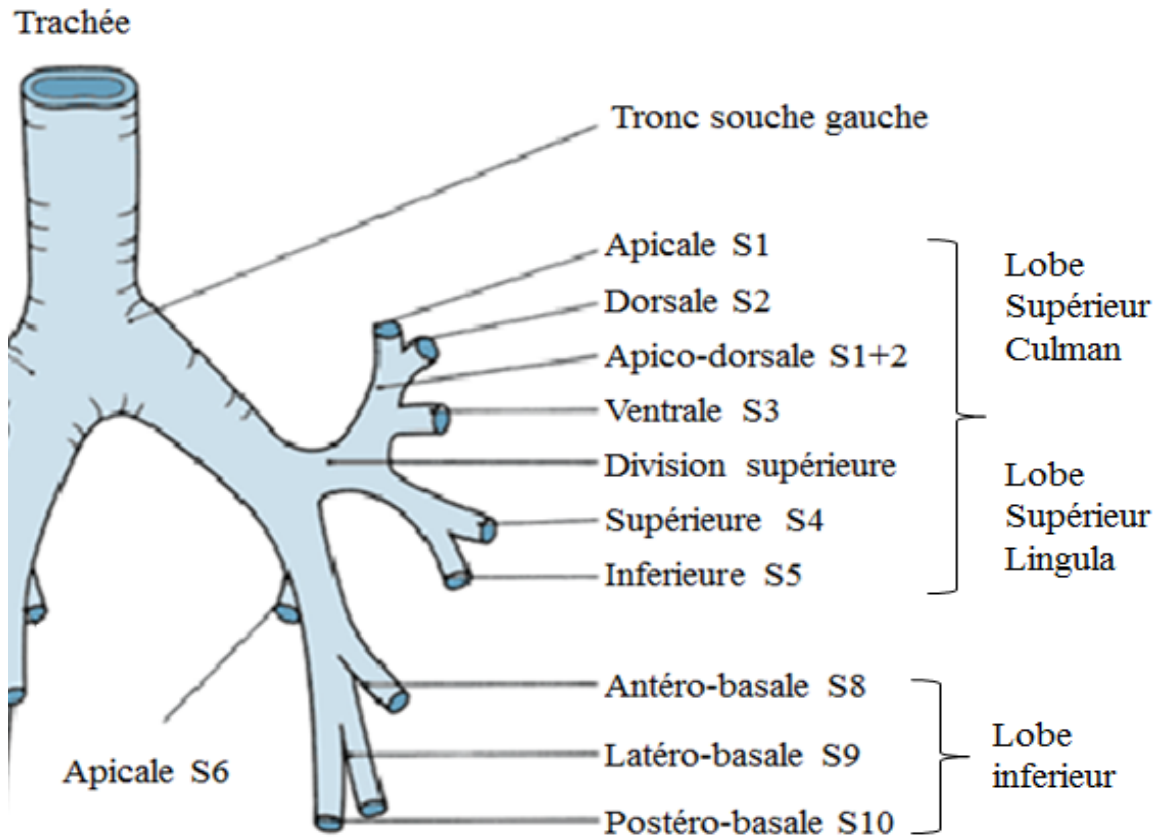


Figure 32 : L'arbre trachéo-bronchique gauche. [04]

2.2. 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 (figure33).

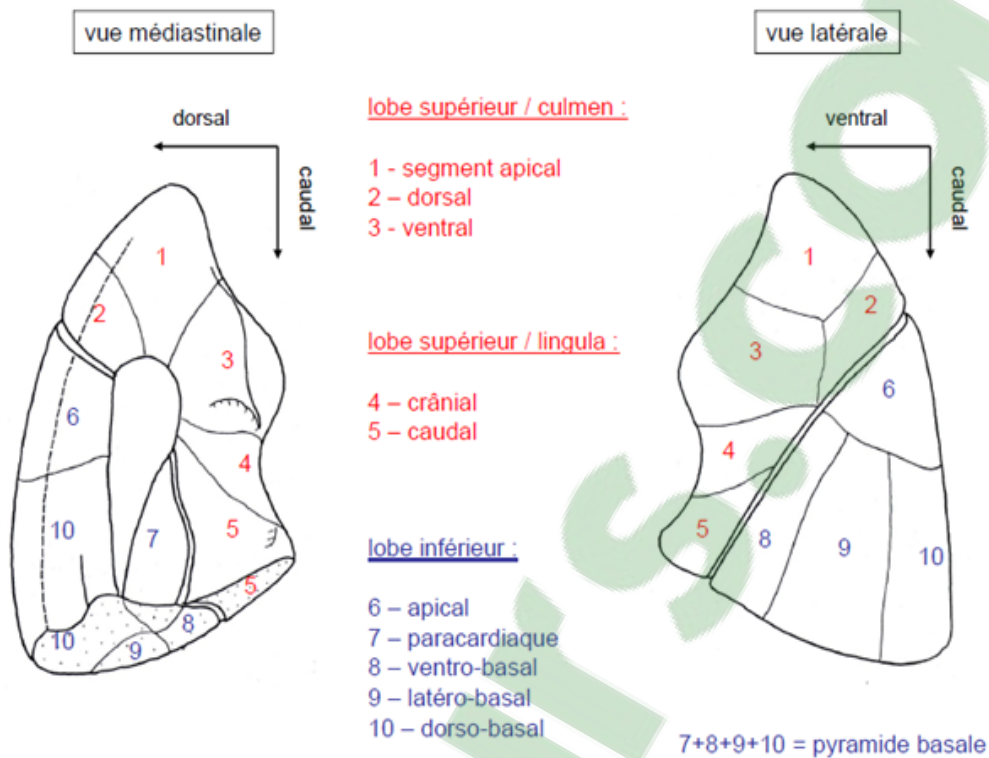


Figure 33: Poumon gauche [04]

3. 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 [05] 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 [05-06]:

-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. Physiopathologie du cancer bronchique:

1. Carcinogénèse:

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

Comme dans la plupart des cancers, les carcinomes broncho-pulmonaires acquièrent au cours de leur développement une variété d'altérations génétiques (mutations, amplifications géniques, pertes d'allèles, instabilités chromosomiques) et épigénétiques (surexpression des gènes, extinction de l'expression par hyperméthylation des promoteurs) [07].

La carcinogénèse épidermoïde implique de nombreuses voies oncogéniques. Les anomalies moléculaires sont détectées dès les stades précoces (métaplasie, dysplasie) jusqu'au stade tardif (carcinome infiltrant). Mais les données concernant cette carcinogénèse sont parcellaires.

La carcinogénèse des adénocarcinomes implique des anomalies moléculaires. Certaines sont communes à la voie de cancérisation épidermoïde, tandis que d'autres sont spécifiques et ont un impact thérapeutique direct. Ainsi on peut citer: [08].

- La mutation de l'EGFR, découverte pour la première fois en 2004. Elle confère une sensibilité aux inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) dans les tumeurs localement avancées ou métastatiques. La mutation peut intéresser l'un des exons 19, 21, 20 ou 18. Elle est détectée avec des fréquences variables (10% en Europe ; 50% en Asie) et est décrite sur un terrain particulier : prédominance féminine et asiatique, statut non-fumeur avec une histologie habituellement de type lépidique ou papillaire.
- La mutation K-RAS existe dans de nombreux cancers dans 20 à 30% des CBNPC. Elle joue le rôle d'amplification intracellulaire déclenchée par l'activation des récepteurs tyrosine kinase tel que l'EGFR et intervient donc dans les mêmes cascades que l'EGFR, les 2 types de mutation sont donc mutuellement exclusives. À l'heure actuelle, aucune thérapie ciblée efficace n'est disponible pour les patients dont la tumeur est mutée pour le gène K-RAS.
- Le remaniement chromosomique à type de réarrangement EML4-ALK existe dans 3-7% des adénocarcinomes. Il survient chez des patients jeunes, non ou peu fumeurs. Le type histologique mucineux, cribriformes ou solide sont les plus fréquemment associées à cette anomalie et sont candidats à un traitement par un inhibiteur d'ALK.
- L'amplification du gène MET est mise en cause dans de nombreux processus oncogéniques. Elle associée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de CPNPC et contribue à la résistance primaire et secondaire au traitement par TKI-EGFR. Elle est retrouvée chez 20% des patients résistants aux TKI. Cette anomalie existe dans les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes [09-10].

2. Angiogenèse tumorale :

La croissance et le développement des tumeurs solides dépendent de manière étroite d'un apport vasculaire fonctionnel en l'absence duquel, les tumeurs restent dormantes et incapables de former des métastases [11–12].

L'initiation de l'angiogenèse est tributaire d'un «Switch» angiogénique qui conduit à une série complexe d'événements, à commencer par la libération de facteurs tumoraux pro angiogéniques, l'activation de la cellule endothéliale et la libération d'enzymes protéolytiques, suivis de la migration des cellules endothéliales, la prolifération et la formation de tube capillaire.

Le contrôle du «Switch» dépend de l'équilibre des facteurs proangiogéniques intrinsèques par rapport aux facteurs antiangiogéniques. Chez les adultes sains, l'angiogenèse est bien contrôlée et limitée à des processus physiologiques normaux tels que la cicatrisation et la prolifération des cellules de l'utérus. Toutefois, afin de développer et de métastaser, les tumeurs solides sécrètent une série de facteurs proangiogéniques qui font pencher cet équilibre délicat en faveur de l'angiogenèse [13].

Les facteurs de croissance qui jouent un rôle dans l'induction et l'entretien de l'angiogenèse sont: le facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF), le facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF), le facteur de croissance endothélial dérivé des plaquettes (PD-EGF). Les productions de facteurs de l'angiogenèse influencent apparemment le résultat clinique des patients atteints de cancer du poumon [14].

Le VEGF et le facteur de croissance des fibroblastes sont les plus incriminés dans l'angiogenèse. Il ya eu plusieurs études montrant la relation entre les niveaux de VEGF élevés et un mauvais pronostic dans les cas de CBNPC [15].

3. Implications thérapeutiques :

La découverte des thérapeutiques ciblées sur les protéines des signalisations cellulaires contrôlant la prolifération et l'angiogenèse constituent de vraies avancées thérapeutiques en matière de CBP.

Deux voies thérapeutiques sont en passe de profondément modifier la prise en charge des CBP : les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR et les anticorps anti-VEGF ciblant l'angiogenèse tumorale.

3.1. Les inhibiteurs du L'EGFR :

Deux grandes catégories d'inhibiteurs de l'EGFR ont été développées au cours de la dernière décennie :

- Des anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le domaine extracellulaire de l'EGFR : leur fixation à l'EGFR empêche la fixation du ligand naturel de l'EGFR. Le représentant de cette classe thérapeutique est le cetuximab.
- Des petites molécules de la famille des quinazolines, qui diffusent à travers la membrane cellulaire, sont capables d'inhiber l'activité enzymatique kinase de l'EGFR : erlotinib et géfitinib.

3.2. Les agents anti-angiogéniques :

Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont actuellement de deux types :

- Inhibiteurs du VEGF, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (bevacizumab et ramucirumab).
- Inhibiteurs d'angiokine qui bloque simultanément trois récepteurs de facteur de croissance impliqués dans l'angiogenèse. [16-17].

III. Données épidémiologiques :

1. Epidémiologie descriptive :

1.1. Incidence et mortalité du cancer bronchique primitif :

a. À l'échelle mondiale :

La nouvelle version de la base de données en ligne du centre international de recherche sur le cancer Globocan 2012 indique que le CBP est le cancer le plus fréquent dans le monde

avec environ 1 825 000 nouveaux cas, soit 13% au total en terme d'incidence et la première cause de décès par cancer avec environ 1 600 000 de décès , soit 19,4% au total. Environ 60% des cas dans le monde se produisent dans les régions moins développées [1].

En France, l'incidence du CBP était estimée à 452202 cas en 2015 tous sexes confondus. Chez l'homme, il se place au deuxième rang des cancers masculins, soit 14,4 % de l'ensemble des cancers incidents masculins, derrière le cancer de la prostate. Chez la femme, le cancer du poumon est le troisième cancer incident, avec 14 821 nouveaux cas estimés en 2015, soit 8,5 % de l'ensemble des cancers féminins, après le cancer du sein et le cancer colorectal. Le taux d'incidence en 2015 est estimé à 23,4 pour 100 000 chez la femme [18].

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

En Tunisie, selon les données du registre des cancers Nord Tunisie 2004_2006, le cancer du poumon représente 24,4% des cancers masculins et 2,85% des cancers féminins [20]. En Algérie, le cancer du poumon représente 16% des cancers de l'homme et 1,98% des cancers de la femme [21].

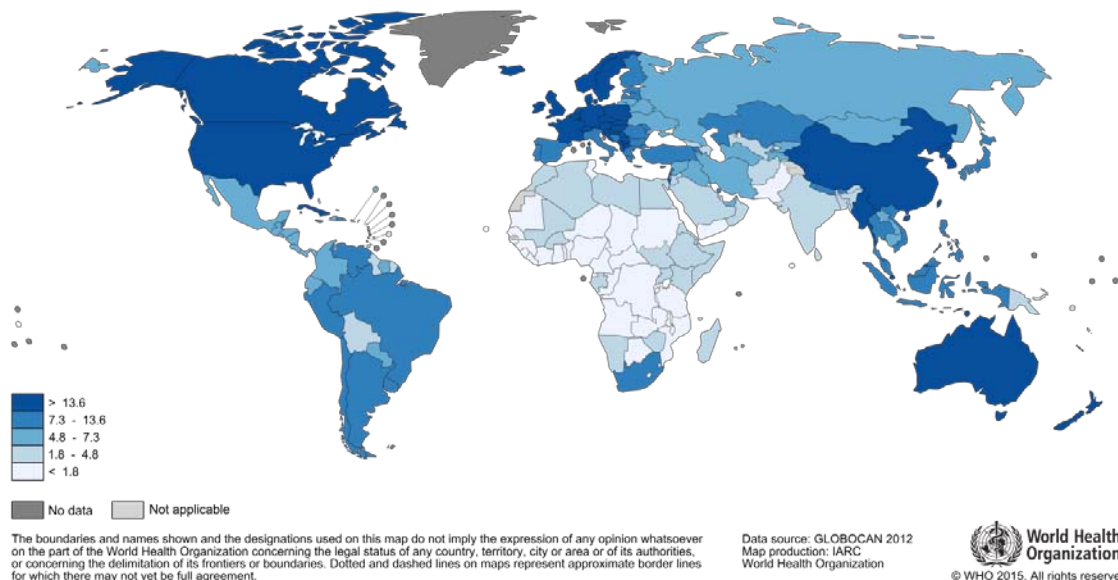


Figure 34 : Répartition de l'incidence de cancer du poumon chez la femme dans le monde [1].

b. À l'échelle nationale :

La base des données Globocan 2012 avait rapporté 3928 nouveaux cas de CBP au Maroc, c'est le 2ème cancer en terme d'incidence tous sexes confondus après le cancer du sein, soit 11,21 % du total des cancers [1].

Selon les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) des années 2005_2007 (édition 2012), le cancer du poumon est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme. Il représente 22,1% des cancers. Chez la femme, le cancer bronchique reste peu fréquent et représente 2,9% de l'ensemble des cancers féminins [22].

Le registre des cancers de Rabat de 2005 rapporte une incidence de 24,8 cas/100.000 chez l'homme contre 2,5 cas/100.000 chez la femme [23]. (Tableau VII).

Tableau VII: Comparaison de l'incidence standardisée de CBP chez la femme dans différents pays

Pays	Année	Incidence standardisée /100.000
France [18]	2015	23,4
Europe [19]	2012	18,2
Tunisie-nord [20]	2004_2006	2.85
Algérie [21]	2006	1,98
Casablanca [22]	2005_2007	2,9
Rabat [23]	2005	2,5

L'écart observé entre l'incidence du CBP dans les pays industrialisés et celle des pays du tiers monde, serait dû aux expositions au tabac beaucoup plus important dans ces pays par rapport au reste du monde.

Enfin, lors d'une étude menée au sein de service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 7 ans s'étalant de janvier 2003 au décembre 2009, 29 cas de cancer du poumon chez la femme était noté, soit une moyenne annuelle de 4,1 cas [24].

Durant notre étude, qui s'étale sur 14ans, les 66 cas colligés correspondent à une moyenne annuelle de 4,7 cas.

1.2. Répartition selon le sexe:

Malgré l'augmentation progressive de l'incidence des CBP chez la femme qui est due probablement à l'augmentation du tabagisme féminin [2]. Dans notre série, Cette prédominance féminine reste moins élevée par rapport aux résultats des autres séries (Tableau VIII).

Tableau VIII : Comparaison des séries de la littérature concernant le CBP selon le sexe.

Etude	Année	Régions	Pourcentage des femmes (%)
Moussoki [25]	2014	France	25
Ndiaye [26]	2015	Sénégal	13,5
Ben Amar [27]	2012	Tunisie	9
Registre des cancers de Casablanca [22]	2005	Casablanca	11,50
Registre des cancers de Rabat [23]	2005	Rabat	12,60
Notre série	2017	Marrakech	8

1.3. Répartition selon l'âge :

L'âge médian de diagnostic du CBP varie selon les pays, et le niveau des soins.

Selon une étude épidémiologique prospective descriptive réalisée en France intitulée KBP 2010 CPHG conduite par le Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG), l'âge moyen du diagnostic chez les femmes était de 64 ans [28].

Selon une étude réalisée au sein de service de pneumologie en Tunisie, ayant colligée 28 patientes entre 2008 et 2013, l'âge moyen des femmes au moment du diagnostic était de 58 ans [29].

Le cancer du poumon se distingue dans notre série par un âge moyen de 59 ans, avec des extrêmes allant de 40 ans à 78 ans. Ce taux est proche de celui rapporté dans la littérature [28–32]. (Tableau IX).

Tableau IX: Comparaison des séries de la littérature concernant le CBP selon l'âge.

Etude	Année	Régions	âge moyen
Debieuvre [28]	2013	France	64 ans
Neffati [29]	2014	Tunisie	58 ans
Dourmane [30]	2016	Algérie	64 ans
Ouassou [31]	2015	Rabat	53 ans
Benjelloun [32]	2016	Casablanca	59 ans
Notre série	2017	Marrakech	59 ans

2. Etude analytique:

2.1. Facteurs de risque :

a. **Tabagisme actif :**

Selon des études menées en Europe, La consommation de tabac est responsable de 90% des cancers bronchiques [33].

Les fumeurs ont 22 fois plus de risque d'avoir un cancer bronchique dans leur vie que les non fumeurs. Ce risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées par jour et la durée du tabagisme [34].

Chez la femme, d'après le rapport du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), 69 % des cancers du poumon sont attribuables au tabac avec un risque relatif de 7,6 fois plus élevé pour une fumeuse de développer un cancer du poumon que pour une non-fumeuse [35].

Dans la plupart des études rapportées dans la littérature, réalisées généralement en Amérique du Nord et concernant tous les types histologiques, le risque pour les femmes de présenter un cancer bronchique est de 1,5 à 3 fois supérieur à celui des hommes, à tabagisme égal [2]. Ceci pouvant être expliqué par une augmentation en flèche de la consommation de tabac chez les femmes alors que celle des hommes est en baisse. Par ailleurs, il existerait une hypothèse selon laquelle les femmes pourraient présenter une sensibilité accrue aux carcinogènes de la fumée de tabac.

En ce qui concerne la consommation tabagique, Radzikowska et coll [36] ont observé dans une étude rétrospective que le nombre de paquets-année (PA) consommé par les femmes atteintes de cancer du poumon était de 34 PA.

Dans notre étude 12 femmes sur 66 étaient fumeuses de tabac (soit 18% des cas).

b. **Tabagisme passif:**

Les études sur le tabagisme passif concernent le tabagisme passif à domicile (domestique), sur le lieu de travail (professionnel) et dans les lieux publics (social) et sont menées majoritairement dans la population féminine.

Dès les années 1981, 2 études ont démontré que l'exposition au tabagisme passif pouvait être un facteur de risque de cancer bronchique. Dans ces 2 études, il existait un excès de risque de cancer bronchique chez les femmes non-fumeuses qui vivaient avec un mari fumeur [37,38]. Hirayama dans son étude japonaise a retrouvé une relation entre le risque de cancer bronchique chez les femmes non-fumeuses et le tabagisme de leur mari.

En 1992, l'agence américaine de protection de l'environnement estimait que le tabagisme passif pouvait être responsable de 3 000 décès par an aux USA [2].

Enfin, dans une étude récemment publiée concernant 810 patientes ayant un cancer bronchique, seules 4.6 % n'avaient jamais été exposées au tabagisme ni actif ni passif. Parmi les non fumeuses, 82 % étaient exposées au tabagisme passif, parental le plus souvent, marital (44 %) ou sur le lieu de travail (37 %) [39].

La question du tabagisme passif n'est donc pas très bien tranchée même s'il semble que son importance reste actuellement sous-estimée.

Dans notre étude, 37 femmes sur 66 étaient fumeuses de tabac (soit 56% des cas), dont 25 femmes exposées au tabagisme passif (soit 37% des cas), ce qui met en face l'hypothèse de la susceptibilité génétique des femmes au tabac (Tableau X).

Tableau X : Comparaison des séries de la littérature concernant le CBP selon l'exposition tabagique.

Etude	Année	Tabagisme actif en pourcentage(%)	Tabagisme passif en pourcentage(%)
Khouchani [24]	2013	21	38
Hajji ouafi [40]	2013	30	10
Notre série	2017	18	37

c. Exposition professionnelle :

Un autre facteur de risque du cancer bronchique est l'exposition à des cancérigènes d'origine professionnelle.

Parmi les cancers associés aux expositions professionnelles à certains cancérigènes, le cancer bronchique est le plus fréquent [41]. Les causes professionnelles de cancer bronchique représentent 9 à 15 % des cas.

Les principales expositions professionnelles regroupent les expositions à l'amiante, l'arsenic, le chrome, le nickel, le diesel, la silice et le radon.

En France, la fraction des cancers bronchiques attribuables aux expositions professionnelles est de 13 % à 29 % pour les hommes et inférieure à 5 % chez les femmes [42].

d. Exposition environnementale:

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

De même, l'inhalation de vapeurs d'huiles de cuisine est un facteur de risque de cancer pulmonaire, selon certaines études chinoises [43]. La cuisson de ces huiles de cuisine émet des hydrocarbures aromatiques polycycliques et donc il y a induction de lésions de l'acide désoxyribonucléique et possibilité de carcinogénèse bronchique. Ce phénomène est plus souvent mis en évidence dans les pays asiatiques car il s'agit du mode de cuisson traditionnelle des aliments.

Enfin, les produits de chauffage fossiles peuvent avoir un rôle cancérigène et ceci a surtout été étudié dans les pays asiatiques qui sont de gros consommateurs de ce type de chauffage.

L'exposition aux fumées de bois peut être aussi un facteur de risque de cancer bronchique comme le montre l'étude de Delgado [44].

Dans notre étude, 6 femmes étaient exposées aux fumées de bois.

e. Pathologies respiratoires associées :

De nombreuses études montrent une association entre le risque de cancer bronchique et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), probablement secondaire à l'effet du

tabagisme au niveau respiratoire [45]. Les femmes atteintes de BPCO ont un risque augmenté de cancer bronchique (Odds Ratio de 1.85).

La fibrose pulmonaire serait aussi un facteur de risque mais qui reste très controversé [46].

D'autres auteurs comme Alavanja ont trouvé un risque plus élevé de cancer bronchique associé avec l'asthme (OR=2.7), les pneumonies (OR=1.5), l'emphysème (OR=2.6) et la tuberculose (OR=2.0) [47].

Les antécédents de tuberculose sont associés avec un risque de cancer bronchique. Une étude cas témoins coréenne a montré que le risque de cancer bronchique chez les hommes et les femmes ayant des antécédents de tuberculose était différent selon le type histologique. Pour le carcinome épidermoïde, ce risque est de 3.21 chez les hommes et 2.40 chez les femmes. Pour l'adénocarcinome, le risque est de 2.69 chez les hommes et 4.20 chez les femmes. Pour le carcinome à petites cellules, le risque est de 1.52 chez les hommes et 1.37 chez les femmes [48].

Dans notre série, un antécédent personnel de tuberculose pulmonaire était noté chez 5 patientes.

f. Antécédent familiale de cancer bronchique :

Il existe un risque augmenté de cancer bronchique chez les individus ayant des antécédents de cancer bronchique familial. Récemment, un locus de susceptibilité a été mis en évidence au niveau 6q23-25 [49].

Dans l'étude japonaise de Nitadori, une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque, surtout chez les femmes, les patients non-fumeurs et dans les carcinomes de type épidermoïde [50].

Pour Wu, les risques de cancer bronchique sont augmentés chez les femmes de moins de 60 ans qui ont une histoire familiale de cancer bronchique (OR de 11.2) versus 2.8 pour les plus de 60 ans [51].

Dans notre étude, on avait noté 5 femmes ayant un antécédent familial de cancer pulmonaire.

g. Exposition aux radiations:

L'exposition aux radiations est un facteur de risque connu pour le développement ultérieur du cancer du poumon, ainsi que d'autres cancers. Cela d'abord a été démontré chez les survivants de la bombe atomique qui ont eu une incidence accrue d'incidence du cancer du poumon après l'exposition au rayonnement [52].

