

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Ferhat ABBAS- Sétif 1.**

**Faculté de Médecine**

**Thèse pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales**

**-Titre : IMPACT SOCIOECONOMIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER PULMONAIRE DANS LA REGION DE L'EST ALGERIEN ET CELLE DE LA WILAYA DE CHLEF.**

**Soutenue par : Docteur Braikia Rifka Siham**

**Maitre Assistante en Oncologie Médicale**

**-Date : 28 Février 2019**

**-Membre de jury de thèse :**

<b>Président : Pr BOUZID Kamel</b>	<b>Faculté de Médecine d'Alger</b>
<b>Directrice : Pr BENSALEM Assia</b>	<b>Faculté de Médecine de Constantine</b>
<b>Membres : Pr GHARNAOUT Merzak</b>	<b>Faculté de Médecine d'Alger</b>
<b>Pr GAMAZ Malika</b>	<b>Faculté de Médecine d'Alger</b>
<b>Pr MOUMENI Abdelhak</b>	<b>Faculté de Médecine d'Alger</b>
<b>Pr LAOUAMRI Slimane</b>	<b>Faculté de Médecine de Sétif</b>

## Remerciements

A mon maître et directrice de thèse :

**Pr Assia BENSALÉM**, chef de service d'oncologie médicale à l'EH Didouche Mourad.

Vous m'avez confié une mission qui m'a permis de consolider mes connaissances et d'acquiescer une expérience capitale pour mon avenir professionnel.

Pour votre riche enseignement et vos conseils précieux dans la réalisation de ce travail, Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au **Pr Kamel BOUZID**, chef de service d'oncologie médicale du centre Pierre et Marie Curie d'Alger.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Vous avez su être présent pour me guider et me donner des conseils lorsque j'en avais besoin.

Aux membres du jury qui ont pris de leur temps pour lire et corriger ce travail.

**Le Pr Merzak GHARNAOUT**

**Le Pr Malika GAMAZ**

**Le Pr Abdelhak MOUMENI**

**Le Pr slimane LAOUAMRI**

Enfin, je remercie l'ensemble des collaborateurs pour l'accueil et l'intégration qu'ils m'ont offert, leur soutien et leur expertise m'ont également beaucoup apporté

## Dédicaces

Je dédie ce travail de thèse

A ma très chère mère, source inépuisable de tendresse de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance, j'espère ne jamais te décevoir, ni trahir tes confiances et tes sacrifices.

A mon très cher père, de tous les pères tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance, et perfectionnisme. En témoignage de tout d'années de sacrifice d'encouragement et de prière. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse dieu tout puissant, vous préserver et vous accorder santé longue vie et bonheur.

A mon frère **Alaa**

Je ne saurai traduire sur du papier l'affection que j'ai pour toi. Intelligent que tu es, j'implore Allah de te réserver un avenir meilleur.

A ma sœur **Naziha** et son mari **Abdelhalim**

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et d'amour, d'attachement que j'éprouve à votre égard.

A ma sœur **Hanaa**

Une sœur comme toi on ne peut trouver nulle part ailleurs. Puisse Allah te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mon neveu **Yanis** et sa jumelle **Ines**

Vous êtes ma source de bonheur, je vous aime profondément et je ne cesserai de vous cajoler toute ma vie.

## TABLE DES MATIERES :

Abr éviation.....	
<b>PREMIERE PARTIE : CANCER DU POU MON</b>	
<b>1/Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>2/ Epid éniologie.....</b>	<b>2-10</b>
<b>2/1 Epid éniologie descriptive.....</b>	<b>2-5</b>
<b>2/2 Epid éniologie analytique.....</b>	<b>6-10</b>
<b>3/Dépistage.....</b>	<b>11</b>
<b>4/ Diagnostic .....</b>	<b>12-32</b>
<b>4/1 Circonstances de découverte.....</b>	<b>12-15</b>
<b>4/2Diagnostic positif.....</b>	<b>16-19</b>
<b>4/3moyens de diagnostic histologique.....</b>	<b>20</b>
<b>4/4 Diagnostic anapath.....</b>	<b>21-22</b>
<b>4/5 Diagnostic moléculaire.....</b>	<b>23-31</b>
<b>4/6 Diagnostic différentiel.....</b>	<b>32</b>
<b>5/Bilan d'extension.....</b>	<b>33</b>
<b>6/Classification TNM 8<sup>ème</sup> édition.....</b>	<b>34</b>
<b>7/Bilan pr éth érapeutique.....</b>	<b>33-38</b>
<b>8/Prise en charge th érapeutique.....</b>	<b>39- 61</b>
<b>8/1 Soins de support.....</b>	<b>39-43</b>
<b>8/2 La chirurgie.....</b>	<b>44-47</b>
<b>8/3 La radioth érapie.....</b>	<b>48-51</b>
<b>8/4 Les traitements syst émiques.....</b>	<b>52</b>
<b>8/4/4 La Chimioth érapie.....</b>	<b>53</b>
<b>8/4/2 La Th érapie ciblé .....</b>	<b>54-59</b>
<b>8/4/3 L'immunothérapie .....</b>	<b>60-61</b>
<b>9/ Indications.....</b>	<b>62-64</b>

## **Deuxième partie : économie de la santé**

<b>1/ Introduction.....</b>	<b>65-66</b>
<b>2/ Méthodes et outils de l'évaluation médico économique.....</b>	<b>67-78</b>
<b>2/A Ressources consommées.....</b>	<b>67</b>
<b>2/A/1 Coûts directs.....</b>	<b>67</b>
<b>2/A/2 Coûts indirects : la productivité perdue.....</b>	<b>68</b>
<b>2/ A/3 Coûts intangibles.....</b>	<b>68</b>
<b>2/ B Résultats.....</b>	<b>69-70</b>
<b>2/C Différents types d'évaluation économique.....</b>	<b>71</b>
<b>2/C/1 Analyses de minimisation des coûts.....</b>	<b>71</b>
<b>2/C/2 Analyses de coût-bénéfice.....</b>	<b>72</b>
<b>2/C/3 Analyses de coût-efficacité.....</b>	<b>73</b>
<b>2/C/4 Analyses de coût-utilité.....</b>	<b>74-75</b>
<b>2/D Techniques de modélisation.....</b>	<b>76</b>
<b>2/D/1 Arbre de décision.....</b>	<b>76</b>
<b>2/D/2 Modèle de Markov.....</b>	<b>77-78</b>
<b>2/D/3 Modèle de simulation à événements discrets.....</b>	<b>78-80</b>
<b>3/ Contexte et enjeux de l'évaluation médico économique.....</b>	<b>79-80</b>
<b>4/ Le futur de l'évaluation pharmaco économique.....</b>	<b>80-82</b>
<b>4/1 Harmonisation des pratiques.....</b>	<b>80-81</b>
<b>4/2 Moralisation des résultats.....</b>	<b>82</b>
<b>5/Epidémiologie et pharmaco économie.....</b>	<b>83</b>

**Troisième partie : Présentation de l'étude:**

<b>1/ Introduction.....</b>	<b>84-86</b>
<b>2/ Rationnel de l'étude.....</b>	<b>87-88</b>
<b>3/ Le système de santé en Algérie.....</b>	<b>88</b>
<b>3/1 évolution des dépenses de santé des hopitaux.....</b>	<b>89-90</b>
<b>3/2 les principales causes de l'accroissement des dépenses de santé.....</b>	<b>91</b>
<b>3/3 Ampleur du cancer du poumon en Algérie.....</b>	<b>92</b>
<b>3/4 Financement du cancer en Algérie.....</b>	<b>93</b>
<b>4/ Protocole de l'étude.....</b>	<b>94</b>
<b>4/1 Objectifs de l'étude.....</b>	<b>94</b>
<b>4/2 Matériel et méthodes.....</b>	<b>94-109</b>
<b>4/3 Recueil et analyse des données.....</b>	<b>110</b>
<b>5/ Résultats.....</b>	<b>111</b>
<b>5/1 Caractéristiques des patients.....</b>	<b>111-126</b>
<b>5/2 traitement.....</b>	<b>127-148</b>
<b>5/3 évaluation de la réponse thérapeutique.....</b>	<b>149-153</b>
<b>5/4 état des patient au point.....</b>	<b>154</b>
<b>5/5 survie globale.....</b>	<b>155-204</b>
<b>5/6 cout du traitement.....</b>	<b>205-220</b>
<b>6/ discussion des résultats.....</b>	<b>221-227</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>228-232</b>
<b>Recommandations.....</b>	<b>233-234</b>

**Références**

**Annexes**

**Résumé**

## Abréviations

<b>ADK</b>	<b>Ad énocarcinome.</b>
<b>ATS</b>	<b>American Thoracic Society.</b>
<b>ACCP</b>	<b>Ameican College of Chest Physician.</b>
<b>ASCO</b>	<b>American Society of Clinical Oncology.</b>
<b>AATS</b>	<b>American Association for Thoracic Surgery.</b>
<b>ALK</b>	<b>Anaplastic Lymphoma Kinase.</b>
<b>AMM</b>	<b>Autorisation de Mise sur le March é</b>
<b>CBNPC</b>	<b>Cancer Bronchique Non à petite Cellules.</b>
<b>CBNPC NOS</b>	<b>CBNPC No Other Specify.</b>
<b>CPC</b>	<b>Cancer Bronchique à Petites Cellules.</b>
<b>CIRC</b>	<b>Centre International de Recherche sur le Cancer.</b>
<b>CMT</b>	<b>Chimioth érapie.</b>
<b>CMT-RT</b>	<b>Chimio-radioth érapie.</b>
<b>CT</b>	<b>Contr ôle tumoral.</b>
<b>ECG</b>	<b>Electrocardiogramme.</b>
<b>EGFER</b>	<b>Epidermal Growth Factor.</b>
<b>ESMO</b>	<b>European Society Of Medical Oncology.</b>
<b>FDA</b>	<b>Food Drug Administration.</b>
<b>FISH</b>	<b>Hybridation in situ par fluorescence.</b>
<b>HR</b>	<b>Hazard Ratio.</b>
<b>IASLCC</b>	<b>International Association for the Study of Lung Cancer.</b>
<b>IHC</b>	<b>Immunohistochimie.</b>
<b>INSP</b>	<b>Institut National de Sant éPublique.</b>
<b>IRM</b>	<b>Imagerie par R ésonnance Magn étique.</b>
<b>ITK</b>	<b>Inhibiteurs de Tyrosine Kinase.</b>
<b>KRAS</b>	<b>Kristen Rat Sarcoma.</b>
<b>MP</b>	<b>Maladie en Progression.</b>
<b>MS</b>	<b>Maladie Stable.</b>

<b>NCI</b>	<b>National Cancer Institute.</b>
<b>OMS</b>	<b>Organisation Mondiale de la Santé</b>
<b>PD-L1</b>	<b>Programmed Death Ligand 1.</b>
<b>PORT</b>	<b>Radiothérapie post opératoire.</b>
<b>PS</b>	<b>Performance Status.</b>
<b>RC</b>	<b>Réponse Complète.</b>
<b>RO</b>	<b>Réponse Objective.</b>
<b>RP</b>	<b>Réponse Partielle.</b>
<b>ROS 1</b>	<b>Reactive Oxygene Species.</b>
<b>RCP</b>	<b>Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.</b>
<b>RT</b>	<b>Radiothérapie.</b>
<b>SG</b>	<b>Survie Globale.</b>
<b>SSP</b>	<b>Survie Sans Progression.</b>
<b>TEP</b>	<b>Tomographie par Emission de Positrons.</b>
<b>TDM</b>	<b>Tomodensitométrie.</b>
<b>TTF1</b>	<b>Thyroid Transcription Factor-1</b>
<b>UICC</b>	<b>Union Internationale Contre le Cancer.</b>
<b>VEGF</b>	<b>Vascular Endothelial Growth Factor.</b>
<b>VEMS</b>	<b>Volume Expiratoire Maximal par Seconde.</b>
<b>VO2</b>	<b>Consommation maximum d'oxygène ml/kg/mn.</b>

**PREMIERE PARTIE**  
**CANCER DU POUMON**

---

## 1/INTRODUCTION

Le Cancer représente un **fardeau économique** considérable, pourtant sa détection précoce générerait des économies substantielles, tandis que le respect des recommandations en matière de soins ne coûterait pas plus cher à l'Etat.

Les charges du cancer élevées ont abouti à une **élaboration d'un plan cancer en Algérie pour la période 2015-2019** qui a augmenté le budget de prise en charge de ces cancers , plaçant le malade au cœur du quinquennat du chantier présidentiel.

Le cancer broncho-pulmonaire primitif est la 1ère cause de mortalité par cancer avec un taux de survie à 5 ans pour les stades localement avancés et traités inférieure à 10%.

Son principal facteur de risque est le tabac.

Sur le plan histologique, on distingue 2 types principaux : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), 20% des cas et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), plus de 80% des cas.

Les CBPC sont chimio sensibles et relèvent rarement d'un traitement chirurgical.

Les CBNPC se traitent en fonction du degré d'extension, par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée et récemment immunothérapie.

Les thérapies ciblées pour les patients qui peuvent en bénéficier, améliorent significativement la qualité et la durée de la survie [1].

---

## **2/Epidémiologie :**

### **2/1 Epidémiologie descriptive : [2]**

L'épidémiologie descriptive décrit l'ampleur des problèmes et permet de suspecter de nouveaux facteurs de risque.

**1-Incidence et mortalité :** c'est le premier cancer chez l'homme, en termes d'incidence et de mortalité de par le monde.

En Algérie, il est classé en première position chez l'homme et en dixième position chez la femme.

L'incidence des cancers bronchiques ébauche un plateau chez l'homme dans les pays industrialisés secondaire à la lutte antitabac, mais continue à augmenter de façon importante dans les pays en voie de développement ; du fait d'une forte prévalence du tabagisme.

Les courbes d'incidence de la mortalité et de l'incidence par cancer bronchique sont superposables démontrant ainsi le pronostic effroyable de ce cancer.

**2-Age :** l'âge médian de survenue d'un cancer broncho-pulmonaire est de 60 ans et la majorité des patients ont entre 50 et 70 ans au moment du diagnostic.

Il est inhabituel avant 40 ans, mais, du fait de la précocité du tabagisme des jeunes, de plus en plus d'hommes et de femmes jeunes développent des cancers bronchiques.

**3-Sexe :** en France, le « sex-ratio » est de 6/1 alors qu'il est de 3/1 aux Etats Unis.

En Algérie, le cancer bronchique est nettement plus fréquent chez l'homme et le sex-ratio est d'environ 9 pour 1.

Le cancer bronchique chez la femme a considérablement augmenté en incidence, reflétant en partie l'augmentation de sa consommation de tabac.

**4-Type histologique :** les cancers bronchiques non à petites cellules (épidermoïdes, adénocarcinomes, et carcinomes à grandes cellules) représentent 80 % de l'ensemble des cancers bronchiques primitifs, les 20 % restants sont des Carcinome à petites cellules.

La distribution des sous types histologiques des CBNPC s'est modifiée au cours des 20 dernières années, avec une augmentation du nombre d'adénocarcinomes (qui étaient plus fréquents chez les femmes), qui représentent actuellement la forme histologique la plus fréquente.

---

Une des hypothèses de changement de la distribution des types histologiques des CBNPC serait la modification 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.

### **Dans le monde selon Globocan**

En 2018 Les cancers du poumon, du sein chez la femme et du côlon-rectum sont les trois principaux types de cancer en termes d'incidence

Le cancer du poumon occupe la première place en termes de mortalité en raison de son mauvais pronostic (1,8 million de décès, ou 18,4 % du total).

Les cancers du poumon, et du sein chez la femme, sont les principaux cancers dans le monde en termes de nombre de nouveaux cas : on estime à environ 2,1 millions le nombre de diagnostics de chacun de ces cancers en **2018**, qui représentent environ 11,6 % du fardeau total de l'incidence du cancer.

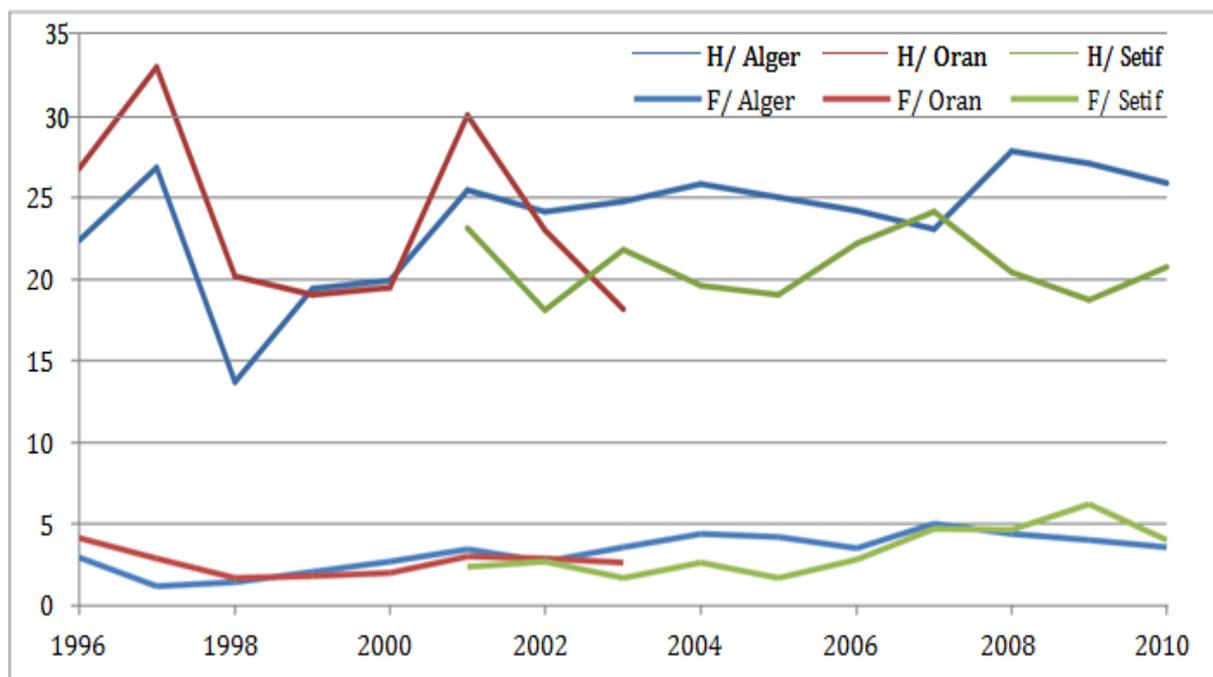
Tendances mondiales du cancer par sexe : Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes (14,5 % du total chez les hommes et 8,4 % chez les femmes) et la principale cause de décès par cancer chez les hommes (22,0 %, soit environ un décès sur cinq).

Le cancer du poumon est la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes (13,8 %).

Augmentation préoccupante du cancer du poumon chez les femmes : Le cancer du poumon est l'une des principales causes de décès chez les hommes comme chez les femmes et constitue la principale cause de décès par cancer chez les femmes dans 28 pays.

C'est en Amérique du Nord, en Europe du Nord et de l'Ouest (notamment au Danemark et aux Pays-Bas), en Chine, en Australie et en Nouvelle-Zélande que l'on observe les taux d'incidence les plus élevés chez les femmes, la Hongrie venant en tête de liste.

