

## SOMMAIRE

	Pages
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
 <b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LE CANCER DU POUMON</b>	
1. Epidémiologie.....	2
2. Facteurs de risque.....	3
3. Bilan diagnostique.....	4
4.1 Tumeur proximale.....	5
4.2 Tumeur distale.....	5
4.3 Méthode opératoire.....	6
5. Classification histologique.....	6
5.1 Les cancers bronchiques à petites cellules.....	6
5.2 Les cancers bronchiques non à petites cellules.....	6
5.2.1 Les différents types de CBP-NPC.....	7
5.2.2 Classification.....	7
6. Modalités thérapeutiques.....	7
6.1 Carcinomes bronchiques à petites cellules.....	7
6.2 Carcinomes bronchiques non à petites cellules.....	8
6.2.1 La chirurgie.....	8
6.2.2 Les chimiothérapies classiques.....	8
6.2.3 Les thérapies ciblées.....	10
 <b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE PROPREMENT DITE</b>	
1. Matériels et méthodes.....	12
2. Résultats.....	13
2.1 Caractéristiques générales de la population d'étude.....	13
2.2 Habitudes toxiques .....	15
2.3 Comorbidités.....	16
2.4 Modalités de diagnostiques.....	17
2.5 Distribution des types histologiques.....	19

2.6 Localisation tumorale.....	20
2.7 Traitements reçus.....	21
2.8 Types de chimiothérapies utilisées.....	21
2.9 Cause de la non utilisation de traitement spécifique.....	22
 <b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSIONS</b>	
1. Caractéristiques socio- démographiques.....	23
1.1 Genre.....	23
1.2 Age.....	24
1.3 Origine.....	24
2. Facteurs de risque.....	25
3. Modalités diagnostiques.....	28
4. Répartition des carcinomes bronchiques.....	29
5. Stratégie thérapeutique.....	30
 <b>CONCLUSION.....</b>	31

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **ANNEXES**

## **LISTE DES TABLEAUX**

	<b>Pages</b>
<b>Tableau n° I : Répartitions selon l'âge.....</b>	<b>13</b>
<b>Tableau n° II : Répartitions selon les habitudes toxiques.....</b>	<b>15</b>
<b>Tableau n° III : Répartition sur les manifestations cliniques.....</b>	<b>17</b>
<b>Tableau n° IV : Répartition selon les modalités diagnostiques.....</b>	<b>18</b>
<b>Tableau n° V : Répartition selon les localisations tumorales et la stadification.....</b>	<b>20</b>

## LISTE DES FIGURES

	Pages
<b>Figure n° 1 : Répartition selon les ethnies.....</b>	<b>14</b>
<b>Figure n° 2 : Répartition des origines.....</b>	<b>14</b>
<b>Figure n° 3 : Répartition selon les tares associées.....</b>	<b>16</b>
<b>Figure n° 4 : Redistribution selon les types histologiques.....</b>	<b>19</b>
<b>Figure n°5: Répartition des types de traitements.....</b>	<b>21</b>
<b>Figure n°6 : Redistribution selon les protocoles de chimiothérapies Utilisées.....</b>	<b>21</b>
<b>Figure n°7 : Répartition selon la cause de la non réalisation de traitement spécifique.....</b>	<b>22</b>

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1 :** Classification des types histologiques selon OMS 2004

**Annexe 2 :** Classification TNM et STADE des carcinomes broncho- pulmonaires non à petites cellules selon OMS 2009

## **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

**AEG** : Altération de l'Etat Général

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ALK** : Anaplastic Lymphoma receptor tyrosine Kinase

**CHUA/JRA** : Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo/ Joseph Ravoahangy Andrianavalona.

**CBP-NPC** : Carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules

**CBP-PC** : Carcinome Broncho-pulmonaire à petites cellules

**CK5/6** : Cytokeratine 5/6

**CDDP** : Cisplatine

**CARBO** : Carboplatine

**CT** : Chimiothérapie

**CR** : Chirurgie

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**HAP** : Hydrocarbure Aromatique Polycyclique

**IgG** : Immunoglobuline G

**NS** : Non Significatif

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PS** : Performans status

**P53** : Protéine 53

**PB Pécunier** : Problème pécunier

**%** : Pourcentage

**RTE** : Radiothérapie

**SOS** : Soins Oncologie de Support

**TMN** : Tumor Metastasis Nodes

**TF1** : Thyroid transcription Factor 1

**TKI** : Tyrosine Kinase Inhibitor

**VP16** : Etoposide

Rapport-Gratuit.com

## **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Le cancer bronchique primitif (CBP) est classé en cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBP-PC) 13% et cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBP-NPC) 87%. C'est une pathologie fréquente qui en termes d'incidence, se situe au quatrième rang des cancers en France, tous sexes confondus [1].

C'est aussi et surtout la première cause de décès par cancer dans le monde [2].

Le cancer du poumon est au premier rang des cancers accessibles à la prévention, étant donné que le tabagisme est de loin son principal facteur de risque. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 80% des cancers du poumon sont imputables au tabac [3].

Des avancées thérapeutiques permettent actuellement d'améliorer la survie des patients. Toutefois son pronostic reste sombre [4].

A Madagascar, le problème repose sur la difficulté à faire le choix judicieux des priorités en matière de politique nationale de santé car les données épidémiologiques sur les carcinomes bronchiques primitifs sont peu nombreuses, d'autant plus que le registre de cancer et les études descriptives de ce cancer grave y font défaut.

Ainsi, il est pertinent de réaliser la présente étude, dont l'objectif principal est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques, ainsi que l'état de lieu des stratégies thérapeutiques des carcinomes bronchiques primitifs, afin d'améliorer davantage leur prise en charge.

Notre étude comprend trois parties:

Une première partie consacrée à des généralités et les actualités sur le cancer du poumon

Les résultats de notre étude sont développés dans la deuxième partie de ce travail.  
Et les discussions précèdent la conclusion.

## **PREMIERE PARTIE**

## PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LE CANCER DU POUMON

### 1- Epidémiologie

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer dans le monde. Chez la femme, il est en progression constante : son incidence a triplé ces 20 dernières années [2].

Avec environ 39 500 nouveaux cas estimés en 2011, dont 70% survenant chez l'homme, le cancer du poumon se situe au quatrième rang des cancers, tous sexes confondus, juste après le cancer colorectal (40 500 nouveaux cas). Il représente 11% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers, tous sexes confondus. Chez l'homme, il se place au deuxième rang des cancers masculins avec 27 500 nouveaux cas, soit 13% de l'ensemble des cancers incidents masculins, derrière le cancer de la prostate (71000 nouveaux cas) et devant le cancer colorectal (21 500 nouveaux cas). Chez la femme, le cancer du poumon est le troisième cancer incident avec 12 000 nouveaux cas estimés en 2011, soit près de 8% de l'ensemble des cancers féminins, après le cancer du sein (53000 nouveaux cas) et le cancer colorectal (19 000 nouveaux cas).

Près de la moitié (48%) des nouveaux cas de cancer du poumon se déclarent avant 65 ans.

Les tendances évolutives de l'incidence du cancer du poumon entre 1980 et 2005 sont différentes selon le sexe. Chez l'homme, l'augmentation de l'incidence observée jusqu'à la fin des années 1990 s'est infléchie en 2000. En revanche chez la femme, l'augmentation de l'incidence observée lors des précédentes estimations se confirme avec un taux d'incidence passant de 3,6 en 1980 à 13,5 pour 100 000 en 2005.

Avec environ 29 100 décès estimés en 2011 (dont 72% chez l'homme), le cancer du poumon constitue, tous sexes confondus, la première cause de décès par cancer en France, loin devant le cancer colorectal (17 500 décès) et le cancer du sein (11 500 décès). Il représente 20% de l'ensemble des décès par cancer. Chez l'homme, après avoir culminé lors de la période 1988-92, le taux de mortalité par cancer du poumon a diminué de manière régulière : il est passé de 47,7 à 42,3 pour 100 000 entre les périodes 1994-98 et 2004-08, soit une baisse de 11%.

En revanche, le taux de mortalité féminine par cancer du poumon a augmenté de manière importante, passant de 4,6 à 9,9 pour 100 000 entre les périodes 1984-88 et 2004-08, soit une augmentation de 115%. [3]

Ces évolutions contrastées entre les deux sexes reflètent pour une grande part l'entrée plus récente des femmes dans le tabagisme (à la fin des années 60) et le déclin du tabagisme chez l'homme qui a fait infléchir la croissance de l'incidence du cancer masculin du poumon en France depuis 2000.

## 2- Facteurs de risque

Le facteur de risque principal du cancer bronchique, connu depuis les années 1950, est le tabac [4,5]. La durée pendant laquelle on fume semble plus importante que la quantité de cigarettes fumées, même si ce dernier est également à prendre en compte [6,7].

Les données françaises actualisées en 2008 confirment bien la relation entre consommation moyenne de cigarettes par jour et mortalité par cancer du poumon [8].

L'arrêt du tabagisme entraîne une diminution du risque, variable selon la durée du sevrage [9,10].

Concernant le tabagisme passif, l'argument essentiel sur son rôle dans la survenue du cancer bronchique tient dans le fait que des taux élevés de cotinine (métabolite de la nicotine) et de goudrons cancérigènes sont retrouvés dans les urines des sujets exposés au tabagisme environnemental [11]. Une méta-analyse publiée en 1997 regroupant 37 études épidémiologiques concluait à un excès de risque de cancer bronchique de 26% chez les non-fumeurs vivant au contact de fumeurs [12]. Une nouvelle méta-analyse publiée en 2000 retrouvait un excès de risque de 20% chez la femme exposée au tabagisme passif de son époux [13].

D'autres facteurs de risque du cancer bronchique ont également été mis en évidence, au niveau professionnel et environnemental. Les chiffres français sur les cancers professionnels en l'an 2000 rapportent que 2,5% de l'ensemble des cancers chez les hommes et 0,3% de l'ensemble des cancers chez les femmes étaient attribués à une origine professionnelle.

L'amiante est un cancérigène bronchique bien connu, son pouvoir cancérigène a été établi dans les années 1960. Le risque de cancer bronchique est corrélé à l'intensité de l'exposition. L'exposition à l'amiante et le tabagisme sont deux carcinogènes bronchiques synergiques. Parmi les autres cancérigènes, l'exposition à la silice a été identifiée comme facteur de risque de cancer bronchique. Plusieurs études semblent montrer un risque accru de cancer bronchique en cas d'exposition aux vapeurs diesel [14, 15].