Plusieurs rapports ont montré que les survivants du lymphome de Hodgkin qui ont reçu une radiothérapie sur le thorax ont un risque plus élevé de développer un cancer du poumon par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de radiothérapie, Ce risque augmente encore chez les fumeurs [53]. Des résultats similaires ont été signalés chez les femmes qui ont reçu une radiothérapie pour le cancer du sein. L'incidence du cancer du poumon est nettement augmentée chez les femmes qui ont fumé et ont reçu une radiothérapie suite à une mastectomie pour le cancer du sein par rapport à ceux qui n'ont jamais fumé et n'ont pas reçu de radiothérapie post-mastectomie [54]. On ne sait pas si l'utilisation de techniques de radiothérapie modernes telles que la radiothérapie à modulation d'intensité et / ou la thérapie par proton affectera l'incidence du cancer du poumon associé aux rayonnements. D'une part, l'incidence peut être réduite, étant donné que des volumes plus petits de tissu normal reçoivent des doses élevées avec ces techniques conformationnelles modernes [55]. D'autre part, ce risque pourrait être augmenté du fait de l'irradiation étendue à faible dose.

h. Facteurs hormonaux :

L'une des différences physiologiques entre les hommes et les femmes se situe au niveau hormonal. Les hormones sont un facteur de risque reconnu dans l'étiologie des cancers hormono dépendants tels que le cancer du sein, de l'endomètre et des ovaires. Les différences observées sur la survie entre les hommes et les femmes et le débat sur l'éventuelle plus grande susceptibilité des femmes associée à la consommation de tabac comparé aux hommes, ont contribué à envisager le rôle des hormones et des facteurs reproductifs dans l'étiologie des cancers du poumon féminin [34].

Plusieurs études rétrospectives retrouvent des facteurs de risque du cancer bronchique liés aux hormones : une ménopause précoce, moins de 3 grossesses, des cycles menstruels courts, la prise de substituts oestrogéniques, des antécédents familiaux de cancers hormonaux dépendants. De plus il pourrait y avoir une potentialisation des effets du tabac par les œstrogènes [56].

Les œstrogènes ont un effet carcinogène direct en formant des adduits d'acide désoxyribonucléique après une activation en catéchol-œstrogènes et en induisant l'hyperexpression de CYP1A1, et un effet indirect de promoteur via leurs récepteurs alpha (α) et beta (β) dont l'expression au niveau des tumeurs bronchiques est plus fréquente chez la femme [57].

Cependant, les résultats varient. Il a été noté que le cancer du poumon chez la femme exprimait plus le récepteur α que l'homme. Il est donc suggéré que celui-ci pourrait être un facteur contributif aux différences de cancer du poumon entre l'homme et la femme [58]. Par ailleurs, le récepteur beta est plus exprimé dans l'adénocarcinome que dans le carcinome épidermoïde [59]. Alors, il a été suggéré qu'il pourrait contribuer à la pathogenèse de l'adénocarcinome pulmonaire chez la femme et pourrait même expliquer l'augmentation de son incidence [60].

Les récepteurs de la progestérone ont également été recherchés. Selon une étude récente portant sur 228 cancers bronchiques non à petites cellules, près de 50 % des tumeurs surexpriment le récepteur de la progestérone et cette surexpression est plus fréquente chez les femmes et elle est souvent associée à un bon pronostic [61].

i. Alimentation :

Depuis environ 30 ans, la recherche sur un possible facteur de risque alimentaire dans le cancer bronchique a vu le jour, mais reste un sujet très controversé. La plupart des recherches dans ce domaine sont basées sur le rôle antioxydant de certains aliments (fruits, légumes, sélénium, vitamine C, caroténoïdes, thé) qui diminuerait les lésions de l'acide désoxyribonucléique [62].

Le récent rapport du fonds mondial de recherche contre le cancer montre que les fruits et les dérivés caroténoïdes protégeraient du cancer bronchique. Les données sont moins convaincantes en ce qui concerne les légumes, le bêta-carotène et le sélénium. De même, un régime riche en viande rouge et en graisse et l'apport de rétinol pourrait être un facteur de risque du cancer bronchique. Enfin, l'arsenic contenu dans l'eau et l'utilisation de bêta-carotène sont des facteurs de risque reconnus [63].

L'étude de Galéone a colligé 218 cas de cancer bronchique entre 1987 et 1990 et a montré qu'il y avait un effet protecteur des légumes. Dans cette étude, les fumeurs avec de faibles apports en légumes et en fruits avaient respectivement 6 fois plus de risque et 4 fois plus de risque de cancer bronchique que les non-fumeurs avec de forts apports en ces nutriments [64].

j. Activité physique :

L'activité physique semble être un facteur protecteur vis-à-vis du cancer bronchique. Une activité physique régulière peut diminuer le risque de cancer bronchique [65].

Pour Sinner, dans son étude chez des femmes américaines âgées, il existe une association entre l'activité physique et le risque de cancer bronchique. Il y a une diminution de 23 % du risque pour les niveaux élevés d'activité physique, 21% pour les niveaux intermédiaires et 29% pour les niveaux très élevés [66]. Dans cette étude, les femmes ayant une activité physique élevée ont un risque diminué de cancer bronchique. Il en est de même pour les femmes fumeuses ayant une activité physique élevée et les femmes ex fumeuses. Aucun effet de l'activité physique n'est retrouvé chez les femmes non-fumeuses.

Toutes ces études montrent qu'il existe un lien entre les différents facteurs de risque et le cancer bronchique. Ils pourraient être exploités afin de dépister ou identifier des patientes à risque.

IV. Etude anatomopathologique:

1. Lésions pré-invasives :

Dysplasie malpighienne : il s'agit d'anomalies essentiellement cytologiques de l'épithélium bronchique, elles sont classées en dysplasie minime, modérée et sévère et peuvent aller jusqu'au carcinome in situ selon leur invasion en profondeur, la membrane basale est toujours respectée.

Hyperplasie adénomateuse atypique : Elle est constituée de microfoyers, inférieur à 5mm de diamètre, d'alvéoles et de bronchioles revêtues de cellules épithéliales cubiques ou cylindriques basses, avec des atypies cytonucléaires plus ou moins marquées dont le grading paraît peu reproductible.

Hyperplasie neuroendocrine idiopathique diffuse : elle présente des foyers d'hyperplasie au niveau des amas de cellules neuroendocrine disséminée au niveau de l'épithélium bronchique. Elle est également constatée au voisinage des carcinoïdes [67].

2. Sous types histologiques :

2.1. Adénocarcinome :

Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne à différenciation glandulaire avec ou sans sécrétion de mucus.

a. Macroscopie :

Masse le plus souvent périphérique, lobulée, bien limitée, grisâtre à la coupe, avec un centre fibrosé. Parfois une rétraction de la plèvre en regard de la masse est possible.

L'adénocarcinome peut se développer dans le contexte d'une fibrose sous jacente, soit une cicatrice localisée ou une fibrose interstitielle diffuse.

b. Histologie :

Les adénocarcinomes de type mixte sont le sous-type le plus fréquent, ils représentent environ 80% des adénocarcinomes réséqués. À la grande diversité des sous-types histologiques viennent s'ajouter les différents degrés de différenciation (bien différencié, moyennement différencié ou indifférencié) et les atypies cytologiques (légère, modérée ou sévère) qui varient d'une pièce à une autre.

Les principaux sous-types histologiques ; adénocarcinome acineux, papillaire, broncho-alvéolaire et l'adénocarcinome solide avec production de mucus. Ces formes sont rarement isolées et sont le plus souvent associées.

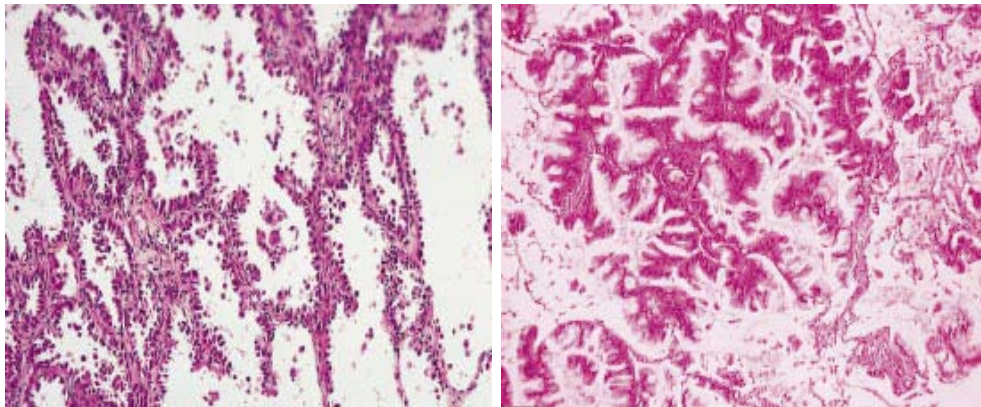


Figure 35 : À gauche : aspect histologique d'un carcinome bronchiolo-alvéolaire non mucineux. (Hématéine éosine×40). À droite : Carcinome bronchiolo-alvéolaire mucineux. (hématéine-éosine ×100) [67].

c. Cytologie :

Les cellules de l'adénocarcinome peuvent être simples ou disposées en trois dimensions formant des morulae, des acini, des pseudo papilles ou des vraies papilles avec des noyaux de cellules fibrovasculaires. Le cytoplasme est relativement abondant peut contenir des granules ou une vacuole dont la taille est variable. Le noyau est généralement unique, excentrique, rond à ovale aux contours relativement lisses avec des irrégularités nucléaires minimales. La chromatine a tendance à être finement granuleuse et uniformément dispersée dans les tumeurs mieux différenciées, et avec une distribution irrégulière ou hyperchromatique dans les tumeurs peu différenciées.

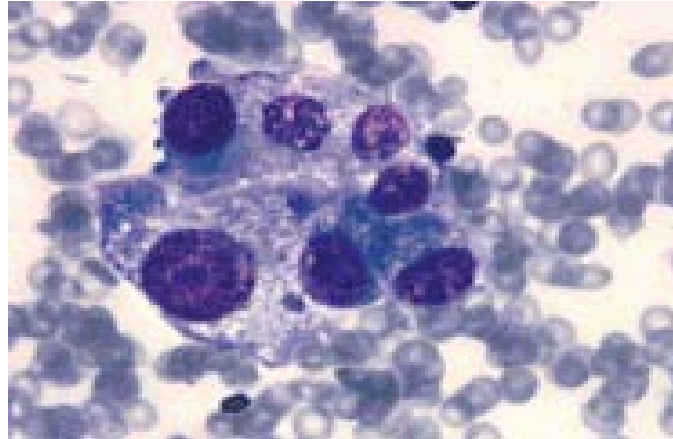


Figure 36 : Aspect cytologique d'un adénocarcinome commun. (Cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, May-Grünwald-Giemsa $\times 1000$) [67].

d. Immunohistochimie :

Les caractéristiques immunohistochimiques des adénocarcinomes varient légèrement selon le sous-type et le degré de différenciation. L'expression des marqueurs épithéliaux (AE1 / AE3, CAM 5.2, l'antigène de la membrane épithéliale, et l'antigène carcino-embryonnaire) est typique. CK7 est plus fréquemment exprimé que CK20. TTF1 est habituellement présent, en particulier dans les tumeurs mieux différenciées [67].

2.2. Carcinome épidermoïde :

Tumeur maligne épithéliale montrant des signes de kératinisations, c'est la tumeur classique du grand fumeur.

a. Macroscopie :

Le carcinome épidermoïde se présente le plus souvent, sous forme de masse polypoïde à développement intraluminal et/ ou envahissant les tissus avoisinant, il peut obstruer la lumière bronchique induisant une stase des sécrétions bronchiques, atélectasie, dilatation des bronches, pneumonie lipidique obstructive et bronchopneumonie infectieuse.

À la coupe, la tumeur est blanc-grisâtre, avec des dépôts de pigments de carbone focaux dans le centre et des rétractations en forme d'étoile sur la périphérie. La tumeur peut atteindre une grande taille et s'excaver, la nécrose et l'hémorragie sont fréquentes.

b. Histologie :

Les carcinomes épidermoïdes sont classés en carcinomes épidermoïdes bien différenciés, moyennement et peu différenciés. Le caractère mature repose sur la présence de kératine. Ils sont généralement constitués de massifs ou lobules aux contours plus ou moins réguliers séparés par un stroma souvent inflammatoire dense variable. La cohésion cellulaire est assurée par des ponts intercellulaires plus ou moins nombreux selon la différenciation de la tumeur.

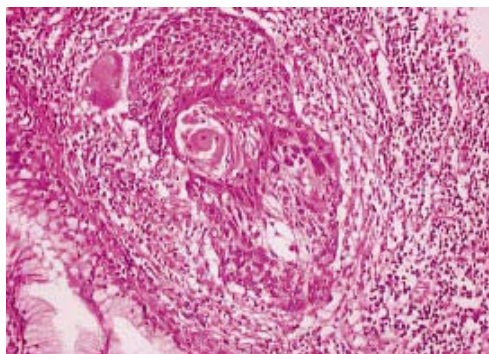


Figure 37: Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde différencié kératinisant. (hématoxyline-éosine $\times 25$) [67].

c. Cytologie :

Les manifestations cytologiques du carcinome épidermoïde dépendent du degré de différenciation histologique et du type d'échantillonnage.

Dans un contexte de nécrose et de débris cellulaires, de grandes cellules tumorales présentent un noyau hyperchromatique irrégulier central avec un ou plusieurs petits nucléoles, et un cytoplasme abondant. Les cellules tumorales sont généralement isolées et peuvent présenter des formes inhabituelles arrondies ou fusiformes.

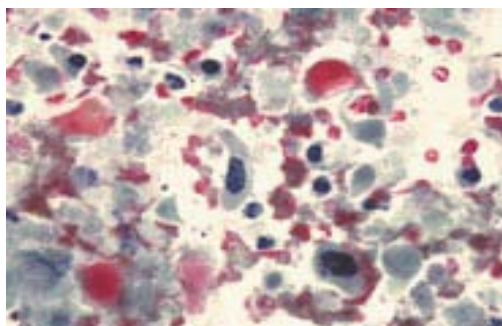


Figure 38: Aspect cytologique d'un carcinome épidermoïde bien différencié et kératinisant (Cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, Papanicolaou $\times 1\ 000$) [67].

d. Immunohistochimie :

La majorité des carcinomes épidermoïdes expriment principalement une kératine à haut poids moléculaire (34βE12), les cytokératines 6 et 5, et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA). Beaucoup expriment une kératine à bas poids moléculaire (35βH11) et très peu expriment TTF-1 ou la cytokératine 7 (CK7) [67].

2.3. Tumeurs neuroendocrines :

a. Carcinome à petites cellules :

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

a.1. Macroscopie :

Les tumeurs se présentent souvent sous forme de masses périhilaires, blanchâtres, friables, molles, présentant une nécrose extensive et souvent un envahissement ganglionnaire. Dans le poumon, la tumeur se propage généralement le long des bronches dans un mode sous-muqueux et circonférentiel, impliquant souvent des vaisseaux lymphatiques. Environ 5% des CPC ne présentent que des lésions périphériques.

a.2. Histologie :

Les cellules tumorales sont généralement inférieures à la taille de trois petits lymphocytes au repos, les noyaux sont ronds, ovoïdes ou fusiformes et le cytoplasme peu abondant. La chromatine nucléaire est finement granuleuse et les nucléoles sont absents ou discrets. Les frontières cellulaires sont rarement vues. Indice mitotique est élevé, avec une moyenne de plus de 60 mitoses par 2mm².

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

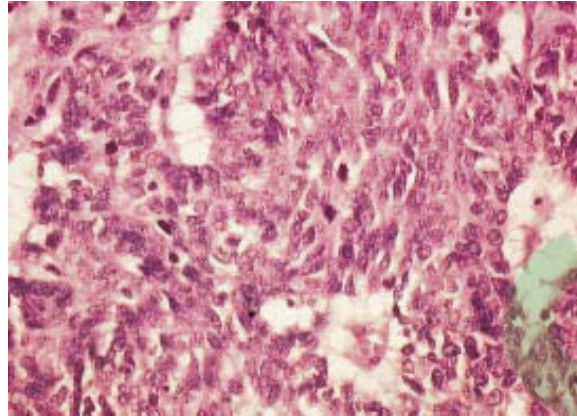


Figure 39 : Aspect histologique d'un carcinome à petites cellules. Les noyaux sont proches les uns des autres, le cytoplasme peu abondant (hématoxyline-éosine $\times 100$) [67].

a.3. Cytologie :

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

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

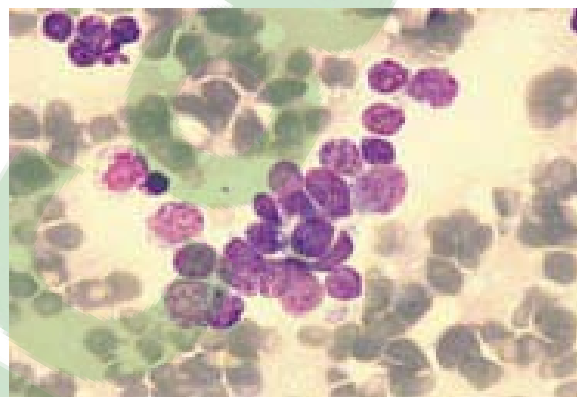


Figure 40: Aspect cytologique d'un carcinome à petites cellules. (Cytoponction trans pariétale, étalement direct sur lame, May-Grünwald-Giemsa $\times 1\ 200$). [67].

a.4. Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est positive pour CD50, chromogranine et synaptophysine dans la plupart des cas. Moins de 10% des CPC sont négatifs pour tous les marqueurs neuroendocrines. TTF-1 est également présent dans 90% des cas [96].

b. Carcinome à grandes cellules :

Le carcinome à grandes cellules est défini par tout carcinome non à petites cellules indifférencié, et dont l'architecture et la cytologie ne lui confèrent les propriétés ni d'un carcinome épidermoïde ni d'adénocarcinome.

b.1. Macroscopie :

Il se présente sous forme d'une volumineuse masse périphérique, rose à la coupe, la nécrose est fréquente. Elle peut envahir la plèvre, la paroi thoracique, ou les structures adjacentes.

b.2. Histologie :

Il s'agit par définition d'une tumeur indifférenciée, la découverte d'une composante d'adénocarcinome, de carcinome épidermoïde, de carcinome à petites cellules exclut le diagnostic du carcinome à grandes cellules.

Les cellules sont généralement de grande taille, possèdent des noyaux volumineux, vésiculeux, pourvus d'un nucléole proéminent, les limites cytoplasmiques sont souvent nettes. Ces cellules sont groupées en travées ou en lobules séparés par un stroma d'aspect varié, fibreux, inflammatoires ou absent. La nécrose est étendue, de rares vacuoles de mucus peuvent être mises en évidence.

b.3. Cytologie :

La majorité des carcinomes à grandes cellules ne possèdent pas de caractères spécifiques. Il s'agit le plus souvent de petits amas dispersés de grandes cellules avec un cytoplasme dont le volume est variable, les noyaux sont souvent volumineux avec des nucléoles proéminents.

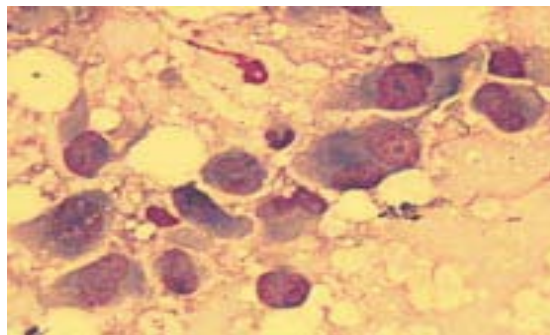


Figure 41: Aspect cytologique d'un carcinome à grandes cellules.
(May-Grünwald-Giemsa $\times 1\ 150$) [67].

b.4. Immunohistochimie :

Il n'existe pas de marqueurs immunohistochimiques spécifiques du carcinome à grandes cellules, ces derniers varient d'un sous type à l'autre.

Dans la variété neuroendocrine la chromogranine, la synaptophysine et NCAM (CD56) sont des marqueurs spécifiques. L'expression de cytokératines CK 1, 5, 10 et 14 peut être retrouvée dans certains sous-types. [67].

c. Tumeur carcinoïdes :

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines de bas grade ou de grade intermédiaire de malignité, et représentent 1 à 2 % de toutes les tumeurs pulmonaires. Elles sont divisées en carcinoïdes typiques et atypiques.

c.1. Macroscopie :

Il est habituel d'opposer carcinoïdes centraux et périphérique, le carcinoïde des bronches proximales possède une importante composante endobronchique, sous forme d'une masse charnue, lisse, polypoïde qui bourgeonne dans la lumière bronchique, et une partie infiltrante, pouvant s'étendre dans la paroi bronchique au-delà du cartilage et envahir les ganglions. C'est la forme classique en « iceberg » plus fréquente dans les carcinoïdes typiques qu'à atypiques. La vascularisation développée de ces tumeurs explique les difficultés et les risques hémorragiques de la biopsie. Le parenchyme en aval peut présenter des lésions en rapport avec l'obstruction bronchique.

Les carcinoïdes périphériques sont situés dans le parenchyme sous pleural, sans rapport avec une voie aérienne. Ils sont bien limités, mais non encapsulés.

c.2. Histologie :

Les tumeurs carcinoïdes sont classiquement composées de cellules polygonales uniformes avec une chromatine finement granulaire, les nucléoles discrets, le cytoplasme peu à moyennement abondant.

On peut observer une différenciation exocrine marquée par la présence de mucus intracellulaire ou de cavités glandulaires. L'atypie et le pléomorphisme nucléaire peuvent être assez marquées, même dans le carcinoïde typique, mais ces caractéristiques sont des critères peu fiables pour distinguer carcinoïde typique du carcinoïde atypique.

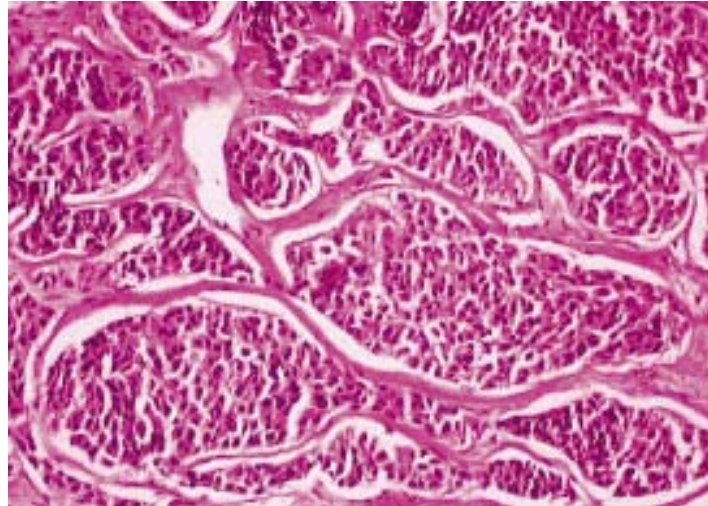


Figure 42: Aspect histologique d'un carcinoïde. Prolifération de cellules régulières, en îlots séparés par un stroma collagène (hématoxyline-éosine $\times 25$). [67].

c.3. Cytologie :

Les tumeurs carcinoïdes sont généralement identifiables dans les échantillons cytologiques, les cellules néoplasiques sont généralement présentes à la fois individuellement et en amas cohésifs.

Il y a une uniformité frappante des cellules néoplasiques. Celles-ci sont petites et peuvent être difficiles à distinguer des cellules plasmiques, en particulier dans des échantillons d'aspiration. Habituellement, ils sont de forme ovale avec des quantités modérées de cytoplasme. Ce dernier est basophile et parfois granuleux.

Les noyaux sont uniformément ronds ou ovoïdes. Les granules de chromatine finement pointillés donnent au noyau un aspect de "sel et poivre". Les nucléoles sont petits et discrets.

Les cellules tumorales isolées ont des noyaux plus périphériques.

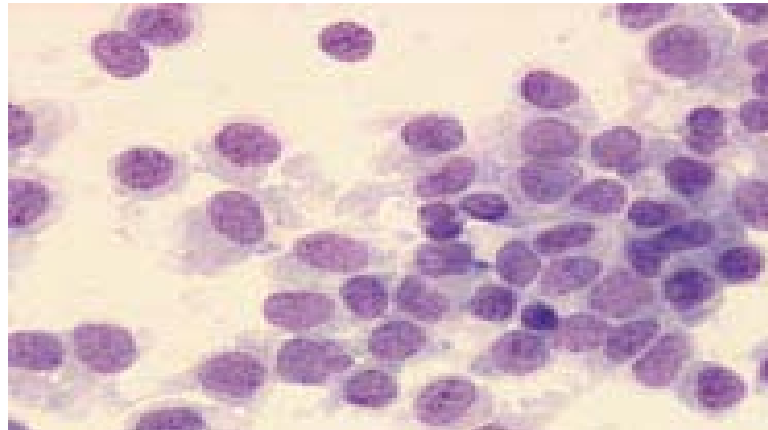


Figure 43: Aspect cytologique d'un carcinoïde.
(Empreinte, May-Grünwald-Giemsa \times 1 200) [67].

c.4. Immunohistochimie:

La plupart des tumeurs carcinoides sont réactives à la cytokératine, les marqueurs neuroendocriniens tels que la chromogranine, la synaptophysine, Leu-7 (CD57) et N-CAM (CD56) sont généralement fortement positifs, en particulier dans le carcinoides typique.

Cependant, dans le carcinoïde atypique, le marquage pour ces marqueurs peut être inégal ou focal. CD99, est également positif dans de nombreux carcinoides. Ki67 est le plus souvent positif dans le carcinoïde atypique que le carcinoïde typique et est lié à la survie [67].