**En Algérie**, ses taux d'incidence sont en augmentation constante chez les deux sexes, suivant la courbe de consommation tabagique



Figure(1) incidence standardisée du CBP à Alger et Oran de 1996 à 2010 en fonction du sexe

	1994	2000	2008	2009	2010	2011	2012	2015
homme	12,5	20	19,2	20,8	25,9	22,4	26,4	28,7
femme	2,3	2,5	3,5	3,4	3,7	2,5	5	5,4

Tableau (1) Selon l'INSP, on a les chiffres d'incidence suivants : (100 000 Habitants)

Selon les données du réseau est et sud est des registres de cancer 2016 :

**Données d'incidences des registres validés du réseau Est et Sud Est, 2016**

Wilaya	Nombre de nouveaux cas		Taux Brut		Taux standardisé	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Setif						
Batna	672	495	103,1	74,5	166,3	128,5
Annaba	632	533	177,2	148,7	186,4	165,1
Constantine	836	573	156,2	106,6	167,4	127,6
Jijel	533	452	143,3	119,8	174,4	156,8
BBA	455	321	130,4	88,4	170,4	121,7
Mila	468	300	105,3	30,8	170,9	58,6
Skikda	537	411	102,3	77,2	123,0	96,7

(figure2)

**Taux d'incidence des principales localisations du réseau Est et Sud Est, 31 décembre 2016 chez la femme**

Localisation	Nombre de cas	Taux Brut / 100 000	Taux Standardisé / 100 000 Pop. Réf. Mondiale	% autres cancers
Sein	4073	60,9	67,3	42%
Colo-rectum	1187	15,7	18,5	11%
Thyroïde	658	10,2	10,5	6,4%
Estomac	467	5,1	5,6	3,3%
Col de l'Utérus	393	4,8	9,3	3,0%
Leucémies	420	4,8	5,2	4,6%
Vésicule biliaires	370	4,1	5,1	3,0%
LNH	320	3,5	3,9	2,6%

(figure3)

**Taux d'incidence des principales localisations du réseau Est et Sud Est, 31 décembre 2016 chez l'homme**

Localisations	Nombre de cas	Taux brut / 100,000	Taux Standardisé / 100 000 Pop. Réf. Mondiale	% autres cancers
Colo-rectum	1180	15,8	19,4	14%
Poumon et bronches	1077	14,4	18,9	13%
Prostate	1010	13,5	15,5	12%
Vessie	638	8,5	10,2	7,6%
Estomac	514	6,9	8,7	6,1%
Leucémies	374	5,0	5,6	5,0%
LNH	341	4,6	5,5	4,5%
NPC	331	4,4	5,2	4,4%
Larynx	167	2,2	2,8	2,2%

(figure4)

---

## 2/2.Epidémiologie analytique : [2]

L'épidémiologie analytique tente de découvrir des facteurs de risques susceptibles de jouer un rôle dans la genèse du cancer. Les facteurs étiologiques du cancer bronchique sont :

### 2/2/1 Tabagisme :

La relation causale entre le cancer du poumon et le tabagisme fut avancée pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1898 et ensuite clairement démontrée dans des études de cohorte dans les années 1950 et 1960. L'International Agency for Research on Cancer (IARC) estima que dans les populations avec une consommation tabagique prolongée, la proportion de cancers du poumon dus au tabagisme était de plus de 90 %.

Selon les études menées en Europe, au Japon et en Amérique du Nord, 91 % des cancers du poumon chez les hommes et 69 % chez les femmes étaient attribuables au tabagisme.

Le risque de cancer du poumon chez les fumeurs dépend de différents aspects du comportement tabagique, notamment la durée du tabagisme, la quantité de cigarettes fumées, le type de cigarette fumée et le type d'inhalation.

Le tabagisme cause des changements génétiques dans les cellules pulmonaires, qui conduisent au développement du cancer.

Plus de 4000 substances chimiques ont été identifiées dans la fumée de cigarette. Approximativement 2500 proviennent du tabac naturel transformé, tandis que le reste provient des additifs, pesticides et autres composants métalliques et organiques.

Les carcinogènes connus incluent les hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs), les N-nitrosamines, les amines aromatiques, les aldéhydes, les composants organiques (ex : benzène, chlorure de vinyle) et les composants inorganiques (ex : arsenic, chrome, radon, lead 210, polonium 210).

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines spécifiques au tabac sont les carcinogènes les plus puissants dans la fumée de tabac.

Le dépôt des particules contenant les PAHs, polonium 210 ou lead 210 dans les bronches souches est associé au développement des carcinomes épidermoïdes, tandis que l'inhalation plus profonde des nitrosamines volatiles aboutit à leur dépôt dans les bronchioles terminales et alvéoles et ainsi au développement des adénocarcinomes.

---

**La durée du tabagisme est le plus fort déterminant dans le risque du cancer du poumon chez les hommes et les femmes.**

Un âge précoce de début du tabagisme est donc associé à un risque élevé de cancer du poumon au cours de la vie.

L'intensité ou la quantité de cigarettes fumées est aussi significative, mais pas autant que le nombre d'années de tabagisme.

L'hypothèse de la diminution du risque avec les cigarettes avec faible teneur en goudrons reste controversée.

Cependant le risque de cancer est plus important chez les consommateurs de cigarettes sans filtre que ceux avec filtre.

De plus, le risque de cancer n'est pas différent chez les personnes fumant des cigarettes à teneur moyenne en goudrons (15-21 mg), que chez les personnes fumant des cigarettes à teneur faible en goudrons (8-14 mg) ou même minimale ( $\leq 7$  mg).

Le risque de cancer avec les cigarettes mentholées est équivalent à celui des cigarettes non mentholées.

Les cigarettes américaines présentant d'une part une diminution très médiatisée du taux de goudrons (contenant les PAHs) et nicotine, ont en fait une augmentation d'autres carcinogènes dans leur composition, notamment les N-nitrosamines spécifiques du tabac.

Le tabagisme augmente le risque de cancers du poumon, que ce soit les CBNPC ou les CBPC. L'association est très forte avec les carcinomes épidermoïdes et les CBPC.

Le risque de cancer du poumon chez les anciens fumeurs est plus élevé que chez les non-fumeurs même si ce risque diminue avec les années d'abstinence.

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

La consommation de **cannabis** et l'utilisation de **narguilé** serait aussi un facteur de risque de cancer du poumon.

**Le tabagisme passif** est également un facteur de risque et est responsable de plus de 3000 cas (20 %) de cancer du poumon par an chez les Américaines non-fumeurs.

---

### 2/2/2 Facteurs environnementaux :

L'inhalation de **radon**, gaz naturel radioactif omniprésent dans l'environnement et provenant du centre de la Terre, est considérée comme la 2<sup>e</sup> cause de cancer du poumon aux Etats-Unis.

Le rapport de la National Academy of Science de 1998 attribue 15 000 à 20 000 cas (10-15 %) et décès annuels de cancer du poumon aux Etats-Unis, à l'exposition permanente de radon.

Il existe 35 isotopes de radon connus jusqu'à ce jour, mais seuls 4 d'entre eux existent dans la nature, à l'état de trace.

L'isotope le plus fréquent (et relativement le plus "stable") est le radon 222 qui est le produit (isotope-fils) de la désintégration du radium 226 de la série de l'uranium 238.

Les effets de l'interaction entre l'exposition au radon et le tabagisme apparaissent plus additifs.

Même si le tabagisme et le radon sont les principales causes de cancer du poumon, la pollution de l'air intérieur et extérieur inquiète également la santé publique.

Les carcinogènes relargués par les industries, les centrales électriques, les véhicules motorisés, les matériaux de chauffage dont le bois et le charbon, contaminent l'air extérieur.

Les données suggèrent qu'1 à 2 % des cancers du poumon sont directement attribuables à la pollution de l'air.

La pollution de l'air intérieur est divisée en 4 classes : produits de combustion, substances chimiques, radon et substances biologiques.

Les sources de combustion incluent le tabagisme passif, mais aussi les produits de combustion des cuisinières et chauffages, surtout dans les pays en voie de développement.

### 2/2/3.Facteurs professionnels :

La distinction entre exposition professionnelle et exposition environnementale aux carcinogènes est faite en fonction de la proportion des produits dans l'environnement et la profession.

Il est parfois difficile de prouver une origine professionnelle, c'est pourquoi le CIRC liste les agents professionnels considérés comme carcinogènes.

**Tableau (2) Classement des agents cancérogènes par le CIRC**

<b>nom de l'agent, des situations d'exposition ou des procédés industriels</b>	<b>Groupe CIRC*</b>	<b>Preuve d'un excès de CBP</b>
Production d'aluminium	1	Suffisante
Arsenic et composés inorganiques de l'arsenic	1	Suffisante
Amiante (toutes ses formes)	1	Suffisante
Béryllium et composés du béryllium	1	Suffisante
Bis (chlorométhyl) éther ;chlorométhyl méthyl éther(grade technique)	1	Suffisante
Cadmium et composés du cadmium	1	Suffisante
Composés du chrome(VI)	1	Suffisante
Emissions domestiques des produits de combustion du charbon	1	Suffisante
Gazéification du charbon	1	Suffisante
Brai de goudron de houille	1	Suffisante
Production de coke	1	Suffisante
Fumées d'échappement de moteur diesel	1	Suffisante
Mine de fer	1	Suffisante
Fonderie de fonte d'acier	1	Suffisante
MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen-mustard-procarbazine)	1	Suffisante
Composés du nickel	1	Suffisante
Pollution atmosphérique extérieure	1	Suffisante
Peintre	1	Suffisante
Particules dans la pollution atmosphérique extérieure	1	Suffisante
Plutonium	1	Suffisante
Radon 222 et ses produits de décomposition	1	Suffisante
Production du caoutchouc	1	Suffisante
Poussières de silice cristalline	1	Suffisante
Suies	1	Suffisante
Ypérite	1	Suffisante
Tabagisme passif	1	Suffisante
Tabagisme actif	1	Suffisante
Radiation X et gamma	1	Suffisante

Brouillards d'acides minéraux forts	1	Limité
Verreries, contenants de verre et céramique pressée	2A	Limité
Biocarburant (principalement du bois), émissions domestiques	2A	Limité
Bitumes, exposition professionnelle aux bitumes oxydés et à leurs émissions durant le revêtement	2A	Limité
Production d'électrodes de carbone	2A	Limité
Toluène chloroformiate alpha-chloré et chlorure de benzoyle (exposition combinée)	2A	Limité
Cobalt métal associé au carbure de tungstène	2A	Limité
Créosotes	2A	Limité
Fritures, émissions à haute température	2A	Limité
Insecticides, non arsenicaux (exposition professionnelle lors de l'application et de la pulvérisation)	2A	Limité
Procédés d'impression	2B	Limité
2, 3, 7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine	1	Limité
Fumées de soudage	2B	Limité
bitumes,exposition professionnelle aux bitumes durs e	2B	Limité

Les études épidémiologiques ont pu démontrer une relation dose-effet entre l'exposition à l'amiante et le risque de cancer du poumon.

Le risque relatif de cancer augmente de 0,5 % à 4 % pour une exposition cumulée d'une fibre par cm<sup>2</sup> par an (fibre-année).

L'exposition à l'amiante agit de façon synergétique avec le tabagisme.

Moins de 2 % des cas de cancer du poumon sont liés à l'amiante.

---

### **3/DEPISTAGE :**

L'étude américaine NLST (National Lung Screening Trial), publiée en 2011, a évalué l'effet d'un dépistage utilisant un scanner à faible dose sur 53.000 fumeurs à haut risque de cancer du poumon, comparé à un dépistage par radiographie pulmonaire.

Cette étude a démontré que le **test par scanner à faible dose permettait de diminuer de 20% la mortalité suite à ce cancer.**

Cependant, étant donné le risque engendré par les radiations, même à faibles doses, ce dépistage ne peut se généraliser à toute une population mais doit être **réservé à des personnes à très haut risque de développer un cancer du poumon.**

Voici les **nouvelles recommandations émises par l'USPSTF** en mars 2014, également relayées par l'ASCO (American Society of Clinical Oncology).

Elles préconisent de dépister les personnes à risque élevés :

Groupe1= (âge entre 55à 74 ans, tabac $\geq$ 30p /années, sevrage <15 ans).

Groupe2= (age $\geq$ 50ans, tabac $\geq$ 20p/années, autres facteurs de risque tel que l'exposition professionnelle).

Ce dépistage du cancer du poumon devrait être interrompu lorsque la période de sevrage dépasse les 15 ans.

Les experts attirent aussi l'attention sur l'importance de la qualité du suivi de ces dépistages et sur la grande expertise indispensable des centres qui s'en chargeront pour que le gain soit réel.

Par ailleurs, **le conseil majeur en ce qui concerne la prévention du cancer du poumon reste l'arrêt tabagique !**

---

## **4/DIAGNOSTIC :**

### **4/1 Circonstances de découverte :**

#### **-Asymptomatique :**

Dans environ 10 % des cas, le cancer bronchique est de découverte fortuite.

Une radiographie faite dans le cadre d'un bilan préopératoire ou d'un contrôle de médecine du travail

Dans le cadre d'un dépistage individualisé réalisé au sein de populations à haut risque : fumeurs et exposition professionnelle aux carcinogènes.

#### **- Symptomatique :**

Les signes cliniques et la symptomatologie initiale des cancers bronchiques sont classiquement décrits au sein de trois grands groupes:

- 1-les manifestations locales thoraciques liées à la présence de la tumeur.
- 2-Les manifestations extra-thoraciques en rapport avec une diffusion métastatique révélatrice.
- 3-Les syndromes paranéoplasiques et les signes généraux.

La fréquence respective de ces trois circonstances de révélation du cancer bronchique varie également en fonction de la nature histologique du cancer:

- Les manifestations thoraciques étant plutôt l'apanage des formes épidermoïdes.
- Les syndromes paranéoplasiques étant le plus souvent révélateurs d'un CPC.
- La présentation métastatique initiale se partage en fréquence CPC et ADK.

## Manifestations thoraciques :

<b>Toux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- D'apparition récente ++</li> <li>- Majorée, répétée, évolutive chez un bronchiteux chronique ou un fumeur</li> <li>- Tenace, persistante et irritative</li> <li>- associée à d'autres symptômes comme la douleur.</li> </ul>
<b>Hémoptysie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crachats hémoptoïques ou purulents striés de sang, Rarement hémoptysie moyenne ou grande abondance.</li> <li>- Bon signe d'alerte car il inquiète le malade et le médecin.</li> <li>- Source d'erreur diagnostique avec la tuberculose pulmonaire si le patient est mis sous antituberculeux sans preuve bactériologique, le délai diagnostique est retardé d'où la recommandation de demander au moins 6 examens bactériologiques direct et culture de crachats à la recherche de BK avant toute décision de traitement antituberculeux.</li> </ul>
<b>Douleur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N'est pas toujours fixe ou permanente,</li> <li>- Souvent transitoire et récidivante et siège du côté de la tumeur au début de la maladie</li> <li>- Devient permanente ou fixe il faut suspecter une extension au médiastin, à la paroi.</li> <li>- Peut-être trompeuse car rapportée à une complication (épanchement pleural liquidien, embolie pulmonaire, péricardite, pneumonie, pneumothorax).</li> </ul>
<b>Dyspnée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rarement révélatrice, elle est en rapport avec le volume de la tumeur ou un envahissement local.</li> <li>- Y penser devant l'aggravation inexplicée de la dyspnée chez un BPCO ou un cardiaque.</li> <li>- Recherche d'un Weezing chez le malade en décubitus dorsal, respiration bouche ouverte qui oriente vers le CBP.</li> <li>- Penser au CBP chez un fumeur s'il présente une dyspnée d'aggravation progressive récente et demander une radiographie thoracique standard.</li> </ul>

Tableau(3)

## Manifestations extra-thoraciques :

<p><b>Epanchement pleural liquidien</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liquide séro-hématique</li> <li>- De grande abondance</li> <li>- Récidivant</li> <li>- S'accompagnant de douleurs importantes</li> <li>- Dyspnée sans relation avec l'abondance du liquide (lymphangite associé)</li> </ul>
<p><b>Syndrome Supérieur cave</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vertiges</li> <li>- Céphalées</li> <li>- Cyanose péri-buccale</li> <li>- Œdème en pèlerine</li> <li>- Turgescence jugulaire</li> <li>- Circulation collatérale thoracique supérieure</li> </ul>
<p><b>Infection Pleuropulmonaire</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tableau de pneumonie, d'un abcès pulmonaire, d'infections bronchiques à répétition, ou de pleurésie purulente</li> <li>- Réaliser une endoscopie bronchique systématique chez tout fumeur ou ex-fumeur ayant présenté une infection pleuro-pulmonaire.</li> </ul>
<p><b>Syndrome de Pancost et Tobias</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un syndrome de Claude Bernard Horner : myosis, rétrécissement de la fente palpébrale, énoptalmie, et se complète de troubles vaso-moteurs (anhidroses) homolatéraux de la face.</li> <li>- Une atteinte du sympathique cervical : avec douleur brachiale tenace et atrophie de l'éminence hypothénar avec une ou plusieurs lyses costales</li> <li>- Nécessité de demander une TDM thoracique devant toute « arthrose » scapulaire ou cervical ou angor ne répondant pas au traitement.</li> </ul>
<p><b>Autres signes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysphonie due à une compression ou paralysie du nerf récurrent gauche, un changement de la tonalité de la voix, une raucité, ou une voix bitonale, doivent alerter chez un fumeur.</li> <li>- Signes rhumatologiques: fréquents et banaux souvent source d'erreur diagnostique: (faux diagnostic d'arthrose cervicale ou vertébrale, hernie discale ; rhumatismes....)</li> <li>- Dysphagie : Secondaire à un envahissement ou à une compression tumorale de l'œsophage (Gastro-entérologue)</li> <li>- Signes cardiaques : Troubles du rythme ou de péricardite traduisant une extension péricarde ou aux cavités cardiaques (voir syndrome de Pancost et Tobias)</li> </ul>

Tableau(4)

---

## **-Syndromes paranéoplasiques :**

Les syndromes paranéoplasiques sont fréquents présents dans 15 à 20% des cas.

Il n'est pas rare qu'ils soient révélateurs du cancer bronchique.

Ils regroupent divers signes cliniques, biologiques, et radiologiques associés au cancer.

Aucun n'est entièrement spécifique d'un type histologique, mais certains syndromes sont si caractéristiques de cette pathologie, et font partie des arguments de présomption diagnostique avant même la preuve histologique.

Les plus fréquemment observés sont :

\*syndromes généraux : fièvre, anorexie-amaigrissement, endocardite aseptique.

\*syndromes hématologiques : hyperleucocytose neutrophile, hyper-éosinophilie, thrombopénie, CIVD.

\*syndrome ostéo-articulaire : hippocratisme digital, Ostéo-Arthropathie Hypertrophiante Pneumique de Pierre Marie.

\*syndrome cutané : acanthosis nigricans, thrombophlébite récidivante migratrice, vascularite.

\*Syndrome de sécrétion Inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH).

\* Syndrome endocrinien : Cushing, hypercalcémie, gynécomastie,

\* Syndrome pseudo myasthénique de Lambert-Eaton .

. \*Syndrome carcinoïde.

---

## **4/2 Diagnostic positif :** repose sur

### **1-l'examen clinique :**

L'interrogatoire précise le tabagisme, l'exposition à des polluants (amiante...), la profession, les ATCD broncho-pulmonaire.

L'examen thoracique recherche un syndrome de compression cave, une adénopathie sus claviculaire, une douleur pariétale provoquée, un épanchement pleural.