Le nickel, le chrome et le cadmium ont été identifiés comme facteurs cancérigènes pulmonaires. Une méta-analyse récente a montré une augmentation du risque de cancer bronchique chez les peintres [16].

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont été incriminés.

Le radon est le premier carcinogène domestique à l'origine de pollution intérieure. Le lien avec le cancer bronchique a d'abord été démontré chez les mineurs extrayant l'uranium et exposés à de fortes concentrations de radon.

La pollution atmosphérique est incriminée en milieu urbain.

Le rôle du cannabis dans la survenue d'un cancer bronchique est l'objet de controverses. Un biais est dû notamment au fait que dans la plupart des pays, le cannabis est fumé mélangé au tabac et dans ces conditions il est difficile d'identifier ce qui revient au cannabis.

Beaucoup d'études ont porté sur le lien entre cancer bronchique et alimentation. Les faits les plus clairs portent sur le rôle préventif de la consommation de fruits et de végétaux, riches en antioxydants, qui auraient un effet protecteur [17].

### **3- Bilan diagnostique**

Le diagnostic des cancers broncho-pulmonaires repose sur la classification anatomo-pathologique internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), réactualisée en 2004 [18]. Cette classification est évoquée après l'analyse morphologique macroscopique et microscopique des tumeurs, standardisée et reproductible.

S'il n'existe pas de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire sur les colorations classiques, il est recommandé de réaliser une étude en Immunohistochimie avec au minimum Mucines, TTF1, P 53 et Ck 5/6 [19].

Une fois le diagnostic anatomopathologique spécifique posé, un bilan d'extension est à effectuer.

#### **4-Méthodes de prélèvement pour obtenir le diagnostic histologique**

##### **4.1 Tumeurs proximales**

Les brossages et aspirations bronchiques ne représentent pas un examen de référence pour le diagnostic d'un carcinome broncho-pulmonaire. Elles peuvent permettre dans certaines situations cliniques difficiles de recueillir quelques cellules tumorales, afin d'appréhender le processus tumoral, s'il est proximal. Ces méthodes sont en général associées à un prélèvement biopsique.

La ponction transbronchique est une alternative à l'exploration invasive.

Elle peut permettre de préciser l'envahissement ganglionnaire de la maladie, ainsi que de confirmer le diagnostic et le type histologique sans avoir recours à une chirurgie du médiastin. Elle peut être non guidée, basée sur les repères endobronchiques et leur relation anatomique avec les ganglions lymphatiques de voisinage, ou guidée par un endoscope échographique. Quatre ou cinq prélèvements biopsiques sont recommandés [20].

##### **4.2 Tumeurs distales**

La cytoponction pulmonaire à l'aiguille fine permet d'obtenir un matériel cellulaire pour aboutir au diagnostic cytologique. Le lavage bronchiolo-alvéolaire présente une bonne sensibilité diagnostique dans les carcinomes bronchiolo-alvéolaires et les lymphangites carcinomateuses.

Les biopsies transbronchiques sont réalisées à l'aveugle dans un territoire bronchique repéré radiologiquement avant la fibroscopie ou dirigées sous amplificateur de brillance. Les biopsies transthoraciques sont indiquées dans l'exploration diagnostique d'un nodule parenchymateux supérieur à 10 mm. Elles sont réalisées sous contrôle tomodensitométrique après anesthésie locale [20].

##### **4.3 Méthodes opératoires pour le diagnostic d'une tumeur broncho-pulmonaire**

La mediastinoscopie a pour objectif principal d'évaluer l'envahissement ganglionnaire lymphatique médiastinal de la tumeur. Elle permet souvent également

d'appréhender le diagnostic histologique du cancer, lorsque les biopsies par voie endoscopique ou transthoracique n'ont pas permis de poser le diagnostic. Il n'est pas rare que le diagnostic ne soit posé que sur la pièce opératoire. Ceci est le cas, lorsque les biopsies n'ont pas permis d'accéder à la tumeur et lorsque sur la base des données cliniques et tomodensitométriques, le patient a pu bénéficier d'emblée d'une prise en charge chirurgicale à la fois à visée diagnostique et curative [20].

## **5- Classification histologique des carcinomes broncho-pulmonaires**

Les carcinomes broncho-pulmonaires se caractérisent par leur très grande hétérogénéité histologique. Leur classification anatomo-pathologique reconnaît encore quatre principaux types histologiques : les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à petites cellules, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules.

Cette classification est présentée en annexe [18].

### **5.1 Les cancers bronchiques à petites cellules**

Les cancers bronchiques à petites cellules sont des carcinomes anaplasiques à haute malignité composés de petites cellules ovoïdes caractérisées par un noyau dominant. Les cancers bronchiques à petites cellules (ou *Small Cell Lung Cancer*, SCLC) sont plus agressifs et ont une évolution plus rapide que les cancers bronchiques non à petites cellules. Les tumeurs se développent dans la partie centrale du poumon et s'étendent au niveau péribronchique et périvasculaire. La détermination du stade de ces tumeurs ne s'appuie pas sur le système TNM. Leur classification se base sur les tumeurs confinées dites de « stade limité » qui sont restreintes à un territoire qui tient en un seul champ d'irradiation et les tumeurs à dissémination métastatique ou de « stade étendu ».

### **5.2 Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBP-PC)**

Ce groupe comprend les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules. Les cancers pulmonaires non à petites cellules (ou *Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) se développent plus fréquemment sur les bronches proximales.

### 5.2.1 Les différents types de CBP-NPC

#### ❖ Les carcinomes épidermoïdes :

Les carcinomes épidermoïdes constituent 30 à 35% des cancers pulmonaires. Ils ont une prédominance masculine et sont fortement corrélés à la consommation de cigarettes.

Ces cancers siègent majoritairement sur des bronches centrales sous forme de masses térebrantes et hémorragiques

#### ❖ Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont les cancers pulmonaires actuellement les plus fréquemment diagnostiqués dans la population féminine. Ils sont caractérisés par un aspect macroscopique blanchâtre, brillant et se déclarent le plus souvent en périphérie du poumon sous forme de nodules solitaires émergeant des glandes bronchiques et des cellules alvéolaires. Etant donné l'hétérogénéité histologique rencontrée, les adénocarcinomes sont divisés en quatre sous-groupes en fonction des éléments prédominants : acineux, papillaires, bronchiolo-alvéolaires et solides avec formation de mucus.

#### ❖ Les carcinomes à grandes cellules

Les carcinomes à grandes cellules sont qualifiés de « non-différenciés ». En effet, ce type de tumeur est défini par l'OMS comme n'ayant pas les caractéristiques des carcinomes squameux, des adénocarcinomes ou des tumeurs à petites cellules. Ils représentent 10% des cancers pulmonaires.

### 5.2.2 Classifications (TNM, stades)

La classification TNM ainsi que les stades des tumeurs du poumon sont présentés en annexe [21].

## 6- Modalités thérapeutiques

### 6.1 Carcinomes bronchiques à petites cellules

Le traitement repose sur la chirurgie ou l'association de chimiothérapie et radiothérapie pour les formes localisées, tandis que chimiothérapie seule à base de platine et étoposide lorsqu'il s'agit d'une forme disséminée [22].

## 6.2 Carcinomes bronchiques non à petites cellules

La prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules a connu d'importantes avancées thérapeutiques durant la dernière décennie. Au stade localisé du cancer (stade I, II, III a), la résection chirurgicale ou l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie sont les deux options curatives pour les patients.

Pour le stade localement avancé et métastatique, la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques (EGFR, VEGF, ALK) a permis le recours à un arsenal thérapeutique plus efficace et moins毒ique. Ainsi, la sélection des traitements sur la base des marqueurs moléculaires est maintenant un standard de traitement. Quand cette thérapie ciblée n'est pas indiquée, la chimiothérapie peut comporter des sels de platine, des molécules de troisième génération. La stratégie thérapeutique est orientée selon qu'il s'agit d'un traitement de première ligne, d'un traitement de maintenance ou d'un traitement de deuxième ligne. D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique, notamment la présence ou non d'une mutation du gène de l'EGFR, l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient (selon l'Organisation Mondiale de la Santé) et ses comorbidités [23].

### 6.2.1 La chirurgie

Elle consiste une exérèse complète (lobectomie minimum), comportant un curage ganglionnaire.

Il est recommandé :

- que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté
- dans une structure hospitalière pouvant assumer des suites post-opératoires compliquées.

La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques

### 6.2.2 Les chimiothérapies classiques

#### a/ Traitement d'induction

##### ➤ Traitement de première ligne :

Une bithérapie apporte un bénéfice en termes de survie globale, en comparaison à une monothérapie [24,25]. Une chimiothérapie à base de platine améliore la survie globale, par rapport à une chimiothérapie sans sel de platine. Le taux de réponse est supérieur dans les protocoles à base de cisplatine, en comparaison au carboplatine. La

différence est significativement en faveur du cisplatine, lorsque le sel de platine est associé à une molécule de troisième génération. Les deux molécules (cisplatine et carboplatine) sont associées à des profils de toxicité différents. Le carboplatine est habituellement mieux toléré [26,27].

Plusieurs cytotoxiques dits de troisième génération ont été mis à disposition : la vinorelbine, puis la gemcitabine, le paclitaxel, le docétaxel et le pemetrexed.

Parmi les molécules de troisième génération associées au sel de platine, aucune n'a montré sa supériorité par rapport aux autres en termes de survie globale. L'efficacité du pemetrexed semble liée à l'histologie de la tumeur, en faveur des tumeurs à prédominance non épidermoïdes, en comparaison à l'association gemcitabine-cisplatine dans une analyse de sous-groupe [28-32].

#### ➤ **Traitements de deuxième ligne :**

Historiquement, le docétaxel (TAXOTERE®) a été la première molécule étudiée spécifiquement chez des patients en échec d'une première ligne de traitement. Le docétaxel (TAXOTERE®) a montré sa supériorité en survie globale, en comparaison à un traitement symptomatique exclusif [33,34].

Le pemetrexed (ALIMTA®) apparaît non inférieur au docétaxel (TAXOTERE®) en survie globale avec une toxicité moindre. Son bénéfice semble limiter aux tumeurs à prédominance non épidermoïdes, quelle que soit la ligne de traitement. Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie [35].

En deuxième ligne thérapeutique, les bithérapies ne montrent pas un bénéfice en termes de survie globale en comparaison aux monothérapies. De plus, elles ont une toxicité plus importante [36].