2.4. Autres types histologiques :

a. Carcinome adénosquameux :

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

b. Carcinome à cellules pléomorphes:

Il s'agit d'un carcinome peu différencié associant un contingent de carcinome épidermoïde, d'adénocarcinome ou de carcinome à grandes cellules à un contingent de cellules géantes et/ou fusiformes représentant au moins 10 % de la tumeur. Sont incluses dans ce groupe, les tumeurs qui se composent uniquement de cellules fusiformes et géantes.

c. Carcinome à cellules fusiformes :

Il s'agit d'une forme pure constituée uniquement de cellules fusiformes. Il est rare. Il pose souvent un problème de diagnostic différentiel avec un sarcome qui peut être résolu le plus souvent par l'immunohistochimie.

d. Carcinome à cellules géantes :

Le carcinome à cellules géantes est très rare. Il se compose uniquement de cellules géantes. Ces cellules sont très volumineuses, deux à trois fois la taille de cellules carcinomateuses habituelles.

Elles sont pléomorphes, mono- ou multi nucléées, aux noyaux hyperchromatiques et souvent nucléolés. Ces cellules sont peu cohésives et intimement mêlées à un infiltrat inflammatoire avec des images d'empéripolèse. Elles peuvent sécréter des gonadotrophines chorioniques. Le pronostic de cette forme ne paraît pas différent de celui des autres carcinomes non à petites cellules.

e. Carcinosarcome :

C'est une tumeur maligne associant une prolifération carcinomateuse et sarcomateuse. Cette dernière doit comporter une différenciation en tissus hétérologues spécifiques, tels que chondrosarcome, ostéosarcome, rhabdomyosarcome ou autres composantes sarcomateuses différenciées.

f. Blastome pulmonaire :

Le pneumoblastome est une tumeur biphasique comportant une composante épithéliale qui reproduit un adénocarcinome bien différencié de type fœtal (cellules cylindriques et groupements en morules) et un stroma mésenchymateux de type embryonnaire.

Cette tumeur est rare (0,25 à 0,5 % de toutes les tumeurs malignes pulmonaires) et s'observe surtout chez l'adulte, le plus souvent fumeur. Le pronostic est le même que celui des carcinomes habituels.

Cette tumeur doit être distinguée de l'adénocarcinome bien différencié de type foetal pur qui ne possède pas de composante mésenchymateuse et est de meilleur pronostic. Elle est également distincte du blastome pleuropulmonaire de l'enfant [3].

La répartition histologique dans notre étude est comparable aux données de la littérature avec 91 % des CNPC et 9 % des CPC.

Au sein des CNPC : L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent dans notre série, il représente 53% des cas, suivi par le carcinome épidermoïde chez 38% des cas.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par Debieuvre [28], Neffati [29], Ouassou [31] et Registre des cancers de Casablanca [22]. (Tableau XI).

Tableau XI: Comparaison des séries de la littérature concernant le CBP selon le type histologique :

Etude	Année	les types histologiques en pourcentage (%)			
		Adéno Carcinome	Carcinome épidermoïde	Carcinome à grande Cellule	Carcinome à petite cellule
Debieuvre [28]	2010	64,60	16,70	12,90	-
Ouassou [31]	2015	57	14	0	6
Neffati 2014 [29]	2014	61	11,00	-	18,00
Registre des cancers de Casablanca [22]	2005	36,90	12,10	0,00	6,10
Notre série	2017	53	38	0,00	9

3. Classification moléculaire :

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

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

D'autres mutations de gènes intervenant en aval de la voie de signalisation EGFR sont également impliquées dans la cancérogénèse du poumon [07].

3.1. EGFR :

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

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

En cas de mutation activatrice, cette protéine entraîne une cascade des signaux favorisant la prolifération cellulaire, le recrutement de nouveaux vaisseaux et la capacité des cellules à passer dans la circulation. En bloquant ces récepteurs, on peut entraver la multiplication des cellules tumorales [68].

En 2004, l'identification des mutations activatrices de l'EGFR et la mise en évidence d'une association entre la présence de ces mutations et la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR a été un événement clé dans la cartographie moléculaire des CNPC et plus particulièrement des adénocarcinomes [69].

Il est rapidement apparu que la présence d'une mutation de l'EGFR définissait un sous-groupe particulier de patients, plus souvent des femmes, peu ou non exposé au tabac, souvent d'origine asiatique et porteurs d'un adénocarcinome avec une composante bronchiolo-alvéolaire [70].

3.2. EML4-ALK :

Le gène de fusion EML4-ALK a été identifié et décrit la première fois dans certains cancers du poumon par une équipe japonaise en 2007.

Il joue le rôle d'oncogène majeur dans certains cancers du poumon présentant cette translocation qui résulte d'une inversion au niveau du bras court du chromosome 2 aboutissant

à l'expression d'une activité tyrosine kinase. Le gène muté est à l'origine de la production de la protéine EML4-ALK.

Les tumeurs porteuses de la translocation EML4-ALK touchent plus les hommes, les patients jeunes, les non-fumeurs. Il s'agit de tumeurs de petite taille et présentant un sous-type histologique acineux, à cellules en bague à chaton ou solide avec une présence de mucus intra ou extra-glandulaire [71].

La détection du transcrit EML4-ALK se fait actuellement par immunohistochimie avec un contrôle positif par FISH (hybridation in situ par fluorescence) [72].

3.3. L'amplification de MET :

La protéine MET contribue à la résistance primaire et secondaire au traitement par ITK. MET est localisée sur le chromosome 7q21, qui code pour une tyrosine kinase, « hepatocyte growth factor receptor » (HGFR). Son amplification est liée à une résistance acquise grâce à un switch des tyrosines kinases. Elle est retrouvée chez 20 % des patients résistants au traitement. Elle survient dans les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes.

L'amplification de MET est impliquée dans la progression tumorale par invasion tissulaire et formation de métastases. Par ailleurs, c'est un mécanisme de résistance secondaire chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée et traités par ITK de l'EGFR [73].

3.4. KRAS :

Il s'agit de mutations somatiques fréquentes dans le cancer du poumon, décrites pour la 1ère fois en 1984 [74].

Elles surviennent de façon prédominante dans l'adénocarcinome, rarement dans le carcinome épidermoïde et jamais dans le cancer du poumon à petites cellules. Le sous-type histologique contient souvent une composante mucineuse. Les mutations surviennent majoritairement dans le codon 12, occasionnellement dans le codon 13 et rarement dans le codon 61 [75].

Les mutations concernant K-Ras sont retrouvées dans 15 à 20% de l'ensemble des cancers bronchiques, dans 30 à 50% des adénocarcinomes chez les caucasiens et seulement 10% chez les asiatiques. L'incidence des mutations augmente avec le tabagisme, mais elles sont retrouvées chez 15% de non-fumeurs porteurs d'adénocarcinomes [76].

La présence d'une mutation de KRAS permet d'exclure une mutation de l'EGFR ou une translocation d'ALK, les 2 types de mutations sont donc mutuellement exclusives [77].

4. Particularités histologiques chez la femme :

On note une différence nette dans la répartition anatomo-pathologique des cancers selon le sexe et le tabagisme. Les cancers de type épidermoïdes sont plus fréquents chez les hommes et les fumeurs tandis que les adénocarcinomes sont le type histologique dominant chez les femmes et les non fumeurs [78].

La proportion d'adénocarcinome chez la femme est également croissante en France [79]. Dans la population des femmes non fumeuses, la proportion d'adénocarcinome atteint 65 % [80]. Dans une autre étude tchèque, l'adénocarcinome est retrouvé chez 49,2 % des femmes non fumeuses contre 29,3 % [81] des femmes fumeuses.

Dans l'étude française effectuée dans les centres hospitaliers généraux, l'adénocarcinome représente 64,6 % des cancers bronchiques chez les femmes [28]. Actuellement en Amérique, l'adénocarcinome constitue 41,4% des cancers du poumon chez les femmes [82], viennent ensuite le carcinome épidermoïde puis le cancer à petites cellules.

Deux sous-types histologiques de cancer doivent être cités pour leur forte prévalence chez les femmes. Le carcinome bronchiolo-alvéolaire, défini selon la classification OMS de 2004, représente moins de 5 % des cancers non à petites cellules et est plus souvent diagnostiqué chez les femmes que chez les hommes [83]. De même, au sein des tumeurs neuroendocrines, les carcinoïdes pulmonaires sont plus souvent retrouvées chez les femmes tandis que les cancers à petites cellules sont plus souvent retrouvés chez les hommes.

Cette différence peut être due à l'absence de lien avec le tabagisme mais implique probablement d'autres facteurs non élucidés [84].

V. Diagnostic positif :

1. Circonstances de découverte :

Une partie de la lutte contre le CBP passe par un diagnostic le plus précoce possible, imposant de connaître les différentes modalités de présentation de la maladie et une conduite à tenir diagnostique standardisée et performante afin de réduire le délai de prise en charge.

1.1. Découverte fortuite :

La découverte d'un cancer bronchique à la suite d'un dépistage individuel ou la découverte fortuite, sur des examens réalisés dans le cadre d'une autre pathologie, néoplasique ou non, est également une autre circonstance de découverte de cancers broncho-pulmonaires asymptomatiques. Ces modalités de découverte restent néanmoins rares, y compris dans des études récentes, puisque seuls 6 à 13% des malades sont diagnostiqués alors qu'ils sont asymptomatiques [85].

1.2. Découverte devant des signes non spécifiques :

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

Une étude américaine a évalué l'évolution du poids chez 78 hommes et 74 femmes ayant un cancer bronchique non à petites cellules. Il en ressort que les femmes perdent moins de poids par rapport aux hommes [86].

L'état général peut être quantifié par l'indice performance status de l'OMS (voir Annexe II).

La fréquence des syndromes paranéoplasiques dans le CBP est estimée selon les auteurs entre 7% et 15% [87].

Une étude s'est intéressée spécifiquement à l'hippocratismes digital. Sur 111 patients (52 femmes et 59 hommes) ayant un cancer bronchique, toutes histologies confondues, l'hippocratismes digital était plus fréquent chez les femmes et le plus souvent, dans les cancers non à petites cellules [88].

1.3. Découverte devant des signes spécifiques :

Les signes cliniques évocateurs du diagnostic ont été étudiés dans plusieurs études épidémiologiques européennes et américaines. Il est rapporté que les femmes sont généralement asymptomatiques au moment du diagnostic, du fait de la localisation le plus souvent périphérique de cancer du poumon [89].

Néanmoins, lorsqu'elles présentaient des symptômes, selon De Perrot et coll [90], les femmes en comparaison avec les hommes, avaient moins d'hémoptysies probablement du fait de la localisation souvent périphérique des adénocarcinomes, le type histologique prédominant chez la femme, moins d'infections broncho-pulmonaires récidivantes, de douleurs thoraciques et de perte de poids. La toux en revanche était plus fréquente chez les femmes. Il s'agit du signe clinique le plus fréquemment retrouvé dans une des premières études s'étant intéressée au cancer bronchique sur une série de 50 femmes [02]. Il semble en effet que les femmes ont une sensibilité plus importante au reflexe de la toux par rapport aux hommes.

Dans notre étude, on note une prédominance de la toux chronique, ainsi de la douleur thoracique, ce résultat concorde avec les résultats de Benzarti [91] et Dourmane [30]. (Tableau XII).

Tableau XII: Comparaison des études selon la fréquence des signes respiratoires.

Etude	Année	Les signes respiratoires en pourcentage (%)				
		Régions	Douleur thoracique	Toux	Hémoptysie	Dyspnée
Benzarti [91]	2014	Tunisie	76	70	-	60
Dourmane [30]	2016	Algérie	54	58	-	21
Ouassou [31]	2015	Rabat	61	33	71	66
Notre série	2017	Marrakech	64	80	56	60

a. Signes en rapport avec l'envahissement locorégional :

Les douleurs thoraciques témoignent d'un contact avec la paroi, elles sont caractérisées par leur fixité, leur résistance aux antalgiques, elles peuvent être de type névralgique ou radiculaire et elles peuvent être rattachées à un syndrome de Pancost et Tobias. La dysphonie, signe fréquemment une compression du nerf récurrent gauche par une adénopathie médiastinale, sous aortique le plus souvent. La dysphagie traduit une compression ou un envahissement de l'œsophage par la tumeur bronchique. Le syndrome cave supérieur traduit une compression ou un envahissement de la veine cave supérieure. La paralysie phrénique se manifeste par un hoquet ou la paralysie d'une coupole diaphragmatique responsable d'une dyspnée. Le syndrome de Claude Bernard Horner est dû à la compression du plexus sympathique cervical [92].

b. Signes en rapport avec l'extension métastatique :

Les métastases osseuses sont révélées par des douleurs osseuses invalidantes, rebelles aux antalgiques habituels, par une fracture pathologique et par des tuméfactions inflammatoires [93]. Les métastases cérébrales peuvent être responsables de crises d'épilepsie, d'un déficit moteur, d'un syndrome d'hypertension intracrânienne avec céphalées matinales, ou encore de nausées et d'une photophobie [94]. Les métastases hépatiques sont rarement révélatrices malgré leur fréquence. Elles sont révélées par des douleurs abdominales ou un ictère. Les métastases surrénaliennes sont souvent asymptomatiques. Elles peuvent être à l'origine de douleurs lombaires latéralisées quand elles sont volumineuses.

2. Examen clinique :

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

L'examen clinique extra pulmonaire apprécie les aires ganglionnaires, à la recherche d'une adénopathie, la taille et la consistance du foie, de la rate, l'aspect des extrémités à la

recherche d'un hippocratisme digital. La circulation veineuse est étudiée, en particulier à la recherche d'une turgescence des veines jugulaires, d'une circulation collatérale thoracique témoignant d'un éventuel syndrome cave supérieur. L'état neurologique est étudié par un examen clinique complet. Les localisations ostéo-articulaires sont recherchées par la présence de douleurs osseuses spontanées ou provoquées, de signes cliniques ou électriques évoquant une hypercalcémie [92].

3. Examens radiologiques :

3.1. Radiographie thoracique :

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

Les tumeurs périphériques sont volontiers nodulaires, arrondies ou ovalaires.

La probabilité de malignité augmente avec la taille, les limites irrégulières et spiculées ou lobulées, l'absence de calcifications, et l'évolutivité.

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

Tous ces caractères sont inconstants, d'autres aspects sont possibles tels que l'abcès en amont d'une sténose bronchique, la pleurésie, une excavation centrale à contours irréguliers. [95].

Différentes images radiologiques liées aux cancers broncho-pulmonaires étaient retrouvées dans notre série avec des proportions comparables à celles rapportées dans la littérature, ces aspects sont dominés par des opacités intra parenchymateuses.

Les opacités intra parenchymateuses constituaient l'aspect le plus fréquent dans notre série avec 46% des cas, ainsi que chez Jaafar [96], elles représentaient 66% des cas et chez Hajji ouafi [40], elles représentaient 40% des cas. (Tableau XIII).

Tableau XIII : Aspects radiologiques standards des cancers bronchiques selon les études.

Etude	Année	Les aspects radiologiques en pourcentage (%)		
		Opacité intra parenchymateuse	Elargissement hilare	Epanchement pleural
Jaafar [96]	201	66	16	33
Hajji ouafi [40]	2013	40	25	34
Notre série	2017	46	30	22

3.2. Tomodensitométrie thoracique:

Le scanner thoracique se fait préférentiellement avant l'endoscopie pour orienter au mieux les prélèvements et donc augmenter sa sensibilité.

Elle précise les caractéristiques de la tumeur :

- La taille,
- La topographie hilare, centrale ou périphérique,
- Le caractère systématisé, rétractile ou non rétractile,
- Les rapports avec les structures avoisinantes du thorax, de la plèvre et du médiastin.

L'extension lymphatique :

- aux ganglions hilaires ou péribronchiques homolatéraux.
- aux ganglions médiastinaux et sous-carinaux homolatéraux (7) = N2, aux ganglions médiastinaux ou hilaires controlatéraux ou les ganglions sus claviculaires [95].

4. Confirmations diagnostique :

Le diagnostic de certitude du CBP impose une preuve histologique. Celle-ci pourra être obtenue par divers moyens complémentaires, dont la sélection sera faite au mieux de manière multidisciplinaire.

4.1. Endoscopie bronchique:

La fibroscopie bronchique standard est réalisée sous anesthésie locale ou sédation généralement en position demi assise. Elle visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire. Des biopsies multiples (4 à 6) doivent être réalisées sur les anomalies observées, associées à des prélèvements à visée cytologique (brossage, aspiration).

La fibroscopie bronchique standard a une bonne sensibilité diagnostique (88%), surtout pour les lésions centrales et les lésions périphériques de plus de 2 cm. Pour les lésions périphériques de moins de 2 cm, la sensibilité est de 34 %. [92].

Dans notre série, la fibroscopie bronchique était réalisée chez 28 patientes (soit 42% des cas). Elle avait permis à l'aide des biopsies bronchiques de confirmer le diagnostic rejoignant ainsi les résultats des autres séries notamment celle de Neffati [29] avec un taux de 64% des cas et les résultats d'étude Blanchon [97] avec un taux de 59% des cas.

4.2. Ponction biopsie transpariétale à l'aiguille :

La ponction biopsie par voie transpariétale sous scanner présente une très bonne sensibilité (90%) et une très bonne spécificité (97 %) [98].

Cette technique est indiquée si la bronchoscopie souple est non contributive et que la lésion est accessible, elle peut être réalisée d'emblée en cas de lésion périphérique, cependant la bronchoscopie devra tout de même être réalisée car la présence d'un nodule périphérique multiplie par trois la probabilité d'avoir un cancer central.

La ponction biopsie sous scanner présente un risque élevé de pneumothorax (20%) mais un drainage est rarement nécessaire [99].

Dans notre série, la biopsie transpariétale avait permis de confirmer le diagnostic chez 24% des cas, nos résultats concordent avec les résultats des autres séries, notamment la série Doumane [30] avec un taux de 21% des cas et la série de Blanchon [97] avec un taux 15% des cas.

4.3. Biopsie pleurale :

Cet examen extrêmement simple doit être réalisé devant tout épanchement pleural chez un patient suspect de CBP. Sa sensibilité globale est de l'ordre de 63 % [100–101].

La biopsie pleurale se fait soit « à l'aveugle » sous anesthésie locale à l'aiguille, mais la méthode diagnostique « de référence » des épanchements pleuraux néoplasiques est la réalisation de biopsies sous thoracoscopie, avec une sensibilité > 95 % [102].

Dans notre série, la biopsie pleurale avait permis d'établir le diagnostic chez 12 patientes (soit 18% des cas), dans la série Neffati [29], cette méthode diagnostic avait permis de poser le diagnostic chez 11% des cas.

4.4. Médiastinoscopie :

Elle précise la nature néoplasique d'une adénopathie médiastinale suspecte en scanner en réalisant des biopsies, différenciant ainsi les ganglions tumoraux et inflammatoires [100].

Dans notre série, aucune patiente n'avait bénéficié d'une médiastinoscopie diagnostique.

4.5. L'écho-endoscopie :

L'écho-endoscopie va permettre la réalisation de prélèvements à l'aiguille de la tumeur, ou le plus souvent d'adénopathies, sous repérage échographique. La sensibilité diagnostique globale de cette technique est de 56 % [103].

Dans notre étude et celle de Blanchon [97] et de Neffati [29], le principal moyen de confirmation diagnostique était la biopsie bronchique, suivie de la ponction transpariétale. (Tableau XIV).

Tableau XIV: Les moyens diagnostiques du CBP selon les données de la littérature.

Etude	Année	Les moyens diagnostiques en pourcentage (%)				
		Biopsie Bronchique	Biopsie pleurale	Biopsie transpariétale	Mediastinoscopie	Chirurgie
Blanchon[92]	2002	59	–	15	3	8
Neffati [29]	2014	64	11	14	–	11
Dourmane [30]	2016	25	37	21	–	4
Notre série	2017	42	18	24	–	2

VI. Bilan prethérapeutique:

1. Bilan de l'hôte:

1.1. Evaluation de l'état général :

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

L'indice d'activité (performance status) (annexe II) chiffré en échelle OMS (de 0 à 4) ou en index de Karnofsky (de 0 à 100 %), est le facteur pronostique clinique retrouvé dans quasi-totalité des études pronostiques du cancer bronchique [98].

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

1.2. Recherche des comorbidités :

Le bilan prethérapeutique recherche des tares associées contre indiquant un traitement spécifique.

L'âge physiologique est plus important à prendre en compte que l'âge d'état civil. C'est plus l'espérance de vie qui guidera les décisions thérapeutiques.

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

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

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

Les examens fonctionnels respiratoires (EFR) simples mesurent les volumes mobilisables et le volume résiduel. C'est la mesure du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) qui est le plus corrélé à la qualité de vie. C'est sa mesure qui est principalement prise en compte pour décider ou non d'un traitement local [98].

2. Bilan d'extension:

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

2.1. Bilan clinique:

Il doit être complet et se focalisera surtout sur les signes qui peuvent influencer la stratégie thérapeutique.

La douleur thoracique en regard d'une tumeur pulmonaire proche de la paroi est hautement spécifique de son envahissement concernant au moins la plèvre pariétale. La palpation des aires ganglionnaires à la recherche des adénopathies sus claviculaires et la présence d'une dysphonie témoigne d'un envahissement du nerf récurrent, classant la tumeur d'emblée T4 [100].

2.2. Bilan paraclinique :

Le bilan d'extension est différent en fonction du type du CBP:

a. Bilan d'extension locorégional:

Il n'existe pas de recommandation formelle sur la manière chronologique de conduire ce bilan. En pratique clinique les examens sont souvent demandés simultanément afin de raccourcir au mieux le délai de traitement.

a.1. Fibroscopie bronchique :

La fibroscopie bronchique participe à l'établissement de l'extension tumorale par la recherche d'une atteinte trachéale, de la carène ou d'une obstruction complète d'une bronche souche. En cas de bourgeon tumoral plus distal, on évalue sa distance par rapport à la carène (supérieure ou inférieure à 2 cm) et l'envahissement potentiel d'éperons de division pouvant influencer une décision chirurgicale. Des biopsies d'éperons sont préconisées pour éliminer tout envahissement et déterminer ainsi la limite de résection. De nouvelles techniques diagnostiques endoscopiques telles que l'échographie endobronchique par mini sondes radiales ou la navigation électromagnétique augmentent le rendement de la fibroscopie bronchique souple dans l'exploration des nodules périphériques [104].

a.2. Scanner thoracique :

La tomodensitométrie thoracique est particulièrement utile pour l'évaluation de l'extension locorégionale. Les scanners multi-barrettes actuels permettent d'acquérir tout le volume thoracique en une apnée de l'ordre de 5s et d'obtenir des coupes fines millimétriques ou infra-millimétriques, qui permettent des reconstructions multi planaires de bonne qualité [105].

Elle permet l'étude de l'ensemble du thorax, du médiastin, du parenchyme pulmonaire et la paroi thoracique. elle permet ainsi l'analyse des éléments suivants :l'aspect de la tumeur; la présence ou non d'adénopathies hilaires avec quantifications de leur taille; le nombre, la taille et le site de toutes les adénopathies mediastinales, l'infiltrations directe de la graisse mediastinale,

l'extension vers les gros vaisseaux, le péricarde et les bronches ; les anomalies pleurales minimales ; la détection d'un ou de nodules du parenchyme homo-ou controlatéral ; l'envahissement de la paroi thoracique ou du rachis [106].

La sensibilité et la spécificité de scanner thoracique sont respectivement de 51% et 86% [107].

a.3. IRM thoracique :

La tomodensitométrie thoracique reste l'examen recommandé dans la majorité des cas, à l'exception des tumeurs de l'apex (Pancost-Tobias) où l'IRM thoracique permet l'analyse des rapports aux structures vasculaires, neurologiques et osseuses. L'IRM thoracique reste plus performante pour l'analyse de l'envahissement vertébral, des trous de conjugaison, et éventuellement des envahissements du plexus brachial [105].

a.4. Médiastinoscopie :

La médiastinoscopie a un double intérêt : affirmer le caractère métastatique ou non des adénomégalies et préciser l'extirpabilité de la tumeur ou des adénopathies. En effet, la faible spécificité du scanner doit faire porter son indication dans les cas où la détermination du statut ganglionnaire est essentielle. Elle est particulièrement rentable pour l'exploration des sites ganglionnaires pré et para trachéaux droits (loge de Baréty) et sous-carénaux. Les sites médiastinaux antérieurs et la fenêtre aorto-pulmonaire sont mieux explorés par médiastinotomie gauche [100].

a.5. Ponction biopsie pleurale :

L'extension pleurale est souvent difficile à préciser car une pleurésie peut être soit réactionnelle, soit néoplasique ce qui change considérablement le pronostic et la prise en charge. La cytologie est rarement contributive et sa négativité n'exclut pas le diagnostic. La ponction biopsie pleurale a une meilleure sensibilité [104].

b. Bilan d'extension à distance :

b.1. Tomographie par émission de positrons (PET scan):

Parmi les pathologies néoplasiques où le PET-scan au FDG trouve une place particulière dans le bilan d'extension initial figure le cancer broncho-pulmonaire dans sa variété non à petite cellules. Dans cette indication, le PET-scan au FDG est reconnu actuellement par les instances scientifiques comme un standard dans les CNPC non métastatiques à distance. Il met en évidence jusqu'à 20% de maladies métastatiques méconnues par les examens tomodensitométriques. À côté de ces deux indications, le PET-scan contribue à l'évaluation post-thérapeutique des traitements anti cancéreux entrepris et dans la recherche de récurrence post tumorale [108].