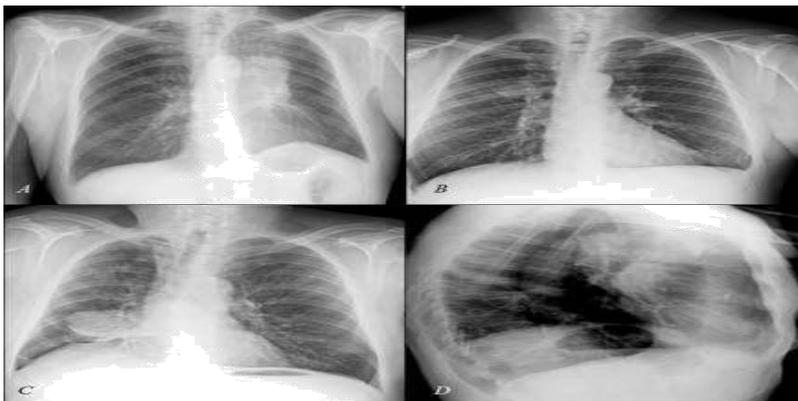
L'examen général recherche un amaigrissement, une fièvre, une asthénie, des modifications des ongles, une hépatomégalie, un déficit neurologique, des céphalées, des anomalies du comportement.

### **2-les examens radiologiques :**

#### **Imagerie :**

##### **\*Radiographie du thorax :**

Elle consiste en 2 clichés de face et profil. Les images suspectes sont les images à projection hilare ou juxta-hilaire, les opacités arrondies intra-parenchymateuses, les opacités systématisées rétractiles, les images cavitaires néoplasique.



*Figure (5): A, B, C: radiographies du thorax de face: A : opacité hilare gauche, B : opacité juxta-hilaire droite, C : opacité arrondie intra-parenchymateuse droite, D : radiographie du thorax de profil : atélectasie.*

---

\*Tomodensitométrie thoracique avec injection (=scanner, TDM) :

Il s'agit de l'outil de base pour le bilan d'extension du cancer.

Cet examen 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.

-aux ganglions hilaires (aires 10R-L et 11R-L) ou péri bronchiques homolatéraux (12R-L, 13R-L et 14R-L) = N1,

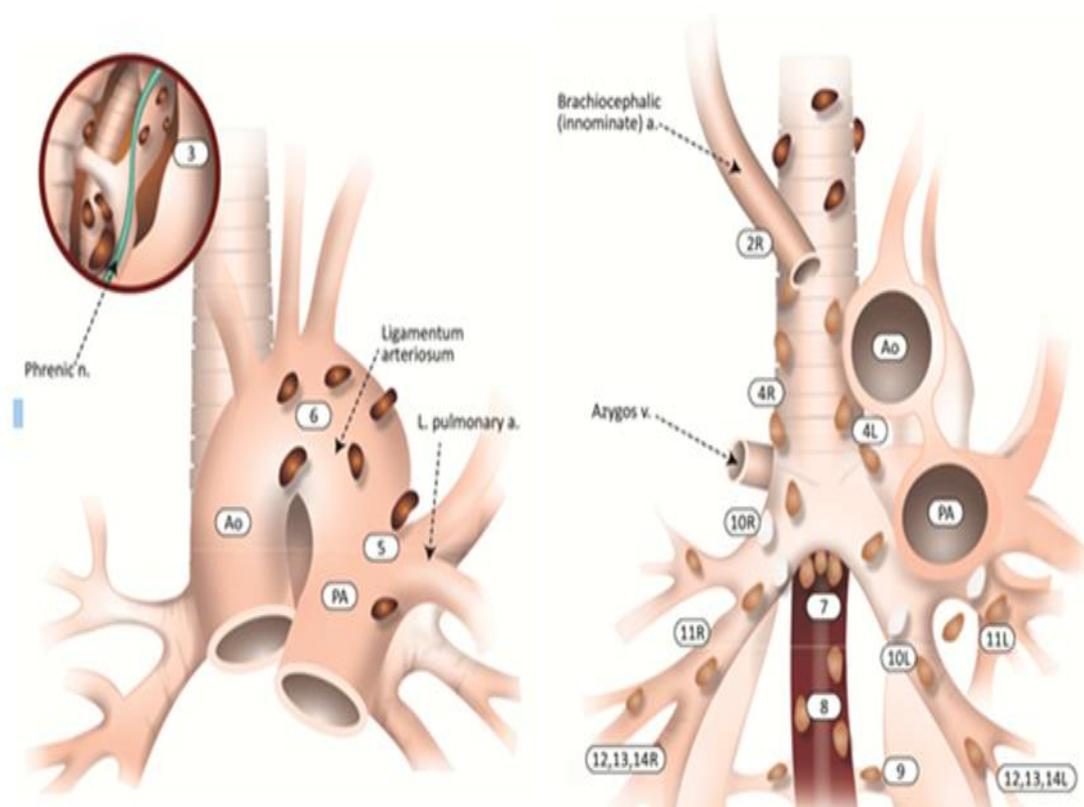
-aux ganglions médiastinaux (2, 3, 4, 5, 6 R-L et 8, 9R-L) et sous-carénaires homolatéraux (7) = N2,

-aux ganglions médiastinaux ou hilaires controlatéraux ou les ganglions sus-claviculaires (1R-L) = N3.

**Tableau (5) nomenclature des adénopathies pulmonaires IASLC**

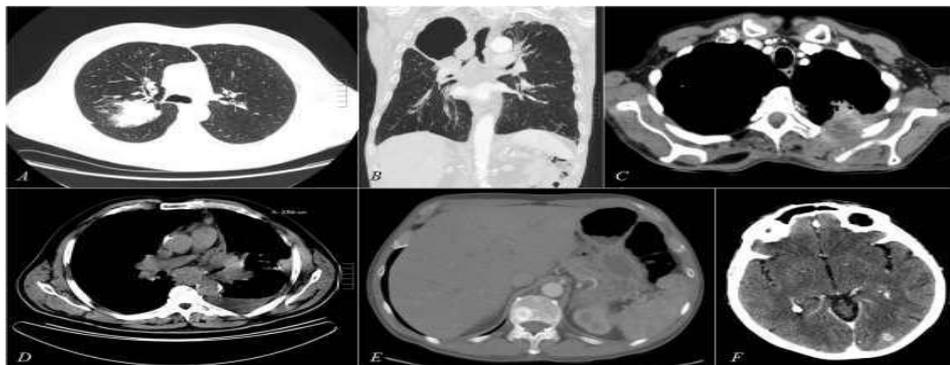
1	Ganglions médiastinaux supérieurs
2	Ganglions para trachéaux supérieurs
3	Ganglions pré vasculaires et rétro trachéaux
4	Ganglions para trachéaux inférieurs
5	Ganglions sous aortiques (fenêtre aorto-pulmonaire)
6	Ganglions para-aortiques (aorte ascendante et chaîne phrénique)
7	Ganglions sous carenaires
8	Ganglions para oesophagiens
9	Ganglions des ligaments pulmonaires
10	Ganglions hilaires
11	Ganglions inter lobaires
12	Ganglions lobaires
13	Ganglions segmentaires
14	Ganglions sous segmentaires

**Figure(6) Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux IASLC**



---

Pour l'extension métastatique à distance, elle permet, grâce à un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral, de préciser la présence de métastases hépatiques, surrénaliennes, osseuses, cérébrales etc...



Figure(7): images tomodensitométriques : A : taille de la tumeur (coupe axiale), B : lésion excavée (coupe frontale), C extension à la paroi thoracique (coupe axiale) ;D (coupe axiale) : adénopathies hilaires droites et sous carinaires ; E (coupe axiale) : métastase osseuse vertébrale ; F (coupe axiale) : métastase cérébrale occipitale gauche.

\*Tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP) :

Elle est surtout indiquée pour le bilan opératoire (obligatoire avant toute chirurgie)et aussi dans le bilan d'extension régionale dans les ganglions médiastinaux et le bilan d'extension à distance pour une tumeur résécable sauf si des métastases sont déjà visibles sur le scanner thoraco-abdominal et cérébral.

Cet examen a une bonne valeur prédictive négative mais une moins bonne spécificité (80%) [2].

Recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa):

L'INCa recommande de réaliser une radiographie du thorax (face et profil), une TDM thoracique avec injection si la radiographie est suspecte et avec coupes abdominales s'il existe une forte suspicion. En cas de forte suspicion, une bronchoscopie souple est indiquée [3].

---

### **4/3 moyens de diagnostic histologique [2] :**

-Bronchoscopie souple (= fibroscopie bronchique) :

Celle-ci est idéale pour les tumeurs centrales avec lésions endo bronchiques suspectes accessibles.

-Ponction-biopsie Trans pariétale à l'aiguille : sous guidage scanographique, idéale pour les lésions périphériques.

-Thoracoscopie : en cas d'épanchement pleural exsudatif.

-Médiastinoscopie : pour l'abord des sites ganglionnaires latéro-trachéaux et des ganglions de la loge de Barety.

-Vidéo-thoracotomie exploratrice à visée diagnostique : pour l'abord des sites ganglionnaires médiastinaux antérieurs et en cas de contre-indications aux autres techniques.

-Ponction-biopsie ou exérèse d'une lésion à distance : en cas de métastases à distance.

### **Recommandations de l'INCa :**

Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique, préférentiellement par une histologie plutôt qu'une cytologie.

Il est envisagé en premier lieu une bronchoscopie souple.

Si la bronchoscopie souple est non contributive, il sera réalisé une ponction Trans pariétale si la taille et la localisation de la lésion le permettent.

L'envoi de matériel tumoral à la plateforme d'Oncologie Moléculaire est indiquée dans les cas de carcinome non à petites cellules non épidermoïde devant une tumeur localement avancée ou métastatique.

Il y sera recherché les mutations du gène de l'EGFR ainsi que celles des bios marqueurs émergents : KRAS, BRAF, HER2, PI3KCA et la translocation EML4-ALK [3].

---

**4/4 Diagnostic anapath**: On distingue les CBNPC et les CPC

**Les CBNPC :**

- carcinome non épidermoïde (adénocarcinome, carcinome à grandes cellules, carcinome bronchique non à petites cellules NOS).
- carcinome épidermoïde.

**Les tumeurs neuro endocrines (TNE):**

- TNE de haut grade=CPC
- TNE de grade intermédiaire=TNE à grandes cellules.
- TNE de bas grade= carcinoïde typique et atypique.

**Classification Anapath** : (voir annexe1).

**Caractéristiques immuno histochimiques :**

En pratique devant un CBNPC, il sera étudié l'expression de **TTF1**, spécifique des adénocarcinomes (95 %) et celle de la **p40** fortement spécifique des carcinomes épidermoïdes (98 %) [4].

L'antigène Thyroïde Transcription Factor (TTF1) est généralement exprimé, dans l'ADK environ dans 75 % des cas, surtout dans les tumeurs bien différenciées.

Les ADK mucineux présentent un profil immunohistochimique aberrant par rapport aux autres sous-types histologiques, mais conforme à la majorité des carcinomes à différenciation intestinale extra-pulmonaire, exprimant TTF1 dans moins de 30 % des cas, CDX2 et MUC2 dans moins de 20 % des cas, CK7 dans 100 % et CK20 de 30 à 60 % des cas [5,6,7].

S'il n'existe pas de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire sur les colorations classiques, il est recommandé de réaliser une recherche des mucines et une étude en immunohistochimie avec les anticorps anti TTF1 et P40 (les marqueurs neuroendocrines ne doivent être demandés que si il y a une morphologie neuroendocrine [8]. (Voir annexe 2).

L'utilisation systématique des cytokératines 7 et 20 doit être proscrite.

---

Une recherche de l'expression de PDL1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique pour tous les carcinomes non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique, et donc sur toute biopsie.

Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques.

Le nombre de biopsies bronchiques doit être supérieur à 3, et, idéalement à 5.

Les cyto blocs permettent également la réalisation d'étude moléculaire.

### **Recommandations :**

La recherche du statut d'expression PDL1 en immunohistochimie est recommandée pour tous les CBNPC de stades métastatiques et avancés, dès le diagnostic initial.

La recherche des anomalies moléculaires suivantes est recommandée pour tous les CBNPC non épidermoïdes (ADK, carcinome à grandes cellules ,NOS) et dans les carcinomes épidermoïdes si non ou peu fumeurs ,petites biopsies , composites :

Mutation EGFR, translocation ALK/translocation ROS1, BRAF, NTRK1.

En Algérie il existe on n'a pas de plateforme de biologie moléculaire.

Certains laboratoires d'anapath font la biologie moléculaire et les anomalies moléculaires et on recherche des marqueurs pour lesquels il y a des drogues validés :

-Mutation EGFR (Gefitinib -Erlotinib).

-Translocation ALK (Crizotinib).

-ROS1(Crizotinib).

-BRAF.

-PDL1 (Nivolumab –Pembrolizumab).

Et en 2019 NTRK1.

---

## **4/5 Diagnostic Moléculaire :**

La recherche systématique des altérations moléculaires suivantes est recommandée :

EGFR, translocations ALK et ROS 1, KRAS, BRAF, cMET (exon 14), et HER2.

En dehors des essais cliniques, chez les patients ne présentant aucune de ces altérations moléculaires des recherches complémentaires peuvent être réalisées avec l'accord des responsables des plateformes de biologie moléculaire (amplification de MET, vérifier le statut des mutations MET exon 14 avec amorces dédiées, ou réarrangement de RET par exemple).

En cas d'insuffisance de tissus, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable.

### **Les mutations du gène de l'EGFR :**

#### **a)Types de mutations :**

\*Les mutations somatiques sont localisées dans les 4 exons du gène de l'EGFR codant pour l'activité tyrosine kinase (codons 18 à 21) [9].

-Exon 19 : il s'agit de délétions, intéressant toujours la leucine en 747 et la glutamine en 749 et représentant 44 % des mutations de l'EGFR. Il existe plus de 20 variantes de délétion de l'exon 19 (9, 12, 15, 18, 24 pb ou délétions-insertions, ....) [37].

Il existe également des insertions représentant 1 % des mutations.

-Exon 21 : la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 représente 41 % des mutations activatrices de l'EGFR, la mutation ponctuelle L861Q 2 % [38].

-Exon 18 : il s'agit de mutations touchant le codon 719 et à l'origine une substitution d'une glycine par une cystéine, alanine ou sérine (G719X) représentant 4 % des mutations [39] ou S720F.

-Exon 20 : il s'agit d'insertions représentant 3% des mutations, dont la plus fréquente est la substitution T790M [16] [38]. Moins de 1% des mutations concernent les mutations ponctuelles V765A et T783A [39].

La délétion de 15 pb retrouvée dans l'exon 19 du codon 746 au codon 750 (E746-A750) et la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 représentent 90 % des mutations des tumeurs bronchiques [23,24, 40,41].

Toutes les mutations ne seraient pas équivalentes du point de vue du pronostic.

Les délétions de l'exon 19 seraient associées à une meilleure survie que la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21.

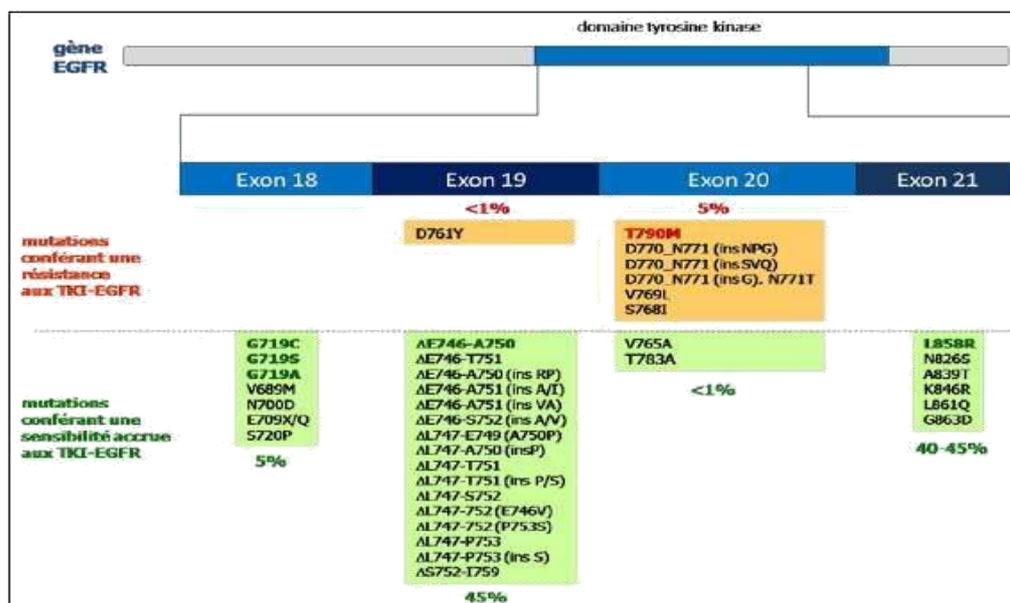


Figure (8): fréquence des différents types de mutations [42]

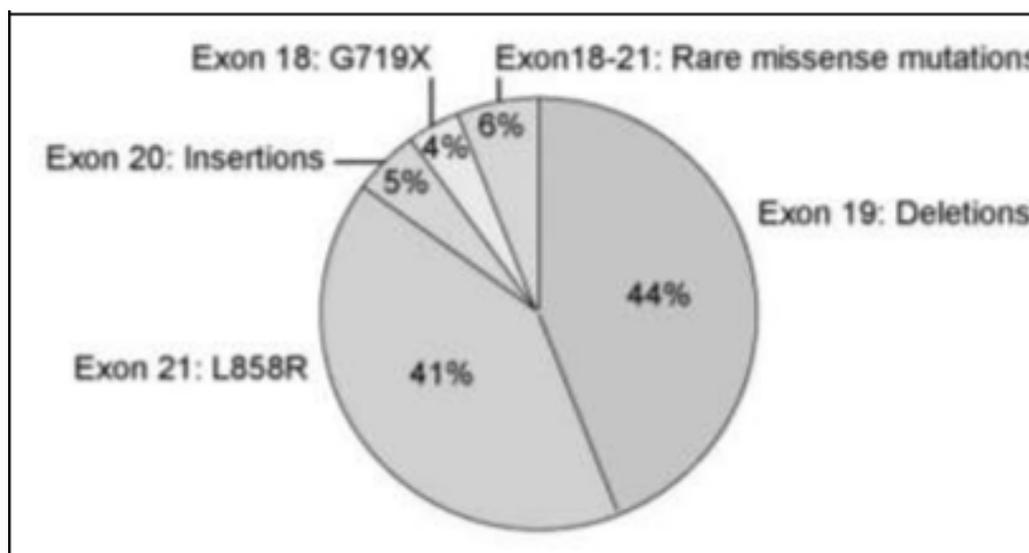


Figure (9): représentation du gène de l'EGFR avec les exons 18 à 21 siège des mutations de sensibilité ou de résistance aux ITK [43].

---

### \*Mutation EGFR variant III :

La mutation est rattachée aux carcinomes épidermoïdes, avec une fréquence de 5%, et jamais aux adénocarcinomes.

Ces tumeurs porteuses de la mutation EGFRvIII seraient résistantes au gefitinib et à l'erlotinib mais seraient sensibles au neratinib (HKI-272) [45].

### b) Profil des patients présentant une mutation :

La fréquence des mutations dépend de l'origine ethnique (32 % d'Asiatiques contre 7 % de Caucasiens) [55], du sexe (10 % d'hommes contre 38 % de femmes), du statut tabagique (47 % de non-fumeurs contre 7 % de fumeurs) et du type histologique (30 % d'adénocarcinome contre 2 % d'autres types histologiques) [16,46].

Les fréquences rapportées des mutations dans les adénocarcinomes pulmonaires est de 22 à 67 % en Asie, 3 à 25 % en Amérique du Nord, et 8 à 24 % en Europe [34, 47,25].

c)Mutations chez les non-fumeurs versus fumeurs : la mutation des gènes : EGFR, KRAS, BRAF, PIK3CA et EML4-ALK est responsable de l'initiation et de la progression maligne.

Le statut tabagique influence significativement la survenue de ces altérations.