#### **b/ Traitement de maintenance :**

L'objectif d'un traitement de maintenance est de consolider l'effet d'une chimiothérapie de première ligne, immédiatement après finalisation de celle-ci, par l'instauration d'un nouveau traitement chez les patients répondeurs ou stables. [33]

### 6.2.3 Les thérapies ciblées

#### ➤ Inhibiteur de l'angiogenèse

Le bévacizumab (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal de type IgG1. En agissant sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), c'est un inhibiteur de l'angiogénèse. En association à une bithérapie à base de sels de platine, dans les tumeurs à prédominance non épidermoïdes, elle apporte un bénéfice en survie sans progression de la maladie. Le bénéfice d'une première ligne de traitement à base de bévacizumab (AVASTIN®), administré conjointement à la chimiothérapie, n'a été montré qu'avec maintien de cette molécule jusqu'à progression de la maladie. Après l'arrêt de la chimiothérapie, le bévacizumab (AVASTIN®), s'il est utilisé, doit être maintenu jusqu'à progression de la maladie [37,38].

#### ➤ Inhibiteurs de la tyrosine-kinase de l'EGFR

Le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) appartient à la famille des récepteurs à tyrosine kinases qui jouent un rôle majeur dans la transduction du signal cellulaire. Une surexpression de l'EGFR est observée chez plus de 60% des patients atteints d'un CBNPC métastatique et est corrélée à un mauvais pronostic. Deux inhibiteurs réversibles spécifiques de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (TKI-EGFR) ont été développés dans le cancer du poumon : le géfitinib (IRESSA®) et l'erlotinib (TARCEVA®).

La présence d'une mutation de l'EGFR dans la tumeur des patients atteints de cancer du poumon semble être un facteur prédictif de la réponse aux TKI-EGFR. La mutation de l'EGFR est plus fréquente chez les patientes non-fumeurs, originaires d'Asie, de sexe féminin et porteuses d'un adénocarcinome [39].

Pour tout carcinome non à petites cellules, en cas de patient présentant une tumeur localement avancée ou métastatique, la recherche de mutation du gène EGFR doit être effectuée, en cas de traitement prévu par un TKI-EGFR [27].

#### ➤ Indications des thérapies ciblées

##### • Traitement de première ligne

IRESSA chez les patients présentant une mutation de l'EGFR, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie.

- **Traitement de deuxième ligne**

Après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un traitement de deuxième ligne peut être indiqué. Outre les chimiothérapies de troisième génération, il peut reposer sur une thérapie ciblée. L'Erlotinib (TARCEVA®) est actuellement la seule thérapie ciblée disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez ces patients.

Quelque soit le statut EGFR de la tumeur, l'Erlotinib (TARCEVA®) apporte un bénéfice en survie globale et survie sans progression par rapport à un traitement symptomatique chez les patients ayant reçu une ou deux chimiothérapies antérieures. En cas de tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR, un traitement par un TKI-EGFR est recommandé en deuxième ligne, si le patient n'a pas reçu de géfitinib (IRESSA®) en première ligne. Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie. Il est recommandé quel que soit le score de performance de l'OMS du patient. Si le patient a reçu du Géfitinib (IRESSA®) en première ligne de traitement, il n'est pas recommandé de traiter à nouveau par un TKI-EGFR [40, 41].

## **DEUXIEME PARTIE**

## DEUXIEME PARTIE : ETUDE PROPREMENT DITE

### 1/ Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, portant sur les patients suivis au service oncologie-radiothérapie et hématologie du CHUA/HJRA.

Nous avons inclus tous les patients, homme ou femme, quel que soit leur âge, pour lesquels un diagnostic de cancer bronchique primitif était établi avec preuve histologique ou cytologique de janvier 2009 au Septembre 2014.

Les critères de non inclusion étaient les cancers pulmonaires secondaires avec un cancer primitif prouvé, la récidive d'un cancer bronchique primitif de même type histologique.

Parmi 94 suspects de carcinomes bronchiques primitifs, nous avons colligés 73 cas prouvés.

L'objectif de notre étude étant principalement de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, ainsi que paracliniques et thérapeutiques des carcinomes broncho-pulmonaires primitifs.

Le recueil de données a été fait à partir de dossier médical des patients et a concerné essentiellement les paramètres suivants :

- a. Les paramètres démographiques : genre, date de naissance, âge au diagnostic, origine, ethnie, profession, comorbidité.
- b. Tabagisme (nombre de paquet/ année, durée, arrêt éventuel), exposition aux produits toxiques.
- c. Caractéristiques cliniques : signe de découverte, délai entre premier symptôme et consultation spécialisée, Performans Status (PS) avant traitement.
- d. Caractéristiques tumorales : type histologique, statut EGFR, localisation tumorale, nombre et siège des métastases.
- e. Paramètres thérapeutiques : type de traitement, protocoles utilisés, les causes de non réalisation de chimiothérapie.

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel SAS-PC version 6. Le seuil de signification a été fixé à  $p<0,05$  pour tous les tests statistiques.

## 2/ Résultats

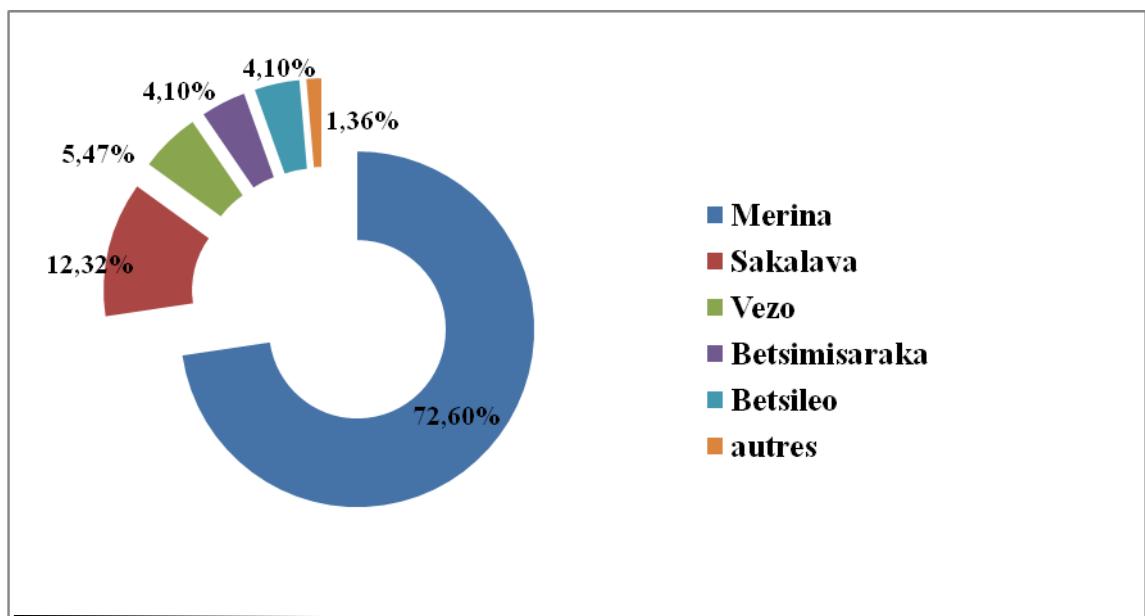
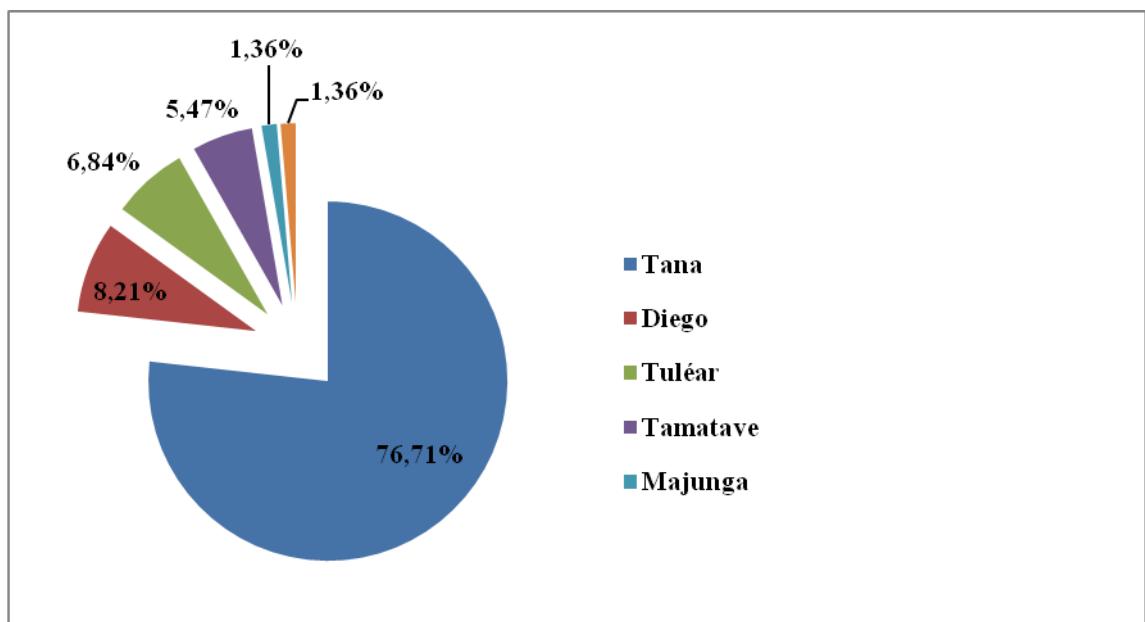
### 2-1/ Caractéristiques générales de la population d'étude

#### a- Age

**Tableau n° I :** Répartition selon l'âge

N	Population totale 73	Homme 52	Femme 21	p
<b>Age médian</b>	57,16 ans	54,5ans	61,33 ans	NS
<b>TRANCHE D'AGE</b>				0,25
< 50 ans	20,54%	26,92 %	4,76%	
50- 59 ans	41,09%	36,53%	52,38%	
60- 69 ans	30,76%	25%	14,28%	
≥ 70 ans	16,43%	11,53%	28,57%	

Les femmes représentent 28,76% de l'effectif total. L'âge médian des patients de l'étude est de 57,16 ans, avec un minimum de 28 ans et maximum 87 ans. Dans l'étude de tranche d'âge, une représentation plus importante a été retrouvée dans la tranche d'âge de 50 à 59 ans chez l'homme ainsi que chez la femme.

**a- Ethnie****Figure n° 1 :** Répartition selon les ethnies**b- Origines****Figure n°2 :** Répartition des origines

Plus de 50% des patients viennent de la province d'ANTANANARIVO et d'origine Merina.