Néanmoins, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives du PET scan dans le diagnostic de l'extension métastatique de la maladie sont remises en question au fur et à mesure dans la généralisation de la technique et de son utilisation dans des populations de moins en moins sélectionnées [109]. Par ailleurs le PET scan ne permet pas l'exploration du cerveau, du fait d'un métabolisme élevée du glucose au niveau cérébral.

b.2. Scanner abdominal :

Les coupes thoraciques doivent être poursuivies par une acquisition à l'étage abdominal, idéalement au temps portal, pour la recherche de localisations secondaires hépatique. La présence d'un syndrome de masse des surrénales doit être recherchée. L'ensemble des coupes doit être analysé en fenêtrage osseux pour rechercher des lésions osseuses ostéolytiques ou ostécondensantes d'allure secondaire [106].

b.3. Imagerie cérébrale :

L'extension cérébrale de la maladie doit être évaluée par l'IRM cérébrale ou à défaut le scanner cérébral. Le scanner et l'IRM ont la même sensibilité en cas de troubles neurologiques. L'IRM est plus performante en l'absence de signes cliniques pour la détection des métastases

cérébrales, permettant de découvrir des métastases occultes chez 17% des patients avec une tumeur de plus de 3 cm, opérable par ailleurs. Elle est généralement réalisée en cas de doute en scanner, en cas de discordance entre la clinique et le scanner, ou pour vérifier le caractère unique d'une métastase en pré-thérapeutique [109].

b.4. Scintigraphie osseuse :

La recherche de métastases osseuses est effectuée, en cas d'anomalies cliniques, par une scintigraphie osseuse. Sur cette scintigraphie, il ne faut pas interpréter toute image d'hyperfixation comme une métastase. Les causes d'hyperfixation sont fréquentes et il ne faut pas conclure hâtivement à une métastase sans avoir recherché à l'interrogatoire une notion de traumatisme dans cette zone [110].

VII. Classification du cancer bronchique:

1. Classification CNPC:

La classification TNM demeure l'élément essentiel du pronostic et l'élément majeur du choix thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules. Le T ; concerne la taille, la localisation, et l'extension de la tumeur, le N ; la présence et la localisation des atteintes ganglionnaire, et le M ; la présence ou l'absence de métastase à distance.

La classification actuelle est celle de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 8ème édition [111]. (Annexe III).

1.1. Statut T :

Le statut T dépend des six éléments suivants [112] : la taille de la tumeur, le siège proximal ou distal par rapport à l'axe bronchique, la présence d'une atélectasie lobaire, bi lobaire ou pulmonaire, un franchissement scissural, un envahissement des structures voisines pleurales, pariétales ou médiastinales et la présence de nodules satellites de même histologie.

1.2. Statut N :

L'envahissement ganglionnaire est un élément fondamental du pronostic dans le cancer broncho-pulmonaire. Le critère tomодensitométrique d'atteinte ganglionnaire médiastinale est celui du petit axe, supérieur ou égal à 10 mm. Il faut rappeler les limites de ce critère et le peu de performance de scanner pour le bilan d'extension ganglionnaire avec de possible faux négatifs mais aussi des faux positifs, notamment en cas de pneumonie obstructive. Il n'y a pas de critère de taille pour les ganglions hilaires. Après confirmation histologique (statut pN), l'absence d'atteinte ganglionnaire définit un statut pN0, l'atteinte intra pulmonaire ou hilaire homolatérale correspond à un statut pN1, l'atteinte médiastinale homolatérale ou sous-carinaire correspond à un statut pN2 et l'atteinte médiastinale controlatérale ou sus-claviculaire correspond à un statut pN3. Les changements dans la huitième édition de la classification TNM sont de subdiviser les stades N1 et N2 en fonction du nombre de sites atteints. Ainsi, le stade N1 devient N1a en cas d'atteinte d'un seul site ou N1b en cas d'atteinte multi sites et le stade N2 est subdivisé en N2a1 (un seul site sans atteinte N1), N2a2 (un seul site avec atteinte N1) et N2b (multi sites) [113].

1.3. Statut M

On distingue dans la huitième édition les statuts M1a, M1b et M1c. Le statut M1a correspond à la présence d'une atteinte métastatique intra thoracique: il s'agit des pleurésies et péricardites malignes, de la présence d'une lymphangite carcinomateuse, d'un nodule pulmonaire controlatéral de même histologie. L'atteinte pleurale secondaire peut être affirmée devant des prises de contraste pleurales nodulaires, tandis que la présence isolée d'un épanchement pleural ne permet pas de conclure, sauf si la cytologie du liquide pleural est positive. L'aspect de dissémination pleurale sèche doit être connu, il s'agit d'un aspect micronodulaire de la plèvre sans épanchement pleural [114]. Il est important enfin de souligner qu'une carcinose pleurale peut exister en l'absence de toute anomalie sur le scanner thoracique préopératoire. Le statut M1b correspond à la présence d'une métastase extra-thoracique unique et le statut M1c correspond à la présence de métastases extra thoraciques multiples, qu'elles

concernent ou non le même organe. Ces métastases peuvent être surrenaliennes, osseuses, cérébrales ou hépatiques, mais d'autres sites métastatiques sont possibles : pancréas, structures digestives, myocarde [115].

Dans notre série, 20% des patientes porteuses d'un CNPC étaient diagnostiquées à un stade II, tandis que le stade III et IV représentaient respectivement 25 % et 55 % des cas.

Selon une étude de Debievre [28], Neffati [29] et Leveque [116], le nombre de malades au stade III et IV représentait respectivement 82,8%, 82 % et 68%.

Alors que les cas classés I, II ont été minoritaires dans toutes les séries. Ils ne représentent que 17,3% des cas dans l'étude de Debievre [28], 17% chez Neffati [29] et 32,5% chez Leveque [116] (Tableau XV).

Le taux élevé des stades avancés peut être expliqué par la symptomatologie non spécifique du cancer bronchique, au manque de préoccupation pour la santé physique, au manque de sensibilisation des femmes par l'accroissement rapide de l'incidence du cancer du poumon chez elles.

Tableau XV: Comparaison des séries de la littérature concernant le CBP selon le stade TNM.

Etude	Année	Les stades en pourcentage (%)			
		I	II	III	IV
Debievre [28]	2010	10,3	7	20,4	62,4
Neffati [29]	2014	7	11	25	57
Leveque [116]	2014	25	7,5	25	43
Khouchani [24]	2013	0	19	29	52
Notre série	2017	0	20	25	55

2. Classification des CPC:

Historiquement, les modalités thérapeutiques ont conduit à distinguer deux stades pour des raisons pratiques : le stade localisé et le stade disséminé, selon une classification établie par le VALCSG (Vétérans Administration Lung Cancer Study Group) [117].

- stade localisé : lorsque la tumeur est localisée à l'hémi-thorax, le médiastin et les ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux homo et controlatéraux et sus-claviculaires homolatéraux
- stade disséminé : lorsque la tumeur est étendue au poumon controlatéral ou ganglions sus-claviculaires controlatéraux ou présence de métastases.

VIII. Stratégie thérapeutique :

1. Buts :

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

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

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

Toutefois, selon certaines études, il ne semble pas y avoir de différence en termes de prise en charge thérapeutique entre l'homme et la femme [36].

2. Moyens thérapeutiques :

2.1. Chirurgie :

a. **But de la chirurgie:**

Le traitement chirurgical des CNPC est à considérer comme le pivot central de toute stratégie thérapeutique à visée curative afin de garantir des chances optimales au patient.

Le but de traitement chirurgical est de contrôler la maladie et d'éviter les récurrences.

b. **Les voies d'abord:**

b.1. La thoracotomie :

Elle permet l'inspection et la palpation du poumon ventilé puis exclu. L'exploration du médiastin et de la plèvre pariétale amènera à la décision de la faisabilité et du type de résection. Il existe 4 types de thoracotomies [118].

❖ Thoracotomie postéro-latérale:

C'est la voie d'abord la plus utilisée, elle donne l'accès le plus direct sur le hile pulmonaire et 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 opératoires moins douloureuses. Cette voie d'abord donne un jour important mais rend la chirurgie plus difficile.

❖ Thoracotomie antérolatérale:

Cette voie d'abord, relativement peu utilisée en chirurgie pulmonaire, présente un intérêt esthétique incontestable, grâce au tracé sous mammaire de l'incision mais donne un jour insuffisant, ce qui ne permet pas de faire une exérèse pulmonaire complète, surtout pour les lobes inférieurs.

❖ Thoracotomie postérieure :

Cet abord donne 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.

b.2. La cervicotomie antérieure :

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

b.3. La vidéothoracoscopie :

Pour diminuer les séquelles liées à la thoracotomie, certaines équipes ont élargis son horizon au domaine carcinologique, en réalisant des lobectomies avec curage ganglionnaire pour des petits cancers, mais ces résections posent le problème de sécurité carcinologique et du cout [119].

b.4. La minithoracotomie vidéo-assistée :

Entre deux types de voies d'abord (la thoracotomie et la vidéothoracoscopie), la minithoracotomie vidéo-assistée est venue se greffer plus récemment. Elle est, comme son nom l'indique, un compromis entre la thoracotomie et la vidéothoracoscopie. Le taux de conversion en thoracotomie est d'environ 20% [119].

b.5. La sternostomie totale, la sternothoracotomie :

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

c. Gestes opératoires :

c.1. La lobectomie ou bilobectomie :

Elle reste la résection la plus courante, elle est bien tolérée, même chez les patients âgés. Sa 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 et la bilobectomie inférieure et moyenne, en cas de dépassement ou d'envahissement à la partie antérieure de la grande scissure [120].

c.2. La pneumonectomie :

Carcinologiquement la plus radicale, la pneumonectomie nécessite un poumon controlatéral fonctionnel. Elle est pratiquée quand la lobectomie est impossible pour des raisons vasculaires, bronchiques ou lors d'un envahissement scissurale, ou bien insuffisant pour enlever la tumeur et ses métastases homolatérales.

Il existe deux types de pneumonectomies : la pneumonectomie extrapéricardique et la pneumonectomie intrapéricardique [120–121].

c.3. La segmentectomie

Elle n'est pas très admise sur le plan carcinologique surtout pour des raisons lymphatiques. Utilisée chez le patient âgé ou insuffisant respiratoire dans le but de préserver le tissu fonctionnel normal, ces segmentectomie peuvent être uniques ou multiples.

La segmentectomie unique s'adresse aux petites tumeurs de moins 3cm, sous pleurales, situées à distance des plans inter segmentaires [121].

c.4. Le curage ganglionnaire :

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

Le curage ganglionnaire radical consiste en une résection des espaces cellulo-adipeux contenant les chaînes ganglionnaires. Le curage ganglionnaire médiastinale par voie droite ouvre la loge de Baréty en disséquant ses parois (face postérieure de veine cave supérieure, face antérieure de trachée, face droite du péricarde para-aortique) retirant les ganglions du bord supérieur de l'artère pulmonaire droite en bas à la crosse du récurrent droit sous le tronc artériel brachio-céphalique en haut. Le curage intéresse ensuite la région sous carénaire par dissection des faces internes des bronches souches droite et gauche, de la face antérieure de l'œsophage en arrière et de la face postérieure du péricarde en avant. On résèque ensuite les adénopathies 8 para-œsophagiennes, et 9 du ligament triangulaire. Enfin, on accède aux zones 3A pré-caves ou médiastinales antérieures droites et 3P para œsophagiennes. Le curage ganglionnaire médiastinales par voie gauche consiste en l'exérèse des ganglions 5 et 6 de la fenêtre aorto-pulmonaire, par dissection de l'artère pulmonaire gauche, de la face inférieure de la crosse aortique en libérant et préservant le récurrent. Ce curage devrait s'étendre jusqu'aux ganglions les plus inférieurs de la chaîne latéro-trachéale gauche 4L. Ensuite, le curage résèque les ganglions de la région souscarénaire (groupe 7), d'accès plus difficile qu'à droite, puis les ganglions 8 para-œsophagiens et 9 du ligament triangulaire, enfin, la chaîne médiastinale antérieure gauche 3A [122].

L'exérèse des ganglions permet de définir le stade du cancer le plus précisément possible et permet d'ajuster les thérapeutiques adjuvantes avec le moins de marge d'erreur. Permettant l'exérèse la moins palliative, il améliore les chances de survie [123].

Dans notre série, 13 patientes avaient bénéficié d'un traitement chirurgical soit un taux d'opérabilité de 22%, ce taux est proche de celui rapporté dans la littérature [28-29-36]. (Tableau XVI).

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

Etude	Année	Taux d'opérabilité en pourcentage (%)
Debievre [28]	2010	18,80
Neffati [29]	2014	25
Radzikowska [36]	2002	23,20
Notre série	2017	22

2.2. La radiothérapie :

a. But de la radiothérapie :

La radiothérapie est la deuxième thérapeutique qui a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules, son but est de détruire définitivement toutes les cellules cancéreuses contenues dans le volume irradié, afin d'obtenir la guérison du cancer [124].

b. Rationnel de la radiothérapie :

b.1 Cancer non à petites cellules :

◆ Radiothérapie pré-opératoire :

La radiothérapie pré-opératoire suivie d'une exérèse a été considérée longtemps comme le traitement de référence des tumeurs de l'apex. Récemment, plusieurs travaux non randomisés évaluant une radio-chimiothérapie associée à la chirurgie ont montré des résultats intéressants avec un taux élevé de résécabilité chez les répondeurs et des taux de survie pouvant atteindre 40-50% [125]. La radiothérapie peut également être intégrée dans le traitement d'induction pré-opératoire dans les CNPC de stade III potentiellement opérable. Dans la série de Pezetta et al, une radiochimiothérapie précédant l'exérèse chirurgicale semble améliorer la survie globale et la survie sans récurrence, par rapport à une chimiothérapie pré-opératoire [126]. Un essai de phase III [127] a comparé la chimiothérapie à la radiochimiothérapie avant la chirurgie : malgré une augmentation du down-staging dans le bras radio-chimiothérapie, aucun bénéfice en terme de survie globale n'a été mis en évidence. Dans les stades IIIA (N2), la prise en charge est actuellement débattue, puisque 2 essais randomisés [128-129] n'ont pas mis en évidence de bénéfice sur la survie globale entre une association traitement médicale et chirurgie versus traitement médicale seul.

◆ Radiothérapie adjuvante :

La radiothérapie adjuvante a été évaluée dans des nombreux essais randomisés au cours de ces derniers 40 ans. Dans toutes ces études, la radiothérapie thoracique semble améliorer le

contrôle local, mais sans bénéfice sur la survie. La méta-analyse post-opérative Radiotherapy for non-small cell lung cancer (PORT) de 1998, puis sa mise à jour en 2005, a partiellement influencé la pratique médicale quotidienne [130]. La radiothérapie adjuvante est délétère chez les patients ayant eu une exérèse complète et n'ayant pas d'envahissement médiastinal (pN0 ou pN1). La survie à 2 ans qui était de 55% dans le bras chirurgie seule était de 48% dans le bras radiothérapie adjuvante. Néanmoins la question de la radiothérapie adjuvante reste ouverte dans les stades III opérés ou chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire médiastinal N2, où le risque de rechute locale est élevé. Si l'indication de la radiothérapie adjuvante est retenue, une radiothérapie conformationnelle est souhaitable chez ces patients afin de diminuer les risques de complications.

● **Radio-chimiothérapie concomitante :**

Le rationnel d'une association concomitante est la potentialisation des effets de chacune des modalités thérapeutiques avec des mécanismes multiples qui sont à la fois moléculaire, cellulaire et tissulaires. Dans cette approche, plusieurs essais ont comparé une radio-chimiothérapie concomitante à une radiothérapie exclusive. Certains de ces essais étaient négatifs individuellement mais la méta-analyse du NSCLC Group a montré un avantage en survie en faveur de l'association radio-chimiothérapie concomitante [131]. Cette dernière a colligé les données individuelles de 1764 patients inclus dans 9 essais avec une médiane de suivi de 7ans et a trouvé un bénéfice absolu de 4% à 2ans et 2% à 5ans.

b.2 Cancer à petites cellules :

● **Radio-chimiothérapie concomitante :**

En ce qui concerne les CPC localisés, l'association radio-chimiothérapie est également le traitement de référence. L'analyse des essais randomisés montre que la radiothérapie diminue le risque de rechute locale. Le bénéfice dans la survie globale apporté par la radiothérapie a été confirmé par une méta-analyse colligeant les données de 13 essais randomisés puisque la survie

à 3 ans qui est de 10% en cas de radiothérapie seule est de 15% en cas d'association radio-chimiothérapie [132].

L'association concomitante est devenue assez largement le traitement standard, Différents essais ont mis en évidence des résultats très intéressants aussi bien en terme de contrôle local qu'en terme de survie globale avec des protocoles de chimio-radiothérapie concomitants [133]. L'étude japonaise a ainsi comparé un schéma concomitant à un schéma séquentiel, la survie à 2 et 5 ans qui était de 35% et 18% dans le bras séquentiel, était de 54% et 24% dans le bras concomitant.

◆ **Irradiation prophylactique cérébrale:**

L'irradiation prophylactique cérébrale a été proposée à des patients dès le début des années 70. La dose délivrée varie en général entre 25 et 30 Gy. Plusieurs essais randomisés ont conclu à une diminution significative du taux des métastases mais sans amélioration significative de la survie. Une méta-analyse de l'ensemble des essais portant sur 987 patients tous mis en radiothérapie cérébrale après traitement, a montré une diminution significative du risque de développer des métastases cérébrales. De plus, la survie est améliorée de façon significative puisqu'elle est de 15% en l'absence d'irradiation prophylactique cérébrale alors qu'elle est de 21% chez les patients ayant eu une irradiation prophylactique cérébrale [134]. Il est important de préciser que son effet sur la survie globale vient s'ajouter à celui de la radiothérapie thoracique chez les patients traités pour un CPC localisé. L'irradiation prophylactique cérébrale a également démontré son intérêt dans la prise des patients localement avancés répondant à la chimiothérapie, puisqu'elle permet de doubler la survie à 1 an [135]

c. Modalités du traitement:

c.1. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle :

◆ **Acquisition des données anatomiques :**

L'acquisition des données anatomiques doit être la plus précise et soignée possible. Elle est réalisée à l'aide d'une scanographie en position de traitement : en décubitus dorsal, avec un système d'immobilisation personnalisé pour améliorer la reproductibilité, les bras le long du corps en cas de tumeur apicale ou au dessus de la tête dans tous les autres cas, avec une injection de produit de contraste après vérification de la clairance de la créatinine [136]. L'acquisition doit couvrir l'ensemble des structures anatomiques d'intérêt (poumons en totalité, cœur, œsophage...). Habituellement, la limite d'acquisition supérieure est la glotte et la limite inférieure est l'interligne L1-L2 [137].

Des examens d'imagerie complémentaires peuvent être fusionnés ou recalés à la scanographie de planification pour préciser les contours des volume-cibles. La TEP couplée à la scanographie est intéressante, non pas pour délimiter directement les volumes tumoraux, mais pour décider du caractère néoplasique d'une image tomодensitométrique ou pour préciser le contour tumoral en cas d'atélectasie [138].

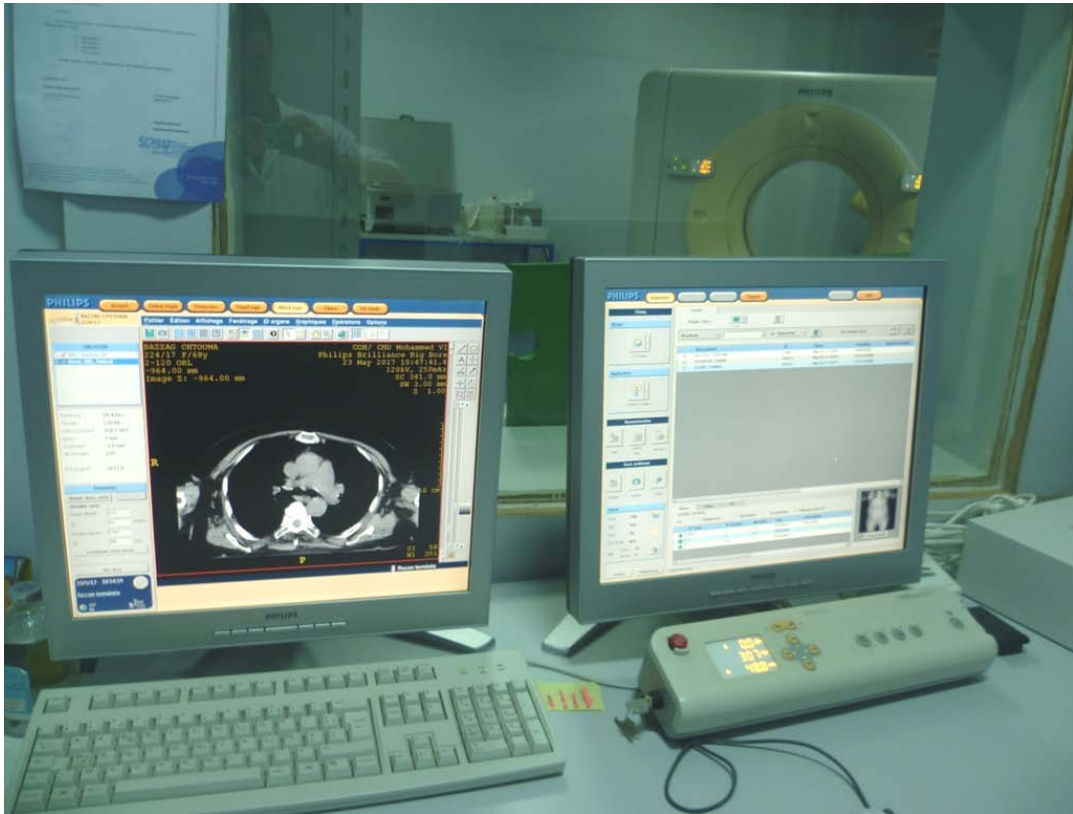


Figure 44: Acquisition des données anatomiques.

◆ **Détermination des volume-cibles :**

Seules les structures ou volumes anatomiques considérés comme tumoraux sont irradiés. Ainsi, seuls les ganglions pathologiques, notamment médiastinaux, sont pris en compte dans le volume cible macroscopique [139].

❖ **Volume tumoral macroscopique :**

Le volume tumoral macroscopique correspond à la tumeur pulmonaire (GTVT) et aux adénopathies visibles à l'imagerie (GTVN). Un ganglion est considéré comme pathologique si son petit diamètre est supérieur à 1 cm, s'il fixe sur la TEP ou, a fortiori, si l'atteinte histologique est confirmée.

❖ **Volume cible anatomoclinique :**

Il comprend l'envahissement par des cellules cancéreuses en périphérie de la tumeur. Une marge de 5 mm autour du GTV est recommandée ont montré que cette marge peut être adaptée

au type histologique : 8mm pour les adénocarcinomes, 6mm pour les carcinomes épidermoïdes, et 5mm pour les autres types histologiques.

❖ Volume cible prévisionnel :

Le volume cible prévisionnel comprend une marge « technique » qui s'ajoute au volume cible anatomoclinique en raison des incertitudes liées aux mouvements des organes et du patient.

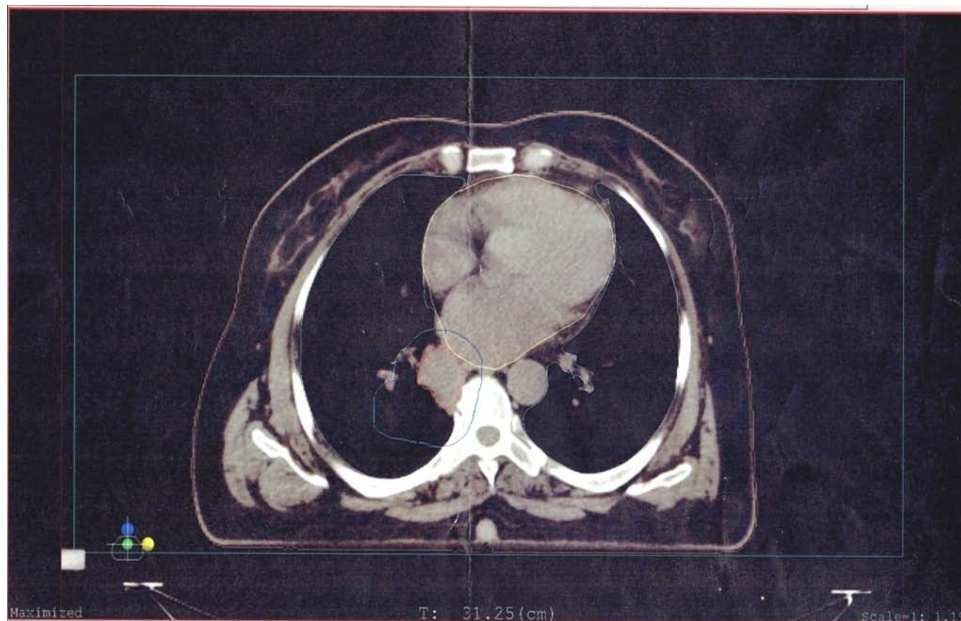


Figure 45: Plan de traitement d'un cancer bronchique chez une femme : Étape de contournage.

◆ Prescription des doses :

Les doses de prescription varient selon que la radiothérapie est délivrée en exclusivité ou après la chirurgie.

❖ **Radiothérapie exclusive :**

La dose totale à délivrer en fractionnement classique est de 60 à 66 Gy ; l'escalade de dose est en voie de recherche. L'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires non envahies n'est pas recommandée [140].