Chez les non-fumeurs, les mutations du gène de l'EGFR sont les plus importantes et chez les non-fumeurs, il s'agit des mutations du gène de KRAS et de BRAF [48].

Différentes voies de signalisation sont donc impliquées dans les mécanismes de la cancérogénèse pulmonaire selon le statut tabagique [23].

d) Conséquences des mutations sur l'activité tyrosine kinase : ces mutations confèrent au récepteur la capacité de se transformer et conduisent à son activation constitutive [49].

Le résidu L858 est situé au sein d'une poche hydrophobe de la boucle d'activation de la kinase quand l'EGFR est en état inactivé.

La substitution de la leucine par une arginine entraîne une déstabilisation de la boucle d'activation et donc de la conformation inactive et favorise la transformation en conformation active [50].

Selon la théorie de l'addiction oncogénique [51], les cellules tumorales mutées deviendraient dépendantes de cette voie pour leur prolifération et leur survie.

---

e) Rôle des mutations dans le pronostic :

Elles sont également associées à un meilleur pronostic dans trois essais de phase III ayant comparé un ITK à un placebo [52-53-54].

f) Rôle des mutations activatrices de l'EGFR dans l'efficacité des ITK :

Il est clair aujourd'hui que l'efficacité du traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase est liée au statut mutationnel du gène de l'EGFR.

En 2004, le séquençage du gène de l'EGFR d'une série d'adénocarcinomes pulmonaires, a pour la 1ère fois mis en évidence les mutations activatrices et a permis d'identifier les patients porteurs de ces mutations comme de bons réponders au traitement par ITK [36,39].

70% des tumeurs présentant une de ces mutations répondent au traitement par ITK avec le gefitinib ou l'erlotinib [55].

Le récepteur mutant perd en affinité pour l'ATP au niveau du domaine tyrosine kinase et devient beaucoup plus sensible pour l'erlotinib et le gefitinib [11] [45].

g) Mutations de résistance de l'EGFR :

Il peut s'agir de mutations primitives ou secondaires.

Au cours du traitement par ITK, il est observé qu'une part importante de patients traités par ITK répondant dans un 1er temps, se stabilisent, voire progressent sous ITK après une période approximative de 9 à 13 mois et avec une médiane de survie de 2 ans [56-59].

Certaines insertions de l'exon 20 comme la T790M sont associées à une résistance aux ITK [18] et représentent la moitié des mutations de résistance acquises [39, 41].

Elles agiraient en modifiant l'architecture du site de liaison à l'ATP du récepteur [50].

De plus elles augmentent l'affinité du domaine tyrosine kinase pour l'ATP et réduit ainsi l'action des agents ATP-compétitifs [60].

La 2e cause principale de résistance est l'amplification de c-MET et peut s'associer à la mutation T790M [61-64].

Il a également été rapporté les mutations D761Y dans l'exon 19[65], T854A dans l'exon 20[66] et L747S dans l'exon 21 [64].

La mutation D761Y agirait en fragilisant la liaison ITK-EGFR [79].

---

Après de récentes études, il y aurait un potentiel intérêt à réintroduire un ITK après l'échec d'un précédent traitement par ITK [67, 68].

L'étude de phase II menée par Oh et al en août 2011 a conclu à un taux de contrôle de la maladie de 65,2% chez des patients déjà traités pendant au moins 3 mois par gefitinib [69].

Une autre hypothèse serait l'existence de cellules souches cancéreuses, intrinsèquement résistantes au gefitinib, et présentes avant tout traitement [70].

### **Les autres bios marqueurs dans le cancer du poumon :**

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

Ceci introduit le fait que la présence d'altérations moléculaires supplémentaires, peut diminuer l'efficacité du traitement par ITK sur des tumeurs avec mutations de l'EGFR.

#### **1. KRAS :**

a) La famille Ras : Les gènes Ras codent pour une famille de protéines membranaires impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire [79].

b) Rôle : Les gènes Ras codent pour une famille de petites protéines membranaires de 21kDa avec activité GTPasique [16].

Les protéines Ras existent sous deux formes, une forme active avec une molécule de GTP et une forme inactive quand le GTP est hydrolysé en GDP.

Après liaison d'un facteur de croissance au récepteur de surface, des facteurs d'échange de nucléotide guanine sont recrutés au niveau du domaine intra-cytoplasmique du récepteur membranaire comme Sos1, et vont stimuler la dissociation d'un nucléotide guanine sur Ras.

Il en résulte un taux élevé de Ras-GTP.

Le gène suppresseur de tumeur NF1 code pour une protéine avec activité Ras-GAP [80].

Les altérations du gène Ras consistent en des mutations ponctuelles au niveau des codons 12 et 13 [81], détériorent l'activité GTPasique intrinsèque et confèrent une résistance aux GAP annulant le rétrocontrôle négatif.

Ras s'accumule sous sa forme activée et maintient l'activation de sa voie de signalisation [82].

---

L'activité de Ras est dépendante de sa fixation à la face interne de la membrane cytoplasmique grâce à des modifications post-translotionnelles appropriées [83].

Ras recrute la protéine Raf au niveau de la membrane, la phosphoryle ce qui déclenche à son tour son activité sérine-thréonine kinase [84].

Raf activée phosphoryle MEK1/MEK2.

ERK1 et ERK2 (MAPKs) sont alors activées et subissent une translocation dans le noyau où elles vont réguler l'activité de plusieurs facteurs de transcription pour l'expression de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire [18].

c) Les mutations du gène Ras : Il s'agit de mutations somatiques fréquentes dans le cancer du poumon, décrites pour la 1ère fois en 1984 [85].

Elles surviennent de façon prédominante dans l'adénocarcinome [86], rarement dans le carcinome épidermoïde et jamais dans le cancer du poumon à petites cellules.

Le sous-type histologique contient souvent une composante mucineuse [87].

Les mutations surviennent majoritairement dans le codon 12 avec une transversion G > T [64], occasionnellement dans le codon 13 et rarement dans le codon 61.

Le statut K Ras est lié au statut tabagique, en effet une étude japonaise a montré l'augmentation de l'incidence des mutations de KRas en fonction de l'augmentation de l'exposition au tabagisme [102].

Les mutations du gène KRas sont mutuellement exclusives de celles du gène EGFR [103].

d) Valeur pronostique dans le cancer du poumon : le statut de K Ras ne semble pas être lié au pronostic dans les cancers de stade précoce mais pourrait avoir une valeur pronostique négative dans les stades avancés [56, 90, 91].

e) Valeur prédictive de la réponse à une chimiothérapie :

-Stades précoces : L'étude de Loriot montre que la chimiothérapie adjuvante ne présente un bénéfice que dans le groupe de patients porteur d'un phénotype sauvage [92].

-Stades avancés : L'étude d'Eberhardt et al a montré que la présence d'une mutation de Ras ne constituait pas un facteur pronostique chez des patients traités par chimiothérapie seule [93].

---

f) Valeur prédictive de la réponse aux ITK :

La méta-analyse de Linardou et celle de Chen retrouvent un lien entre la présence de la mutation de K-Ras et l'absence de réponse aux ITK de l'EGFR [94-96].

**2. HER 2 :**

La protéine HER2 ou erbB2 appartient à la famille HER des récepteurs à la tyrosine kinase. Elle forme des homodimères ou des hétérodimères avec d'autres membres de la famille HER [97].

La surexpression de la protéine mise en évidence par immunohistochimie est présente dans environ 20% des adénocarcinomes et l'amplification du gène est mise en évidence par FISH dans environ 2% des cancers du poumon, s'associant pour les deux à un faible pronostic [98].

Les mutations du gène erbB2 codant pour la protéine HER2 sont relativement rares, retrouvées dans environ 3% des adénocarcinomes [38].

La plupart des mutations intéressent des insertions de l'exon 20.

Les mutations touchent la même population cible que celle des mutations EGFR, c'est-à-dire les non-fumeurs et les femmes [99], mais la population serait plus jeune [100].

Les tumeurs présentant une mutation de HER2 sont résistantes au traitement par ITK [101].

Il a été démontré une efficacité modeste de l'anticorps monoclonal humain anti-her2,

- le trastuzumab dans les tumeurs porteuses d'une mutation de l'HER2.

-lapatinib ciblant l'activité tyrosine kinase de l'EGFR et de HER2 [102]

-trastuzumab en association avec le paclitaxel [102] concluant à une bonne efficacité [103].

**3. BRAF :**

Fait partie de la famille des Raf comportant 3 membres : ARAF, BRAF ET RAF1.

Il s'agit d'une sérine-thréonine kinase qui relie les kinases Ras aux protéines MAP kinases de la cascade sous-jacente, contrôlant la prolifération cellulaire [97].

Les mutations du gène BRAF interviennent dans environ 1 à 3 % des adénocarcinomes pulmonaires [38] et touchent essentiellement le résidu leucine en 596 dans le domaine kinase et le résidu glycine en 468 dans le domaine d'activation.

---

Les mutations de BRAF sont mutuellement exclusives de celles de l'EGFR et de KRAS.

Le type histologique de ces tumeurs est préférentiellement lépidique et papillaire [104].

Il a été démontré une efficacité du Dabrafénib+Tramétinib ou Vemurafénib et NTRK (Larotrectinib) en cas de mutation BRAF.

#### **4. PI3K:**

C'est un activateur d'Akt, qui régule la survie cellulaire tumorale.

La voie PI3K-Akt joue un rôle primordial dans les cancers du poumon.

Les mutations de ce gène ont été identifiées dans moins de 2% des cancers bronchiques non à petites cellules.

Elles touchent alors fréquemment le résidu glutamine en 542 ou 545 de l'exon 9 et l'exon 20 codant pour l'unité catalytique [106].

Elles sont aussi fréquentes dans les adénocarcinomes que les carcinomes épidermoïdes et peuvent survenir dans les tumeurs présentant une mutation pour l'EGFR [107].

Elles sont facteurs de résistance et de faible survie chez les patients traités par ITK [108].

#### **5. EML4-ALK :**

L'étude de Soda et coll a permis d'identifier en 2007 un gène résultant de la fusion du gène codant pour « échinoderme microtubule-associated protein like 4 » dans sa portion N-terminale (EML4) et la portion intracellulaire du récepteur tyrosine kinase codée par le gène « anaplastic lymphoma kinase » (ALK) [111].

Cette fusion résulte d'une petite inversion à l'intérieur du chromosome 2p qui relie l'intron 13 d'EML4 et l'intron 19 d'ALK inv(2) (p21 ; p23) et aboutissant à un gain de fonction d'une tyrosine kinase chimérique oncogénique [112].

Le transcrit de fusion serait détecté dans environ 5% à 7% des cancers non à petites cellules [38].

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 [113].

---

La détection du transcrit EML4-ALK se fait actuellement par immunohistochimie avec un contrôle positif par FISH (hybridation in situ par fluorescence) [114].

La RT-PCR ne fait pas partie des techniques de référence car le nombre de primers est trop important pour détecter tous les transcrits de fusion connus [71, 115-117].

L'étude de phase I de Kwak a montré un taux de réponse allant jusqu'à 64% et un taux de contrôle de la maladie de 90% [118].

Une étude de phase I/II montra un taux de contrôle de la maladie de 58% [119].

#### **6. L'amplification de MET :**

La protéine MET contribue à la résistance primaire et secondaire au traitement par ITK [120].

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'identification de cette amplification a conduit au développement d'ITK ciblant l'HGFR [121].

---

## **4/6 Diagnostic différentiel :**

\*Devant un tableau d'hémoptysie : (tuberculose pulmonaire, aspergillome, dilatations de bronches).

-causes plus rares : (bronchites aiguës infectieuses, pneumopathies infectieuses aiguës, OAP (crachats hémoptoïques, hémoptysie compliquant un traitement par anticoagulant).

\*Devant un diagnostic histologique : (primitif/secondaire)

### **L'obtention d'une histologie est un impératif absolu.**

Le diagnostic histologique établi, la question peut se poser du caractère primitif ou secondaire de la lésion pulmonaire surtout si elle est unique en l'absence de lésions endobronchiques.

L'aspect tomodensitométrique des métastases est typiquement nodulaire et multiple.

En cas d'histologie épidermoïde, le diagnostic différentiel pose en pratique peu de problèmes.

On élimine assez rapidement et facilement : (une tumeur de la sphère ORL, de l'œsophage, du col utérin ou, du canal anal) sur l'examen clinique et les symptômes.

En cas d'adénocarcinome, le marqueur histologique TTF1 positif est une forte présomption d'origine primitive pulmonaire même en l'absence de signe endobronchique.

En cas de négativité du TTF1, ou de carcinome indifférencié à grandes cellules, c'est l'absence de tumeur primitive ailleurs (seins, reins, rectum, pancréas, exceptionnellement colon, prostate, thyroïde, estomac) qui fait retenir le caractère primitif de la lésion.

Dans la majorité des cas un bilan exhaustif à la recherche d'une tumeur primitive n'est pas nécessaire.

L'examen clinique suffit (seins, rectum, prostate, thyroïde), les autres organes profonds (reins, pancréas) sont vus sur les coupes abdominales du bilan d'extension, les cancers du côlon donnent exceptionnellement des métastases pulmonaires sans atteinte concomitante du foie.

---

## **5/ BILAN D'EXTENSION :**

-Pour une tumeur accessible à un traitement locorégional :

\*Concernant l'évaluation du statut tumoral T et N, il est réalisé :

-Une TDM thoracique avec injection.

- une bronchoscopie souple avec biopsies des éperons adjacents

-Une Imagerie par Résonance Magnétique thoracique en cas d'une tumeur de l'apex ou en cas d'atteinte d'une structure vasculaire ou osseuse

- Une échographie cardiaque endo oesophagienne s'il existe un doute sur une atteinte atriale.

-Une médiastinoscopie en cas d'atteinte ganglionnaire.

\*Concernant l'évaluation du statut métastatique M il est réalisé :

-Une imagerie cérébrale (scanner ou IRM),

-Une TDM abdominale.

-Un TEP-TDM

-Pour une tumeur non accessible à un traitement locorégional :

Le TEP-TDM n'est pas indiqué, l'imagerie cérébrale est à discuter et devant des signes d'appel, les examens complémentaires sont réalisés en fonction des possibilités thérapeutiques.

---

## **6/ CLASSIFICATION TNM 8<sup>ème</sup> EDITION IASLC :(annexe11)**

### **Remarque :**

La classification TNM est une classification clinique.

-En post opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

-Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM.

### **CLASSIFICATION PAR STADE :(annexe12)**

---

## 7/ BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique doit être réalisé dans des délais les plus courts possibles et dépend évidemment des possibilités d'accès aux examens et de l'état physiologique du patient [124].

Il a pour but de définir le stade selon la classification TNM dont l'intérêt est double :

-valeur pronostic.

-aide à la décision thérapeutique.

Il est indispensable car il guide la conduite thérapeutique :

-le bilan est dit d'opérabilité et de résecabilité en vue d'une intervention à visée curative sur le plan carcinologique.

-il servira de référence en cas de traitement médical.

**1-le bilan d'extension locorégionale et à distance** (voir chapitre bilan d'extension).

La recherche complète de métastase(s) est impérative en cas de symptômes cliniques :

- d) altération sévère de l'état général avec un PS supérieur à 2 ;
- e) perte de poids supérieure à 10 % du poids habituel ;
- f) douleurs osseuses,
- g) adénomégalies,
- h) signes neurologiques...
- a) hyperleucocytose,
- b) hypo-albuminémie,
- c) vitesse de sédimentation très élevée,
- d) hypercalcémie,
- e) phosphatases alcalines et LDH fortement élevées.

---

**2-le bilan biologique :** Certains éléments du bilan biologique ont une valeur pronostique péjorative tel que le syndrome inflammatoire, anémie, hypercalcémie, hyponatrémie.

Les marqueurs tumoraux n'ont aucune utilité en dehors d'essais cliniques prospectifs [125].

**3-l'état général :** outre l'amaigrissement chiffré en % dans les 3 à 6 derniers mois, l'indice de Karnofsky (IK) ou le Performance Status (PS) décrit les capacités générales du patient feront partie du bilan pré thérapeutique. (annexe8)

Une altération de l'état général doit faire rechercher des lésions secondaires.

**4-bilan d'opérabilité et de résecabilité : (annexe3)**

**\*Le bilan d'opérabilité :** a pour but d'apprécier la faisabilité de l'exercice prévue en fonction du terrain.

Il est basé sur les explorations fonctionnelles respiratoires et éventuellement cardiovasculaires, l'âge du patient, l'état général, et les tares associées.

**\*Le bilan de résecabilité :** est lié à l'extension locorégionale et à la possibilité pour le chirurgien en fonction des rapports anatomiques de la tumeur de réaliser une résection complète, carcinologiquement satisfaisante.

**5-Evaluation gériatrique :**

L'utilisation de score gériatrique chez les patients de plus de 70 ans est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en oncologie thoracique.

Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge médicale.

---

## **Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique :**

Il existe deux types de recommandations :

-les européennes [126].

-les américaines [127].

Dans les nouvelles recommandations américaines, une évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire, se basant sur les critères biologiques et cliniques [128].

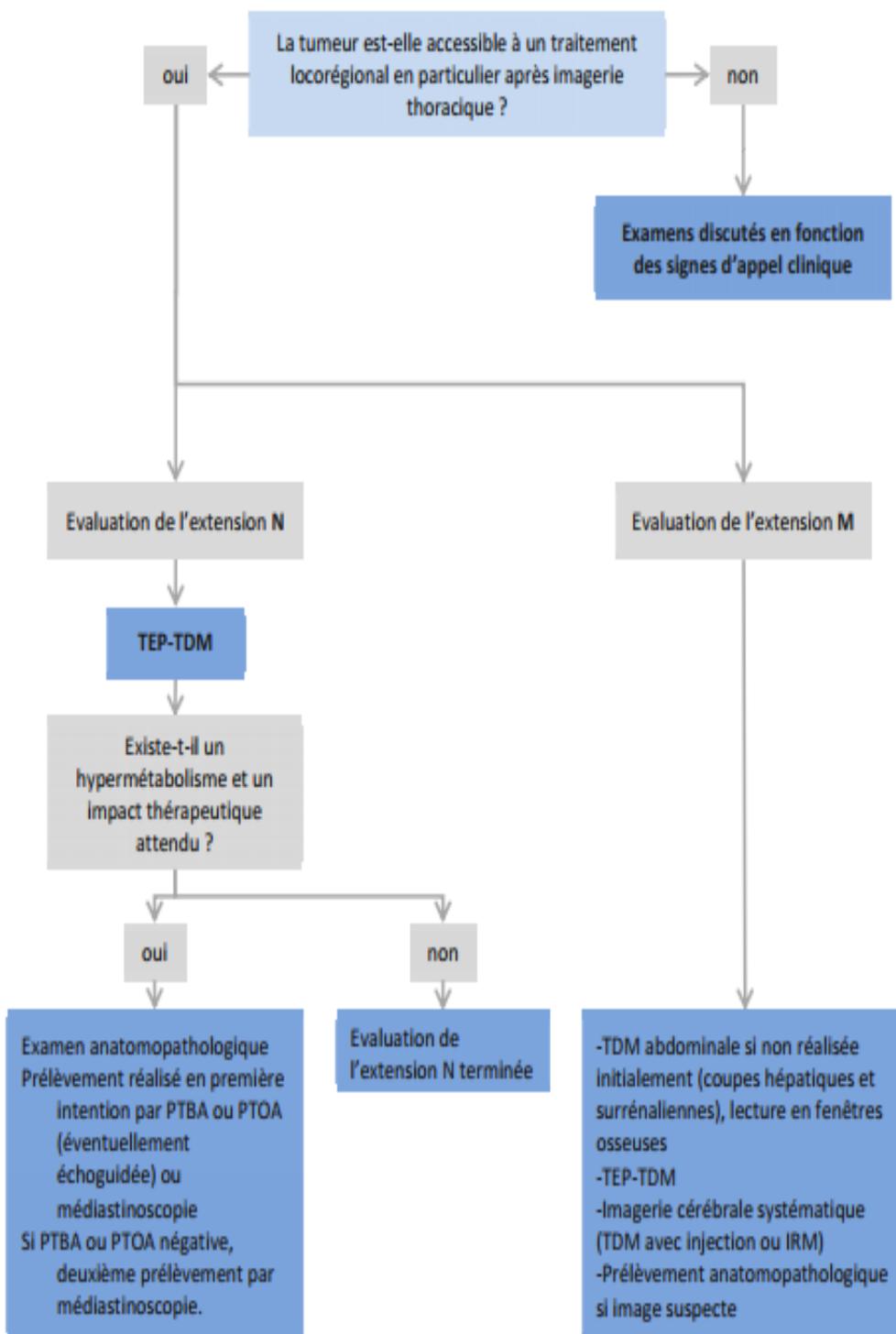
Si le score est supérieur à 1, des investigations cardiologiques et fonctionnelles respiratoires sont indispensables (annexe3).