## 2-2/ Habitude toxique

Tableau n° II : Distribution des habitudes toxiques des patients

Tabagisme	Population			P
	Total	Homme	Femme	
N	73	52	21	0,61(NS)
Fumeur actif	63,01%	28,84%	52,38%	
Non fumeur	31,50%	28,84%	38,09%	
Ancien fumeur	28,76%	40,38%	0%	
Fumeur passif	2,73%		9,52%	
Non renseigné	1,36%	1,92%	0%	

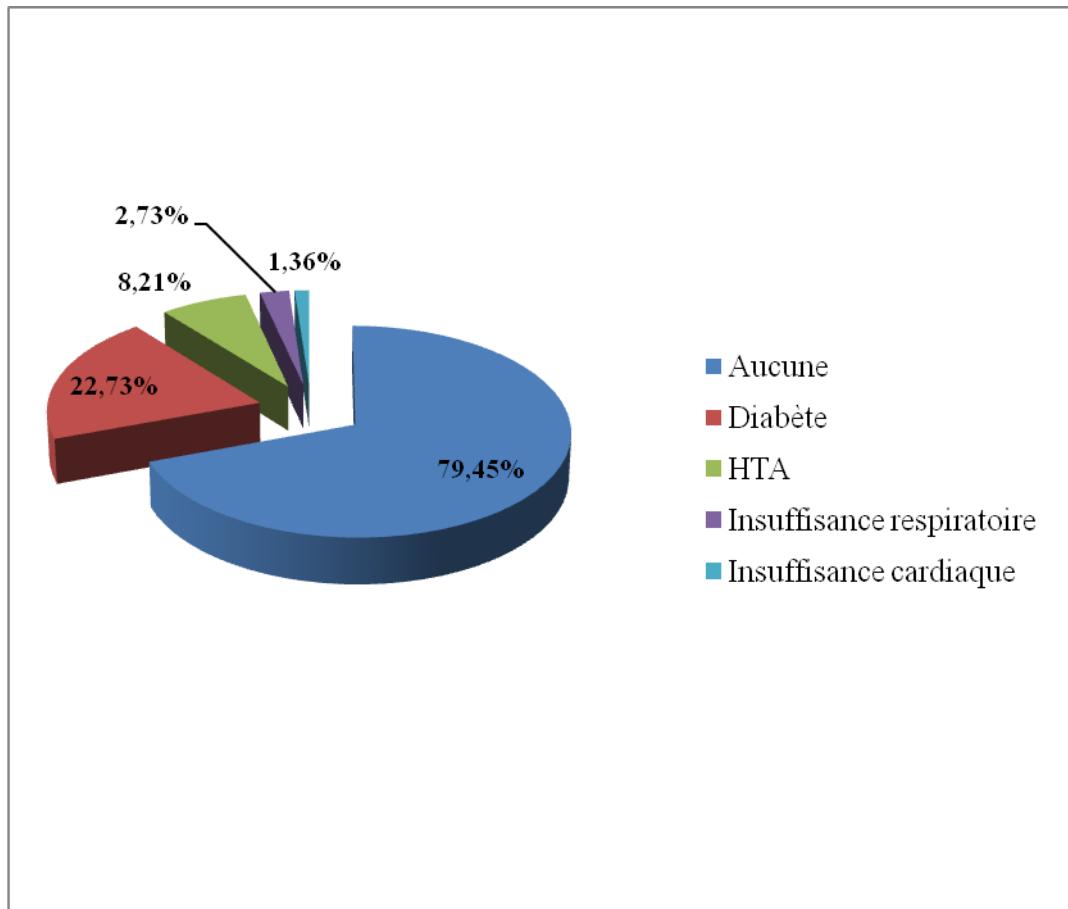
  

Fumeurs actifs				
N	26	15	11	
Nombre moyen de paquet/année	26,9	28,1	20,3	0,62(NS)
Durée moyenne de consommation (année)	28,6	29,1	25,9	
Durée par tranche (en %)				
< 10ans	28,26%	28,57%	27,27%	
11-20ans	21,73%	22,85%	18,18%	
21- 30ans	43,47%	42,85%	45,45%	
>31ans	6,52%	5,71%	9,09%	

Anciens-fumeurs				
N	25	25	0	
Nombre moyen de paquet/année	21,1	21,1		
Durée moyenne de consommation (année)	25,7	25,70		
Délai arrêt moyen en année	11,3	11,3		
Délai arrêt par tranche (en %)				
< 5ans	37,3%	37,3%		
6-10ans	21,9%	21,9%		
11- 20ans	25,4%	25,4%		
> 21ans	15,4%	15,4%		

Trente-un virgule cinquante pourcent sont non fumeurs, 28,76% d'anciens fumeurs, ayant fumé en moyenne 21,1 paquets/année et de 63,01% de fumeurs actifs ayant fumé 26,9 paquets /années. Il y a plus de non fumeurs chez les femmes. Chez les fumeurs actifs, les femmes ont fumé moins et pendant moins longtemps.

**2-3/ Comorbidités****Figure n° 3 : Répartition selon les tares associées**

Plus de 70% des nos populations d'étude ne présentent pas des tares associés

## 2-4/ Modalités du diagnostic

Tableau n° III : Répartition selon les manifestations cliniques

Performans Status	Population	Homme	Femme
N	73	52	21
0	40,57%	44,23%	52,38%
1	28,76%	32,69%	7,69%
2	19,17%	21,15%	14,28%
3	4,10%	1,92%	9,52%
4	1,36%	0	4,76%

<b>Signes de découverte</b>			
Toux	39,72%	42,30%	33,33%
Hémoptysie	10,95%	11,53%	9,32%
Dyspnée	13,69%	11,53%	19,04%
AEG	5,47%	3,84%	9,52%
Douleur	19,17%	21,15%	14,28%
Toux + dyspnée	1,36%		4,76%
Toux + hémoptysie	1,36%		4,76%
Autres	8,21%	9,61%	4,76%

<b>Délai moyen entre premier symptôme et diagnostic</b>	6,07mois	6,41mois	7,5mois

La Performans Status au moment du diagnostic se situe entre 0 et 1 dans 69,33% des cas, sans différence entre le genre. Le délai moyen entre le premier symptôme et le diagnostic histologique est en moyenne de 187 jours, étant un peu plus long chez la femme. La maladie a été découverte dans plus de la moitié des cas par des manifestations respiratoires.

**Tableau n° IV : Distribution selon les modalités de diagnostiques**

<b>Mode de diagnostic n</b>	<b>Population</b>		
	<b>Totale 73</b>	<b>Homme 52</b>	<b>Femme 21</b>
Biopsie bronchique	60,27%	38,35%	76,19%
Biopsie trans-parietale	27,39%	30,76%	19,04%)
Mediastinoscopie	2,73%	3,84%	
Autres	9,59%	11,53%	4,76%

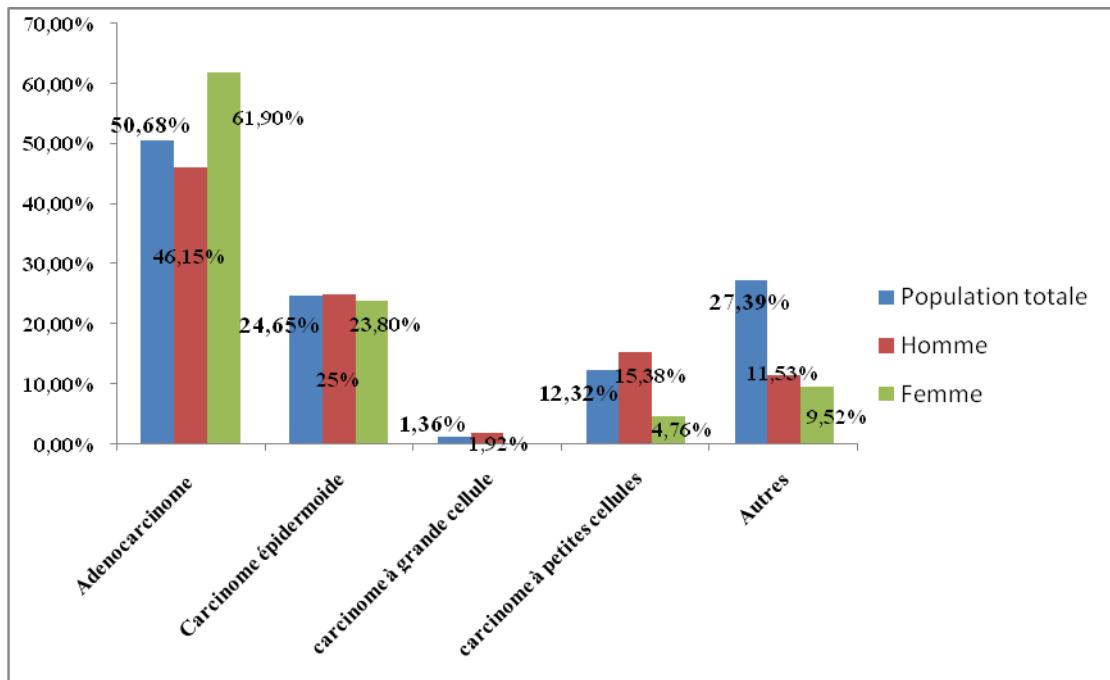
<b>Site de prélèvement</b>			
Tumeur	54,73%	51,92%	61,90%
Adénopathie	9,58%	9,61%	14,28%
Métastase	35,61%	36,53%	23,80%

<b>Moyen diagnostic</b>			
Histologie	90,41%	88,46%	95,23%
Cytologie	9,59%	11,53%	4,76%

Dans la majorité des cas, le diagnostic est fait par biopsie bronchique. Le site de prélèvement est la tumeur elle-même dans 54,73% des cas.

## 2-5/ Distribution des types histologiques



**Figure n°4 :** Répartition selon les types histologiques

Une prédominance des carcinomes bronchiques non à petites cellules a été retrouvée, dont la moitié des cas est représentée par l'Adénocarcinome.