❖ **Radiothérapie postopératoire :**

Les indications de radiothérapie postopératoire sont plus rares et non complètement validées, cas de résection R1, pour les lésions de stade pT3 et pour les patients atteints de cancer de stade pN2.

Le délai optimal pour commencer la radiothérapie est de six à huit semaines après la chirurgie et d'un mois après une chimiothérapie adjuvante [141].

● **Balistique et dosimétrie :**

La dosimétrie doit être réalisée avec un système de planification des doses qui prend en compte les hétérogénéités de dose rencontrées dans le thorax. Des photons de 6 à 10 MV doivent être privilégiés [142]

Pour une meilleure distribution de dose, il est recommandé de réaliser une balistique avec de trois à cinq faisceaux d'emblée sans réduction. Cette balistique est à adapter en fonction de la taille, de la localisation tumorale et aux contraintes de dose décrites ci-dessus.

Une image de contrôle des faisceaux d'irradiation (imagerie portale) doit être réalisée selon un protocole établi afin de détecter les erreurs systématiques et aléatoires de positionnement.

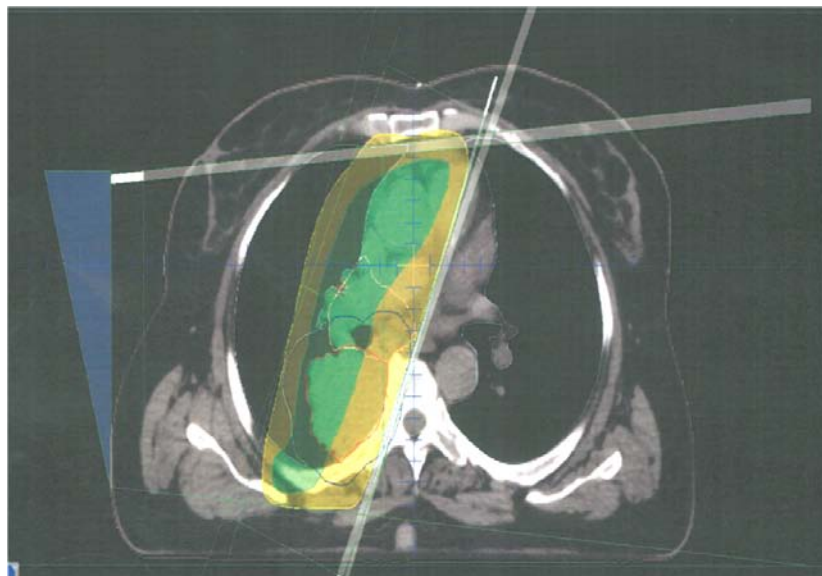


Figure 46: Plan de traitement d'un cancer bronchique chez une femme :
Dosimétrie utilisant une balistique de 3 faisceaux.

◆ **Organes à risque:**

Les principaux organes à risque pour l'irradiation pulmonaire comprennent les deux poumons, le cœur, l'œsophage et la moelle épinière [143]. L'ensemble de ces organes doit donc apparaître sur les histogrammes dose-volume (HDV).

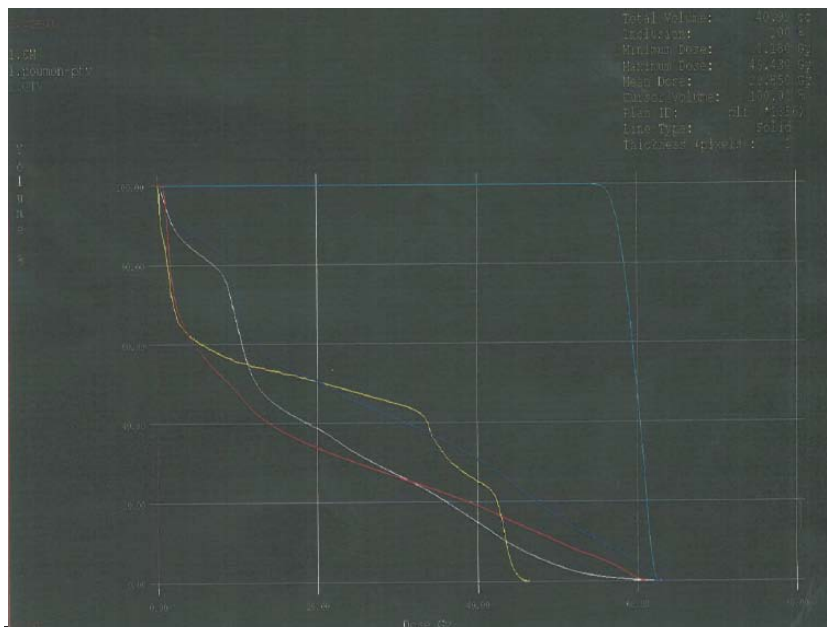


Figure 47: Etapes de validation dosimétrique : histogramme dose-volume.

◆ **Mise en place de traitement:**

La position doit être en décubitus dorsal, bras relevés et mains derrière la tête pour pouvoir traiter tout autour du thorax, sauf pour les tumeurs apicales.

La précision importante que suggèrent les images tomodensitométriques ne peut pas être reproduite quotidiennement lors du traitement. L'immobilisation est la première étape de l'application des techniques tridimensionnelles pour réduire les risques d'erreurs de positionnement lors des différentes séances de traitement. Plusieurs systèmes sont disponibles, le choix est en fonction de la localisation tumorale et de la technique de radiothérapie utilisée : moule thoracique, matelas thermoformé, dispositif thorax ou coque de mousse de polyuréthane [124].



Figure 48 : Mise en place et traitement d'un cancer bronchique par un accélérateur linéaire.

◆ **Surveillance au cours de traitement :**

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

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

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

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

Dans le cancer du poumon, il n'y a pas d'étude clinique prospective comparant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Son bénéfice dosimétrique théorique a incité de nombreuses équipes à la proposer pour traiter les cancers localement évolués ne pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical [144]. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité se développe dans cette indication et elle est actuellement recommandée dans plusieurs pays à la majorité des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. Si elle paraît compatible avec les mouvements respiratoires, il est toutefois nécessaire de s'assurer que le risque d'interférence est faible.

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

C'est une technique qui prend en compte les mouvements de la respiration pendant l'irradiation du thorax car ceux-ci modifient la position de la cible à irradier. La méthode par blocage respiratoire consiste, après une période de respiration normale, de bloquer volontairement votre respiration au terme d'une inspiration profonde. Et La méthode par respiration libre utilise un dispositif piloté par informatique qui permet de choisir la phase respiratoire et selon la localisation de la lésion, de traiter en inspiration ou en expiration afin d'éloigner la tumeur des organes critiques [145].

c.4. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

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

Dans les cancers du poumon, cette technique est utilisée pour traiter de petites lésions pulmonaires, de stade T1N0 ou T2N0 et de moins de 5 cm, avec un objectif curatif chez des patients le plus souvent inopérables en raison de maladies associées [124].

Dans notre étude, l'association radiochimiothérapie était indiquée chez 12 patientes soit 20 % des cas, des résultats comparables étaient rapportés par les autres série de Debieuvre [28], Radzikowska [36] et Blanchon [97].

La radiothérapie palliative était indiquée chez 27% des cas, cette modalité thérapeutique était utilisée chez 17,7% des cas dans la série de Debieuvre [28], 22% des cas dans la série de Radzikowska [36] et 11,4% dans la série de Blanchon [97]. Aucune patiente n'avait bénéficié d'une radiothérapie pré-opératoire. (Tableau XVII).

Tableau XVII : Les modalités thérapeutiques de la radiothérapie utilisées selon les études.

Etude	Les modalités thérapeutiques de la radiothérapie en pourcentage (%)		
	Radio-chimiothérapie	Radiothérapie palliative	Radiothérapie pré-opératoire
Debieuvre [28]	27,7	17,7	1,7
Radzikowska [36]	14,5	22	-
Blanchon [97]	16,4	11,7	3,2
Notre série	20	27	0

2.3. Traitement systémique:

a. **But :**

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

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

b. Modalités thérapeutiques :

b.1 Cancer non à petites cellules :

◆ Chimiothérapie néo–adjuvante :

La chimiothérapie néo–adjuvante a été testée dans de nombreux essais dans les CNPC résécables d'emblée. En effet, plusieurs essais cliniques ont montré un bénéfice de la chimiothérapie néo–adjuvante. Une méta–analyse récente confirme un bénéfice significatif de survie avec une augmentation du taux de survie à 5ans de 40 à 45% [146].

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

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

Les essais de chimiothérapie néo–adjuvante montrent un bénéfice en survie, mais leur puissance statistique est insuffisante, car la majorité des essais a été arrêtée prématurément. La méta–analyse des essais randomisés montre néanmoins un bénéfice significatif de survie similaire à celui de la chimiothérapie adjuvante, évalué à 5% à 5ans.

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

Il n'ya pas de consensus quand au nombre de cycles préopératoires, qui peut aller de 2 à 4.

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

Essai	Nombre de patients	Protocole	Suivi Médian	Réponse objective	Bénéfice
Depierre [147 ,148]	355 (IB, II et IIIA)	Chirurgie précédée ou non de 2 cycles d'un doublet à base de cisplatine	14 ans	64%	Bénéfice en survie sans récurrence (55 vs 38% à 10 ans) Pas de bénéfice en survie globale (p = 0.12)
LU 22 [149]	519 (93% Stades I ou II)	Chirurgie précédée ou non de 3 cycles d'un doublet à base de cisplatine		47%	Pas de bénéfice, ni en survie sans récurrence, ni en survie globale à 5 ans.
SWOG 9900 [150]	354 (IB - IIIA)	3 paclitaxel-Carbo-platin + chirurgie ou chirurgie d'emblée	64mois	41%	Bénéfice en survie sans progression médiane (33 vs 20 mois) Pas de bénéfice en survie globale
NATCH Trial [151]	624 (I - III)	3 bras : - Chirurgie seule - Chimiothérapie néo-adjuvante. - Chimiothérapie adjuvante.		53%	Pas de différence en survie sans récurrence ni en survie globale

◆ Chimiothérapie adjuvante :

Le bénéfice potentiel de la chimiothérapie adjuvante après exérèse chirurgicale complète d'un CNPC avait été suggéré par une méta-analyse sur données individuelles en 1995, sans qu'il ne soit clair [152].

Plus récemment, une autre méta-analyse (LACE méta analyse : Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) a regroupé les données individuelles de 4584 patients de 5 grands essais randomisés [153]. Les résultats ont confirmé le bénéfice de la chimiothérapie en terme de survie pour les stades II et III. Toutes ces études ont utilisé un doublet à base de cisplatine, avec une dose totale supérieure à 300 mg/m². Il semble que l'association cisplatine-vinorelbine soit plus efficace.

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

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

Tableau XIX: Principaux essais de chimiothérapie adjuvante dans les CNPC de stade précoce.

Essai /Année	Nombre de patients inclus (Stades)	Protocole	Médiane de suivi	Différence en suivi à 5 ans en %	P	Analyse de bénéfice par sous-groupe
Anita [154]	799 (IB, II, IIIA)	4 Cisplatine-Vinorelbine vs observation	76 mois	8.6% (8.4% à 7 ans)	0.01	II et IIIA
JBR 10 [155]	482(II, III) excluant T3N0)	4 Cisplatine-Vinorelbine vs observation	9 ans	11%		II et IB >4 cm
IALT [156,157]	1867 (I, II, III)	4 doublets à base de Cisplatine	7.5 ans	4.1% bénéfice non significatif à 7.5 ans.	< 0.03 =0.10	III
CALGB 9633 [158]	344 (IB)	4 Paclitaxel-Carboplatine vs observation	74 mois	12% à 4 ans non significatifs à 74 mois.		IB> 4 cm

◆ Traitement systémique palliatif :

❖ Sans mutations oncogéniques:

▪ En première ligne :

En phase métastatique, les chimiothérapies fondées sur les sels platine ont permis une amélioration de la survie globale. Depuis une dizaine d'années, une chimiothérapie comportant 4 à 6 cycles d'un doublet à base de platine (cisplatine ou carboplatine) et d'un cytotoxique dit de 3^e génération (vinorelbine, taxanes ou gemcitabine) est considérée comme le traitement standard des patients atteints d'un CNPC métastatique conservant un bon état général (performance status-PS-0 ou 1) [159].

Ces doublets permettant d'avoir une réponse objective chez 30 à 40% des patients et améliorent la survie globale. Ainsi, la survie médiane des patients atteints de CNPC métastatiques traités par un doublet à base de platine est de 8 à 10 mois. L'activité anti tumorale de ces combinaisons s'est révélée identique, avec cependant un profil de tolérance distinct selon le cytotoxique associé au sel de platine [160]. Toutefois, ces résultats restent modestes tant en termes de réponse tumorale que l'impact sur la survie.

Dans l'étude de Scagliotti, le doublet premetrexed-cisplatine a été comparé à l'association gemcitabine-cisplatine chez 1725 patients [161]. Cette étude a montré d'une part une non infériorité en termes de survie entre le doublet cisplatine-gemcitabine et le doublet cisplatine-premetrexed, et d'autre part, dans une analyse de sous-groupes, une amélioration de la survie des patients avec une histologie non épidermoïde (adénocarcinome ou carcinome à grande cellules) dans le bras cisplatine-premetrexed par rapport au cisplatine-gemcitabine. À l'inverse, la survie médiane des patients avec un carcinome épidermoïde était plus longue dans le bras cisplatine-gemcitabine, mais de façon non significative.

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

premetrexed au docetaxel [162]. Montrant une amélioration du taux de réponses et de la survie avec le premetrexed.

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

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

Le concept de maintenance :

Dans le cancer pulmonaire, les patients sont en général âgés, porteurs de comorbidités. La poursuite de la chimiothérapie à base de sels de platine au-delà de 4 à 6 cycles s'avère difficile en raison de l'apparition de toxicités cumulatives. L'objectif du traitement de maintenance est de consolider l'effet d'une chimiothérapie de première ligne, immédiatement après finalisation de celle-ci. Ainsi, chez un patient stable ou répondeur après 4 cycles d'un doublet à base de platine, la maintenance se fait, soit par l'instauration d'un nouveau traitement (Switch maintenance ou maintenance de substitution). Ou par la continuation de l'agent cytotoxique associé au sel de platine (maintenance de continuation)

La stratégie de maintenance permet d'améliorer la survie sans progression et la survie globale avec le premetrexed pour les carcinomes non-épidermoïdes, soit en switch de maintenance [163], soit en maintenance de continuation après une bithérapie d'induction cisplatine-premetrexed [164].

▪ En deuxième ligne :

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

La chimiothérapie de 3^e génération validées en deuxième ligne est le premetrexed (réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde) ou docetaxel. Pour les patients en mauvais état général, la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et à lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer la meilleure qualité de vie possible.

❖ Avec mutations oncogéniques :

▪ Les mutations activatrices de l'EGFR :

L'EGFR est oncogénique et joue un rôle important dans l'apparition et le développement des cancers. Les propriétés oncogéniques d'EGFR résultent de la survenue de mutations intéressant les exons 18 à 21 du gène, codant pour la partie catalytique du domaine tyrosine-kinase avec pour conséquence une auto activation consécutive dans 10-40% des adénocarcinomes, et exceptionnellement dans d'autres histologies [165]. La fréquence de ces mutations est significativement accrue chez les patients non-fumeurs, les asiatiques et les femmes [166]. Les deux mutations les plus fréquentes sont une délétion dans l'exon 19 et une mutation ponctuelle dans l'exon 21, représentant environ 90% des mutations de l'EGFR.

Au Maroc, le taux de mutations d'après une étude rétrospective est de 21% [167].

Plusieurs essais de phases III ont démontré la supériorité des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR sur la chimiothérapie en première ligne de traitement des patients présentant un CNPC avancé dépendant d'une mutation de l'EGFR, avec une amélioration des taux de réponse et de la survie sans progression, le profil de tolérance et la qualité de vie étant également à l'avantage des inhibiteurs de l'EGFR [168]. Bien que ces essais ne démontrent pas d'amélioration de la survie en raison du crossover vers les inhibiteurs de l'EGFR pour la majorité des patients recevant la chimiothérapie, la survie médiane des patients oscillant entre 23 et 30 mois montre clairement que l'histoire naturelle de la maladie est modifiée par les inhibiteurs de l'EGFR. Une méta-analyse regroupant 13 essais randomisés de phase III évaluant en première ligne thérapeutique, un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR, par rapport à une chimiothérapie classique, a été publiée récemment, incluant 2620 patients (dont 1475 avec une mutation

activatrice de l'EGFR) confirme que le traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (géfitinib ou erlotinib) apporte un bénéfice réel par rapport au traitement standard par chimiothérapie, en termes de taux de réponse et de durée de survie sans progression pour les patients dont la tumeur porte une mutation de l'EGFR. Ce bénéfice n'est pas retrouvé au niveau de la survie globale médiane du fait de l'impact des lignes ultérieures de traitement avec un crossover pour la majorité des patients. L'ensemble de ces résultats plaide pour l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (géfitinib, erlotinib ou afatinib) dès la première ligne de traitement en cas de CNPC exprimant une mutation activatrice de l'EGFR [169].

- Le gène de fusion EML4-ALK :

La crizotinib est inhibiteur de tyrosine kinase agissant sur les protéines ALK, ROS1 et MET. Lors d'un essai clinique de phase I, le crizotinib, a démontré son efficacité pour le traitement en seconde ligne ou plus des patients dont la tumeur porte une translocation d'ALK. En effet, parmi les 143 patients évaluable, 60,8% ont eu une réponse objective incluant 3 réponses complètes et 84 réponses partielles ; sur les résultats préliminaires, la survie à 1 an est de 74,8% pour les patients sous crizotinib [170]. Sur une actualisation récente, la survie à 2 ans est de 55% [171].

L'efficacité du crizotinib a été confirmée en deuxième ligne. Dans un essai de phase III, le crizotinib a été comparé à une chimiothérapie classique (docetaxel ou premetrexed) chez des patients avec CNPC avancé, ALK+, progressifs après une première ligne à base de platine. Le crizotinib triple le taux de réponse objective et prolonge significativement la survie sans progression. L'impact en survie globale n'a pas été démontré en raison du crossover, mais la survie médiane projetée à plus de 20 mois montre également que le crizotinib modifie l'histoire naturelle des cancers pulmonaires dépendant d'un réarrangement d'ALK [172].

- Traitements antiangiogéniques :

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

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

La combinaison du bevacizumab avec une chimiothérapie à base de platine en première ligne entraîne une augmentation cliniquement et statistiquement significative des taux de réponses et la survie sans progression dans deux essais de phase III dans le CNPC avancé. Une méta-analyse confirme l'efficacité de l'adjonction du bevacizumab en terme de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale [173].

Les patients avec métastases cérébrales étaient exclus de ces essais, mais des études ultérieures ont confirmé la bonne tolérance du bevacizumab chez des patients avec des métastases cérébrales contrôlées [174].

Dans notre série, la chimiothérapie était palliative chez 55% des cas, nos résultats étaient comparables avec les résultats de la série de Blanchon [97] et de Debieuvre [28].

La chimiothérapie adjuvante était indiquée chez 15% de nos patientes, ce taux est proche de celui rapporté par Blanchon [97] et aucune patiente n'avait bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante. (Tableau XX).

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

Etude	Les modalités thérapeutiques de la chimiothérapie en pourcentage (%)		
	Chimiothérapie néo adjuvante	Chimiothérapie adjuvante	Chimiothérapie palliative
Debieuvre [29]	2,4	6,3	55,8
Blanchon [97]	-	14,8	50,3
Neffati [28]	-	11	39
Notre série	0	15	55

◆ Immunothérapie antitumorale :

L'importance de la réaction immunitaire dans le contrôle du développement tumoral est connue et explorée sur une longue durée. L'échappement à la destruction des cellules cancéreuses par le système immunitaire (immunosurveillance) est reconnu comme une des caractéristiques tumorales majeures [175].

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

L'immunothérapie antitumorale n'est pas une idée nouvelle ; elle a été proposée par W.Coley dès 1980. Mais l'échec de nombreux essais en a découragé plus d'un jusqu'aux résultats actuels plus encourageants : vaccin validé dans le cancer de la prostate puis, plus récemment, au début des années 2010, les anticorps anti-CTLA-4_ipilimumab (anti-CTLA4) dans le mélanome malin [176]. Et anti PD-1/PD-L1 dans le mélanome malin et le cancer bronchique non à petites cellules. Il n'est pas à douter que les indications de ces nouvelles thérapies seront de plus en plus étendues et qu'elles vont rapidement faire partie intégrante de l'arsenal thérapeutique en pratique courante.

❖ Principales immunothérapies :

Les deux cibles des immunomodulateurs actuellement développés dans le cancer, notamment le CNPC, sont CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte activated 4) et surtout PD-1 (programmed cell death) et son ligand principal PDL-1 [177].

▪ Inhibiteurs de CTLA-4 :

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

Dans le CNPC métastatique, l'efficacité de l'ipilimumab a été évaluée, pour l'instant dans une étude de phase II en première ligne de traitement [178]. Les patients (n=206) étaient

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

- Inhibiteurs de PD-1/PDL-1 :

La principale cible thérapeutique évaluée dans le cancer bronchique a été le couple PD1/PDL-1. PDL-1, exprimé à la fois à la surface des cellules tumorales, mais aussi à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur, ainsi que certaines cellules du stroma et certaines cellules du microenvironnement tumoral compliquant l'analyse de l'expression de ce marqueur. Plusieurs anticorps ont été développés soit contre PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), soit contre PDL-1. Les plus étudiés dans le cancer bronchique sont actuellement le nivolumab puis le pembrolizumab. Les anti-PDL-1 sont à un stade de développement clinique moins avancé [179].

b.2 Cancer à petites cellules :

- ◆ La forme localisée au thorax :

- ❖ Radiochimiothérapie exclusive :

Le traitement du CPC localisé au thorax repose sur la délivrance de la radiothérapie et de la chimiothérapie. L'intérêt de l'association a été démontré par deux méta-analyses concordantes, publiées au début des années 1990 [180,181]. Le débat portait à l'époque sur l'intérêt de la radiothérapie dans la stratégie thérapeutique des cancers bronchiques à petites cellules, maladie réputée toujours métastatique. La première méta-analyse, celle de Warde et Payne [180], avait pour objectif de démontrer l'amélioration du taux de contrôle local de la maladie grâce à la radiothérapie et son impact sur la survie globale des patients atteints de cancers bronchiques à petites cellules limités au thorax : portant sur 11 essais randomisés,

associant tout type de radiothérapie (hypo- ou normo-fractionnée, alternée ou concomitante) à des chimiothérapies, cette étude a mis en évidence un bénéfice absolu en terme de taux de survie globale de 5,4 % à 2 ans, les auteurs ont conclu à une amélioration modeste mais significative de taux de survie globale grâce à l'association d'une irradiation thoracique à la chimiothérapie, par comparaison à la chimiothérapie exclusive, La méta-analyse de Pignon et al. [181] a montré une réduction globale du risque de décès de 14 % avec la radiochimiothérapie en comparaison à la chimiothérapie seule, et un meilleur contrôle local.

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

❖ L'irradiation crânienne prophylactique :

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

Une méta-analyse étudiant l'irradiation crânienne prophylactique chez les patients présentant une réponse complète, surtout avec une maladie localisée, a conclu que l'irradiation crânienne prophylactique réduisait le risque de récurrence cérébrale d'environ 50 % avec un gain de survie sans progression de 25 % [182]. En 2007, Slotman et al a montré des résultats comparables dans les CPC disséminés en réponse à la chimiothérapie. Il est donc recommandé de proposer une irradiation prophylactique cérébrale chez les patients en réponse d'un CPC localisé ou disséminé, à la dose de 25 Gy en 10 fractions.

◆ La forme diffuse:

❖ Chimiothérapie :

Le traitement des CPC disséminés repose sur une chimiothérapie exclusive. Les taux de réponses objectivés à la chimiothérapie de première ligne varient de 60 à 75 %. Le protocole de chimiothérapie considéré actuellement comme le traitement de référence de première ligne associe cisplatine et étoposide [183]. Il existe un corpus de données qui atteste l'efficacité de cette association, notamment deux méta-analyses. Les décennies 1980 et 1990 ont été marquées par des efforts substantiels pour éviter les chimiorésistances secondaires, testant notamment des schémas alternatifs ou des stratégies d'intensification de dose. La plupart des études d'intensification ont conclu à une majoration de la toxicité sans bénéfice de survie. Chez les patients dont l'état général est altéré et/ou en cas de comorbidités contre-indiquant l'utilisation du cisplatine, le carboplatine paraît pouvoir être utilisé sans perte de chance. Quatre à six cycles de chimiothérapie sont généralement délivrés [184].

❖ Intérêt d'un traitement local :

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

La stratégie de chimio-radiothérapie a permis d'améliorer significativement la survie avec un taux de survie à cinq ans de 9,1 % contre 3,7 % avec la chimiothérapie seule [182].

Dans notre série, 9% des patientes avaient un CPC, le traitement était à base de chimiothérapie palliative chez 83% des cas, ce résultat concorde avec le résultat de Mennecier [185]. La radio-chimiothérapie et l'irradiation crânienne prophylactique étaient indiquées chez

17% des patientes, alors qu'elles représentaient 35,2% et 3,3% dans l'étude de Mennequier [185]. (Tableau XXI).

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

Etude	Les modalités thérapeutiques du CPC en pourcentage (%)		
	chimiothérapie palliative	radio-chimiothérapie	irradiation crânienne prophylactique
Mennequier[185]	84,6	35,2	3,3
Notre série	83	17	17

2.4. Traitement non spécifique:

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

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

a. Dyspnée :

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

Les bronchodilatateurs, bêta 2-agonistes et/ou anticholinergiques font partie des traitements communément prescrits, notamment chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou asthmatiques.