Une scintigraphie de ventilation peut être utile en cas de réserve respiratoire limitée.

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Score</b>
<b>Créatinine &gt; 176 µMoles/l</b>	<b>1</b>
<b>Cardiopathie ischémique</b>	<b>1,5</b>
<b>Maladie cérébro-vasculaire</b>	<b>1,5</b>
<b>Pneumonectomie envisagée</b>	<b>1,5</b>
<b><i>Interprétation :</i></b>	<b><i>Mortalité</i></b>
<b><i>Valeur du score</i></b>	<b><i>post-opératoire</i></b>
<b><i>Score = 0 (A)</i></b>	<b><i>1.5%</i></b>
<b><i>Score 1 à 1,5 (B)</i></b>	<b><i>5.8%</i></b>
<b><i>Score &gt;1,5-2,5 (C)</i></b>	<b><i>9%</i></b>
<b><i>Score &gt;2,5 (D)</i></b>	<b><i>23%</i></b>

Tableau (6) facteurs de risque cardiovasculaire d'après [128].

**Arbre d'aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d'un cancer bronchique (INCa.)**



Figure(10) PTBA : ponction trans-bronchique à l'aiguille-PTOA : ponction trans-oesophagienne à l'aiguille.

---

## **8/Prise en charge thérapeutique :**

### **8/1 Soins de support :**

Compte tenu du fardeau physique et psychologique, les patients atteints d'un cancer du poumon présentent significativement plus de besoins en soins de support.

La Multinational Association of Supportive Care in Cancer définit les soins de support comme la prévention et la gestion des effets liés au cancer et à ses traitements. [129]

Ceci inclut la gestion des symptômes physiques, psychologiques et les effets secondaires pendant le parcours de la maladie du patient, depuis le diagnostic en passant par les traitements oncologiques jusqu'à la phase post-traitement.

Les soins de support intègrent aussi les phases de réhabilitation, de survie et de fin de vie, ainsi que la prévention secondaire du cancer [130].

Récemment, l'European Partnership for Action Against Cancer recommande l'introduction d'une infirmière experte au sein des équipes interdisciplinaires afin d'améliorer les soins de support tout au long de la trajectoire de la maladie des patients [131].

\*Nausées et vomissements : restent l'un des effets secondaires les plus redoutés par les patients malgré l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques d'anti-émétiques :

-les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type3 (anti-5-HT3) ou sétrons (ondansétron, granisetron, tropisétron, dolasetron, et palonosétron).

-les corticoïdes (hydrocortisone, perdenisone, prednisolone, méthylprednisolone, dexaméthasone et bétaméthasone).

-les antagonistes des récepteurs à la dopamine2 (Anti D2) :( métoclopramide, dompéridone).

**La meilleure prise en charge de cet effet indésirable reste sa prévention optimale :**

---

-Evaluation du risque émétique lié au patient en fonction de : âge, sexe, consommation éthylique, antécédents de vomissements pendant la grossesse, mal des transports, anxiété, antécédents de chimiothérapie avec nausées et vomissements.

-Evaluation du risque émétique lié à la chimiothérapie.

-Traitement anticipé adapté des nausées et des vomissements.

-Traitement adapté aux vomissements retardés.

-Réévaluation / adaptation régulière.

\*Neutropénie fébrile : la prophylaxie des neutropénies repose sur les facteurs de croissance hématopoïétiques.

-Evaluer le risque de neutropénie avant chimiothérapie en vue d'une éventuelle prescription prophylactique de facteurs de croissance hématopoïétiques :( lénograstim, filgrastim, pegfilgrastim, et lipegfilgrastim).

- En cas de neutropénie, prendre des mesures d'isolement.

-Antibiothérapie intraveineuse ou per os et/ou facteurs de croissance hématopoïétiques à débiter en fonction des facteurs de risque de complication présentés par le patient neutropénique.

\*Anémie : est un évènement fréquent au cours des chimiothérapies anti cancéreuses, les causes sont multiples :

-causes périphériques : hémorragie, hémolyse, carence nutritionnelle, insuffisance rénale.

-insuffisance médullaire.

-effets toxiques directs des traitements anti cancéreux (chimiothérapie et radiothérapie).

Le traitement des anémies chimio induites repose sur :

-La transfusion érythrocytaire en fonction du seuil transfusionnel (hémoglobine < 8g/dl) et de la tolérance de l'anémie.

-Le traitement de l'anémie chimio-induite par agents stimulants l'érythropoïèse dépend du taux d'hémoglobine (9-11), des symptômes, de la tolérance et du risque individuel lié au patient et au type de chimiothérapie.

---

\*Thrombopénie : peut-être induite par de nombreuses molécules de chimiothérapie (platines, taxanes, pemetrexed, topotecan, et etoposide).

Le traitement repose sur les transfusions plaquettaires qui sont indiquées en cas :

-thrombopénie < 100 000 /mm<sup>3</sup> si : saignement  $\geq$  grade de l'OMS (au minimum) ou épistaxis > 1h, hématurie macroscopique, hématémèse.

-thrombopénie < 50 000/mm<sup>3</sup> associé à une CIVD ou à un saignement important.

\*Alopécie : c'est un effet secondaire de la chimiothérapie, pouvant parfois justifier le refus de traitement.

Il n'existe pas de solution préventive efficace, mais la repousse survient à la fin de la chimiothérapie au rythme d'environ 1cm par mois.

Les patients doivent bénéficier d'une information complète avant l'instauration du traitement.

\*Mucites : sont définies par une inflammation de la muqueuse buccale et sont également appelées stomatites, ses principales conséquences cliniques sont : ( la douleur, la dénutrition, la déshydratation, surinfections bactériennes, fongiques ou virales, hospitalisations multiples, réduction de dose ou arrêt de traitement).

Le diagnostic de mucite et de sa gravité repose sur l'évaluation de l'état bucco-dentaire.

La prise en charge repose sur les règles hygiéno-diététiques :

- brossage des dents avec une brosse souple et un dentifrice sans menthol,

- l'utilisation de bains de bouche de façon préventive et curative, alcalinisant (bicarbonate).

- hydratation régulière, fruits frais, boissons fraîches pétillantes, glaçons, bâtonnets glycélinés neutres, Vaseline sur les lèvres, gelée beurre de cacao, humidificateurs, spray d'eau minérale,

- adaptation du régime et de la prise alimentaire (manger lentement, des repas légers et plutôt tièdes).

---

\*Lésions cutanées des traitements ciblant l'EGFR : essentiellement éruptions papulo-pustuleuses folliculaire et les syndromes mains-pied, sécheresse cutanée, paronychie, hypertrichose et dont la prise en charge repose sur :

-la prévention (toilette au savon sur-gras, la photo-protection, l'utilisation de crème émolliente, l'utilisation préventive de doxycycline par voie orale à 100mg/jour.

-le traitement (antiseptique, antibiotiques locaux tel l'érythromycine, et les crèmes à base de cuivre-zinc, diminution de la dose de l'anti EGFR ou arrêt transitoire puis réintroduction, nitrate d'argent, dermocorticoïdes).

\*Prise en charge nutritionnelle : repose sur

-L'évaluation régulière et suivi nutritionnel et diététique pendant la durée du traitement : physique/clinique (poids, indice de masse corporelle) ;

-Bilan biologique (PINI, albuminémie).

-Surveillance du poids.

-Utilisation de compléments nutritionnels oraux,

- recours à une nutrition entérale ou parentérale lorsque cela est nécessaire.

-Adaptation alimentaire en fonction des nausées et des vomissements, diarrhée, mucite, dysgeusie, déglutition douloureuse ou difficile.

\*prise en charge de la douleur : elle repose sur

-L'évaluation systématique de la douleur avec outils adaptés (l'échelle numérique, l'échelle visuelle analogique).

-L'antalgique utilisé doit être adapté à l'échelle numérique et respectant les paliers de l'OMS :

1 <sup>er</sup> palier=non opioïdes	Aspirine Paracétamol Ibuprofène
2 <sup>ème</sup> palier=opioïdes faibles	Codéine Tramadol
3 <sup>ème</sup> palier=opioïdes forts	Buprénorphine Fentanyl Morphine

Tableau (7) classification des antalgiques selon l’OMS

-Trace dans le dossier d’une prise en charge rapide de la douleur.

-Evaluation régulière de la douleur et adaptation antalgique.

-Les effets indésirables des antalgiques doivent être pris en charge.

-Des techniques complémentaires peuvent être utilisées pour un effet antalgique en cas d’échec des thérapeutiques courantes (rééducation fonctionnelle, approches psychologiques, radiothérapie, endoprothèse, dérivation digestive, acupuncture, réflexologie).

\*Prise en charge des métastases osseuses : est double

-le traitement de la douleur par les antalgiques en respectant les paliers de l’OMS.

-L’utilisation de la radiothérapie à but antalgique en cas de douleurs résistantes aux antalgiques.

-Le traitement spécifique par les biphosphonates (acide zoledronique) ou par un anti Rank ligand (denosumab).

---

## 8/2 La chirurgie :

Le cancer pulmonaire est une cause fréquente de décès dans les pays industrialisés.

Le pronostic des patients reste sombre puisque la grande majorité se présente à un stade inopérable.

L'exérèse chirurgicale, lorsqu'elle est possible, offre les meilleures chances de survie pour le carcinome pulmonaire non-à-petites cellules chez des malades soigneusement choisis.

Alors que les tumeurs pulmonaires ne représentent que 13% de tous les cancers, 28% des décès par cancer sont attribués aux néoplasies pulmonaires [132].

Malgré cela, le carcinome pulmonaire non-à-petites cellules reste potentiellement curable à des stades précoces grâce à l'exérèse chirurgicale.

Ceci implique que la tumeur primaire soit enlevée en totalité en incluant les voies de drainage lymphatique et que les marges de résection soient exemptes de tissu tumoral.

Une lobectomie est associée à un moindre risque de récurrence qu'une simple résection tumorale. L'indication à tout geste chirurgical devrait résulter d'une discussion multidisciplinaire entre le praticien, le pneumologue, l'oncologue et le chirurgien thoracique [133].

Le traitement chirurgical d'un carcinome pulmonaire non-à-petites cellules est généralement indiqué pour les stades I à IIIA basés sur la classification TNM de Mountain [134].

Une chimiothérapie néoadjuvante, c'est-à-dire avant la chirurgie, est à envisager dans les cas de stade IIIA.

Malheureusement, seuls 15% à 25% des patients peuvent bénéficier de cette option curative du fait de l'évolution silencieuse de la maladie et donc d'un diagnostic souvent tardif.

Les pathologies cardiovasculaires et pulmonaires majorent de façon significative les risques péri opératoires tout en hypothéquant la survie et la qualité de vie à distance de l'intervention chirurgicale.

Un bilan préopératoire fonctionnel nous aide à identifier les patients à haut risque opératoire.

## **Indications chirurgicales :**

Stade IA T1N0 IB T2N0 IIA T1N1 IIB T2N1 T3N0 IIIA T3N1 IIIA N2 Stade IIIB-T4 IIIB-N3  
IV- métastase unique (cerveau, surrén)

<b>Standard (ou anatomique)</b>	<b>Atypique</b>	<b>Extensive (poumon + structures adjacentes)</b>
Lobectomie Bilobectomie Pneumonectomie	Proximale • Bronchoplastie • Trachéoplastie Distale • Segmentectomie • Résection en coin	Péricarde Diaphragme Paroi thoracique (côtes, vertèbres)

**Tableau(8) types de résections chirurgicales**

## **MORTALITÉ ET MORBIDITÉ LIÉES À LA CHIRURGIE DE RÉSECTION PULMONAIRE :**

Bien que la résection pulmonaire offre les meilleures chances de guérison pour les patients atteints d'un carcinome pulmonaire non-à-petites cellules, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit d'une procédure non dénuée de risques avec une mortalité à 30 jours variant entre 2% et 12% [134].

En effet, 20% à 50% des patients présenteront des complications postopératoires non seulement de types respiratoires et cardiaques mais aussi rénaux et chirurgicaux.

Les plus fréquentes sont dominées par l'insuffisance respiratoire aiguë (3-17%) et les arythmies (10-28%) [134.135].

D'après des études récentes, la mortalité postopératoire à une année est affectée par l'étendue de la résection, le type histo-pathologique de la tumeur, la radiothérapie postopératoire et les complications chirurgicales tardives [136].

---

Dans l'étude rétrospective de Toker et coll., les causes principales de décès à une année se sont révélées être les complications chirurgicales postopératoires immédiates (26%) et tardives (7%), ainsi que la mortalité liée au carcinome lui-même qui comptait pour 17% des décès dans les six mois.

Ces données ont incité les différentes sociétés de pneumologie et de chirurgie thoracique à émettre des recommandations afin de mieux sélectionner les patients candidats à une résection pulmonaire à visée curative[134.136.137].

Ces recommandations se basent essentiellement sur l'identification, en préopératoire, de facteurs de risque indépendamment associés à une augmentation de la mortalité et de la morbidité péri- et postopératoires.

### **IDENTIFICATION DES PATIENTS À RISQUE :**

La majorité des patients (90%) présentant un carcinome pulmonaire sont des fumeurs actifs ou des ex-fumeurs, donc susceptibles d'être porteurs de comorbidités pulmonaires et cardiaques. La présence documentée d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive de degré moyen à sévère et/ou d'une maladie coronarienne sont des facteurs de risque qui augmentent la probabilité de survenue de complications postopératoires potentiellement mortelles.

Il a également été démontré qu'une hypoxémie préopératoire définie comme une saturation d'oxygène inférieure à 90% majore le risque de complications péri- et postopératoires [134].

Une perte pondérale de plus de 10% semble être un facteur de risque indépendant de mortalité et morbidité péri opératoires [138].

On cherchera également à évaluer la tolérance à l'effort (par exemple : la montée d'étages), l'état nutritionnel, le degré d'autonomie fonctionnelle et la qualité de vie du patient.

Le bilan doit inclure dans tous les cas un électrocardiogramme (ECG).

Si celui-ci est normal et que l'anamnèse cardiovasculaire est sans particularité, le bilan préopératoire cardiaque peut s'arrêter là.

Dans le cas contraire, une échocardiographie, un ECG d'effort, une scintigraphie au Thallium, voire une coronarographie, seront à considérer selon le cas [139].

---

La seconde étape comprend toujours une spirométrie (volume expiré maximal en une seconde ou VEMS) couplée à la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et, si nécessaire, une scintigraphie de perfusion pulmonaire, voire une ergospirométrie.

En général, un patient avec un VEMS préopératoire supérieur à deux litres (ou supérieur à 80% du prédit) peut subir n'importe quel type de résection thoracique sans avoir recours à d'autres investigations complémentaires.

L'algorithme proposé par l'American college of chest physicians (ACCP) est aujourd'hui le plus souvent appliqué [134]. (Voir annexes 3).

En appliquant cet algorithme, les auteurs avaient pu démontrer une réduction de moitié de la mortalité et morbidité postopératoires des patients inclus dans l'étude par rapport à leurs séries précédentes [138].

Bien qu'associée à un risque opératoire important, la résection pulmonaire chirurgicale offre les meilleures chances de guérison pour les patients atteints de carcinome pulmonaire non-à-petites cellules.

Il est important de juger de la résécabilité de la tumeur et de la capacité du patient à subir une intervention afin de réduire au maximum les complications postopératoires.

---

### 8/3 La radiothérapie :

Les cancers bronchiques localement avancés (stade IIIA) sont très hétérogènes et la chirurgie reste le traitement de choix.

Cependant, malgré une résection chirurgicale complète, les rechutes locales restent élevées, et dépendent du stade de la maladie.

Le rôle de la radiothérapie postopératoire (PORT) pour les stades IIIA (N2) reste très controversé, avec des études suggérant un bénéfice en termes de contrôle local et de survie sans progression, et d'autres ne démontrant aucun bénéfice.

Quelques études rétrospectives ont démontré un bénéfice en termes de survie globale pour le groupe des patients pN2 à haut risque : R1, et bulky ou multilevel N2.

La radiothérapie (conventionnelle ou stéréotaxique) est une alternative pour les patients médicalement inopérables.

Le cas particulier du standard du traitement des maladies localement avancées de stade III fait l'objet d'un débat d'experts depuis de nombreuses années, en particulier en regard du rôle de la chirurgie qui semble devoir être restreinte à des patients précautionneusement sélectionnés. Cependant, force est de constater que, dans cette situation, un traitement multimodal reste de rigueur, combinant au moins une modalité de traitement local et une chimiothérapie à base de platine [140].

Cependant, chez les patients souffrant de CBNPC de stades I-III et bénéficiant d'une chirurgie, malgré une résection chirurgicale complète, les rechutes à distance restent élevées, [141-142-143].

Le pronostic est décevant, justifiant la place de la chimiothérapie adjuvante [144].

En effet, pour les stades IIIA (N2), définis par la présence d'atteinte ganglionnaire, médiastinale, ipsi latérale, le taux de rechutes locorégionales peut s'élever jusqu'à 75%, avec une survie à cinq ans de 10-30% [141-145-146].

La chimiothérapie (néo-adjuvante) améliore significativement la survie globale, principalement par diminution de taux de rechutes à distance [148-149].

Toutefois, le taux de rechutes locorégionales reste élevé chez ce groupe de patients. [150-151].

---

Le rôle de la radiothérapie postopératoire pour les stades I à II s'est avéré délétère à la suite d'une résection microscopiquement complète.

Elle reste néanmoins controversée dans les stades IIIA (N2), avec des études positives suggérant un bénéfice en termes de contrôle local et de survie sans rechutes [152-153] et d'autres ne démontrant aucun bénéfice dans le contexte [154].

### QUELLES ÉVIDENCES ?

Les premières études randomisées, entre 1980-1990, ont démontré un meilleur contrôle local en faveur de la PORT.

L'essai randomisé du Lung Cancer Study Group a distribué les patients avec CBNPC de stades II-III en deux bras, PORT et observation, rapportant un taux de rechutes locales de 29% dans le bras PORT contre 56% dans le groupe observation.

Ce bénéfice en termes de contrôle local a été confirmé plus tard par les essais du Disease Medical Research Council Lung Cancer et Leukemia Group B [152-153].

Plus tard, la base de données SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) a publié l'analyse rétrospective de cohorte de 7465 patients, traités entre 1998 et 2002[155], confirmant cet effet négatif de la PORT sur la survie pour les stades pN0-1, avec toutefois un impact positif sur la survie pour les stades pN2.