## 2-6/ Localisation tumorale

Tableau n° V : Répartition selon la localisation tumorale et la stadification

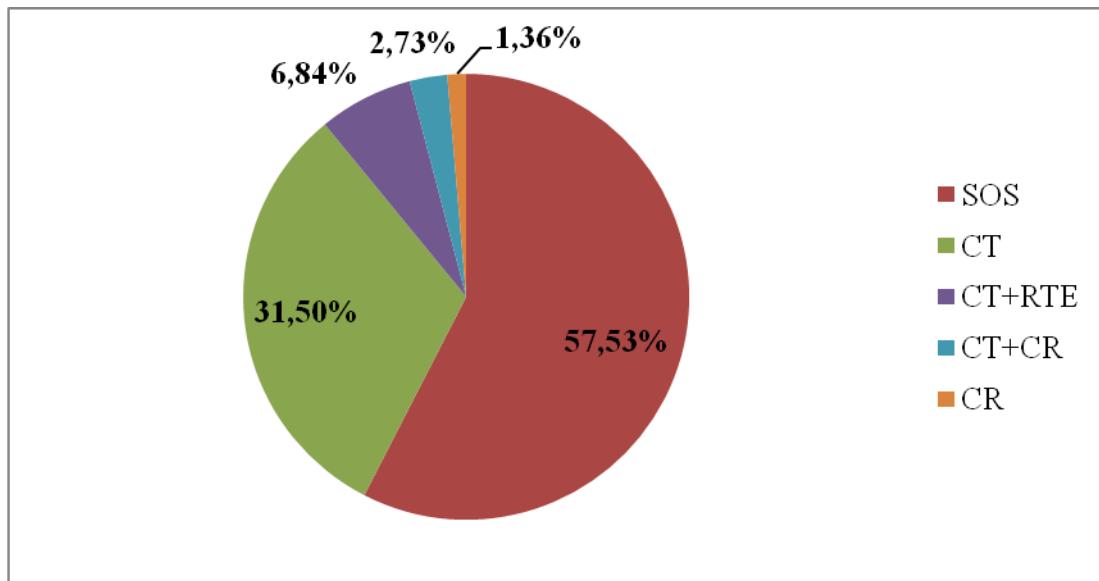
Siège tumeur primitive <b>n</b>	Population totale 73	Homme 52	Femme 21
Lobe supérieur gauche	34,24%	36,53%	28,57%
Lobe inférieur gauche	8,21%	5,76%	14,28%
Lobe supérieur droit	41,09%	38,46%	47,6%
Lobe moyen droit	0%	0%	0%
Lobe inférieur droit	16,43%	19,23%	9,52%
Siège lésion métastatique <b>n</b>	64	43	21
Os	6,25%	7,31%	5%
Cérébrale	4,68%	2,32%	10%
pleuro-pulmonaire	76,56%	76,74%	80%
Surrénalienne	0%	0%	0%
Foie	1,56%	2,32%	0%
Autres	5,47%	11,62%	10%
STADE <i>CBPC</i> <b>n</b>	Population totale 9	Homme 9	Femme 0
Localisé	0%	0%	0%
Diffus	100%	100%	0%
<i>CBNPC</i> <b>n</b>	64	43	21
IA	0%		0%
IB	0%		0%
IIA	0%		0%
IIB	6,25%	9,30%	0%
IIIA	3,12%	2,32%	4,76%
IIIB	4,68%	6,97%	0%
IV	85,93%	81,39%	95,23%

La tumeur primitive se localise plus sur la bronche souche droite et la lésion métastatique touche surtout la région pleuro-pulmonaire.

Le stade de CBP au moment du diagnostic est plus souvent diffus.

La classification des CBNPC montre que les stades I et II sont minoritaires 5,47%, alors que les stades III et IV représentent 90,61% des cas.

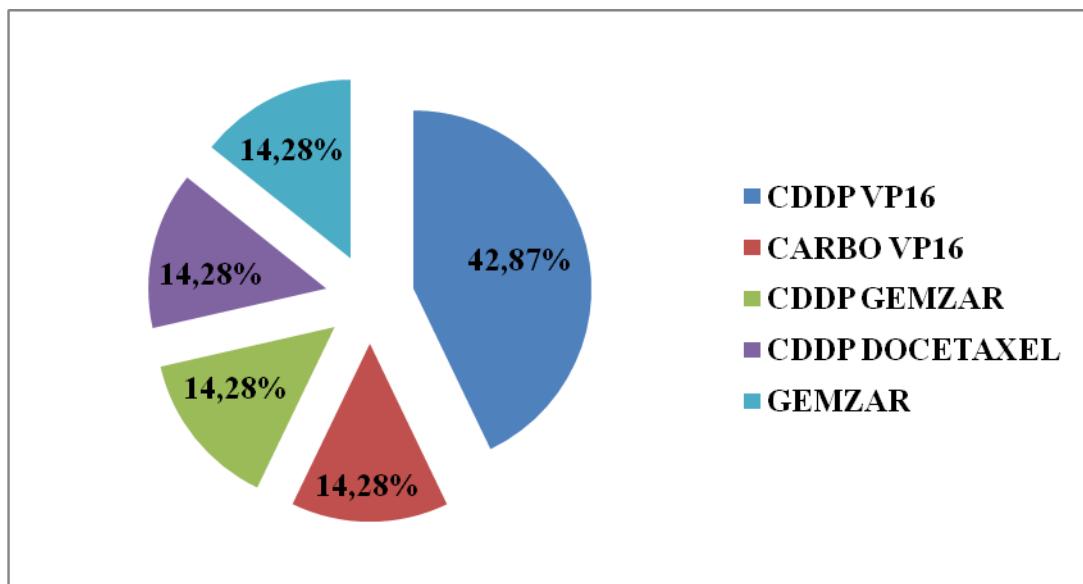
## 2-7/ Traitements reçus



**Figure n°5 :** Répartition des types de traitement

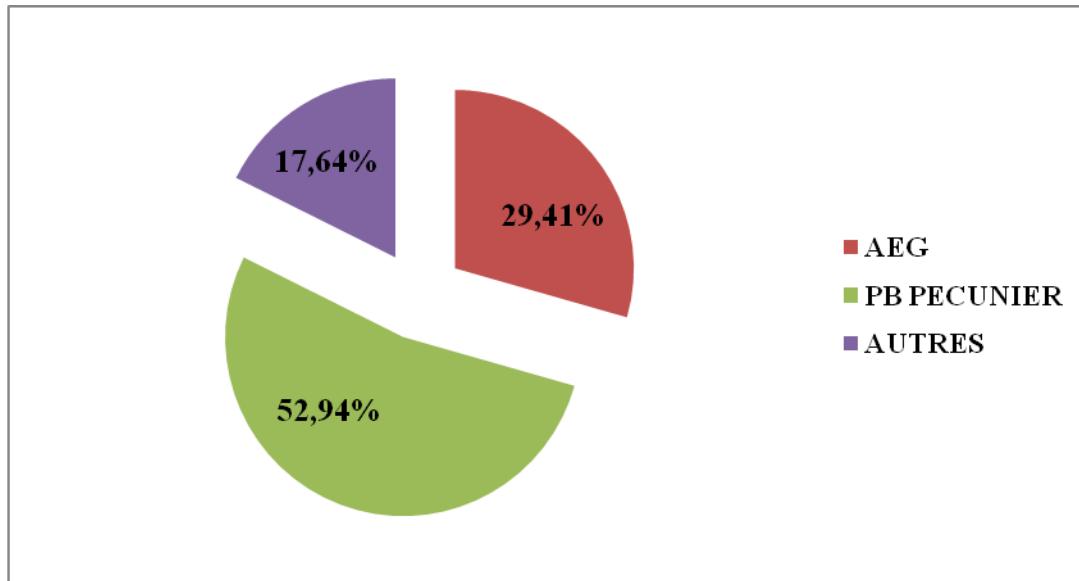
Plus de moitié des patients ont eu une chimiothérapie

## 2- 8/ Types de chimiothérapies utilisées



**Figure n°6 :** Répartition selon les protocoles chimiothérapeutiques

Une bithérapie est utilisée dans la plupart des cas.

**2-9/ Cause de la non réalisation de traitement spécifique**

**Figure n°7** : Répartition selon la cause de la non réalisation des traitements de spécifique.

Le problème pécunier est la cause la plus fréquente de l'adoption de soins de supports isolés.

### **TROISIEME PARTIE**

## TROISIEME PARTIE : DISCUSSIONS

Le cancer bronchique primitif est de longue date la première cause de mortalité par cancer, aussi bien dans le monde développé que dans le monde en voie de développement.

L'ampleur de cette pathologie à l'échelon national et mondial souligne la nécessité d'une approche épidémiologique de plus en plus fine pour améliorer la prise en charge.

Son incidence mondiale était, en 2008, estimée à 1,61 millions de cas incidents et 1,38 millions de décès, soit 18,2 % du total des décès par cancer [42].

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 [43].

Globalement, l'incidence de ce cancer ne cesse d'augmenter chaque année avec un taux d'accroissement de l'ordre de 3 % par an, le plus élevé de toutes les affections néoplasiques. [44]

### 1/ Caractéristiques socio- démographiques

Dans notre centre, il occupe le huitième rang des maladies néoplasiques après le cancer du sein, du col utérin, le lymphome, les cancers colorectaux, des VADS, les CAPI, et le cancer de la peau [45].

#### 1.1 Genre

Comme décrit dans la littérature, il affecte plus les hommes que les femmes avec un sexe ratio de 13/3. Dans les pays anglo-saxons, où le tabagisme féminin s'est développé dès les années 1960, la proportion des femmes atteintes de cancer bronchique, est la plus élevée, avec un sex-ratio de 4/6. Aux États-Unis, le cancer bronchique est devenu le cancer le plus fréquent de la femme, devançant le cancer du sein [46].

Dans l'ensemble de l'Europe, le sex-ratio n'est encore en moyenne que d'une femme pour six hommes atteints, avec cependant des variations nationales. L'incidence

des cancers bronchiques de la femme est la plus élevée au Royaume-Uni, en Irlande et au Danemark. [47]

En ce qui concerne le pourcentage de femmes atteintes de cancers bronchiques primitifs dans notre série (28,76%), il correspond à l'augmentation d'incidence mondiale constatée chez la femme depuis 1990. [48]

La proportion de femmes a été estimée en France à 13 % en 1990, 15% en 1995 et à plus de 16 % dans l'étude menée en 2000 dans les centres hospitaliers généraux français. [49]

Toutefois, notre étude ne permet pas d'affirmer l'élévation de la proportion féminine, faute de registre de cancer.

### **1.2 Age**

L'âge médian de diagnostic d'un cancer bronchique varie selon les pays et le niveau de soins. Il se situe actuellement à 70 ans aux États-Unis et deux tiers des patients ont au moins 65 ans au diagnostic [50].

En France, dans une enquête réalisée auprès des hôpitaux généraux en 2000, 33 % des 5667 patients enregistrés étaient âgés de 70 ans et plus au diagnostic et l'âge moyen était de 64,7 ans [51].