Les corticoïdes ont pour objectif de diminuer l'inflammation associée au cancer. Ils ont aussi pour but de diminuer l'inflammation ou la toxicité pulmonaire engendrée par la

radiothérapie et la chimiothérapie. Aucune étude spécifique n'a porté sur l'utilité réelle de la corticothérapie.

b. Toux :

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

c. Compression cave supérieure :

La corticothérapie systémique, les anticoagulants sont couramment utilisés bien que leur efficacité n'ait jamais été démontrée. La radiothérapie thoracique demeure le traitement de référence avec une disparition des symptômes dans 78% des carcinomes à petites cellules et 63 % des carcinomes non à petites cellules. La chimiothérapie a un effet comparable à la radiothérapie, aussi bien pour les carcinomes à petites cellules que pour les carcinomes non à petites cellules. Un traitement plus récent consiste à introduire une prothèse métallique dans la veine cave supérieure [187].

d. Hémoptysies :

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

e. Anorexie :

L'anorexie est un symptôme fréquent, lié aux cytokines circulantes, au dérèglement hormonal, aux médications et à la dépression. Quelques conseils diététiques simples sont utiles. La viande et les mets protéinés ont un goût métallique. Il faut conseiller les plats froids, le poulet, le riz, les pâtes et les pommes de terre, éviter les graisses. Dans ces cas, les suppléments

nutritionnels sont utiles pour assurer l'apport protidique. En plus des suppléments nutritionnels, il est recommandé d'assurer une certaine activité physique qui stimule l'appétit, diminue la fonte musculaire et diminue la fatigue [186].

f. Techniques de désobstruction bronchique :

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

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

Quel que soit le type d'intervention, la bronchoscopie interventionnelle nécessite la réalisation d'une bronchoscopie rigide sous anesthésie générale, parfois dans un contexte d'urgence du fait de la détresse respiratoire liée à l'obstruction de la trachée ou d'une bronche principale [188].

g. Traitement particulier à certaines extensions et métastases :

La chimiothérapie constitue le traitement habituel des métastases. Certaines métastases isolées et symptomatiques relèvent de traitements locaux, radiothérapeutiques ou chirurgicaux. C'est le cas des métastases osseuses isolées, des métastases cérébrales, des compressions médullaires, des pleurésies et des péricardites [186].

g.1. Douleurs:

Symptôme à la fois fréquent et insupportable avec son retentissement sur le psychisme, sur l'appétit, sur le sommeil, son traitement est une urgence et doit permettre d'obtenir sa disparition complète. Pour schématiser, les douleurs localisées doivent bénéficier si possible d'un traitement local : irradiation d'une localisation vertébrale hyperalgique, phénolisation d'une ou de deux racines postérieures en cas de douleurs intercostales, phénolisation intrathécale si

plusieurs espaces intercostaux sont concernés. Les douleurs plus diffuses ou d'origine viscérale sont traitées le plus souvent par des médicaments.

g.2. Métastases cérébrales :

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

Carcinomes à petites cellules : Les patients ayant des métastases multiples sont traités en priorité par chimiothérapie avec adjonction d'une radiothérapie s'ils sont symptomatiques.

Si les métastases cérébrales sont asymptomatiques, la radiothérapie n'a pas d'intérêt sur la survie globale [189].

g.3. Métastases osseuses :

La prise en charge peut avoir une composante locale ou consister en un traitement par voie générale ou les deux. Les traitements locaux ont une visée antalgique mais parfois aussi de consolidation. Des interventions orthopédiques soit préventives sur des lésions fémorales ostéolytiques menaçantes, soit palliatives sur une fracture pathologique d'un os long sont parfois nécessaires [189].

g.4. Compressions médullaires :

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

g.5. Pleurésies et péricardites :

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

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

3. Indications thérapeutiques:

3.1. Cancer non à petites cellules :

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

La base du traitement des CNPC de stades I, II, et IIIA N0-1, c'est-à-dire sans atteinte ganglionnaire médiastinale ni à distance est la chirurgie, sous réserve de la résecabilité et du bilan d'opérabilité. Pour les patients non opérables, une irradiation externe conformationnelle à visée curative avec un fractionnement classique doit être réalisée si l'état respiratoire du patient le permet. Pour les cancers de stade I, une radiothérapie en conditions stéréotaxiques constitue une alternative à la radiothérapie classique. Un traitement par radiofréquence pourra également être proposé. Pour les cancers de stade II, une irradiation peut être discutée en complément de la chirurgie et de la chimiothérapie en cas d'atteinte pariétale ou d'exérèse incomplète [190]. La chimiothérapie péri opératoire est recommandée aux stades IIA, IIB et IIIA N0-1. La chimiothérapie peut être postopératoire, induisant un gain de survie à 5 ans de 5 %, et c'est en adjuvant que le niveau de preuve de son efficacité est le meilleur, en faisant un standard. La chimiothérapie péri-opératoire comporte trois ou quatre cycles d'une bithérapie à base de cisplatine, l'association la mieux validée par les études de phase III étant cisplatine-vinorelbine. La dose totale de cisplatine doit être d'au moins 300 mg/m². En cas de contre-indication au cisplatine, l'association carboplatine-paclitaxel peut être proposée.

b. Stades IIIA-N2 :

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

Selon l'extension des adénopathies médiastinales, plusieurs situations peuvent se présenter. Si l'atteinte ganglionnaire médiastinale n'est pas détectable au bilan pré thérapeutique et qu'elle a été découverte en per-opératoire ou sur l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, la chirurgie doit être suivie d'une chimiothérapie. Même en cas de résection complète, la radiothérapie thoracique peut se discuter, dans ce cas, après la chimiothérapie adjuvante. Dans les CNPC N2 identifiés en préopératoire, le traitement standard est la radiochimiothérapie, délivré selon les modalités thérapeutiques [191].

c. Stades IIIB :

Les CNPC de stades IIIB correspondent aux tumeurs dont l'extension est locorégionale, avec, en particulier une atteinte ganglionnaire médiastinale controlatérale. Leur traitement repose sur l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie thoracique. Au cours des trente dernières années, les études randomisées ont montré la supériorité de l'association chimio-radiothérapie sur la radiothérapie seule, avec une survie à 2 ans de l'ordre de 25 % et à 5 ans de 8 % [190].

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

d. stade IV :

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

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

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

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

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

Le traitement de maintenance est recommandé chez les patients non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine [192].

3.2. Cancer à petites cellules:

a. Les stades localisés au thorax :

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

L'irradiation prophylactique cérébrale a un impact significatif sur la survie [214]. Elle a été proposée dans le but de traiter des micro-métastases cérébrales occultes présentes au moment du diagnostic. Elle diminue la fréquence de survenue des métastases cérébrales et améliore la survie globale. Il est donc recommandé de proposer une irradiation prophylactique cérébrale chez les patients en réponse d'un CPC localisé ou disséminé, à la dose de 25 Gy en 10 fractions [193].

b. Les stades métastatiques :

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

Les rechutes sont traitées en fonction du site de récurrence et du temps entre la réponse et la rechute. Peu de traitements sont efficaces dans cette situation [194].

4. Complications des traitements :

4.1. Les complications postopératoires:

a. Complications broncho-pulmonaires:

a.1. Atélectasie:

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

a.2. Pneumopathies infectieuses:

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

a.3. Fistules broncho-pleurales :

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

b. Complications pleurales :

b.1. Hémothorax :

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

b.2. Pyothorax :

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

b.3. Chylothorax :

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

c. Autres complications :

c.1. Œdème post-pneumectomie:

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

c.2. Embolie pulmonaire :

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

c.3. Complications nerveuses :

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

4.2. Les complications de la radiothérapie :

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

a. Pneumopathie radique :

La principale complication reste la pneumopathie radique aiguë. Elle survient dans la majorité des cas entre 6 et 12 semaines après la fin de l'irradiation. Toutefois, des formes suraiguës survenant en cours d'irradiation ont également été observées. Sa fréquence est d'environ 10 à 15 %. La symptomatologie clinique est aspécifique. La toxicité pulmonaire aiguë se manifeste par une dyspnée et une toux améliorée par la corticothérapie ; dans les formes plus graves, le patient peut souffrir d'un tableau de détresse respiratoire aiguë. La toxicité pulmonaire tardive apparaît comme le développement d'une insuffisance respiratoire de sévérité variable [198]. Le diagnostic de pneumopathie radique aiguë reste, à l'heure actuelle, un diagnostic d'élimination. Une fois le diagnostic posé, l'évolution de la pneumopathie radique aiguë est habituellement favorable, soit spontanément, soit sous corticothérapie.

b. Toxicité cardiaque :

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

c. Œsophagite radique :

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

4.3. Les complications de la chimiothérapie :

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

a. Toxicité hématologique :

Les agents cytotoxiques sont myélosuppresseurs et touchent les trois lignées.

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

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

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

b. Toxicité digestive :

Les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie demeurent l'un des effets secondaires les plus redoutés des patients. Le métoclopramide, administré à fortes doses (2 mg/kg en cinq doses par 24 h), a été le premier agent qui a montré une activité antiémétique supérieure à celle d'un placebo. Le contrôle antiémétique a été amélioré en ajoutant des corticoïdes et des benzodiazépines. L'ondansétron a été le premier agent disponible ayant une action antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT₃. Une étude comparative contre le métoclopramide a démontré la supériorité de l'ondansétron dans le contrôle des nausées et vomissements. La combinaison ondansétron et dexaméthasone s'est révélée supérieure à l'ondansétron seul, pendant les premières 24 heures, chez les patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine [201].

c. Insuffisance rénale :

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

d. Toxicité neurologique:

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

Dans notre série, les effets secondaire de la chimiothérapie étaient surtout hématologiques (anémie, neutropénie), dermatologiques (alopécie) et neurologique.

50 Différentes études ont montré que les femmes avaient plus de toxicités sévères, en particulier hématologiques, digestives, neurologiques et psychiques. Une explication pourrait être le fait que les femmes ont un indice de masse corporelle plus haute que les hommes en raison de la masse grasseuse et ceci peut affecter la distribution des molécules de chimiothérapies et ainsi augmenter la toxicité [204].

IX. Surveillance :

1. Objectifs:

Le patient doit bénéficier d'une surveillance à cause des risques de rechute et de cancer secondaire, L'objectif des consultations et des examens est de détecter précocement les récurrences locales ou à distance, détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement, de parvenir à diagnostiquer ceux qui sont accessibles à un traitement performant, et d'augmenter la survie.

2. Modalités de surveillance :

Suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement curatif :

- Scanner thoracique en postopératoire ou post traitement adjuvant qui servira d'examen de référence.
- Examen clinique, bilan biologique et des radiographies standards tous les 3 mois.
- Scanner thoracique avec des coupes abdominales supérieures (foie et surrénales) tous les 6 mois.
- La scintigraphie osseuse et le scanner cérébrale ne sont pas indiqués si le patient est asymptomatique

- Une fibroscopie bronchique tous les 6 mois avec biopsies des lésions douteuses pour les patients chez qui le diagnostic de récurrence peut déboucher sur un nouveau projet curatif (stade I ou II opéré par lobectomie et susceptible de bénéficier d'une pneumonectomie en cas de récurrence homolatérale).
- La TEP-scan n'a pas encore sa place dans la surveillance des patients opérés.
- Pas d'intérêt des marqueurs sériques [205].

Suivi des patients ayant bénéficié d'un traitement palliatif :

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

3. Rythme de surveillance :

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

X. Evolutions et survie :

La plupart des études confirment une meilleure réponse aux traitements des femmes quelque soit le stade de la maladie, le type de traitement ou l'histologie. Cependant selon la littérature, les complications et les effets secondaires qui en sont engendrés sont plus manifestes chez la femme [2].

Selon l'étude de Robnett et coll [206] sur les complications liées à la radiothérapie, les femmes présentent plus de risques de développer des pneumopathies radiques sévères et il semble qu'elles soient davantage sensibles aux complications de la chimiothérapie.

Dans une étude rétrospective effectuée sur les patients du Bas-Rhin traités pour un carcinome à petites cellules, la durée totale d'hospitalisation tendait à être significativement plus longue chez les femmes avec plus fréquemment des hospitalisations répétées pour les complications liées au traitement [185]. Dans la série du CALGB regroupant 1479 patients traités pour un carcinome à petites cellules, le sexe féminin apparaît comme facteur prédictif d'une toxicité hématologique grave [207]. Mais ceci pouvait être expliqué par le fait que les femmes sont moins concernées par les adaptations de doses imposées par les différents protocoles, puisqu'en en pratique courante, les femmes avaient moins de tares cardiovasculaires ou rénales [2].

Toutefois, d'après l'analyse multi variée, la chirurgie semble être mieux tolérée chez les femmes avec des taux de mortalité intra hospitalière et de morbidité significativement diminuées. Ces données ont même suggéré que les femmes pourraient bénéficier d'une prise en charge thérapeutique péri-opératoire plus agressive [208].

Selon le registre américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program).

Le taux de survie à 1 an par rapport au cancer du poumon a augmenté de 34,4%, pour les cas diagnostiqués entre 1975 et 1977 à 44,7% pour les personnes diagnostiquées entre 2006 et 2009, principalement en raison de l'amélioration de la chimio radiothérapie et des techniques chirurgicales. Le taux de survie à 5 ans était de 53,5% pour les formes localisées, 26,1% pour les atteintes régionales et de 3,9% pour les formes avancées. Le taux de survie globale à 5 ans pour le cancer du poumon à petites cellules (6,3%) était inférieur à celui du cancer du poumon non à petites cellules (18,2%) [209].

Dans le registre américain du carcinome bronchogénique [210] ainsi que dans l'étude de Sagman et coll [211], la survie à 5 ans et à 10 ans était meilleure chez les femmes.

Selon de nombreuses séries [36,212], le taux de survie à 5 ans pour les femmes atteintes de CNPC est supérieur à celui des hommes. Ces mêmes différences sont également observées après un traitement de la maladie métastatique et aussi après résection chirurgicale pour le cancer du poumon au stade précoce [213]. Ceci est retrouvé aussi dans une étude japonaise [2] comparant 131 femmes et 361 hommes opérés, ou une meilleure survie chez les femmes a été

notée, notamment du fait d'une grande fréquence de l'adénocarcinome. Les femmes ont également une meilleure survie après radiothérapie exclusive ou associée à la chimiothérapie pour des stades précoces inopérables. Pour les stades localement avancés, les différences en survie restent variables après un traitement multimodal (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie).

XI. Facteurs pronostiques :

La prise en compte de facteurs pronostiques est particulièrement importante dans toute affection où leur effet peut surpasser un éventuel bénéfice thérapeutique comme cela peut être le cas dans le cancer bronchique. Depuis de nombreuses années, des facteurs pronostiques cliniques et biologiques ont été identifiés.

Parmi les paramètres cliniques, le sexe féminin a émergé plus récemment comme caractéristique favorable et a pu être mis en évidence avec l'accroissement de la proportion de femmes atteintes d'un cancer bronchique. Le rôle de l'âge est plus controversé mais plusieurs études identifient un âge plus jeune comme facteur favorable indépendant [214].

Parmi les variables qui ont été identifiées comme facteurs pronostiques éventuels et que Barlési et coll [215] énumèrent, on retrouve souvent, avec un effet favorable, le sexe féminin, un indice de Karnofsky préservé, l'absence de symptômes. À l'inverse, un indice de Karnofsky altéré et la présence de comorbidités semblent avoir un rôle pronostic défavorable.

Parmi les paramètres biologiques évalués en routine, des valeurs normales de leucocytose, de compte de neutrophiles, de niveau sérique de LDH, de calcémie, hémoglobininémie, albuminémie sont avancées comme caractéristiques favorables [214].

Les marqueurs tumoraux de type ACE ou CYFRA 21-1 semblent pouvoir avoir une valeur pronostique. Une valeur élevée de Cyfra 21-1 a récemment été montrée comme facteur défavorable indépendant dans une méta-analyse de données individuelles [216], avec ajustement pour le stade et un indice de performance. Le nombre de micro-vaisseaux, l'existence d'un immunomarquage positif pour le facteur VIII ou le Vascular Endothelial Growth

Factor ou l'existence d'un envahissement vasculaire sont de mauvais pronostic, comme la découverte de micro métastase en immunohistochimie ou PCR.

Les facteurs pronostiques les plus importants sont : le stade TNM, indice de Karnofsky, la perte de poids, l'âge, le sexe, le type cellulaire, la différenciation cellulaire, l'invasion vasculaire et le génotype ERCC1.

Les facteurs de mauvais pronostic sont le stade TNM avancé (IV), la performance status OMS ou indice de Karnofsky ≥ 2 , la perte de poids $\geq 10\%$ et certains facteurs biologiques. Un taux sanguin bas d'hémoglobine, d'albumine, de protéines et un taux élevé de plaquettes, de LDH et de calcium sont de mauvais pronostic [217].

XII. Prévention et dépistage :

1. Les bénéfices du sevrage tabagique :

L'augmentation constante de la prévalence du tabagisme féminin dans le monde, son rôle crucial dans le développement du cancer du poumon et la sensibilité accrue des femmes aux carcinogènes du tabac exigent d'instaurer une politique de prévention très précoce afin de remédier à ce problème de santé publique. Cette prévention est essentiellement représentée par le sevrage tabagique.

La réduction de la mortalité liée au cancer bronchique après sevrage tabagique est plus marquée chez les femmes et elle concerne tous les types histologiques mais plus particulièrement les cancers à petites cellules et épidermoïdes [218].

On constate, selon les données de la littérature que le risque de cancer bronchique est lié au nombre de cigarettes fumées, à la durée de consommation, à l'âge du patient au moment du sevrage et à sa précocité. En effet, chez les femmes ayant fumées plus de 21 cigarettes par jour, le risque de cancer bronchique à 15 ans après l'arrêt du tabagisme reste 4 fois supérieur à celui d'un non-fumeur [35]. Par ailleurs, bien que le risque du cancer du poumon diminue

significativement après le sevrage tabagique, on note plus de 90% du risque de cancer du poumon attribuable au tabac est évité si l'arrêt débute à un âge jeune. Ceci est mis en évidence dans une étude menée en Amérique où le risque cumulé de cancer du poumon à 75 ans chez les femmes qui continuaient de fumer était de 9,5% contre 5,3% et 2,2% chez les femmes sevrées autour de 60 et 50 ans, respectivement [219].

Enfin, cesser de fumer au stade précoce du cancer du poumon améliore considérablement les résultats pronostiques et il est même estimé que la survie est supérieure à celle des maladies cardiorespiratoires après sevrage tabagique [220].

2. Dépistage :

Un test de dépistage doit d'être simple, non invasif, peu coûteux, bien accepté par les sujets à dépister et sa spécificité et sa sensibilité doivent être élevées. L'ensemble des études sur le dépistage des cancers bronchiques s'est organisé autour de deux grandes idées : la cytologie des expectorations et l'imagerie.

2.1. Examen cytologique des expectorations :

L'examen cytologique des expectorations est théoriquement susceptible de détecter des cellules cancéreuses très longtemps avant l'expression clinique du cancer. Mais sa mise en application clinique n'a pas été réalisable en routine dans le cadre d'un dépistage en raison d'une trop faible sensibilité [221].

2.2. Fibroskopie en auto-fluorescence :

La fibroskopie en auto-fluorescence est une technique utilisée depuis plusieurs années dans le diagnostic endoscopique des lésions pré néoplasiques. Son principe est fondé sur la différence de fluorescence entre tissus sains et pathologiques. Plusieurs études ont montré un intérêt grandissant pour cette technique dans le dépistage des lésions précancéreuses mais uniquement pour une population à très hauts risques [221].

2.3. Scanner thoracique spiralé faiblement irradiant :

Cette technique, développée à la fin des années 1990, paraît intéressante dans ce contexte : elle est plus rapide, moins irradiante et sans injection [222].

L'essai randomisé National Lung Screening Trial (NLST), comparant un scanner annuel basse dose à une radiographie de thorax, a montré une diminution de la mortalité spécifique de 20 % et une diminution de la mortalité globale de 6,7 %. La plupart des sociétés savantes américaines suggère qu'un scanner annuel pourrait être proposé aux fumeurs et ex-fumeurs âgés de 55 à 74 ans, qui ont fumé plus de 30 PA, qui continuent de fumer ou ont arrêté depuis moins de 15 ans [223].

XIII. Perspectives :

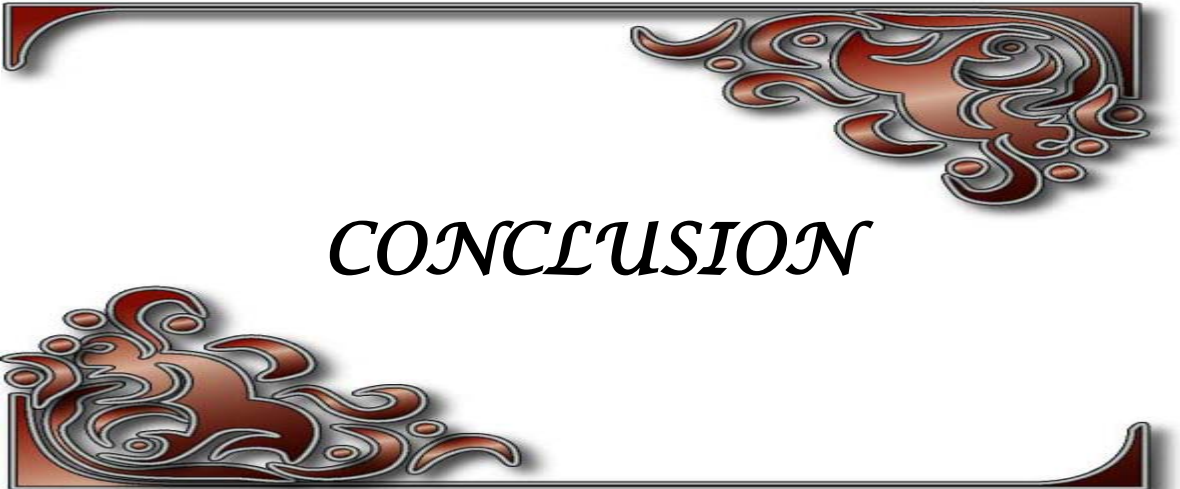
Le diagnostic plus précoce des cancers broncho-pulmonaires implique une technique de dépistage sensible et spécifique. Plusieurs voies de recherche dans ce domaine existent s'appliqueront peut être demain. Elles sont basées sur l'analyse du génome, du transcriptome [224], ou du protéome [225]. Ces techniques devront être évaluées et validées avant de pouvoir être utilisées en pratique.

Si aujourd'hui les prélèvements tissulaires et/ou cellulaires et leur analyse ont pour objet essentiel le diagnostic de certitude. Il est probable que, dans le futur, ces prélèvements auront pour but essentiel une « cartographie biologique » des cancers broncho-pulmonaire, afin de permettre de réelles stratégies thérapeutiques individualisées [226].

Les progrès continus dans les domaines de l'imagerie (écho-endoscopie, scanner multilames, IRM teslas, IRM de diffusion) et du TEP scan continueront probablement de modifier les pratiques à l'avenir, aussi bien dans le diagnostic de l'extension des cancers broncho-pulmonaires que dans leur suivi et l'évaluation de l'efficacité des stratégies thérapeutiques [227].

Des nouvelles techniques de radiothérapie et l'utilisation d'agents de protection visant à atténuer la toxicité des rayonnements, amélioreront probablement l'index thérapeutique de la

radiothérapie. Des stratégies chimio-préventives au stade précoce de la maladie sont à l'étude et peuvent conduire à une réduction du risque de développement d'une deuxième tumeur primitive. Plusieurs nouveaux agents sont actuellement testés dans le CNPC avancé. Ces nouveaux médicaments visent de nouvelles voies, notamment l'angiogenèse, la transduction des signaux et l'apoptose. Enfin, la réduction du nombre de fumeurs diminuerait de manière spectaculaire l'incidence du cancer du poumon. Des stratégies axées sur la prévention du tabagisme et des thérapies plus efficaces de sevrage sont hautement prioritaires [228].



CONCLUSION

Notre travail sur le cancer du poumon chez la femme nous a permis de mettre l'accent sur l'ampleur de cette pathologie, jusqu'à maintenant peu connue par la population, mais qui ne cesse de croître graduellement.

Le cancer broncho-pulmonaire primitif constitue un problème majeur de santé publique. Il représente à l'échelle mondiale la première cause de décès par cancer chez l'homme, et la seconde chez la femme. Cette augmentation peut être attribuée à plusieurs facteurs: habitudes tabagiques, l'exposition au tabagisme passif, l'existence d'autres facteurs de risque (nutritionnels, professionnels, environnementaux et génétiques) spécifique à la femme.

L'augmentation du tabagisme féminin dans le monde ne constitue pas la seule explication. La présence d'autres contributeurs épidémiologiques ainsi que certaines particularités féminines représentées par les variations hormonales, génétiques, moléculaires et éventuellement une sensibilité accrue aux cancérigènes du tabac font du cancer du poumon chez la femme une entité à part.

Les progrès thérapeutiques dans le domaine de la chirurgie, les techniques de la radiothérapie et les nouveaux traitements systémiques ont permis d'améliorer le pronostic des cancers broncho-pulmonaires et d'avoir une réponse relativement durable par rapport au traitement classique.

L'immunothérapie est une option thérapeutique possible. L'utilisation de cette approche dans le traitement du cancer du poumon fait aussi l'objet d'essais thérapeutiques actuels et d'avenir.