Les données de ce registre sont encore appuyées par l'analyse rétrospective non planifiée du sous-groupe de l'étude d'ANITA, qui a évalué une chimiothérapie adjuvante (cisplatine/navelbine) pour les stades IB-IIIa [148].

Plus tard, le Cancer and Leukemia Group B (CALGB) a publié les résultats de l'étude de phase III, randomisant les patients de stade IIIA (N2), après quatre cycles de chimiothérapie adjuvante à base de carboplatine/paclitaxel, en deux bras avec ou sans PORT.

Cette étude, interrompue précocement en 2000 pour difficultés de recrutement, démontre une médiane de survie sans rechutes de 25,9% avec la PORT contre 15,6% dans le bras observation seule.

---

## **LA PORT POUR QUEL PATIENT ?**

Le groupe des patients de stade III N2 reste très hétérogène.

L'évaluation de la résection chirurgicale, importante pour le contrôle local, doit inclure en addition au *staging* TNM (*tumor-node-metastasis*), la classification de Robinson, adoptée par plusieurs centres.

IIIA1	Invasion ganglionnaire microscopique découverte en peropératoire
IIIA2	Invasion ganglionnaire macroscopique découverte en peropératoire
IIIA3	Atteinte d'un seul site ganglionnaire
IIIA4	Atteinte ganglionnaire volumineuse ou multisites

Tableau (9) classification de Robinson

Un dernier élément histo pathologique, indépendant du stade de la maladie, est l'étendue de la résection chirurgicale, avec un mauvais pronostic pour les patients avec résection R1, définie par l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), comme toute résection microscopiquement incomplète y compris les marges de résection incomplètes, l'atteinte ganglionnaire avec extension extra capsulaire et l'extension pleurale/péricardique [156]

Des études rétrospectives ont démontré un meilleur pronostic chez les patients pN2, avec marges de résection négatives [157-158] et faible nombre de ganglions médiastinaux atteints, sans effraction capsulaire [157-159-160-161].

La valeur de la PORT, pour ce groupe de patients, est définie par le statut R1, avec plusieurs études (rétrospectives) montrant un possible effet bénéfique de la PORT en termes de contrôle local pour les patients R1 [162.163.164.165].

Pour les patients à haut risque de récurrence locale, la PORT peut être une option acceptable, après la fin de la chimiothérapie.

Le traitement concomitant n'est pas recommandé [166.167].

---

Actuellement, une étude européenne (LungArt) est en cours, évaluant la valeur de la PORT pour les patients de stades N2, découverts fortuitement en peropératoire (Robinson IIIA1, IIIA2) [167].

Plus récemment, le groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK) a finalisé son rapport sur l'unique étude prospective de phase III terminée, comparant, chez les patients de stade IIIA N2, une radio chimiothérapie néo-adjuvante à une chimiothérapie néo-adjuvante seule, évaluant donc le rôle de la radiothérapie dans la situation néo-adjuvante.

Les résultats préliminaires sont plutôt décevants, ne montrant pas d'impact sur la survie sans progression et la survie globale avec la radiothérapie. Cette étude pourrait influencer, une fois publiée et analysée par sous-groupes, les indications standards et recommandées de la radiothérapie péri opératoire en général.

### ***Implications pratiques***

- > Pour les stades IIIA, la chirurgie reste le traitement de choix. Toutefois, les rechutes locales restent élevées (75%) avec une survie à cinq ans de 10 à 30%
- > La chimiothérapie adjuvante pour ces stades améliore significativement la survie globale, avec réduction du risque absolu à 17% (méta-analyse du LACE)
- > La radiothérapie postopératoire (PORT) est délétère pour les stades I-II. Son rôle pour les stades IIIA(N2) reste controversé
- > La méta-analyse PORT (incluant neuf essais prospectifs randomisés) a démontré un impact fortement négatif pour la PORT avec augmentation de 21% du risque du décès, avec cependant une réduction des rechutes locales. Toutefois, les techniques de radiothérapie utilisées (Cobalt) restent très critiquées
- > L'analyse de la base de données SEER confirme l'effet négatif sur la survie pour les pN0-1, et l'impact positif sur la survie pour les stades pN2
- > Le groupe des patients pN2 à haut risque de récurrence : R1, *bulky*, et *multilevel* N2, semble bénéficier de la PORT, en termes de survie globale
- > Nécessité d'études prospectives avec nouvelles techniques de radiothérapie conformationnelle pour évaluer le rôle de la PORT pour les patients N2

---

**8/4 Les traitements systémiques** : Pour les cancers bronchiques à petites cellules, la chimiothérapie associée ou non, selon le stade, à une radiothérapie constitue le traitement de référence.

Pour les cancers bronchiques non à petites cellules, Trois types de traitements sont utilisés dans la prise en charge des cancers bronchiques : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Outre ces thérapeutiques conventionnelles, des molécules appelées **thérapies ciblées** et **immunothérapie** ont vu le jour ces dernières années.

Le traitement médical dépend tout d'abord du type histologique.

La nouvelle classification OMS de 2015 est une **classification histo moléculaire** intégrant la classification des adénocarcinomes déjà publiée en 2011 sous l'égide de l'IASLC/ATS/ERS et apportant de nouvelles recommandations pour le diagnostic moléculaire des autres types de cancers pulmonaires.

Mais aussi de la classification TNM d'extension de la maladie ; cependant d'autres critères tels que l'âge du patient, l'état général évalué par le score de performance, la fonction cardiaque et respiratoire doivent être pris en compte dans la stratégie thérapeutique.

L'utilisation de ces molécules **onéreuses et budgétivores** permet d'améliorer le taux de réponse et d'augmenter la survie [168.169].

Les traitements peuvent engendrer des effets secondaires qui font également l'objet d'une prise en charge médicale.

---

**8/4/1 La chimiothérapie** : peut être présente à tous les stades de la prise en charge des CBNPC.

- En préopératoire, on parle de chimiothérapie néo-adjuvante ;
- en post opératoire, on parle de chimiothérapie adjuvante ;
- en induction, de façon concomitante ou en consolidation, associée à une radiothérapie dans les stades III,
- dans les stades IV.
- Actuellement, nouveau concept la chimiothérapie de maintenance.

Mécanisme d'action des anticancéreux au niveau cellulaire :

La cible principale des médicaments cytotoxiques est la molécule d'ADN.

L'action cytotoxique d'un médicament anticancéreux peut être la conséquence d'une :

- interaction directe de celui-ci avec l'ADN cellulaire de la cellule tumorale : les alkylants forment des adduits qui modifient la structure de l'ADN.
- interaction indirecte : le médicament perturbe les fonctions d'un système enzymatique impliqué dans les phénomènes de transcription et ou de réplication de l'ADN tel que les topo-isomérases, les tubulines ou encore les enzymes impliqués dans la synthèse des nucléotides.

**Classification des anticancéreux :**

Les anticancéreux peuvent être classés en fonction de leurs sites d'action. **(annexe4)**

Pour certains cytotoxiques, plusieurs mécanismes d'action sont associés, certains correspondant à une interaction directe et d'autres à une interaction indirecte avec l'ADN (ex : les anthracyclines)

Les différentes drogues utilisées : **(annexe5)**

---

## **8/4/2 Thérapies ciblées :**

Malgré les progrès observés au cours de ces vingt dernières années dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, en particulier avec la chimiothérapie à base de sels de platine, les bénéfices en termes de survie dans les formes avancées restent modestes et semblent avoir atteint un plateau.

Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus de transformation néoplasique a permis l'avènement de nouvelles molécules ciblant spécifiquement une étape de l'oncogenèse.

Le but de ces traitements est d'assurer une meilleure sélectivité thérapeutique et d'atténuer les effets toxiques des thérapeutiques moins sélectives comme la chimiothérapie.

La cellule tumorale est une cellule qui a acquis six propriétés élémentaires :

L'autosuffisance vis-à-vis des signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux antiprolifératifs, la résistance à l'apoptose, le potentiel répliatif illimité, la capacité d'angiogenèse et le phénotype invasif et métastasant.

Les thérapeutiques moléculaires ciblées peuvent agir sur différents médiateurs moléculaires impliqués dans l'acquisition de ces propriétés.

Une approche donc plus rationnelle, plus spécifique dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients, de diminuer le nombre et la durée des hospitalisations et surtout d'augmenter la survie reliée au cancer.

Ce domaine en pleine évolution permet d'agir sur trois étapes différentes de la division cellulaire :(l'inhibition du signal de transduction cellulaire, l'inhibition de l'angiogenèse, la modulation de l'apoptose).

---

Les inhibiteurs de tyrosine kinases tels l'erlotinib, l'afatinib, l'osimertinib et le gefitinib sont des thérapies ciblées couramment utilisées dans le traitement des cancers du poumon. Elles empêchent la croissance tumorale en inhibant l'action de l'EGFR.

Ces médicaments sont prescrits notamment quand une mutation du gène EGFR (en charge de fabriquer cette protéine) a été mise en évidence lors d'une analyse moléculaire de la tumeur.

Le crizotinib, le ceritinib ou l'alectinib, d'autres thérapies ciblées, sont prescrits lorsque c'est une anomalie du gène ALK, (et pour le crizotinib également du gène ROS1 et MET) qui a été retrouvée.

Aujourd'hui, plusieurs molécules de thérapie ciblée peuvent être prescrites successivement.

En cas de récurrence ou si la thérapie ciblée proposée reste sans effet, on réalise parfois une nouvelle biopsie (biopsie de la tumeur ou biopsie liquide).

L'objectif est alors de dresser à nouveau un profil moléculaire de la tumeur afin d'identifier d'autres anomalies qui pourraient être ciblées par d'autres thérapies, disponibles ou en cours de développement.

---

**Les inhibiteurs de tyrosine kinase :** dans ce texte j'ai abordé uniquement les molécules disponibles en Algérie au moment de la réalisation de mon étude.

Il s'agit de deux petites molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR : gefitinib (Iressa®, AstraZeneca International) et erlotinib (Tarceva®, OSI Pharmaceuticals).

\*En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement :

Ils ont prouvé leur efficacité en 1<sup>ère</sup> ligne en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle à base de sels de platine chez les patients présentant une mutation du gène de l'EGFR.

\*En 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne ou en traitement de maintenance :

Des résultats similaires ont été observés en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne de traitement et même en traitement de maintenance dans l'étude BR.21 et l'étude SATURN [52,122].

**Indications :** (voir annexe 6)

**Effets secondaires :**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez plus de 20 % des patients, sont une diarrhée et des réactions cutanées (incluant éruption cutanée, acné, sécheresse cutanée et prurit).

---

## **\*la néo angiogenèse et les antiangiogéniques :**

A partir de 2-3 mm de diamètre (distance de diffusion passive), le développement d'une tumeur nécessite la formation de néo-vaisseaux.

La néo-angiogenèse est donc une étape clé pour le développement de toute tumeur, y compris dans ses stades les plus précoces, ce qui en fait une cible de choix dans la recherche actuelle [170].

Les agents angiogéniques n'agissent pas directement sur les cellules tumorales mais sur une population cellulaire normale : les cellules endothéliales, cellules constitutives des vaisseaux sanguins. Ils n'éradiquent pas la tumeur mais contrôlent sa croissance.

Choisir l'angiogenèse comme cible thérapeutique présente de nombreux avantages :

-l'angiogenèse est un phénomène caractéristique de toutes les tumeurs solides.

De ce fait, la mise au point de molécules efficaces peut théoriquement permettre une efficacité dans tous les types tumoraux.

-les cellules de l'endothélium vasculaire ne présentent pas de résistances naturelles ou acquises aux agents pharmacologiques, contrairement aux cellules cancéreuses.

-un effet thérapeutiques basé sur la pharmacologie et non sur une toxicité permet d'envisager une meilleure tolérance

-la possibilité de combiner les médicaments de chimiothérapie conventionnelle avec les agents anti-angiogenèse.

Il existe un équilibre fragile entre facteur pro-angiogénique (VEGF et FGF, TGF $\alpha$  et  $\beta$ ) et facteur anti-angiogénique (angiostatine, endostatine, thrombospondine et interféron  $\alpha$ ).

La surexpression des facteurs pro-angiogéniques va entraîner un switch angiogénique permettant de passer de la phase dormante avasculaire à la phase vasculaire avec un potentiel métastatique grandissant.

Les VEGF sont produits par les cellules tumorales, sont libérés dans l'espace extracellulaire et se fixent sur l'endothélium péri tumoral.

Deux approches thérapeutiques sont particulièrement développées :

- l'inhibition par anticorps monoclonal du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et par les inhibiteurs des tyrosines kinases des récepteurs au VEGF (VEGFR).

-La fixation du VEGF sur son récepteur (VEGFR) à la surface des cellules endothéliales entraîne une phosphorylation du site TK du récepteur et déclenche le processus angiogénique [171].

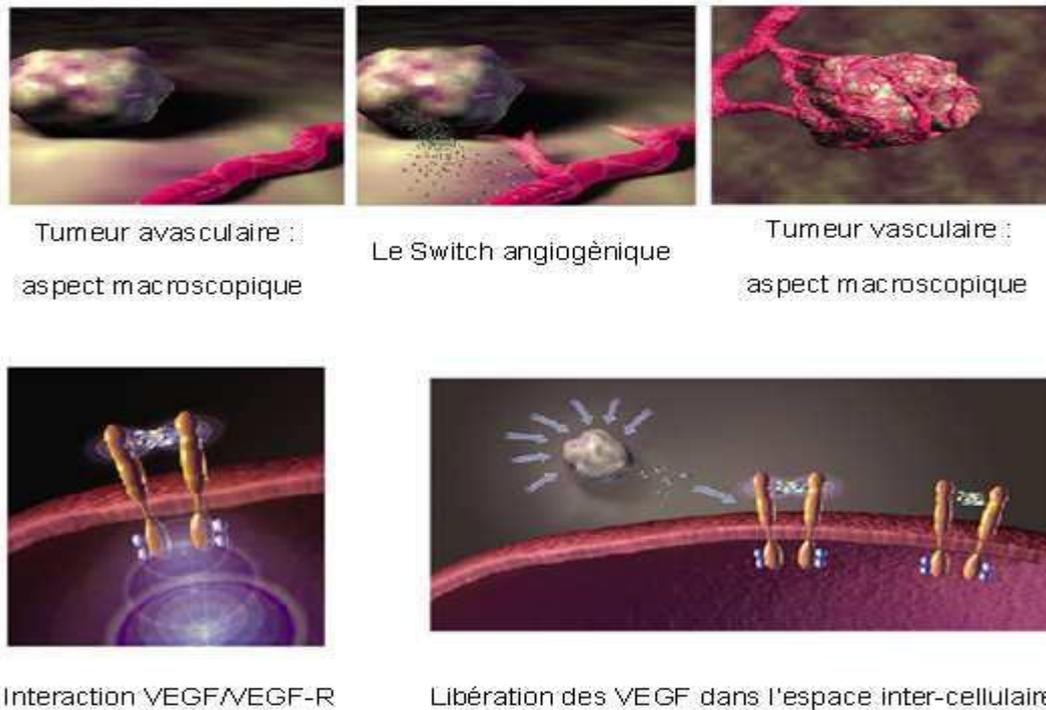
La surexpression de VEGF est corrélée à différents facteurs de pronostic négatif :

Augmentation de la taille de la tumeur primitive.

Métastase à distance.

Faible réponse à la chimiothérapie.

Baisse de la survie globale.



Figure(11) angiogenèse

---

## **Les anticorps monoclonaux anti-VEGF**

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le VEGF, qui empêche la liaison du VEGF à ses récepteurs.

Une étude de phase II randomisée a été menée chez 99 patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique, non traités ou en rechute.

Les patients recevaient du carboplatine et du paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>) toutes les trois semaines, avec ou sans bevacizumab (7,5mg/kg ou 15mg/kg) toutes les trois semaines.

L'association bevacizumab-carboplatine-paclitaxel a permis l'obtention d'un taux de réponse de 31,4% vs 18,8% pour le bras chimiothérapie seule.

La médiane de survie était plus élevée dans le bras 15mg/kg par rapport au bras 7,5mg/kg (17,7 vs 14,9 mois) cependant, six patients traités par bevacizumab ont présenté un syndrome hémorragique grave (hématémèse ou hémoptysie) lié à la tumeur.

La plupart de ces patients étaient porteurs de carcinomes épidermoïdes.

Suite à ces résultats, une étude randomisée de phase III a été menée chez 878 patients présentant un CBNPC, à l'exclusion des carcinomes épidermoïdes et des patients présentant un antécédent thrombotique ou hémorragique, ou des métastases cérébrales, les patients étaient randomisés pour recevoir carboplatine-paclitaxel (même schéma que dans l'étude de phase II), avec ou sans bevacizumab 15 mg/kg.

Les résultats sont en faveur du bras bevacizumab, avec une médiane de survie de 12,5 vs 10,2 mois (p=0,007) dans le bras chimiothérapie seule.

Le taux de réponse (27,2% vs 10%) et la survie sans progression (6,4 vs 4,5 mois) étaient également significativement améliorés dans le bras bevacizumab[172].

Les effets secondaires relevés sont des hypertensions, des protéinuries, des hémorragies, des neutropénies, des thrombocytopénies, Avec le bevacizumab.

Le risque de progression de la maladie est réduit de 25% avec bevacizumab 7,5 mg/kg et bevacizumab 15 mg/kg versus placebo.

---

### **8/4/3 L'immunothérapie :**

Ce chapitre ne sera détaillé dans ce travail car non encore disponible en Algérie au moment de l'étude.

Une stratégie thérapeutique en plein essor qui consiste à utiliser les défenses naturelles du patient pour lutter contre la tumeur. .

Le système immunitaire se préserve en organisant des «points de contrôle de l'immunité», où certaines cellules vont exprimer des sortes de «panneaux stop ou drapeaux blancs».

Pour passer inaperçues du système immunitaire et lui échapper, les cellules cancéreuses se couvrent d'une cape d'invisibilité.

L'un des moyens d'acquérir ce pouvoir d'invisibilité consiste à se recouvrir de protéines PD-L1, ces fameux panneaux stop.

Les cellules cancéreuses ainsi recouvertes sont identifiées comme pacifiques par les cellules immunitaires, qui possèdent en surface un récepteur dédié à cette reconnaissance (PD-1).

Une voie d'immunothérapie consiste à reprogrammer le système de reconnaissance PD-L1 - PD-1.

C'est ainsi qu'ont été développés les Anti PD-1 dans le cancer du poumon métastatique étendu.

Effets secondaires : fatigue, prurit, rash, diarrhée, arthralgies, nausées, pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite, endocrinopathies tel (hypophysite, diabète type1, hypo et hyperthyroïdie).

#### **Le pembrolizumab (anti PD-1): très prochainement disponible en Algérie**

Associé à la chimiothérapie standard, améliore la survie globale et la survie sans progression, selon les données de l'essai KEYNOTE-189.

Cet essai de phase III en double aveugle a été mené auprès de 616 patients ayant un CBNPC non squameux métastatique non traité sans mutation EGFR ou ALK.

Le pembrolizumab a été comparé au placebo chez ces patients recevant une chimiothérapie standard (pemetrexed et cisplatine ou carboplatine) selon un ratio 2:1.

Après un suivi médian de 10,5 mois, les deux critères principaux, la survie globale et la survie sans progression, ont été améliorés chez les patients ayant reçu du pembrolizumab.

---

En effet, la survie globale à 12 mois était de 69,2 % chez ces patients contre 49,4 % dans le groupe placebo.

Un bénéfice est observé quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 de la tumeur, même si le meilleur résultat est obtenu lorsque l'expression est  $\geq 50$  %.

La médiane de survie sans progression était respectivement de 8,8 et de 4,9 mois.

Le taux de réponse observé était également en faveur du pembrolizumab.