Dans une étude de population portant sur le Bas-Rhin entre 1982 et 1997, l'âge médian au diagnostic était de 63 ans, nettement plus bas que dans d'autres études de population menées en Europe, où il avoisinait les 70 ans [52].

L'âge médian de notre population d'étude est largement inférieur à celui décrit ci-dessus : 54,5ans chez l'homme et 61,33ans chez la femme ; résultat identique à celui retrouvé dans d'autres pays en développement comme le nôtre [53- 4]. En outre, la tranche d'âge prédominante se trouvait entre 50 et 59 ans. L'âge jeune de notre population pourrait expliquer cette différence.

### **1.3 Origine**

Nos patients sont pour la grande partie d'origine Merina, ce qui est probablement expliqué par leurs habitations dans presque 80% aux alentours d'Antananarivo. Notre centre de soins se situant dans cette région, cela constitue un biais de sélection de notre étude.

## 2/ Facteurs de risque

Le cancer bronchique est au premier rang des cancers qui peuvent être prévenus. Les facteurs de risque sont bien identifiés : tabagisme actif, tabagisme passif, exposition professionnelle et environnementale.

### 2.1. Tabagisme

#### 2.1.1 Tabagisme actif

Le lien entre cancer bronchique et tabac a été démontré dans une des premières grandes études épidémiologiques des années 1950 [5]. Dans la survenue de cancer bronchique primitif, le tabagisme joue un rôle fondamental en tant que facteur de risque dans les 2 sexes.

Dans notre étude, 65,74% sont des fumeurs dont 63,01% actifs, 31,5% non fumeurs et 28,76% anciens fumeurs. Nous avons constaté que toutes les femmes sont des fumeuses actives au moment de diagnostic.

La durée pendant laquelle on fume, semble plus importante que la quantité de cigarettes fumées et les femmes sont plus sensibles que les hommes.

Plus les jeunes fument tôt, plus l'âge de survenue de la maladie diminue [53].

Conformément à la littérature, les femmes se distinguent des hommes par une consommation tabagique moindre, aussi bien chez les patientes anciennes fumeuses que chez les fumeuses actives au moment de diagnostic et par une durée d'intoxication inférieure.

On note aussi dans notre étude que le risque de cancer bronchique primitif persiste de façon importante au-delà de 10 ans après l'arrêt de tabagisme, résultat superposable à celui retrouvé dans l'étude de Doll et Peto [9].

#### 2.1.2 Tabagisme passif

Les sujets soumis involontairement à la fumée de tabac subissent une exposition estimée entre 1 et 10 % de celle des fumeurs actifs [54]. Cet effet du tabagisme passif a été mis en évidence dès 1981, par Hirayama et al. : chez les femmes japonaises mariées à un fumeur, il existait une relation entre tabagisme passif et cancer bronchique [55]. En 1997, Hackshaw et al publiaient une méta-analyse regroupant 37 études

épidémiologiques avec 4626 non-fumeurs vivant au contact de fumeurs. Les auteurs concluaient à un excès de risque de cancer bronchique, de 26 % [11, 56].

Une étude multicentrique européenne, publiée en 1998, aboutissait au chiffre de 16 % d'excès de risque [57].

Une méta-analyse publiée en 2000 par Zhong et al. [12] retrouvait un excès de risque de 20 à 30 % chez les conjoints de fumeurs et serait plus élevé lorsque le conjoint fumeur est une femme.

Un tabagisme passif dans l'enfance augmente t-il le risque de cancer bronchique à l'âge adulte ? Il n'existe qu'un seul élément de réponse à partir de la cohorte European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition : dans cette cohorte, les enfants exposés au tabagisme passif dans l'enfance, ont un risque de cancer bronchique plus élevé à l'âge adulte : RR = 3,63 [58].

Dans notre étude, il est estimé à 2,73% des cas et concerne surtout les femmes. L'exposition au tabac de façon active ou passive augmente le risque de survenue de cancer bronchique quelque soit l'âge et le sexe. Ainsi la lutte contre le tabagisme tient une place importante pour prévenir cette pathologie grave.

### 2.1.3 Sevrage tabagique

En France, au moment du diagnostic de cancer bronchique, 40,3 % des patients sont des ex-fumeurs et 52,5 % des fumeurs actifs [59]. Cependant, l'arrêt du tabagisme entraîne une diminution du risque, variable selon la durée du sevrage [60].

Les sujets ayant eu une consommation importante (15 cigarettes par jour et plus) conservent un excès de risque de cancer bronchique, même après 30 ans d'arrêt.

La diminution du risque est significative quel que soit l'âge auquel survient l'arrêt du tabagisme, mais de façon plus marquée chez les sujets les plus jeunes. [61]

Ainsi, l'arrêt du tabagisme à l'âge de 60, 50, 40 et 30 ans est associé à un risque cumulatif de développer un cancer bronchique à l'âge de 75 ans, respectivement 10 %, 6 %, 3 % et 2 %, en comparaison à une probabilité de 16 % chez les fumeurs actifs.

Ces résultats évoquent que l'arrêt du tabagisme doit être encouragé chez tous les sujets fumeurs, quel que soit leur âge, l'ancienneté du tabagisme et leur niveau de consommation.

En plus de la sensibilisation sur la lutte anti- tabac, faire connaître à la population l'existence d'un service de lutte contre le tabagisme au Ministère de la Santé et de l'Office National de Lutte contre le Tabac (OFNALAT) pour qu'elle puisse y prendre facilement des conseils.

## **2.2 Cancers bronchiques d'origine professionnelle**

Les facteurs professionnels représentent la seconde cause de cancer bronchique chez l'homme. Des études cas-témoins ont estimé, en 1988, que 9 à 15 % des cancers bronchiques sont d'origine professionnelle aux États-Unis [62].

En Grande Bretagne, en 2005, 5,3 % des décès par cancer étaient attribuables à une origine professionnelle (8,2 % d'hommes et 2,3 % de femmes).

Le cancer bronchique figurait parmi les plus fréquents, avec une fraction attribuable de 21,1 % pour les hommes et de 5,3 % pour les femmes [63].

Les chiffres français sur les cancers professionnels en l'an 2000 sont un peu différents. Un total de 4335 cancers chez les hommes (2,5 % de l'ensemble des cancers) et de 403 cas chez les femmes (0,3 % de l'ensemble des cancers) étaient attribués à une origine professionnelle [64].

Dans le registre italien des cancers d'origine professionnelle, le cancer bronchique représente 58 % des cas [65].

De nombreuses expositions professionnelles ont été spécifiquement associées au risque de cancer bronchique. L'amiante, la silice, les HAP, le radon, la peinture et certains métaux tels que l'arsenic, nickel, chrome sont les plus fréquemment impliqués [66].

La pollution atmosphérique est incriminée en milieu urbain. Les fumées de combustion du bois et du charbon sont aussi évoquées dans les pays à faible revenu comme le notre [67].

Aucun carcinome bronchique primitif lié à ces produits toxiques suscités n'a été évoqué dans notre étude. Cette éventualité est probablement liée par la négligence ou

l'oubli ou voire même la méconnaissance des effets nuisibles causés par ces produits toxiques car ils ne sont pas mentionnés dans la plupart de l'observation médicale.

La sensibilisation et l'information du public sur les effets néfastes des polluants atmosphériques et la protection de l'environnement pourraient améliorer la situation.

A noter que les catégories socio-professionnelles les plus touchées dans notre étude, fonctionnaires et employés du secteur privé, s'avèrent très différentes de celles observées dans la littérature, ouvriers et employés. Il existerait pourtant un risque accru de carcinome bronchique primitif pour les catégories sociales défavorisées, indépendamment du risque lié au tabac et ou aux expositions professionnelles [50].

L'origine professionnelle n'a pas été mise en évidence dans notre population d'étude, pouvant traduire une sous-estimation des cas professionnels. Sachant que le cas attendu de cancer bronchique primitif professionnel étant de 15% en moyenne chez les hommes dans le monde [53].

La mise en place d'un service responsable des maladies professionnelles pour promouvoir une stratégie de lutte et de dépistage pourra nous aider à prévenir et ou détecter précocement au moins la maladie.

Concernant l'effet d'alimentation sur le carcinome bronchique, les faits les plus clairs portent sur le rôle préventif de la consommation de fruits et de végétaux. Ils sont riches en antioxydant.

Les résultats les plus probants ont été obtenus dans la cohorte européenne nommée European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study [68].

### 3/ Modalités de diagnostic

Les modalités du diagnostic ne diffèrent pas selon le sexe mais rares sont les études à avoir abordé cette question, ne serait-ce que sous un angle purement descriptif. L'étude KBP- 2000[50] montre effectivement que l'âge au moment du début de la maladie, l'état fonctionnel, la démarche diagnostique sont globalement comparables.

L'état général est relativement satisfaisant avec PS OMS 0 et 1 dans 69,23% des cas. La toux souvent négligée est le signe le plus fréquemment révélateur. Il faut toute

fois noter que le délai entre premier symptôme et le diagnostic reste relativement long, comparable à la littérature française.

Le diagnostic est le plus souvent fait par biopsie bronchique. La ponction trans-pariétale est aussi réalisée fréquemment, la tumeur étant probablement plus périphérique, puisqu'il y a plus d'adénocarcinome chez l'homme comme chez la femme dans notre étude.

Ce phénomène serait lié aux modifications des habitudes tabagiques avec une augmentation de l'utilisation de tabac blond, moins chargé en nicotine, et des cigarettes avec filtre. L'utilisation de ces cigarettes entraîne en effet une inhalation plus profonde de la fumée de tabac, qui atteindrait ainsi des cibles bronchiolaires et alvéolaires, où se développent préférentiellement les adénocarcinomes [69]

En revanche, c'est aussi le type histologique le plus fréquent chez les femmes non fumeuses. D'ailleurs, elles ne sont pas rares dans notre population d'étude.

#### **4/ Répartition des carcinomes bronchiques**

Malgré la difficulté à harmoniser le diagnostic anatomo-pathologique, la répartition des différents types histologiques des carcinomes bronchiques primitifs dans notre étude est proche de celle observée dans la littérature [70]. Il est possible que la différence apparente des susceptibilités entre hommes et femmes vis-à-vis du tabac explique la répartition du type histologique selon le sexe.

Le type dominant est l'adénocarcinome, dont le taux est nettement plus élevé chez la femme que chez l'homme, suivi de carcinome épidermoïde qui est prédominant chez l'homme [71].