La meilleure stratégie actuelle reste le dépistage précoce avec la prévention. Elle consiste principalement à lutter efficacement contre le tabagisme, en incitant les fumeurs à un sevrage précoce et durable afin d'améliorer les chances de survie, en dissuadant les jeunes de commencer à fumer par des campagnes de sensibilisation et une éducation sanitaire des jeunes filles au niveau scolaire et finalement en protégeant les non fumeurs du tabagisme passif par l'instauration d'une politique de lutte contre le tabac.



Annexe I

Fiche d'exploitation.

Cancer du poumon chez la femme. Expérience du service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

N dossier IP : Date d'hospitalisation :

I. Identité :

Nom, prénom :

Âge : sexe : F M

Profession : résidence : N° de téléphone :

Etat marital : nombre d'enfant :

Niveau socio-économique : bas moyen haut

Mutualiste : oui non

Type : CNOPS CNSS RAMED AUTRES

Date de première consultation:.....

II. Antécédents :

1. Antécédents personnels :

Médicaux : respiratoires : oui non

- Extra respiratoires : oui non

Autres : HTA diabète cardiopathie

Chirurgicaux : -oui -non

Si oui : à préciser :

Toxiques :

Tabagisme actif : -oui -non nombre de PA :

Tabagisme passif : -oui -non

Alcoolisme : -oui -non degré :

Cannabisme : -oui -non

Expositions professionnelles -oui -non

Si oui, à préciser :

2. Antécédents familiaux :

Cancer pulmonaire : -oui -non

Cancer extra pulmonaire : -oui -non

Autres à préciser :

III. Diagnostic positif :

1. Interrogatoire :

Signes fonctionnels :

Toux : oui -non

Hémoptysie : oui -non

Douleur thoracique : oui -non

Dyspnée : oui -non

2. Signe révélateurs :

Autres signes :

Anorexie : oui non

Asthénie : oui non

Amaigrissement : oui non chiffrée à :

Fièvre : oui non chiffrée à :

Dysphonie dysphagie hoquet

Céphalées, vertige bourdonnements d oreilles œdème de visage

Métastases révélatrices : oui non

Si oui : à préciser :

3. Examen clinique :

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

Conjonctive : Poids : Taille : IMC :

Surface corporelle :

Hippocratisme digital : oui non

Examen pulmonaire :

Inspection :

Aspect de thorax :

Caractéristique de la respiration :

Signe de lutte :

Syndrome cave supérieur:

Syndrome de claud-bernard-horner :

Palpation:

Douleur provoquée : oui non

Vibration vocale : augmentée: diminuée : abolis : normal :

Auscultation :

Murmure vésiculaire : diminuée : abolis : normal :

Percussion :

Hyper sonorité : oui non

Matité : oui non

Normal : oui non

Examen des aires ganglionnaires : oui : non :

Aspect :

Siège :

Taille :

Consistance : molle : dure : pierreuse :

Contours : bien limités : irréguliers : mal limités :

Mobilité : mobile Fixe

Sensibilité : douleur oui non

Peau en regard : signes cutanés oui non

Si oui : rougeur rétraction circulation veineuse collatérale

Examen abdominal :

(SPM HPM....) :

Exam neurologique

.....

Examen ostéoarticulaire :

.....

Examen gynécologique :

.....

4. Examen paraclinique :

Bilan radiologique :

Examens réalisés :

Radiographie standard : oui non

Résultats obtenus :

TDM thoracique: oui non

Résultats obtenus:.....

Ponction transpariétale sous scanner : oui non

Bilan endoscopique :

Fibroscopie bronchique :

Aspect : -bourgeonnante - ulcéro-bourgeonnante ulcéré infiltrant

Siège :

Biopsie:.....

Mediastinoscopie : oui non

Autres :.....

IV. Résultats anatomopathologique :

-Type histologique : CNPC : oui non

Si oui : Carcinome épidermoïde : adénocarcinome : carcinome à grande cellules :

CPC : oui non

- Immunomarquage : oui non
- Si oui à préciser :
- Etude génétique : oui non
- Mutation de gène EGFR : oui non
- Mutation de ALK : oui non
- Mutation de K-RAS: oui non
- Autres:.....

V. Bilan d'extension :

- TDM thoraco-abdominal : oui non
- Résultats :
- Radio thorax : oui non
- Résultats :
- Echographie abdominale : oui non
- Résultats :
- TDM cérébral : oui non
- Résultats :
- Scintigraphie osseuse : oui non
- Résultats :
- PET scan : oui non
- Résultats:.....

VI. Classification TNM :

.....

VII. Bilan d'opérabilité :

- Evaluation de l'état général :
 - PS :
- Bilan fonctionnel respiratoire :
 - EFR : oui non
 - Type :
 - Résultats :
- Bilan fonctionnel cardiologique :
 - FDR cardiovasculaire :
 - ECG : oui non
 - Résultats :
 - Echo cœur : oui non
 - Résultats :
- Bilan rénal :
 - Créatinine :

VIII. Stratégie thérapeutique :

1. La chirurgie :

La date :

Type d'exérèse chirurgicale : lobectomie : segmentectomie: pneumonectomie :

Curage ganglionnaire : oui non

Type :.....

Nombre de ganglions:.....

Etude anatomo-pathologique de la pièce opératoire :

.....

Complications post opératoire : oui non

Si oui à préciser :.....

2. Radiothérapie :

Visée thérapeutique :

Néo-adjuvante adjuvante palliative

Dose :.....

Fractionnement :.....

Etalement :.....

Date de début :..... date de fin :.....

Complications : aigue : tardives :

Pneumopathie radique : oui non Fibrose pulmonaire : oui non

Œsophagite radique : oui non cancer secondaire : oui non

Myélite radique : oui non

Dermite radique : oui non

Autres : à préciser :.....

3. Chimiothérapie :

Visée thérapeutique : Néo-adjuvante adjuvante palliative concomitante

Types : mono chimiothérapie poly chimiothérapie

Protocole utilisé :

Types :.....

Date de début :..... Date de fin :.....

Nombre de cures :.....

Complications :

Hématologique : oui non

Digestive : oui non

Neurologique : oui non

Rénale : oui non

Autres à préciser :.....

4. La thérapie ciblée : oui non

Inhibiteurs de l'EGFR :

-Erlotinib: oui non

-Géfitinib: oui non

5. Traitement symptomatique : oui non

Antalgiques : oui non

Kinésithérapie respiratoire : oui non

Oxygénothérapie : oui non

Symphyse chirurgicale : oui non

Autres:.....

IX. Suivi post-thérapeutique :

1. Clinique :

Examen général.....

2. Bilan radiologique :

Radiographie pulmonaire :

Résultats :.....

TDM thorco-abdominopelvien : oui non

Résultats :.....

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

X. Evolution :

Délai de suivi :..... mois

Réponse complète : pendant :.....

Réponse partielle: pendant :

Stabilité : pendant :.....

Progression pendant :.....

Rechute locorégional pendant :.....

Rechute métastatique pendant :.....

Décès Cause du décès :

Annexe II

Performance status :

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

Annexe III.

Classification TNM (8ème édition)

T – Tumeur primitive :

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 in situ.

T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est -à-dire pas la bronche souche).

- T1a: < 1cm
- T1b: ≥ 1 cm et < 2 cm
- T1 c : ≥ 2 cm et < 3 cm

T2 : Tumeur de plus de 3cm, mais moins de 5cm, avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension.

- Envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche a toute distance de la carène.
- Existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire).
- De plus grand diamètre.
- T2a: ≥3cm mais <4cm
- T2b: ≥4cm mais <5cm

T3 : Tumeur de **plus de 5 cm et de moins de 7 cm**, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants:

- Atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet)

- Atteinte du nerf phrénique
- Atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde
- Nodules tumoraux dans le même lobe

T4 : Tumeur de plus de 7cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants:

- Médiastin
- Cœur ou gros vaisseaux
- Trachée
- Diaphragme
- Nerf récurrent
- Œsophage
- Corps vertébraux
- Carène
- Nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.

N – Ganglions lymphatiques régionaux :

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.

- **N1a** : 1 seule station N1 atteinte
- **N1b** : Plusieurs stations N1 atteintes

N2 : Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous carenaires.

- **N2a**: 1 seule station N2 atteinte sans N1 «skip metastasis»
- **N2b**: 1 seule station N2 avec atteinte N1
- **N2c**: plusieurs stations N2 atteintes

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

M – Métastase à distance.

M0 : Pas de métastase a distance.

M1 : Existence de métastases :

- **M1a**: Nodules tumoraux séparées dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne.
- **M1b**: 1 seule métastase dans un seul site métastatique

M1c: Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints.

Classification des cancers bronchiques en stades.

Stade	Classe TNM correspondante		
Carcinome occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA-1	T1a	N0	M0
Stade IA-2	T1b	N0	M0
Stade IA-3	T1c	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
Stade IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stade IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stade IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stade IVA	Tout T	Tout N	M1a
	Tout T	Tout N	M1b
Stade IVB	Tout T	Tout N	M1c



Résumé

Le cancer bronchique est un problème actuel de santé publique, car son incidence ne cesse d'augmenter, surtout chez les femmes. L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du poumon chez la femme. Cette étude se porte sur 66 cas de cancer du poumon chez la femme colligés au service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 14 ans, entre Janvier 2003 et Décembre 2016. La fréquence annuelle était de 4,7 nouveaux cas par an. L'âge moyen était de 59 ans, avec des extrêmes allant de 40 à 78 ans. Le tabagisme actif était présent chez 18% des cas et le tabagisme passif chez 38% des cas. La plupart de nos patientes avaient présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic, ces derniers étaient dominés par la toux chez 80% des cas et la douleur thoracique chez 64% des cas. Les signes physiques notés étaient: un syndrome d'épanchement liquidien chez 36% des cas, des adénopathies périphériques chez 19% des cas et un syndrome cave supérieur chez 6% des cas. Les opacités intra parenchymateuses constituaient l'aspect radiologique le plus fréquent chez 46% des cas. La tomodensitométrie thoracique, pratiquée chez toutes les femmes, montrait une masse intra parenchymateuse chez 53% des cas, suivie d'une atélectasie chez 30% des cas. L'endoscopie bronchique était réalisée chez 42 % de nos patientes. Dans les autres cas, le diagnostic positif était porté par la biopsie transpariétale scannoguidée chez 24 % des cas, la biopsie pleurale chez 18% des cas, la biopsie d'un site métastatique chez 10% des cas et la chirurgie exploratrice chez 2% des cas. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (53%), suivi de carcinome épidermoïde (38%) et le carcinome à petites cellules (9%). Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient la plèvre (27%), l'os (25%), le cerveau (22%), le foie (18%) et la surrénale (15%). Sur le plan thérapeutique, (22%) des patientes avaient bénéficié d'un traitement chirurgical, dont (15%) des patientes avaient reçu une chimiothérapie associée, (20%) des patientes avaient reçu un traitement associant une

radiothérapie et une chimiothérapie, alors que (55%) des cas n'avaient reçu qu'une chimiothérapie exclusive et (27%) avaient reçu une radiothérapie à visée palliative. Un traitement symptomatique était prescrit chez 83% des cas. Les résultats thérapeutiques étaient marqués après un recul moyen de 30mois, par une rémission complète chez 16% des cas, une rémission partielle chez 20% des cas, une stabilité radiologique était maintenue chez 34% des cas, (22%) en progression tumorale, une rechute locorégionale était objectivée chez 12% des cas, et une rechute métastatique était notée chez 16% des cas. Il ressort de cette étude que le cancer bronchique chez la femme est en progression constante. La variation des facteurs de risque, l'histologie, le pronostic, ainsi que les réponses aux thérapies ciblées incitent à développer des études spécifiques au cancer bronchique chez les femmes.

Abstract

Lung cancer is an ongoing public health problem, as its incidence continues to increase, especially among women. The objective of this work is to analyze the epidemiological, clinical, therapeutic and prognostic characteristics of lung cancer in women. This study focuses on 66 cases of lung cancer in women collected in the oncology department of CHU Mohammed VI over a period of 14 years, between January 2003 and December 2016. The annual frequency was 4.7 new cases per year. The average age was 59 years, with extremes ranging from 40 to 78 years. Active smoking was present in 12 women (18%) and passive smoking in 25 women (38%). Most of our patients had respiratory symptoms at the time of diagnosis; they were dominated by cough in 80% of cases, and chest pain in 64% of cases. The physical signs noted are: a fluid effusion syndrome in 36% cases, peripheral adenopathies in 19% cases and a superior vena cava syndrome in 6% of the cases. The chest X-rays performed in all women showed that intra-parenchymal opacities were the most frequent radiological aspect with 46%. Computed tomography of all women also showed a parenchymatous mass in 53% of cases, followed by atelectasis in 30% of cases. Bronchial endoscopy was performed in 42% of our patients. For the other cases, the positive diagnosis was carried by transparietal biopsy scannoguided in 24% cases, pleural biopsy in 18% cases, biopsy of a metastatic site in 10% cases and surgery Explorer in 2% cases. The most common histological type was adenocarcinoma in 53% cases, squamous cell carcinoma (38%) and small cell carcinoma (9%). The most frequent metastatic sites were the pleural in (27%), the bone in (25%), the brain in (22%), the liver in (18%) and the adrenal in (15%) cases. Therapeutically, (22%) of patients received surgical treatment, of which (15%) received chemotherapy. (20%) of our patients received radiotherapy and chemotherapy, while (55%) received only chemotherapy, and (27%) received palliative radiotherapy. Symptomatic treatment was prescribed in 83% cases. Therapeutic results were marked after a mean follow-up of 30 months, complete remission in 16% cases, partial remission in 20% cases, radiological stability

was maintained in 34% cases, (22%) in tumor progression, a locoregional relapse was detected in 12% of the cases and a metastatic relapse was noted in 16% of the cases. The study found that lung cancer in women is steadily increasing. Variation in risk factors, histology, prognosis, and responses to targeted therapies prompt the development of studies specific to bronchial cancer in women.

ملخص

يعد سرطان الرئة معضلة صحية عامة في الأونة الأخيرة نظرا لتزايد الإصابة به، خصوصا بين صنف النساء. لهذا ارتأينا من خلال هذا البحث استخلاص و تحليل كل من الخصائص الوبائية والسرييرية و كذا العلاجية و التطورية لهذا المرض لدى النساء. لقد أجريت هذه الدراسة على 66 حالة مصابة بسرطان الرئة تم علاجها بقسم الأورام بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 14 سنة وذلك بين يناير 2003 و دجنبر 2016. يقدر المعدل السنوي لسرطان الرئة بنحو 4.7 حالة جديدة سنويا، كما يعادل متوسط العمر للأشخاص المصابين بتسعة وخمسين سنة، حيث يتراوح عمرهم ما بين 40 سنة و 78 سنة. كما يتجلى تأثير عامل التدخين مباشرة في 12 حالة و ذلك ما يمثل (18%) من الحالات، بينما يظهر تأثيره سلبيا في 25 حالة بنسبة (38%) من الحالات المدروسة. وقد أبرز التشخيص أن معظم الحالات تعاني من أعراض تنفسية، تتمثل في السعال بنسبة (80%)، وألم في الصدر بنسبة (64%) من الحالات. مكن الفحص السريري من ملاحظة مجموعة من العلامات الجسدية عند الحالات المدروسة والتي تتمثل في: متلازمة تجمع الماء بنسبة (36%)، يليها تضخم العقد اللمفاوية في (19%) من الحالات، ثم متلازمة الوريد الأجوف العلوي بنسبة (6%). كما أبرز التصوير الإشعاعي الذي أجري لمنطقة الصدر عند جميع النساء أن التعتيمات الرئوية هي المظهر الإشعاعي الأكثر ظهورا و ذلك بنسبة (46%). بينما مكنت الأشعة المقطعية بواسطة جهاز السكانيين من إبراز كتل رئوية لدى (53%) من الحالات، تليها حالات انخماص بنسبة (30%). بالإضافة إلى هذه الفحوصات، تم إجراء فحص بالتنظير الباطني الرئوي لما يقارب (42%) من المريضات. كما شمل البحث تنفيذ التشخيص الإيجابي لباقي الحالات بواسطة خزعة عبر الجدارية بنسبة (24%)، وكذا خزعة الجنبى لنسبة (18%) من الحالات، أما خزعة موقع المنتشر فتمثلت في (10%) من مجموع الحالات، بالإضافة إلى الجراحة الاستكشافية التي اقتصرت على (2%) من الحالات. وقد شكلت السرطانات الرئوية الغدية النوع السرطاني الأكثر شيوعا بنسبة (53%)، يليه سرطان الخلايا الحرشفية الذي يمثل (38%) من الحالات، أما سرطان الخلايا الصغيرة فلا يتجاوز (9%) من الحالات. بينما تجلت المواقع الثانوية الأكثر شيوعا في كل من غشاء الجنب (27%)، و في العظام (25%)، في الدماغ (22%) بنسب متقاربة، كما

ظهرت في الكبد بنسبة (18%) وفي الغدة الكظرية بنسبة (15%) من الحالات. على المستوى العلاجي، خضعت نسبة (22%) من المريضات الى التدخل الجراحي، بينما لم تتلق سوى (15%) من تلك النسبة العلاج الكيميائي الموالي. كما تابعت (20%) من المريضات علاجا يجمع بين ما هو إشعاعي وكيميائي، في حين أن (55%) من الحالات لم تتلق سوى العلاج الكيميائي بمفرده، بينما خضعت نسبة (27%) الى العلاج الإشعاعي للمسكن. تابعت (83%) من الحالات علاج عرضي. بعد متوسط 30 شهرا، سجلت النتائج العلاجية شفاء نهائي لنسبة (16%) من الحالات، بالمقارنة مع شفاء جزئي لنسبة (20%). في حين تم الحفاظ على الاستقرار الإشعاعي لنسبة (34%) من الحالات، بالمقابل عرفت نسبة (22%) تطورا للورم. وقد تعرضت (12%) من الحالات إلى انتكاسة العلاج الموضوعي، بينما لوحظ الانتكاس المنتشر في (16%) من الحالات. نستخلص من هذه الدراسة أن سرطان الرئة لدى النساء يعرف ازديادا مستمرا. إن تعدد وتغير الأسباب والأنسجة، وكذلك طرق التشخيص والاستجابة للحوافز العلاجية المستهدفة يفرض تطوير دراسات متخصصة في سرطان الرئة عند النساء.



BIBLIOGRAPHIE

1. **International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. GLOBOCAN 2012 :**
Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012.2015.
Disponible sur: globocan.iarc.fr.
2. **Quoix E, Menecier B.**
Le cancer bronchique chez la femme.
Rev Mal Respir 2005;22:55-62.
3. **Rouquette I.**
La classification anatomopathologique des cancers broncho-pulmonaires.
Rev Mal Respir 2009;1:280-291.
4. **Bouchet A, Cuilleret J.**
Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle. Le cou et le thorax.
2^e édition. Paris: Masson, 1991.
5. **Riquet M, Manac'h D.**
Anatomic basis of lymphatic spread of lung carcinoma to the mediastinum: anatomical clinical correlations.
Surg radiol anat 1994 ;16:229-38.
6. **Barthes F, Riquet M.**
Cervical venous anastomoses of pulmonary lymphatic origin.
Bull assoc anat 1996;80:11-6.
7. **Ruppert, Wislez M.**
Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR.
Rev Mal Respir 201;28:565-577.
8. **Shigematsu H, Gazdar AF.**
Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers.
Int caner 2005;118:257-62.
9. **Sattler M, Mamatha M.**
The role of the C MET pathway in lung cancer and the potential for targeted therapy.
adv Med oncol 2011;3:174-84.
10. **Eder JP, Vande Woude GF.**
Novel therapeutic inhibitors of the C MET signaling pathway in cancer.
clin cancer Res 2009;15:2207-14.

11. **Folkman J.**
Tumor angiogenesis: therapeutic implications.
N Engl J Med 1971;285:1182–1186.
12. **Folkman J.**
What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?
J Natl Cancer Inst 1990;82:4–6.
13. **Carmeliet P, Jain RK.**
Angiogenesis in cancer and other diseases.
Nature 2000;407:249–257.
14. **Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF.**
Lung cancer.9: Molecular biology of lung cancer: clinical implication.
Thorax 2003;58:892–900.
15. **Saito DM, Franco MR.**
Cell cycle regulator in primary lung adenocarcinoma and its haematogenous metastases.
Histopathology 2007;50:525–7.
16. **Mascaux C.**
Aspects biologiques des cancers bronchiques.
Rev Mal Respir 2014;6:311–319.
17. **Zalcman G, Richard N, Bergot E.**
Les nouvelles thérapeutiques biologiques du cancer bronchique.
Rev Pneumol Clin 2007;63:20–28.
18. **Institut national du cancer.**
Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015.
Disponible sur : e-cancer.fr.
19. **Quoix E, Lemarié E.**
Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés.
Rev Mal Respir 2011;28:1048–1058.
20. **Abid A.**
Registre des cancers Nord Tunisie. Données 2004–2006.
Disponible sur : www.insp.rns.tn.

21. **Hammouda D, Ait hamadouche N**
Registre des Tumeurs d'Alger de 2006.
Disponible sur: www.sante.dz/insp/registre-tumeurs-alger-2006.
22. **Benider A, Bennani M, Katomi M, Quessar A, Sahraoui S.**
Registre des cancers de la région grand Casablanca. Année 2004 (édition 2007).
Disponible sur : www.contrelecancer.ma.
23. **Tazi M, Bjaafar N, Erraki A, et al.**
Registre des cancers de Rabat Edition 2012.
Disponible sur : biblio.medramo.ac.ma/bib/Registre-Cancer-Rabat.
24. **Khouchani M, Selmaji I, Elmorabit B, et al.**
Female lung cancer in Marrakech.
Clin cancer investig J 2013;2:128-31.
25. **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 Doctorat Médecine, Bordeaux ; 2014, n°156.
26. **Ndiaye EM, Touré NO.**
Difficultés diagnostiques et de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires primitifs (CBPP) dans le service de pneumologie du CHNU de Fann.
Rev Mal Respir 2014;29:138-139.
27. **Ben Amar A, Yangui I, Ketata W.**
Contribution à l'étude du cancer bronchique primitif dans le service de pneumologie de Sfax (Tunisie).
Rev Mal Respir 2012;29:A162
28. **Debieuvre D, Locher C, Goupil F.**
Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe.
Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. Rev Mal Respir 2014;31:805-816.
29. **Neffati O, Fekih L, Ben Hamad W.**
Le cancer bronchique chez la femme.
Rev Mal Respir 2015;32:A125.

30. **Dourmane S, Harieche N, et al.**
Le cancer broncho-pulmonaire chez le sujet non tabagique.
Rev Mal Respir 2016; 33: 98-99.
31. **Ouassou S, Sadak N, et al.**
Cancer bronchique primitif chez la femme : à propos de 21 cas.
Rev Mal Respir 2015;32:A129.
32. **Elidrissi A, Benjelloun H, Zaghba N.**
Le cancer bronchique chez les non-fumeurs.
Rev Mal Respir 2016 ;33:A100.
33. **Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM.**
Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection.
Lancet Oncol 2003;4:45-55.
34. **Thomas L, Doyle A, Martin J.**
Lung Cancer in Women: Emerging Differences in Epidemiology, Biology, and Therapy.
Chest 2005;128 :370-381.
35. **Gandini S, Botterie E.**
Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis.
Int J Cancer 2008;122:155-164.
36. **Radzikowska E, Glaz P.**
Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20561 cases.
Ann Oncol 2002;13:1087-1093
37. **Hirayama T.**
Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. BMJ 1981;282:183-185.
38. **Trichopoulos D, Kalandidi A.**
Lung cancer and passive smoking.
Int J Cancer 198;27:1-4.
39. **Andrade M, Ebbert JO.**
Environmental tobacco smoke exposure in women with lung cancer.
Lung Cancer 2004; 43:127-34.

40. **Hajji ouafi.**
Carcinome bronchogénique chez la femme (à propos de 50 cas).
Thèse Doctorat Médecine, Casablanca, 2013; n°178.
41. **Doll R, Peto R.**
The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.
J Natl Cancer Inst 1981;66:1191–1308.
42. **Pairon JC.**
Cancers broncho–pulmonaires professionnels : incidence et facteurs étiologiques
Rev Mal Respir 2008 ;25 :239–240.
43. **Boffetta P.**
Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence.
Mutat Res 2006; 608:157–162.
44. **Delgado J, Martinez LM.**
Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure.
Chest 2005;128:124–131.
45. **Schwartz AG, Cote M.**
Chronic obstructive lung diseases and risk of non–small cell lung cancer in women.
J Thorac Oncol 2009;4:291–299.
46. **Daniels CE, Jett JR.**
Does interstitial lung disease predispose to lung cancer?
Curr Opin Pulm Med 2005;11:431–437
47. **Alavanja MC, Brownson RC.**
Preexisting lung disease and lung cancer among non smoking women.
Am J Epidemiol 1992;136:623–632.
48. **Park SK, Cho LY.**
Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case–control study.
Lung cancer 2010;68 :20–26.
49. **Bailey–Wilson JE, Amos CI.**
Major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25.
Am J Hum Genet 2004; 75:460–474.