L'ajout de pembrolizumab à la chimiothérapie standard a entraîné une diminution du risque de décès et de progression de la maladie de 50 % comparé à la chimiothérapie seule.

Atezolizumab : anti PDL1 a obtenu l'AMM le 18 octobre 2016 en deuxième ligne de traitement des CBNPC suite à deux essais POPLAR et OAK.

Nivolumab : un anti PDL1 qui est devenu le standard des CBNPC épidermoïdes et non épidermoïdes suite aux résultats de l'essai Check Mate 057

---

## **9/ INDICATIONS :**

### **9.1 CBNPC :**

#### **9.1.1 Cancer opérable=stade I-II-III A :**

La chirurgie thoracique carcinologique est le traitement de choix du CBNPC stade I-II et IIIA.

Selon l'extension locorégionale on proposera : une pneumonectomie avec curage gg médiastino-hilaire complet, une lobectomie.

Le taux de décès per ou post opératoire=1 à 3%.

La morbidité est importante.

→en cas d'exérèse incomplète :

-si résidu macroscopique, il y a indication d'une association chimio radiothérapie.

- si résidu microscopique, une radiothérapie est recommandée.

→en cas de tranche de section envahie, reprendre la chirurgie si l'état du patient le permet ou radiothérapie.

La chimiothérapie est systématique chez les patients en bon état de stade Ib ( si facteurs de mauvais pronostic), II et III.

La radiothérapie postopératoire n'est actuellement pas recommandée après résection complète du CBNPC.

Elle peut diminuer le risque de rechute locale pour les stades IIIA N2 sans démonstration actuelle d'une amélioration de la survie.

Stade IA	Chirurgie
Stade IB	Chirurgie +chimiothérapie si facteurs de mauvais pronostic : -T peu différencié, T >4cm, -Envahissement de la plèvre viscérale, vasculaire ou lymphatique, -Résection cunéiforme (wedge résection), -Curage gg insuffisant
Stade II et IIIA	Chirurgie+ chimiothérapie adjuvante+ radiothérapie pour les IIIA N2

Tableau (10)

---

### **9.1.2 Cancers inopérables non métastatiques :**

L'association chimio-radiothérapie concomitante est le traitement standard des stades III inopérables chez les patients PS 0 ou 1, sans comorbidités, de moins de 70 ans.

-Sujet jeune PS 0,1= radio-chimiothérapie concomittante.

-Sujet âgé PS 2= radio-chimiothérapie concomittante.

### **9.1.3 Les cancers métastatiques :**

Les indications doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire et les médicaments seront choisis en fonction des caractéristiques de chaque patient.

Les facteurs intervenant dans la réflexion sont principalement :

(L'état général, l'âge, les comorbidités, le type histologique et les marqueurs moléculaires.

#### **\*en première ligne :**

-patients PS 0 ou 1, le traitement standard consiste en une bithérapie associant un sel de platine et une drogue de troisième génération.

-patients avec état général altéré PS=2→bithérapie avec carboplatine ou monothérapie.

-en cas de comorbidités : insuffisance rénale et cardiaque ou neuropathie péréphérique significative → carboplatine à la place du cisplatine.

-pour les carcinomes épidermoïdes →platines avec gemcitabine ou paclitaxel.

-pour les carcinomes non épidermoïdes (adénocarcinome, carcinome à grande cellule, CBNPC SAI) sans antécédents d'hémoptysie >2,5 ml, en l'absence d'HTA non contrôlée et de chirurgie lourde le mois précédant →adjonction bevacizumab à la bithérapie :

CDDP+ pemetrexed+ bevacizumab 7,5 mg/kg tous les 21 jours.

CDDP+ gemcitabine+ bevacizumab 7,5 mg/kg tous les 21 jours.

Carboplatine+ paclitaxel+ bevacizumab 15 mg/kg tous les 28 jours.

-pour les carcinomes non épidermoïdes avec mutation EGFR : prescription de gefitinib, erlotinib, ou afatinib jusqu'à progression viscérale et symptomatique de la maladie ou toxicité majeure.

---

- pour les carcinomes non épidermoïdes avec ALK ou ROS+ : prescription du crizotinib jusqu'à progression viscérale et symptomatique de la maladie ou toxicité majeure.

**\*en deuxième ligne :**

Pour les patients en bon état général ayant progressés après une première ligne on propose un traitement par : docetaxel, pemetrexed, gemcitabine, ramucirumab+docetaxel, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab.

**\*traitement de maintenance :**

L'intérêt de l'utilisation d'une drogue en maintenance réside dans le bénéfice apporté en termes de survie sans progression.

Ce traitement est maintenu tant qu'il y a stabilisation et pas de toxicité majeure.

Plusieurs drogues ont l'AMM pour leur utilisation en traitement de maintenance, en switch maintenance ou en continuation maintenance : pemetrexed, docetaxel, gemcitabine, bevacizumab, les ITK, anti EGFR ou anti ALK.

**9.2 CPC :**

**\*formes localisées :**

La chirurgie est le traitement standard à type de lobectomie+ curage gg suivi de 4 cycles de chimiothérapie adjuvante.

Une radio chimiothérapie concomitante sera indiquée si N1.

**\*formes disséminées :**

Le traitement standard repose sur la chimiothérapie qui permet de traiter la maladie métastatique et la radiothérapie thoracique permettant d'améliorer le contrôle local.

En général on associe chimiothérapie et radiothérapie selon un schéma concomitant - séquentiel ou alterné.

## **2eme partie**

### **ECONOMIE DE LA SANTE**

---

## **1/ introduction:** L'évaluation des coûts de la maladie vise :

- A estimer la « charge » sociale de la maladie (*Cost-of-Illness studies*), évaluant sous forme monétaire le plus souvent une partie des coûts économiques de la maladie (effets tangibles), mais peut inclure à la fois des aspects liés aux actions de santé et des aspects liés aux pertes (ex : années de vie perdues prématurément)
- Aider la prise de décision en matière d'utilisation des ressources face aux

**La pertinence :** La pertinence d'un projet repose principalement sur sa conception.

Elle concerne la mesure dans laquelle les objectifs envisagés par le projet répondent correctement aux problèmes identifiés ou aux besoins réels.

La pertinence concerne l'adéquation du projet avec les problèmes à résoudre à deux moments donnés : lors de sa conception et lors de son évaluation.

**L'efficacité :** décrit la réalisation des objectifs.

C'est la comparaison entre les objectifs fixés au départ et les résultats atteints : d'où l'importance d'avoir des objectifs clairs au départ.

L'intérêt est de mesurer des écarts et de pouvoir les analyser.

**L'efficience :** concerne l'utilisation rationnelle des moyens à disposition et vise à analyser si les objectifs ont été atteints à moindre coût (financier, humain et organisationnel).

Le critère d'efficience mesure la relation entre les différentes activités, les ressources disponibles, et les résultats prévus.

Cette mesure doit être quantitative, qualitative et doit également porter sur la gestion du temps et du budget.

Il s'agit donc de voir si des résultats similaires auraient pu être obtenus par d'autres moyens, à un coût moins élevé et dans les mêmes délais.

---

## L'économie :

Telle que définie par Samuelson (1998) [173] étudie comment les Hommes et la Société choisissent, avec ou sans recours à l'argent, d'employer des ressources en quantité limitée pour de multiples utilisations, en vue de produire différents biens et services et de les distribuer à des fins de consommation, maintenant ou dans le futur, à divers populations et groupes dans la société.

L'économie analyse les coûts et les bénéfices associés à l'optimisation de l'allocation de ces ressources.

-En économie de la santé, la problématique est identique mais son champ d'application est limité aux services de santé.

La santé n'est pas en elle-même quelque chose qui peut être acheté ou vendu, dans certaines situations, aucune somme d'argent dépensée en traitements ne peut ramener la vie ou la santé.

Ce sont les soins de santé qui sont des biens marchandables (services thérapeutiques ou préventifs, soins médicaux ou chirurgicaux, soins pharmacologiques ou non).

**-La pharmaco économie** évalue l'ensemble des conséquences médico économiques imputables à l'usage d'un médicament.

L'évaluation économique d'un choix thérapeutique est loin d'être immédiate et ne saurait se limiter au coût d'acquisition des traitements.

**-La médico économie** est un terme plus générique que la pharmaco économie.

Quand cette dernière est vouée à l'étude du médicament, la médico économie englobe tout ce qui est lié à la santé et peut comprendre non seulement l'évaluation économique des médicaments mais aussi des dispositifs médicaux, de l'organisation hospitalière, de divers programmes de santé, etc.

---

## **2/Méthodes et outils de l'évaluation médico économique :**

Mener une évaluation économique dans la santé revient à établir la valeur qu'on obtient en échange de l'argent investi dans différentes technologies de soins.

Quelle que soit l'alternative retenue, tous les coûts liés aux soins doivent être considérés, pris en compte et reliés aux bénéfices pour les patients en terme d'amélioration de la durée ou de la qualité de vie ou encore en terme d'économies réalisées sur d'autres ressources de la chaîne de soins. Toutes les évaluations doivent comparer à la fois les ressources consommées et leur résultat [174,175] et faciliter ainsi le choix de l'utilisation la plus appropriée.

Il s'agit donc d'une analyse comparée de différentes voies d'action possibles, en termes de coûts et de conséquences [176].

### **2/A Ressources consommées**

Les ressources consommées induisent des coûts qui doivent être estimés.

Il est donc nécessaire d'identifier les ressources pertinentes utilisées qu'elles soient mesurables ou non, de les quantifier en unités physiques (journées d'hospitalisation, visites chez le médecin, examens etc.) et de les valoriser en tenant compte de l'incertitude et du temps (actualisation).

Les coûts issus des ressources consommées se distinguent en 3 catégories : coûts directs, coûts indirects et coûts intangibles.

**2/A/1 Coûts directs :** correspondent à l'ensemble des ressources consommées et des dépenses directement attribuables à un programme ou à une intervention de santé [177].

On peut distinguer d'une part des coûts variables, qui sont fonction du volume des services médicaux rendus (par exemple : matériel à usage unique et médicaments) et d'autre part des coûts fixes qui ne varient pas en fonction de ce volume, du moins à court terme (par exemple : cuisine, blanchisserie).

Par ailleurs, sont inclus dans les coûts directs, les dépenses médicales et non médicales couvertes par le patient lui-même ou par les membres de sa famille qui l'accompagnent à l'hôpital ou qui, le cas échéant, le prennent en charge à domicile.

Les coûts directs médicaux sont ceux liés à l'utilisation de ressources du système de soins.

Il s'agit des ressources du secteur de santé.

---

Ils comprennent de manière non exhaustive le coût des médicaments, des examens complémentaires, d'hospitalisation, de personnel et incluent également l'amortissement des bâtiments et les frais généraux (administration, archives).

Les coûts directs non médicaux correspondent aux dépenses à la charge des patients (coûts de transport, aide non médicale rémunérée), aux ressources des administrations non sanitaires ou du bénévole.

Dans le calcul des coûts directs, il est nécessaire de ne pas confondre les deux notions interdépendantes mais distinctes de « coût » et de « prix » d'un service.

Le prix d'un service ne reflète son coût que dans les conditions très théoriques d'une régulation par le marché, à l'équilibre entre l'offre et la demande.

### **2/A/2 Coûts indirects** : la productivité perdue

Les coûts indirects décrivent la perte de productivité subie par l'économie nationale du fait de la maladie [178,179].

Cette perte de productivité peut être causée par l'absence d'un employé de son lieu de travail, par une efficacité au travail diminuée ou par la mort prématurée.

La productivité perdue correspond aux arrêts de travail, à l'invalidité, aux pertes de salaire et de revenus.

### **2/A/3 Coûts intangibles** :

Les coûts intangibles jouent un rôle dans l'évaluation plus détaillée d'un état de santé [180]. Ils décrivent les inconvénients de la maladie comme le stress, l'anxiété, la douleur, la dépression et de manière plus générale à toutes les pertes de bien-être et de qualité de vie vécues par le patient.

Ils ne peuvent être directement quantifiés en termes monétaires et sont difficiles et coûteux à mesurer ou évaluer.

C'est pourquoi, dans les études économiques, ils sont souvent seulement listés sans être évalués.

---

**2/B Résultats (outcomes) :** mesurent l'amélioration de la santé.

Ils peuvent être exprimés en unités physiques (effets sur la santé : nombre de guérison, nombre d'années de vie gagnées, constantes biologiques en unités internationales...), en bénéfices économiques associés (économies ou coûts évités : diminution des coûts, gain de productivité...) ou en utilités (préférences).

La théorie des utilités a été développée en 1944 par von Neumann et Morgenstern [181] au cours de laquelle ils énoncent comment un individu rationnel doit prendre une décision lorsqu'il fait face à un résultat incertain (théorie développée dans le cadre du jeu).

Les échelles de mesure utilisées en santé évaluent la préférence relative du patient pour un état de santé comparativement à la parfaite santé.

L'échelle de qualité de vie permettant de dériver des utilités la plus connue est l'EuroQoL-5D (EQ-5D) [182].

Ces utilités peuvent être exprimées différemment, ainsi différentes terminologies peuvent être rencontrées :

- QALYs (Quality Adjusted Life-Years) [183,184], expression la plus commune,
- HYE (Healthy Years Equivalent) [185],
- DALY (Disability-Adjusted Life-Year) [186],
- Saved-Young-Life Equivalent [187].

Le concept de QALY est apparu pour la première fois en 1968 dans le cadre d'une étude dans l'insuffisance rénale chronique par Klarman et al. [188].

Ils ont découvert que la qualité de vie des patients était meilleure après greffe rénale qu'après dialyse.

Les années de vie gagnée par les 2 techniques ont également été calculées et ajustées par la valeur de la qualité de vie.

Les QALYs sont une mesure générique qui permet de comparer deux traitements pour des pathologies différentes.

Cela comporte un réel intérêt pour les autorités de remboursement du médicament qui doivent faire des choix en cas de budget restreint.

La mesure de coût par QALY est plus que « populaire » au Royaume-Uni où le NICE (National Institute for health and Clinical Excellence) utilise un fameux seuil de 50000£/QALY afin de recommander ou non un traitement.

Ce seuil étant à l'origine de la controverse quant à l'utilisation des QALYs.

Prenons le cas d'un traitement anti-cancéreux onéreux de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne qui permet d'améliorer la qualité de vie du patient sur une courte période, pour des patients en fin de vie.

Au final, le ratio coût/QALY est très au-dessus des 50000.

Ce médicament ne sera jamais recommandé par le NICE car jugé trop cher par rapport au service qu'il rend.

Le patient ne pourra en bénéficier s'il ne peut se l'offrir sur ses propres deniers.

Pourtant au niveau individuel un tel médicament n'a pas de prix quand il peut permettre une fin de vie digne.

Le schéma ci-dessous synthétise les différents éléments possibles pouvant être étudiés dans le cas de l'évaluation médico économique du médicament.

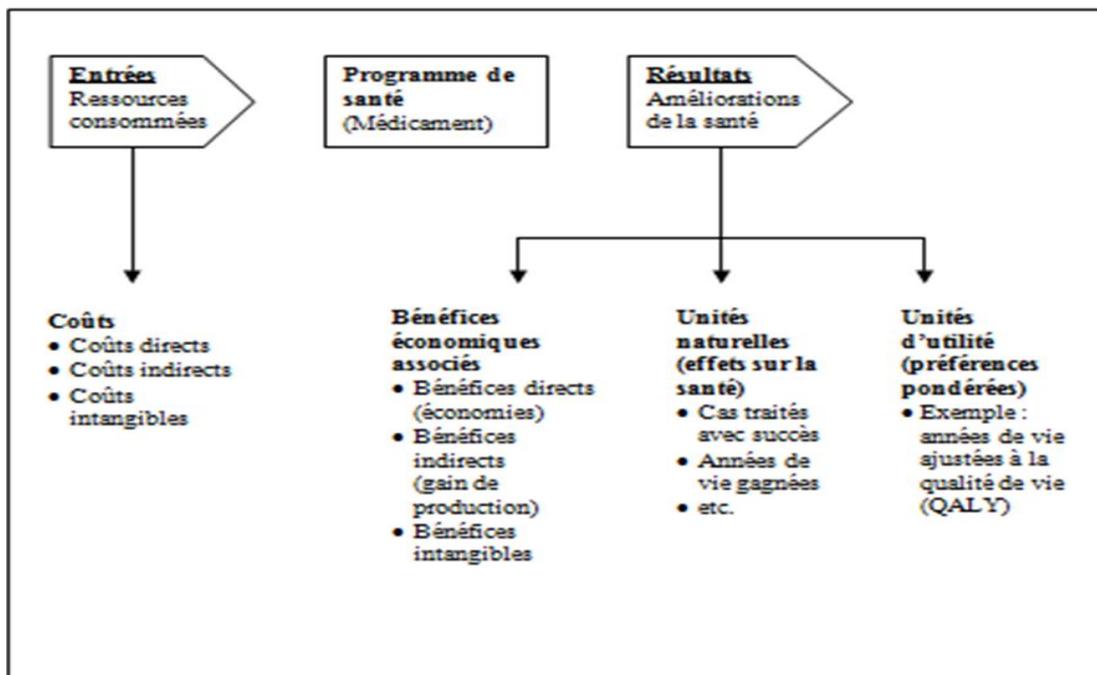


Figure12 : Ressources et résultats étudiés par l'évaluation médico économique

---

## 2/C Différents types d'évaluation économique

Il existe quatre types d'évaluation :

- **Minimisation des coûts**
- **Coût-efficacité**
- **Coût-utilité**
- **Coût-bénéfice**

Le choix des méthodes dépend de la question que l'on se pose, de l'audience-cible de l'étude, de la technologie médicale, du résultat clinique attendu et des données disponibles.

### 2/C/1 Analyses de minimisation des coûts

Les études de minimisation des coûts s'appliquent à la comparaison de stratégies thérapeutiques dont les conséquences cliniques sont supposées équivalentes [189-191].

L'objectif est d'établir la stratégie la moins onéreuse et de privilégier celle qui minimise les coûts.

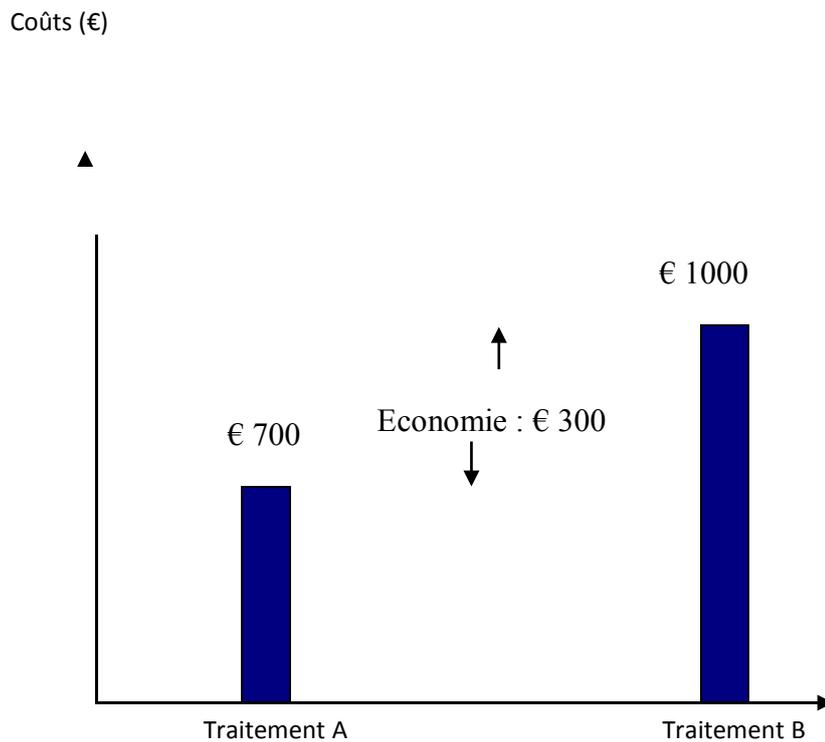


Figure (13): Exemple de résultats obtenus par une analyse de minimisation des coûts

Dans ce cas précis, la stratégie A est à préférer.