En Europe, ce dernier reste cependant le type histologique le plus fréquent, même si l'incidence des adénocarcinomes augmente depuis quelques années [72].

#### **5/ Classification de la maladie**

Le diagnostic de la maladie continue à être porté à un stade tardif, puisque les 42,6% des CBNPC sont diagnostiqués à un stade IV et 66,8% des CBPC à un stade diffus [54, 73].

Concernant les patients atteints de CBNPC, dans notre étude, 90,61 % ont une maladie diagnostiquée au stade III ou IV, assombrissant le pronostic.

Les lobes supérieurs pulmonaires sont les plus touchés.

Le cancer du poumon fait partie des carcinomes ostéophiles, pourtant une prédominance de localisation secondaire pleuro-pulmonaire est rapportée dans plus de 80% des cas, et la métastase osseuse objectivée seulement dans 6,25%.

La maladie est diffuse dans 100% des cas pour les carcinomes bronchiques à petites cellules.

Ce retard de diagnostic pourra être réduit par la promotion de dépistage au moins individuel, en réalisant régulièrement une radiographie du thorax chez toutes les personnes exposées aux tabacs ou à d'autres cancérigènes connus.

## 6/ Stratégie thérapeutique

Concernant la prise en charge thérapeutique, elle s'est considérablement modifiée durant les cinq dernières années.

Comme évoqué dans les littératures, la chirurgie n'a plus de place pour les CBP-NPC localement avancés et métastatiques [41, 73]. Dans notre étude, environ 4% ont eu la chirurgie, le seul traitement curatif du CBP-NPC ; et concernant surtout les stades localisés qui étaient minoritaires.

Une évolution vers la personnalisation croissante des traitements est actuellement recommandée pour ce type de cancer bronchique primitif.

La décennie 1990-2000 a vu l'émergence d'un standard thérapeutique de 1ère ligne, fondé sur une bithérapie associant un sel de platine et un cytotoxique de 3e génération. La période 2000-2007 a été essentiellement marquée par l'avènement des traitements de deuxième et de troisième ligne.

Une personnalisation progressive de la prise en charge thérapeutique a été validée par plusieurs grands essais de phase III dans la littérature [30, 40, 74].

La première étape de cette personnalisation du traitement a été fondée sur l'histologie avec la subdivision entre carcinomes épidermoïdes et carcinomes non épidermoïdes, ces derniers étant éligibles à un traitement par pemetrexed [31].

La deuxième étape concerne la durée du traitement de première ligne, qui a pu être prolongée grâce à la stratégie du traitement de maintenance, avec un impact positif sur la survie des patients sélectionnés sur une maladie non progressive, à l'issue de la chimiothérapie d'induction [75].

Et actuellement, la recherche de mutation de l'EGFR est en vogue, indiquant la mise en route de thérapie ciblée (Inhibiteur de la Tyrosine Kinase) en première ligne thérapeutique [76,77].

Malheureusement pour nos patients, plus de la moitié des cas n'ont pas pu bénéficier de traitement spécifique. Ce problème est lié surtout au coût des médicaments. Seulement 31,50% ont pu l'honorer parmi lesquels 57,15% de la population recevait un protocole thérapeutique associant une molécule de deuxième génération et un sel de platine. Ces deux molécules sont parmi les plus faciles à retrouver et les moins chères chez nous.

De plus aucun patient n'a eu un traitement d'entretien.

Par ailleurs, la recherche de mutation EGFR est non encore disponible à Madagascar. Par conséquent, l'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase n'a été réalisée dans aucun cas.

La prise en charge thérapeutique de cette pathologie dans notre service reste limitée, faute de moyen technique, situation aggravée par le faible niveau socio-économique de notre population.

Ainsi, la stratégie de personnalisation de prise en charge nécessite :

- La facilitation de l'achat des chimiothérapies, grâce à des différents systèmes de promotion pour que toute la population puisse en bénéficier tels que : subvention de l'état, quantité en stock suffisante, amélioration du pouvoir d'achat, mise en place de système de sécurité sociale.
- L'amélioration de plateau technique
- La promotion de la multidisciplinarité pour que toutes les spécialités aient la même vision dans la prise en charge de cette pathologie.

## **CONCLUSION**

## CONCLUSION

C'est une étude descriptive des patients pris en charge pour carcinome bronchique primitif dans le service oncologie, radiothérapie et hématologie au CHUA/JRA. Il montre que :

- L'âge des patients se rajeunit,
- La plupart de nos patients sont des fumeurs actifs,
- La maladie a été découverte dans la majorité des cas suite à une manifestation pulmonaire
- L'état général est relativement bon, malgré le long délai entre les premiers symptômes et le diagnostic histologique. Ceci a pour corollaire une prise en charge à un stade tardif,
- La répartition de type histologique objective une nette augmentation de pourcentage des adénocarcinomes,
- La stratégie de prise en charge reste très limitée et fonction de moyen financier des patients.

En tout, notre perspective pour améliorer la prise en charge des cancers bronchiques à Madagascar seront:

- Une lutte contre le tabagisme,
- Un dépistage précoce,
- Une amélioration des plateaux techniques ainsi que le niveau de vie de la population,
- En outre, une décentralisation des services spécialisés et promotion de la multidisciplinarité, afin de faciliter l'accès aux soins,
- Et enfin, une mise à jour des registres des cancers.

Ce travail avant tout un reflet d'une pratique clinique quotidienne, dans les limites d'une étude rétrospective unicentrique sur un nombre de patients limité, permet de réfléchir et de rechercher des stratégies sur l'amélioration de la prise en charge de cette maladie grave qu'est le cancer broncho-pulmonaire.

## **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

1. La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2011.
2. Quoix E, Lemarié E. Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Rev Mal Respir.* 2011;28(8):1048-58.
3. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier A, et al. Survie des patients atteints de cancer en France : étude à partir des données des registres du réseau Francim. *BEH.* 2007;(9-10):66-9.
4. Doll R, Hill A. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J.* 1952; 2(4797):1271-86.
5. Wynder E, Graham E. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *JAMA.* 1950; 143(4):329-36.
6. Benhamou S, Benhamou E, Tirmarche M, Flamant R. Lung cancer and use of cigarettes : a French case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1985;74(6):1169-75.
7. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer.* 2001;91(6):876-87.
8. Hill C, Jouglard E, Beck F. Le point sur l'épidémie de cancer du poumon dû au tabagisme. *BEH.* 2010;(19-20):211-14.
9. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519
10. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(6):457-64.

11. Wirth N, Bohadana A, Spinosa A, Martinet Y. Les pathologies respiratoires liées au tabagisme passif. *Rev Mal Respir.* 2009;26(6):667-78.
12. Hackshaw A, Law M, Wald N. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ.* 1997; 315(7114):980-8.
13. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000; 27(1) : 3-18.
14. Gamble J. Lung cancer and diesel exhaust : a critical review of the occupationalepidemiology literature. *Crit Rev Toxicol.* 2010; 40(3):189-244.
15. Gamble JF, Nicolich MJ, Boffetta P. Lung cancer and diesel exhaust : an updated critical review of the occupational epidemiology literature. *Crit Rev Toxicol.* 2012; 42(7):549-98.
16. Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Cogliano V, Straif K. Lung cancer risk in painters : a meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2010;118(3):303-12.
17. Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T, Cassidy A, Manneje A, Zaridze D, et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk : a multicenter study in Europe. *Occup Environ Med.* 2010; 67(2):98-103.
18. Bégueret H. Anatomie pathologique des cancers bronchopulmonaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-002-G-20, 2008.
19. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Healt Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IRAC Press; 2004.
20. Cancer du poumon, Bilan initial. Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2011.

21. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux D, Groome P, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(8) : 706-14.
22. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sabin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(8) : 694-705.
23. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2012.
24. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol.* 2004;15(12):1782-9.
25. Georgoulias V, Androulakis N, Kotsakis A, Hatzidaki D, Syrigos K, Polyzos A, et al. Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Lung Cancer.* 2008; 59(1) : 57-63.
26. Ardizzone A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(11) : 847-57.
27. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(19): 3852-9.

28. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulias V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1836- 43.
29. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer.* 2005; 47(1):69- 80.
30. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(9):845-53.
31. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (21) : 3543-51.
32. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH for the Eastern Cooperative Oncology Group : Comparaison of four chemotherapy regimens for advanced non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 92-8.
33. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009;374(9699):1432- 40.
34. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with nonsmall- cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18(10): 2095-103.

35. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004; 43(2):183- 94.
36. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22(9):1589-97.
37. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxelcarboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med*. 2006; 355(24): 2542-50.
38. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAil. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1227-34.
39. Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées, INCa, Boulogne-Billancourt, février 2010.
40. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *New Engl J Med*. 2009; 361(10): 958- 67.
41. Keita B., Konandji M.M., Sangare S. Le cancer bronchique primitif en milieu hospitalier spécialisé a Bamako. *Med d'Afr noire* 2003 ; 40(7) : 448-53.
42. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer* 2010 : 17.

43. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46 : 765- 81.
44. Bartsch H, Hietanen E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure. *Environ Health Perspect* 1996;104 :569 –77.
45. Ranaivomanana M. Les cancers vus au service oncologie du CHUA/:JRA 2009/2010. [Thèse] : Antananarivo ; 2013 ; 83.
46. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2: 533-43.
47. Skuladottir H, Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Month* 2001; 17:1-12.
48. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer Incidence and mortality in the European Union : cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075- 8.
49. Menegoz F., Cherry-Challine M. le cancer en France : incidence et mortalité, situation en 1995. Cancer du poumon, la documentation française, Paris 1998:64-9.
50. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;29(28):1257- 63.
51. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif et prise en charge dans les hôpitaux généraux français. *Rev Mal Respir* 2002; 19: 727- 34.
52. Foegle J, Hedelin G, Lebitasy MP, et al. Non-small-cell lung cancer in a French department : management and outcome. *Br J Cancer* 2005; 92 : 459- 66.