50. **Nitadori J, Inoue M.**
Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study.
Chest 2006;130:968-975.
51. **Wu PF, Lee CH, Wang MJ.**
Cancer aggregation and complex segregation analysis of families with female non-smoking lung cancer probands in Taiwan.
Eur J Cancer 2004; 40:260-266
52. **Preston DL, Ron E, et al.**
Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998.
Radiat Res 2007;168:1-64.
53. **Travis LB, Gospodarowicz M, et al.**
Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease.
J Natl Cancer Inst 2002; 94:182.
54. **Kaufman EL, Jacobson JS, et al.**
Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer.
J Clin Oncol 2008; 26:392.
55. **Hall EJ.**
Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1593-4.
56. **Bunel V, Mazières J.**
Le cancer bronchique féminin.
Rev Mal Respir 2014;6:92-95.
57. **Siegfred JM.**
Women and lung cancer: does oestrogen play a role.
Lancet Oncol 2001;2:506-13.
58. **O'keeffe P, Patel J.**
Women and lung cancer.
Seminars in Oncology Nursing 2008; 24:3-8.
59. **Omoto Y, Kobayashi Y, et al:**
Expression, function, and clinical implications of the estrogen receptor beta in human lung cancer.
Biochem Biophys Res Commun 1996;285:340-47.

60. **Patel J.**
Lung cancer in women.
J Clin Oncol 2005;23:3212–18.
61. **Ishibashi H, Suzuki T, et al.**
Progesterone receptor in non-small cell lung cancer – a potent prognostic factor and possible target for endocrine therapy.
Cancer Res 2005; 65: 6450–8.
62. **Comstock GW, Alberg AJ, et al.**
The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:907–916
63. **World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.**
Food, Nutrition, Physical activity, and Prevention of Cancer.
A Global Perspective. Washington DC:AICR,2007.
64. **Galeone C, Negri E, et al.**
Dietary intake of fruit and vegetable and lung cancer risk: a case-control study in Harbin, northeast China.
Ann Oncol 2007;18:388–392.
65. **Mao Y, Pan S, et al.**
Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Physical activity and the risk of lung cancer in Canada.
Am J Epidemiol 2003;158:564–575.
66. **Sinner P, Folsom AR, et al.**
The association of physical activity with lung cancer incidence in a cohort of older women: the Iowa Women's Health Study.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:2359–2363
67. **Bégueret H.**
Anatomie pathologique des cancers broncho-pulmonaires.
Pneumologie 2008;6:2–20.
68. **Mitsudomi, T, Yatabe Y.**
Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer.
FEBS J 2009;277:301–8.

69. **Lynch TJ, Bell DW, et al.**
Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non small-cell lung cancer to gefitinib.
N Engl J Med 2004; 350:2129-39.
70. **Calvo E, Baselga J.**
Ethnic differences in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors.
J Clin Oncol 2006;24:2158-63.
71. **Jokoji R, Yamasaki T, et al.**
Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma.
J Clin Pathol 2010;63:1066-70.
72. **Paik JH, Choi CM, et al.**
Clinicopathologic implication of ALK rearrangement in surgically resected lung cancer a proposal of diagnostic algorithm for ALK-rearranged adenocarcinoma.
Lung Cancer 2012;76:403-9.
73. **Bean J, Brennan C, et al.**
MET amplification occurs with or without mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib.
Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:209-32.
74. **Santos E, Reddy EP, Pierotti MA et al.**
Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient.
Science 1984;223:661-4.
75. **Marchetti A, Buttitta F, Pellegrini S et al.**
Bronchioloalveolar lung carcinomas: K-ras mutations are constant events in the mucinous subtype.
J Pathol 1996;179:254-9.
76. **Riely GJ, Kris MG, et al.**
Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma.
Clin Cancer Res 2008;14:5731-4.

77. **Shigematsu H, Lin L, Takahashi T et al.**
Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers.
J Natl Cancer Inst 2005; 97:339-46.
78. **Dodds L, Davis S, et al.**
A population-based study of lung cancer incidence trends by histologic type, 1974-81.
J Natl Cancer Inst 1986;76: 21-9.
79. **Molinie F, Velten M, et al.**
Évolution de l'incidence du cancer broncho-pulmonaire en France (1978-2000).
Rev Mal Respir 2006;23:127-34.
80. **Koo LC, Ho JH.**
Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers.
Int J Epidemiol 1990 ;19:14-23.
81. **Kubik AK, Zatloukal P, et al.**
Lung cancer risk among Czech women: a case-control study.
Prev Med 2002; 34:436-44.
82. **Mazieres J, Daste G, et al.**
Carcinome bronchioalvéolaire nodulaire de stade IA.
Rev Mal Respir 2003; 20: 61-7.
83. **Raz DJ, He B, et al.**
Current concepts in bronchioalveolar carcinoma biology.
Clin Cancer Res 2006; 12: 3698-704.
84. **Mazieres J, Rouquette I, et al.**
Cancer bronchique de la femme et de la femme enceinte: vers une origine hormonale.
Rev Mal Respir 2007;24:983-97.
85. **Spiro SG, Could MK, Colice GL et al.**
Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes.
Chest 2007;132:149-60.

86. **Palomares MR, Sayre JW, et al.**
Gender influence on weight-loss pattern and survival of non small cell lung carcinoma patients.
Cancer 1996;78:2119-26
87. **Heinemann S, Zabel P, et al.**
Paranéoplastic syndrome in lung cancer.
Cancer therapy 2008; 6:687-689.
88. **Sridhar KS, Lobo CF, et al.**
Digital clubbing and lung cancer.
Chest 1998;114:1535-7.
89. **Pauk N, Kubik A, et al.**
Lung cancer in women.
Lung Cancer 2005; 48: 1-9.
90. **Perrot M, Licker M, et al.**
Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma.
J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:21-26.
91. **Benzarti W, Gargouri I, et al.**
Le cancer bronchopulmonaire des non-fumeurs.
Rev Mal Respir 2014;32:108-109.
92. **Barlesi F, Tomasini P, et al.**
Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique.
Rev Mal Respir 2014; 6:341-345.
93. **Goldwasser F.**
Les métastases osseuses au cours des cancers broncho-pulmonaires.
Rev Mal Respir 2013;5:538-546.
94. **Roche A, Robinet G.**
Métastases cérébrales des cancers bronchiques.
Rev Mal Respir 2014;6:169-172.
95. **Bizieux A, Hureaux J, et al.**
Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement.
Rev Mal Respir 2004;1:8-17.

96. **Jaafar M, Lhadadene D et al.**
Particularités radio-cliniques et pronostiques de l'adénocarcinome bronchique chez les femmes.
Rev Mal Respir 2015;32: A113.
97. **Blanchon F, Grivaux M, et al.**
Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français .Etude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux.
Rev pneumol clin 2003;59:56-58.
98. **Westeel V, Verdoni L.**
Recommandations nationales INCa-SPLF sur le bilan initial d'un cancer du poumon.
Rev Mal Respir 2012;4:474-478.
99. **A. Cornetto, J.-M. Vergnon.**
Comment faire le diagnostic du cancer bronchique.
Rev Mal Respir 2014;6:74-75.
100. **Girard P, Caliandro R, et al.**
Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan d'extension. Rev Mal Respir 2013;5:410-418.
101. **Ost DE, Jim SC, et al.**
Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.
Chest 2013;143:121- 141.
102. **Hooper C, Lee YC, et al.**
Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010.
Thorax 2010;65:4-17.
103. **Rivera MP, Mehta AC, et al.**
Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.
Chest2013;143:142S-165S.
104. **Bréchet JM, Morère JF.**
Diagnostic et bilan d'extension du cancer bronchique.
Rev Mal Respir 2004;21:168-170.

105. **D'addario G, Felip E.**
Non-small cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann oncol 2008;19:39-40
106. **Chassagnon G, Bennani S, et al.**
Imagerie par tomodensitométrie du cancer bronchique non à petites cellules.
Cancer Radiother 2016;20:694-8.
107. **Gerard A. Silvestri G, et al.**
The Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer.
Chest 2007;132:178-201.
108. **Aicha Diouma Traoure.**
Apport du PET SCANNER dans le cancer broncho-pulmonaire (à propos de 60 cas).
Thèse Doctorat Médecine, Rabat, 2014; n°146.
109. **Ferretti G, Jankowski A et al.**
Imagerie radiologique et TEP Scanner dans les cancers du poumon.
J Radiol 2008; 89:387-402.
110. **Aflalo V, Gutman F, et al.**
TEP au FDG-(18F) et scintigraphie du squelette dans la recherche de métastases osseuses du cancer bronchopulmonaire.
Revu Pneumol Clin 2006; 62:164-169.
111. **Chassagnon G, Bennani S, et al.**
Nouvelle classification TNM des cancers du poumon non à petites cellules.
Rev Pneumol Clin 2017;73:388-394.
112. **Rami-Porta R, Bolejack V, et al.**
The IASLC Lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forth coming eight edition of the TNM classification for lung cancer.
J Thorac Oncol 2015;10:990-1003.
113. **Asamura H, Chansky K, et al.**
Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forth-coming 8th edition of the TNM classification for lung cancer.
J Thorac Oncol 2015;10:1675-84.

114. **Kim YK, Lee HY, et al.**
Dry pleural dissemination in non-small cell lung cancer: prognostic and diagnostic implications.
Radiology 2011;260:568-74.
115. **Eberhardt WE, Mitchell 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 2015;10:1515-22.
116. **Leveque N, Brouchet L, et al.**
Analyse des délais de prise en charge des cancers thoraciques : étude prospective
Rev Mal Respir 2014; 31:208-213.
117. **Micke P, Faldum A, et al.**
Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer what limits limited disease?
Lung cancer 2002;37:271-6.
118. **Jougon J, Thumerel M, et al.**
Voies d'abord chirurgicales antérieures du thorax et cervico-thoraciques
Techniques chirurgicales 2004;2 :42-210.
119. **Giudicelli R., Thomas P, et al.**
Major pulmonary resection by video-assisted minithoracotomy.
J Cardiothorac Surg 1994; 8:254-258.
120. **Leyn P, Decker G.**
Le traitement chirurgical du cancer bronchique non à petites cellules.
Rev Mal Respir 2004;21:971-982.
121. **Massard G.**
Critères de qualité de la chirurgie d'exérèse des cancers bronchiques non microcellulaires.
Rev Mal Respir 2007; 24: 6S40-6S49.
122. **Bonnette P.**
Le curage ganglionnaire, Hôpital Foch, Service de Chirurgie thoracique.
Rev Mal Respir 2005; 22:101-105.
123. **Thomas P, Dahan M, et al.**
Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non à petites cellules du poumon. Recommandations de la SFCTCV.
Rev Mal Respir 2008;25:1031-1036.

124. **Giraud P, Lacornerie T, Mornex F.**
Radiothérapie des cancers primitifs du poumon.
Cancer Radiother 2016;20:147–156.
125. **Rush VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al.**
Induction chemoradiation and surgical resection for non-small-cell lung carcinomas of the superior sulcus: long-term results of SWOG trial 9416 (Intergroup Trial 0160).
J Clin Oncol 2007;25:313–8.
126. **Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A, et al.**
Comparison of Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy Versus Radiochemotherapy Followed by Resection for Stage III (N2) NSCLC
Eur J Cardiothorac Surg 2008;9:636–48.
127. **Thomas M, Rübe C, Hoffknecht P, et al.**
Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer.
Lancet Oncol 2008;9:636–48.
128. **Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al.**
Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial.
Lancet 2009;374:379–86
129. **Van Meerbeeck JP, Kramer GW, et al.**
Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA–N2 non-small-cell lung cancer.
J Natl Cancer Inst 2007; 99:442–50.
130. **Burdett S, Stewart L.**
Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis
Lung_Cancer 2005;47:81–3.
131. **Auperin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et al.**
Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of individual data from 1764 patients.
Ann Oncol 2006;17:473–83.

132. **Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al.**
A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer.
N Engl J Med 1992;327:1618-24.
133. **Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al.**
Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer:
J Clin Oncol 2002;20:3054-60.
134. **Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al.**
Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission: a meta-analysis of individual data from 987 patients.
N Engl J Med 1999;341:476-84.
135. **Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al.**
Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer.
N Engl J Med 2007;357:664-72.
136. **Berthelot K, Thureau S, Giraud P, et al.**
Détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel des cancers bronchiques en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou avec modulation d'intensité.
Cancer Radiother 2016;20:616-621.
137. **Giraud P, Yorke E, et al.**
Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques.
Cancer Radiother 2006;10:269-82.
138. **Vaylet F, Bonnichon A, et al.**
La tomographie par émission de positons au 18-fluorodésoxyglucose (18FDG-TÉP) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules en 2006.
Cancer Radiother 2007; 11:16-22.
139. **Martel-Lafay I, Fournier P, et al.**
Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou postopératoire des carcinomes non à petites cellules.
Cancer Radiother 2009;13:55-60.

- 140. Emami B, Mirkovic N, et al.**
The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer.
Lung Cancer 2003; 41:207-14.
- 141. Dupic G, Bellière A.**
Radiothérapie postopératoire des cancers bronchiques non à petites cellules : efficacité, volume cible, dose.
Cancer Radiother 2016;20:151-159.
- 142. Carrasco P, Jornet N, et al.**
Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with lung equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium.
Med Phys 2004;31:2899-911.
- 143. Chapet O.**
Complications aiguës et tardives des irradiations thoraciques.
Cancer Radiother 2007; 11:92-100.
- 144. Bezjak A, Rumble RB, Rodrigues G.**
Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of lung cancer.
Clin Oncol 2012;24:508-20.
- 145. Giraud P, Morvan E, et al.**
Respiratory gating techniques for optimization of lung cancer radiotherapy.
J ThoracOncol 2011;6:2058-68.
- 146. Berghmans T, Paesmans M, et al.**
Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with neoadjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature.
Lung cancer 2005;49:13-23.
- 147. Depierre A, Milleron B, Moro-sibilot D, et al.**
Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except t1N0), II, and IIIA non-small-cell lung cancer
J Clin Oncol 2002;20:247-53.
- 148. Westeel V, Milleron BJ, Quoix EA.**
Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer
J Clin oncol 2010; 28:15-7003.

149. **Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al.**
Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT2/ EORVC 08012 multicentre randomized trial and update of systematic review
Lancet 2007;369:1929-37.
150. **Pisters KM, Valliers E, Crowley JJ, et al.**
Surgery with or without preoperative Paclitaxel and carboplatine in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest oncology Group trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial.
J Clin Oncol 2010;28:1843-9.
151. **Felip E, Rosell R, Mastre JA, et al.**
Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol 2010;28:3138-45.
152. **Non-small cell lung cancer collaborative Group.**
Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials.
BMJ 1995;311:899-909.
153. **Pignon JP, Tribodet H, et al.**
Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative Group
J Clin Oncol 2008;26:3552-9.
154. **Douillard JY1, Rosell R, 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;7:719-27.
155. **Winton T, Livingston R, et al.**
Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer.
N Engl J Med 2005; 352:2589-97.
156. **Arriagada R, Bergman B, et al.**
Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer.
N Engl J Med 2004;350:351-60.

157. **Arriagada R, Dunant A, et al.**
Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer.
J Clin Oncol 2010; 28:35-42.
158. **Strauss GM, Herndon JE, et al.**
Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups.
J Clin Oncol 2008;26:5043-51.
159. **Soon Y, Stockler MR, et al.**
Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials
J Clin Onco 2009; 27:3277.
160. **Schiller JH, Harrington D, et al.**
Comparaison of four chemotherapy Regimens for advanced non-small-cell lung cancer
N Engl J Med. 2002;346:92-8.
161. **Scagliotti GV, Parikh P, et al.**
Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus premetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non small-cell lung cancer
J Clin Oncol 2008;26:3543-51.
162. **Hanna N, Shepherd FA, et al.**
Randomized phase III trial of premetrexed versus docetaxel in patients with non small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy
J Clin Oncol 2004;22:1589-97.
163. **Ciuleanu T, Brodowizk T, et al.**
Maintenance premetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study
Lancet 2009;374:1432-40.
164. **Paz-Ares LG, de Marinis F, et al.**
PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance premetrexed versus placebo immediately after induction treatment with premetrexed plus cisplatin for advanced non squamous non-small-cell-lung cancer
J Clin Oncol 2013;31:2895-902.

- 165. Ciardiello F, tortora G.**
EGFR antagonists in cancer treatment
N Engl J Med 2008;358:1160–74.
- 166. Sequist LV, Bell DW.**
Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol 2007;25:587–95.
- 167. Errihani H, Inrahaoun H, Boukir A, et al.**
Frequency and type of epidermal growth factor receptor mutations in moroccan patients with lung adenocarcinoma.
J Thorac Oncol 2013;8:232–43.
- 168. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al.**
Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.
J Clin Oncol 2013;30 : 3327–34.
- 169. Lee CK, Rrown C, Gralla RJ, et al.**
Impact of EGFR inhibitor in nonsmall cell lung cancer on progression-free and overall survival: a metaanalysis.
J Natl Cancer Inst 2013;105:595–606.
- 170. Kwak D, Camidge R.**
Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066.
ASCO Meeting Abstracts 2009; 27:35–09.
- 171. Camnidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al.**
Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small lung cancer: updated results from a phase 1 study.
Lancet Oncol 2012;13:1011–9.
- 172. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al.**
Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.
N Eng J Med 2013;368:2385–94.
- 173. Soria JC, Maugen A, Reck M, et al.**
Systematic review and meta analysis of randomized, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer.
Ann Oncol 2013;24:20–30.

174. **Socinski MA, Langer CJ, et al**
Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases.
J Clin Oncol 2009;27:5255-61.
175. **Hanahan D, Weinberg DA, et al**
Hallmarks of cancer
The Next Generation Cell 2011;144:646-74.
176. **Hodi FS, O'Day SJ, et al.**
Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.
N Engl J Med 2010;363:711-23.
177. **Okazaki T, Chikuma S, et al**
A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application.
Nat Immunol 2013;14:1212-8.
178. **Lynch TJ, Bondarenko I, et al**
Ipilimumab in combination with Paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study.
J Clin Oncol 2012;30:2046-54.
179. **Rizvi A, Mazières J, et al.**
Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial.
Lancet Oncol 2015;16:257-265.
180. **Warde P, Payne D.**
Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell lung cancer? A meta-analysis.
J Clin Oncol 1992;10:890-5.
181. **Pignon JP, Arriagada R, et al.**
A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer.
N Engl J Med 1992;327:1618-24.
182. **Pourel N.**
Radiothérapie des cancers bronchiques à petites cellules.
Cancer Radiother 2016;20:547-557.

- 183. Templement D, Westeel V.**
Les cancers bronchiques à petites cellules.
Rev Mal Respir 2013;5:441–446.
- 184. Fournel P, et al.**
Cancers bronchiques à petites cellules étendus. Traitement standard et nouvelles approches thérapeutiques.
Rev Mal Respir 2014;6:519–524.
- 185. Menecier B, Lebitasy MP, Moreau L, et al.**
Women and small cell lung cancer: social characteristics, medical history, management and survival: a retrospective study of all the male and female cases diagnosed in Bas–Rhin (Eastern France) between 1981 and 1994.
Lung Cancer 2003;42:141–52.
- 186. Paulina F, Nowicki A.**
Palliative care in patients with lung cancer
Contemp Oncol 2013;17:238–245.
- 187. Bellefqih S, Khalil J, Mezouri I, et al.**
Syndrome cave supérieur d'origine maligne.
Rev Pneumol Clin 2014;70:3436–352.
- 188. Colchen A, Gonin F, Bonnette P.**
Place de l'endoscopie interventionnelle dans le traitement du cancer bronchique.
Rev Pneumol Clin 2004;60:3S48–50.
- 189. Chiara D, Passaro A, et al.**
Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies
Ther Adv Med Oncol 2014;6:101–114.
- 190. Westeel V, Jacoulet P, Marescaux A.**
Stratégie thérapeutique initiale dans les cancers bronchiques non à petites cellules.
Oncologie thoracique. France: Springer–Verlage; 2011. P94–100.
- 191. Thomas PA.**
Traitement chirurgical du cancer du poumon de stade III : controverses actuelles.
Rev Mal Respir 2013;30:95–96.
- 192. Reck M, Popat S, et al.**
ESMO guidelines working Group. Metastatic non–small–cell lung cancer.
Ann oncol 2014;25:27–39.

- 193. Pujol J, Quantin X, et al.**
Les cancers à petites cellules (CPC) Prise en charge thérapeutique
Rev Mal Respir 2006;23:198–204.
- 194. Pujol J-L.**
Cancer bronchique à petites cellules .recommandations thérapeutiques et nouvelles voies de recherche.
Rev Mal Respir 2015;7:423–432.
- 195. Jayle C, Corbi P.**
Les complications des résections pulmonaires.
Rev Mal Respir 2007;24:967–82.
- 196. Haraguchi S, Koizumi K, et al.**
Analysis of risk factors for postpneumonectomy bronchopleural fistulas in patients with lung cancer.
J Nippon Med Sch 2006;73:314–9.
- 197. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF.**
Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC).
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:988–94.
- 198. Arpin D, Mahé MA, Servois V, Claude L.**
Facteurs prédictifs de la pneumopathie radique aiguë.
Rev Pneumol Clin 2009;65:177–86.
- 199. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB.**
Cardiac toxicity following thoracic radiation.
Sem Oncol 2005;32:S71–80.
- 200. Patel AB, Edelman MJ, Kwok Y. et al.**
Predictors of acute esophagitis in patients with non-small cell lung carcinoma treated with concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy followed by surgery.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1106–12.
- 201. Spiro SG, Douse J.**
Complications of lung cancer treatment.
Semin Respir Crit Care Med 2008;29:302–17.

202. **Aapro MS, Link H.**
Guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents.
Oncologist 2008;13:33-6.
203. **Visovsky C.**
Chemotherapy-induced peripheral neuropathy.
Cancer Invest 2003;21:439-51.
204. **Singh S.**
Influence of Sex on Toxicity and Treatment Outcome in Small-Cell Lung Cancer.
J Clin Oncol 2005;23:850-856.
205. **Debourdeau P, Pavic M, Zammit C.**
Surveillance des cancers en rémission complète
Presse Med 2007;36:949-63.
206. **Robnett TJ, Machtaym, et al.**
Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:89-94.
207. **Spiegelman D, Maurer LH, et al.**
Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients.
J Clin Oncol 1989;7:344-54.
208. **Brouchet L, Mazieres J, et al.**
Particularités de la prise en charge chirurgicale du cancer bronchique chez la femme.
Rev Mal Respir 2007;24:877-82
209. **Siegel R, Desantis C, et al.**
Cancer Treatment and survivorship Statistics, 2014.
CA Cancer J Clin 2014;62:220-241
210. **Wei Q, Cheng L, et al.**
Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study.
J Natl Cancer Inst 2000;92:1764-72
211. **Sagman U, Maki E, et al.**
Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system.
J Clin Oncol 1991;9:1639-49.

212. **Johnson BE, Steinberg SM, et al.**
Women small cell lung cancer patients live longer than men.
Am J Med 1988;85:194–196.
213. **O'keeffe P, Patel J.**
Women and lung cancer.
Seminars in Oncology Nursing 2008; 24:3–8.
214. **Paesman M.**
Facteurs pronostiques du cancer bronchique.
Rev Mal Respir 2005;22:8S76–8S80.
215. **Barlési F, Doddoli C, Greillier L, et al.**
Facteurs pronostiques dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade I.
Rev Mal Respir 2004;21:93–103.
216. **Pujol JL, Molinier O, Ebert W, et al.**
CYFRA 21–1 is a prognostic determinant in non–small cell lung cancer: results of a meta–analysis in 2063 patients.
Br J Cancer 2004;90:2097–105.
217. **Rebattu P, Philip T.**
Facteurs pronostiques des cancers bronchiques : des progrès depuis la classification TNM ?
Rev Mal Respir 2004;21:15–8.
218. **Khuder SA, Mutgi BA.**
Effect of Smoking Cessation on Major Histologic Types of Lung Cancer.
Chest 2000;120:1577–83
219. **Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, et al.**
Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort of women.
J Clin Oncol 2003;21:921–926.
220. **Parsonss A, Daley A, et al.**
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.

- 221. Clément C, Guillemin F.**
Les protocoles de dépistage du cancer bronchique: limites et conséquences.
Rev Mal Respir 2010;27:314–328.
- 222. Leleu O, Auquier M, et al.**
Dépistage des cancers broncho-pulmonaires par tomodensitométrie thoracique à faible dose dans la Somme.
Rev Mal Respir 2016;34:262–267.
- 223. Girard N, Gounant V, et al.**
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;31:91–103.
- 224. Mascaux C, Laes JF, et al.**
Evolution of microRNA expression during human bronchial squamous carcinogenesis.
Eur Respir J 2009;33:352–9.
- 225. Yanagisawa K, Shyr Y et al.**
Proteomic patterns of tumour subsets in non-small-cell lung cancer.
Lancet 2003;362:433–9.
- 226. Beasley MB.**
Immunohistochemistry of pulmonary and pleural neoplasia.
Arch Pathol Lab Med 2008;132:1062–72.
- 227. Lassau N, Chebil M, et al.**
Targeted Treatments: Which Imaging?
Bull Cancer 2008;95:989–93.
- 228. Milleron B.**
Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules : quelles perspectives pour le XXIe siècle
Presse Med 2011;40:368–370.

قسم الطبیب

أقسم بالله العظیم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

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

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

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

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

**سرطان الرئة عند المرأة
تجربة مصلحة أمراض السرطان
المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم **2017/ 07 / 11**
من طرف

الآنسة كريمة فخري

المزودة في 10 أبريل 1991 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الرئة – امرأة – تشخيص – علاج – تنبؤ.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيدة

السيدة

السيدة

السيد

ل. عمرو

أستاذ مبرزة في أمراض الرئة والسل

م. خوشاني

أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة

ح. رايس

أستاذة مبرزة في التشريح المرضي

ي. مسوكر

أستاذ مبرز في جراحة الصدر