53. M'bra K.; Daix A.; Toure M.; Adoubi I.; Echimane K. Aspects epidemiologiques et anatomo-cliniques des cancers broncho-pulmonaires au chu de treichville. Méd d'Afrique noire. 2005 ; 52(12) : 661-4
54. Tiaray M. Aspects Radio- Cliniques des Cancers Broncho- pulmonaires vus à L'USFR de Pneumologie Befelatanana.[Thèse] : Antananarivo ; 2007 ; 85.
55. Wirth N, Bohadona A, Spinoza A, et al. Les pathologies respiratoires liées au tabagisme passif. Rev Mal Respir 2009; 26 : 667—78.
56. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. Br Med J 1981; 282: 183- 5.
57. Hackshaw A, Law M, Wald N. Lung cancer and passive smoking. Increased risk is not disputed. Br Med J 2000; 321 : 1221- 2.
58. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. J Natl Cancer Inst 1998;90:1440-50
59. Vineis P, Airoldi L, Veglia P, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never-smokers in the EPIC prospective study. BMJ 2005; 330 : 277
60. Axelson. Occupational and environmental exposure to radon : cancer risks. *Annu Rev Public Health* 1991; 12: 235- 55.
61. IARC working group of the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004; 83:1- 28.
62. Vineis P, Thomas T, Hayes RB. Proportion of lung cancers in males, due to occupation, in different areas of the USA. Int J Cancer 1988; 42 : 851- 6.

63. Rushton L, Bagga S, Bevan R. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 1428; 102:1428- 37.
64. Boffetta P, Autier P, Boniol M. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010; 52 : 399- 406.
65. Scarselli A, Massari S, Binazzi A. Italian national register of occupational cancers : data system and findings. *J Occup Environ Med* 2010; 52 : 346- 53.
66. Amabile JC, Leuraud K, Vacquier B. Multifactorial study of the risk of lung cancer among French uranium miners: radon, smoking and silicosis. *Health Phys* 2009; 97: 613- 21.
67. Vineis P, Forastiere F, Hoek G. Outdoor air pollution lung cancer: recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer* 2004; 111: 647- 52.
68. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, et al. Fruits and vegetables and lung cancer: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2004; 108: 269- 76.
69. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995; 103:143- 8.
70. Riquet M, Medioni J, Manac'hd, Souilamas R, et al : Cancer pulmonnaire non à petites cellules : particularités chirurgicales en fonction de l'âge. *Rev Mal Respir* 2001 ; 18 : 173-84.
71. Ossann KE : Lung cancer in women : the importance of smoking family history of cancer, and medicalhistory of respiratory disease. *Cancer Res* 1991; 51 : 4893-7.
72. Charloux A, Rossignol M, Purohit A. et al : International differences in epidemiology of lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 1997; 16 : 133-43.
73. Niang A, Bonnichon A, Ba-Fall K, Dussart C, Camara P, Vaylet Fet al. Le Cancer Bronchique Au Sénégal *Med Trop* 2007; 67 : 651-56

74. Deperrot M, Liker M, Bouchardy C. et al : Sex differences in presentation, management and prognosis of patients with non small cell lung carcinoma. *J thorac Cardiovasc surg* 2000 ; 119 : 21- 6
75. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multi-centre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13(3) : 239-46.
76. Pérol M, Moro-Sibilot D. Chimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques. *Rev Mal Respir* 2005; 22 : 131- 6.
77. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers : a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 778- 90.

## **ANNEXES**

## ANNEXE 1

### LA CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE OMS 2004 DES CARCINOMES BRONCHOPULMONAIRES

#### Carcinomes épidermoïdes

- Papillaire
- A cellules claires
- A petites cellules
- Basaloïde

#### Carcinomes à petites cellules

- Carcinome à petites cellules composite

#### Adénocarcinomes

- Adénocarcinome de type mixte
- Adénocarcinome acineux
- Adénocarcinome papillaire
- carcinome bronchiolo- alvéolaire
  - Non-mucineux
  - Mucineux
  - Mixte non mucineux et mucineux ou intermédiaire
- Adénocarcinome solide avec production de mucine
  - Adénocarcinome foetal
  - Carcinome colloïde mucineux
  - Cystadénocarcinome mucineux
- Adénocarcinome à cellules en bagues à châton
  - Adénocarcinome à cellules claires
  - Carcinomes à grandes cellules
  - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
    - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite
- Carcinome basaloïde
- Carcinome lymphoépithélioma-like
- Carcinome à cellules claires

- Carcinome à grandes cellules rhaboïde
- Carcinomes adénosquameux
- Carcinomes sarcomatoïdes
- Carcinome pléiomorphe
- Carcinome à cellules géantes
- Carcinome à cellules fusiformes
- Carcinosarcome
- Blastome pulmonaire

#### Carcinoïdes

- Carcinoïde typique
- Carcinoïde atypique

#### Tumeurs de type glandes salivaires

- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome épithérial-myoépithérial

#### Lésions pré-invasives

- Dysplasies et carcinome in situ
  - -Hyperplasie alvéolaire atypique
- Hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique

## ANNEXE 2

### CLASSIFICATION TNM

#### **TUMEUR PRIMAIRE**

**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 ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).

- **T1a** Tumeur de **moins de 2 cm** dans son plus grand diamètre
- **T1b** Tumeur **entre 2 et 3 cm** dans son plus grand diamètre

**T2** Tumeur avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : **plus de 3 cm, mais moins de 7 cm** de plus grand diamètre,

- **T2a** Tumeur de **plus de 3 et inférieure ou égale à 5 cm** dans son plus grand diamètre
- **T2b** Tumeur de **plus de 5 cm et inférieure ou égale à 7 cm** dans son plus grand diamètre envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à une distance supérieure à 2 cm de la carène, existence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive étendue à la région hilaire mais ne s'étendant pas à tout le poumon.

**T3** Tumeur de **plus 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 diaphragme,
- atteinte du nerf phrénique
- atteinte de la plèvre pariétale, médiastinale ou du péricarde,

- tumeur dans les bronches souches à moins de 2 cm de la carène sans envahissement carénaire,
- association à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de tout le poumon.
- nodules tumoraux dans le même lobe

**T4** Tumeur quelles que soient ses dimensions, comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : médiastin, cœur ou gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène, nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon

## **N - GANGLIONS REGIONAUX**

**NX** Envahissement loco-régional inconnu

**N0** Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux

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

**N2** : Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires

**N3** : Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales

## **M - METASTASES**

**M0** Pas de métastase à distance

**M1** Existence de métastases

**M1a** Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne

**M1b** : Métastases à distance

## STADE EN FONCTION TNM

<b>Carcinome <i>in situ</i></b>	Tx	N0	M0
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade IA</b>	T1a, T1b	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T2b	N0	M0
	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
<b>Stade IIB</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Stade IIIB</b>	T4	N2	M0
	Quelque soit T	N3	M0
<b>Stade IV</b>	Quelque soit T	Quelque soit N	M1

**PERMIS D'IMPRIMER**

LU ET APPROUVE

Le Président du Mémoire

Signé : Professeur RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana

**Name and first name : ANDRIANANDRASANA Ny Ony Tiana Florence**

**Title of memory : Primary Bronchial Carcinoma : epidemiological, clinical forms and Aspects therapeutics in Oncology Service CHUA / JRA**

**Category : Medecine**

**Number of pages : 32**

**Number of tables : 5**

**Number of figures : 7**

**Number of bibliographic references : 77**

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Lung cancer is the cause of serious public health problems because of its frequency and especially its severity. This study was conducted to better understand the characteristics and conditions of the supported primitive lung cancer in the oncology department of the University Hospital / JRA.

**Patients and methods:** is an epidemiological study, in a descriptive and retrospective way, on all new cases of primary lung cancer histologically or cytologically proven over a period of 68 months.

**Results:** Seventy-three patients were included, mean age 57,16years with 28.76 % of women; among which 31.50 % were non- smokers and 28, 76 % former smokers. Histologically, small cell lung cancer accounted for 12.32 % of cases, squamous cell carcinoma 26, 65% and adenocarcinoma 50.68 %. EGFR Mutation Research and other molecular biologies currently in vogue were not carried out in any of the cases. Stages III and IV were found in 91.77 % of cases of cancer and the non-small cell diffuse stage in 100 % of cases of small cell cancer.

The isolated supportive treatment was used in 57.53 % of cases, and associated with chemotherapy in 31.50%.

**Conclusion :** Primary lung carcinoma has been proved common. It is often already metastatic at diagnosis. The number of women is high with a significant percentage of non -smokers and adenocarcinoma. Treatment is mainly palliative. Customizing therapeutic management is still a prospect.

**Keywords :** Clinical, epidemiology, primary lung Cancer, paraclinical, treatement.

**Supervisor** : Professor RAFARAMINO JOSOA Florine

**Author's Address** : cite des sports porte 252 Betongolo Antananarivo

**Nom et prénoms : ANDRIANANDRASANA Ny Ony Tiana Florence**

**Titre du mémoire : Carcinomes Bronchiques Primitifs : Formes épidémio cliniques et Aspects thérapeutiques au service oncologie du CHUA/JRA**

**Catégorie : Médecine**

**Nombre de pages : 32**

**Nombres de tableaux : 5**

**Nombre de figures : 7**

**Nombres de référence bibliographiques : 77**

**RESUME**

**Introduction :** Le cancer bronchique est à l'origine d'un véritable problème de santé publique de par sa fréquence et surtout sa gravité. Cette étude a été menée dans le but de mieux connaître les spécificités et les modalités des prises en charge des cancers bronchiques primitifs au sein du service oncologie du CHUA/JRA.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive et de type rétrospectif, portant sur tous les nouveaux cas de cancers bronchiques primitifs histologiquement ou cytologiquement prouvés sur une période de 68 mois.

**Résultats :** Soixante treize patients ont été inclus, âgés en moyenne de 57,16 ans dont 28,76% de femmes ; parmi lesquels 31,50% étaient des non fumeurs et 28,76% d'anciens fumeurs. Histologiquement, les cancers à petites cellules représentaient 12,32% des cas, carcinomes épidermoïdes 26,65% et adénocarcinomes 50,68%. La recherche de mutation de l'EGFR et les autres biologies moléculaires actuellement en vogue n'étaient réalisées en aucun cas. Les stades III et IV étaient retrouvé 91,77% des cas des cancers non à petites cellules et le stade diffus dans 100% des cas de cancer à petites cellules. Le traitement de support isolé était utilisé dans 57,53% des cas, associé à la chimiothérapie dans 31,50%.

**Conclusion :** Le carcinome bronchique primitif s'est avéré fréquent. Il est souvent d'emblée métastatique au diagnostic. Le nombre de femmes atteintes est élevé avec un pourcentage important de non fumeurs et d'adénocarcinomes. Le traitement est surtout palliatif. La personnalisation de prise en charge thérapeutique reste encore une perspective.

**Mots clés :** Cancer bronchique primitif, clinique, épidémiologie, paraclinique, traitement.

**Directeur de Mémoire : Professeur RAFARAMINO JOSOA Florine**

**Adresse de l'auteur : Cité des sports porte 252 Betongolo Antananarivo**