---

## 2/C/2 Analyses de coût-bénéfice

Les études coût-bénéfice visent à comparer les coûts d'une stratégie médicale à ses avantages exprimés en unité monétaire [192,193]

Les bénéfices sont souvent estimés par les coûts évités, c'est-à-dire les coûts qui auraient été mobilisés si la stratégie médicale étudiée n'avait pas été appliquée (coût des hospitalisations évitées, des explorations biologiques et fonctionnelles évitées, etc.).

Une autre méthode d'estimation des bénéfices est celle de la disposition à payer (willingness to pay [194]) qui consiste à savoir combien on est disposé à payer pour éviter la maladie ou un aspect de la maladie.

<b>Coûts monétaires</b>	<b>Bénéfices monétaires</b>
Médicaments	Coût moindre du médicament
Consultations	Diminution du nombre de
Hospitalisations	consultation
Perte de	Diminution du nombre et/ou de la durée des hospitalisations
productivité	Gain de productivité
Perte de qualité de	Gain en qualité de vie (exprimée en €)
vie	
(exprimée en €)	

Tableau (11) : éléments entrants dans une analyse coût-bénéfice

Il est possible de réaliser deux types d'analyse : coût-bénéfice absolu et relatif.

L'analyse coût-bénéfice absolu permet d'estimer le bénéfice net de la stratégie par différence entre les coûts et les bénéfices, analyse de type bilan.

Un bénéfice net positif signifie que, du point de vue de la collectivité, l'investissement est jugé rentable puisque les bénéfices sont supérieurs aux coûts.

L'analyse coût-bénéfice relative permet d'estimer le rendement net de la stratégie en effectuant le rapport entre les coûts et les bénéfices.

### 2/C/3 Analyses de coût-efficacité :

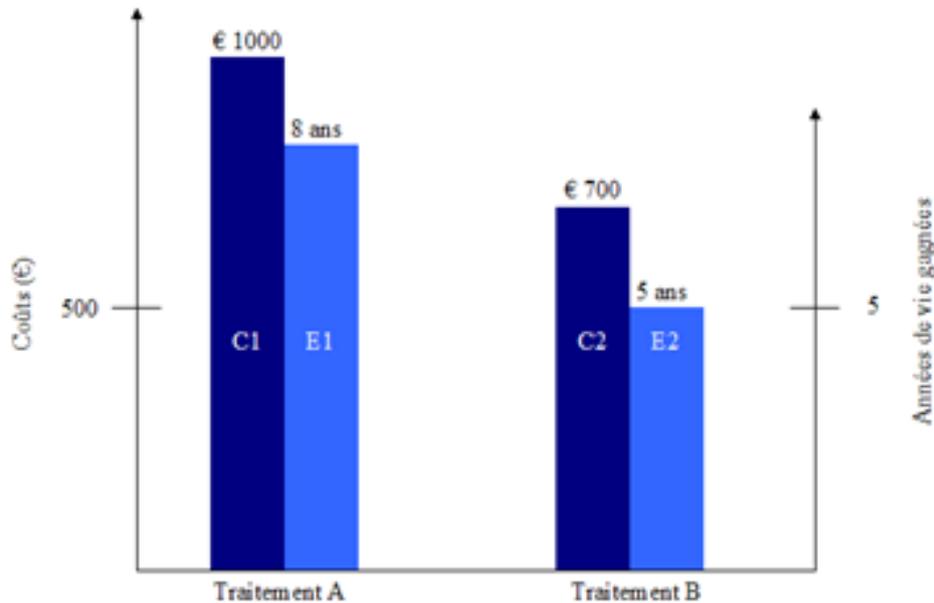
Les études coût-efficacité visent à comparer les coûts d'une stratégie médicale à ses avantages exprimés en unités physiques [195,196].

Les unités physiques peuvent être des nombre d'années de vie gagnées, de cancers détectés, des pourcentages de réduction de la tension artérielle, d'éradication du streptocoque A, etc. Les résultats sont habituellement exprimés en coût par unité d'effet.

Deux types d'étude coût-efficacité existent : les études coût-efficacité en moyenne et les études coûts-efficacité marginales.

-Les études coût-efficacité en moyenne consistent à calculer le coût d'une unité d'efficacité en effectuant le rapport entre le coût (plus précisément le gain, c'est-à-dire les coûts évités moins les coûts) et la valeur d'efficacité.

La stratégie thérapeutique à privilégier sera celle dont le coût par unité d'efficacité sera le moins élevé,



$$\frac{C1}{E1} + \frac{C2}{E2} \Leftrightarrow \frac{\text{€ } 1000}{8 \text{ ans}} + \frac{\text{€ } 700}{5 \text{ ans}} \Leftrightarrow \text{€ } 125 / \text{an} < \text{€ } 140 / \text{an}$$

C = coût de traitement

E = critère d'efficacité (ici, des années de vie gagnées)

Figure (14) exemple de résultats obtenus par une analyse cout-efficacité en moyenne.

---

-Les études coût-efficacité marginales consistent à calculer le coût d'une unité supplémentaire d'efficacité à un niveau d'efficacité donné en effectuant le rapport entre la différence de coût et la différence d'efficacité.

Les études de coût-efficacité marginales sont de plus en plus utilisées car elles répondent directement à la question de ce qu'on accepte de payer pour une unité supplémentaire d'efficacité.

#### **2/C/4 Analyses de coût-utilité**

Dans les analyses coût-utilité les coûts sont comparés avec les bénéfices exprimés sous forme d'utilité qui mesure une amélioration de santé [197-199].

L'unité d'utilité la plus largement utilisée est le QALY (années de vie gagnées pondérées par la qualité).

Les analyses de coût-utilité peuvent être utilisées pour comparer des alternatives de traitement avec des résultats différents [200].

Cependant, il existe une controverse sur l'utilisation de ces tables puisque les ratios sont obtenus par différentes études qui ne sont pas toujours comparables méthodologiquement notamment en ce qui concerne les coûts utilisés pour les obtenir [201].

Les analyses de coût-utilité sont particulièrement appropriées dans les cas où la qualité de vie est un résultat important.

Cela s'applique aux traitements antidouleur par exemple, où une amélioration de la qualité de vie représente le facteur central de résultat.

Type d'analyse	Mesure des ressources consommées	Caractérisation des conséquences des différentes options	Mesure et évaluation des conséquences des différentes options
Analyse de minimisation des coûts	Coûts (souvent, uniquement les coûts directs) en unité monétaire	Identique sur tous les aspects à prendre en compte	Aucune
Analyse coût-bénéfice	Coûts en unité monétaire	Un seul effet ou de multiples effets, qui ne sont pas nécessairement communs aux différentes options	Unité monétaire
Analyse coût-efficacité	Coûts en unité monétaire	Un seul effet pris en compte, commun à toutes les options mais réalisé à des degrés divers	Unités physiques (par exemple, années de vie gagnées, jours d'incapacité évitée, points de réduction de la tension artérielle...)
Analyse coût-utilité	Coûts en unité monétaire	Un seul effet ou de multiples effets, qui ne sont pas nécessairement communs aux différentes options	Années de vie en bonne santé ou (plus souvent) années de vie ajustées par la qualité

Tableau (11) : Tableau récapitulatif des différents types d'analyse médico économique

---

## **2/D Techniques de modélisation :**

En fonction des données disponibles et de l'objectif fixé il est possible de procéder au choix de l'analyse approprié.

Les méthodologies statistiques à appliquer sont plus ou moins complexes en fonction du type d'analyse et du contexte dans lequel elle va s'appliquer.

Les analyses de minimisation des coûts et coût-bénéfice peuvent s'apparenter à de simples soustractions quand les analyses de coût-efficacité et coût-utilité préfigurent déjà de plus « complexes » divisions.

Lorsque l'on veut étudier l'intérêt économique d'un médicament utilisé dans une certaine pathologie, il faut pouvoir identifier tous les composantes de la pathologie sur lesquelles le médicament va engendrer des effets.

Mais il faut garder à l'esprit cette citation de Georges Box, statisticien : « All the models are wrong, but some of them are useful » !

### **2. D.1 Arbre de décision**

Le recours aux arbres de décision s'est généralisé dans les années 80 [202,203].

Ils représentent la forme la plus simple et la plus fréquente des modélisations.

Ils sont un outil graphique très utile pour aider à identifier et évaluer différentes stratégies cliniques et permettent de représenter de façon pragmatique la séquence logique d'un problème clinique sur une période de temps fixe.

L'évaluation d'une telle stratégie implique alors de prendre en compte tous les événements et leurs probabilités.

Les arbres comportent des nœuds et des chemins (branches) qui aboutissent aux conséquences respectives des événements ou des décisions qui ont été prises [204].

Au final le résultat atteint peut être exprimé sous forme d'une efficacité, d'une utilité et/ou d'un coût monétaire.

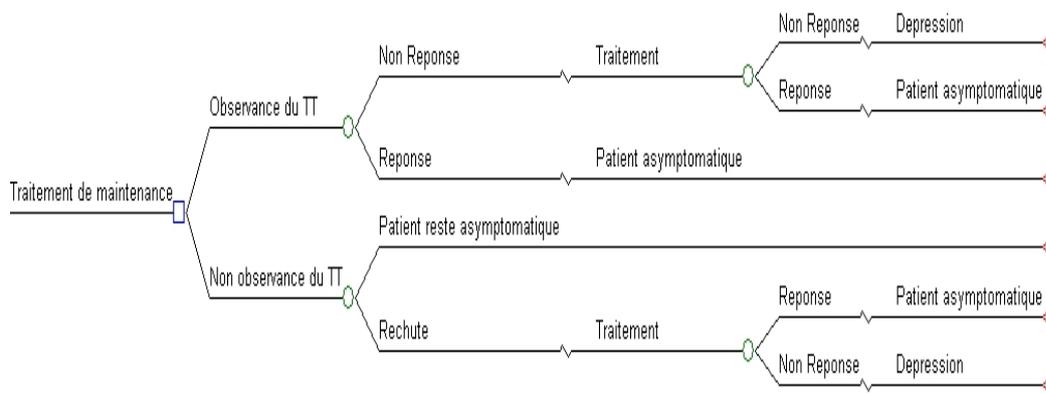


Figure (15) : Exemple d'un arbre de décision modélisant les troubles dépressifs récurrents

Les arbres de décision sont à privilégier pour des épisodes aigus ou des maladies de courte durée

Les limites des arbres de décision sont importantes :

D'une part, la notion de temps n'est pas prise en compte dans la survenue des événements. Tous les événements d'une évaluation économique qui sont temps-dépendants peuvent difficilement être implémentés.

**2/D/2 Modèle de Markov :** Ils permettent de simuler l'évolution d'une cohorte virtuelle de patients au cours d'une pathologie sur une période déterminée, appelée l'horizon du modèle.

Le passage d'un état de santé à un autre (définissant un cycle de Markov, dont la durée est souvent liée à l'évolution de la pathologie ou à l'effet du traitement) est déterminé par des probabilités de transition (fixes ou dépendantes du temps) qui peuvent être obtenues par l'intermédiaire d'essai thérapeutique, de revue de la littérature et/ou d'étude épidémiologique.

A chaque état de santé peut être associé des coûts et données de qualité de vie ; ces états de santé pouvant revenir de façon récurrente tout au long de la modélisation.

Ce type de modèle convient bien pour modéliser les maladies chroniques ou lorsque

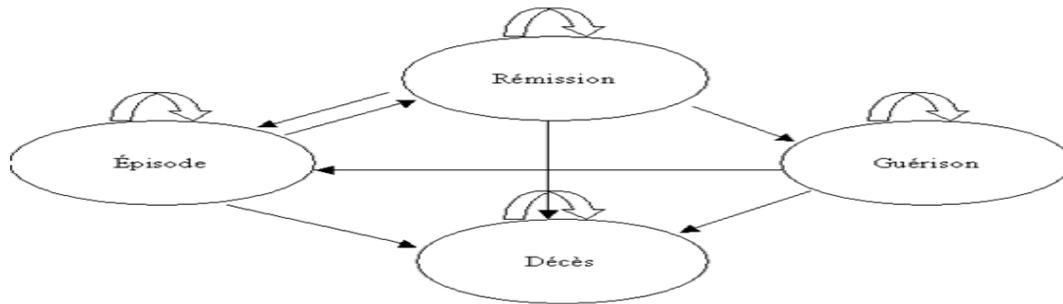


Figure (16) état de santé d'un modèle de Markov

Plusieurs états de santé différents peuvent survenir de façon récurrentes (rémission, séquelles, rechutes...).

Le passage d'un état de santé à un autre ne dépend que de l'état présent et pas de ce qui s'est passé auparavant.

Les états de santé sont exclusifs, un état de santé ne peut être l'union de deux autres états,

Les états de santé sont exhaustifs et doivent résumer l'ensemble d'une pathologie.

Aussi, les résultats des analyses obtenus ne donnent qu'une idée imprécise de l'effet d'un médicament lorsque celui-ci sera employé sur de « vrais » malades.

### **2/D/3 Modèle de simulation à événements discrets :**

Ce type de modélisation appartient aux techniques de simulations dites « de trajectoires individuelles de patients » ou simulations « individu-centrées ».

Trois éléments essentiels permettent de définir un modèle de simulation à événements discrets (SED): les entités, les événements et le temps [205].

Les entités sont les patients auxquels on affecte des attributs tels que l'âge, le sexe, l'histoire de la maladie (durée, nombre d'épisodes antérieurs de la maladie par exemple).

Ces attributs sont spécifiques à chaque patient simulé et évoluent au gré des événements : l'âge augmente, le nombre d'épisodes de la maladie s'incrémente...

Le deuxième élément majeur constitutif du SED est l'évènement.

Il est défini comme tout ce qui peut arriver à un patient (apparition de symptômes, rémission, guérison, décès).

Il correspond aux états de santé d'une maladie de Markov.

---

Mais contrairement à ce dernier, la survenue d'un évènement ne modifie pas nécessairement l'état de santé du patient.

La troisième composante est le temps.

Une horloge globale est définie au début de la simulation et des variables mémorisent le temps écoulé.

Ceci permet de signaler le début et la fin de la période d'analyse.

### **3/Contexte et enjeux de l'évaluation médico économique**

Si l'industrie pharmaceutique développe ses départements d'économie de la santé c'est qu'il devient de plus en plus important que non seulement un médicament soit efficace et bien toléré, mais qu'il soit également mis en valeur économiquement puisque le retour sur investissement pour les autorités doit être démontré.

La soumission de données médico économiques peut/doit se faire auprès des autorités de prix et remboursement lorsque ces dernières s'appêtent à autoriser la mise sur le marché d'un médicament ou lors de la réévaluation de ce même médicament quelques années plus tard après sa mise sur le marché.

L'autre type d'entité bien identifié ayant un intérêt quant à ce type de données est l'HTA (Health Technology Assesement), plus connu sous leurs dénominations nationales, comme le NICE (National Institute for health and Clinical Excellence) au Royaume-Uni, le SMC (Scottish Medicine Consortium) en Ecosse...

Ces HTA ont pour mission d'évaluer les conséquences à court et long terme de tout nouveau matériel médical mis sur le marché (médicament, dispositif médical...).

Elles évaluent les données cliniques d'efficacité et de tolérance nées des essais cliniques.

Pays (HTA)	Type de données étudiées	Etudes économiques d'intérêt
Royaume-Uni* (NICE)	Essais cliniques – Etudes observationnelles – Revue de la littérature systématique	Analyses de coût-utilité
Ecosse (SMC)	Essais cliniques – Revue de la littérature systématique	Analyses médicoéconomiques (coût-utilité préférentiellement)
Suède (LFN)	Essais cliniques – Etudes observationnelles – Revue de la littérature systématique	Analyses de coût-utilité
Allemagne (IQWIG)	Essais cliniques – Revue de la littérature systématique	A déterminer
France (HAS)	Essais cliniques – Revue de la littérature systématique	A déterminer

\* sauf Ecosse      Tableau (12) : Exemples d'HTA européennes et données d'intérêt

## 4/Le futur de l'évaluation pharmaco économique

### 4/1 Harmonisation des pratiques :

Afin d'évaluer un médicament d'un point de vue économique, différentes méthodes existent et sont employées en fonction de la question que l'on se pose, des données disponibles afin de refléter au mieux la réalité.

L'analyse coût-utilité est la plus recommandée par les organismes (NICE) qui jugent de cet intérêt medico économique.

Mais dans le cadre général de l'évaluation du médicament très peu d'autorités ont les compétences nécessaires pour juger la pertinence des analyses réalisées et les résultats qui en découlent.

Ainsi, la plupart des pays ne sont pas encore en mesure de prendre en compte de telles données pour évaluer le médicament et s'en tiennent aux données d'efficacité et de tolérance des essais cliniques.

En Europe, hormis le Royaume-Uni familier avec l'utilisation de données économiques et quelques pays nordiques (Finlande, Suède), les autres pays n'ont pas encore rassemblé tous les moyens techniques et humains pour les prendre en compte.

---

Pourtant, à une époque où l'innovation thérapeutique est de plus en plus rare et où les questions budgétaires prennent de plus en plus d'importance, il apparaît fondamental de pouvoir différencier deux médicaments en fonction des coûts à long terme qui peuvent être engendrés ou évités.

A ce jour trente-deux guides d'évaluation médico économiques issus de 28 pays ont déjà été rédigés [206].

De même, le choix de la méthodologie des analyses de sensibilité n'est pas universel puisque sept différentes sont préconisées et que dix des trente-deux guides ne donnent aucune spécification [207].

En France, le guide a été réalisé par le Collège des Economistes de la Santé en Juillet 2003 [208].

La perspective d'harmonisation deviendra une nécessité.

Les panels comme HARMET (Harmonization by Consensus of the Methodology for Economic Evaluation of Health Care Technology) [209] ou EUROMET (European Network on Methodology and Application of Economic Evaluation Techniques) [210] travaillent à mettre en évidence les points de consensus entre les différents référentiels existants, à améliorer les standards méthodologiques par la mise en commun des expertises et à permettre de comparer les études entre elles.

Des réflexions et discussions mondiales sont engagées.

L'ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) anciennement APOR (Association for Pharmacoeconomics and Outcome Research) en place depuis 1995, est une organisation externe qui contribue à recommander des standards. L'ISPOR travaille en relation avec la PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) et des organismes de santé américains pour énoncer une politique générale de collaboration.

---

#### **4/2 Moralisation des résultats :**

Au moment où le capitalisme se doit d'être moralisé, il est également nécessaire de ne pas oublier l'intérêt du patient.

A notre époque, un médicament comme l'aspirine n'aurait jamais obtenu d'AMM en raison de ses effets secondaires gastro-intestinaux, certains médicaments ne verront peut-être jamais le jour au regard de résultats faisant suite à une analyse pharmacoéconomique.

En effet, les autorités ne peuvent perdre de vue que le patient et sa santé doivent rester au centre des débats avant toutes considérations économiques.

Ce qui n'est pas toujours le cas, en ce qui concerne les principes édictés et les récentes décisions prises par le NICE. Ainsi, il est écrit par le NICE [211], que pour des maladies orphelines dont les coûts de traitement annuels varient de £50000 à plus de £300000, les critères d'évaluation (seuil de £50000/QALY) concluraient certainement à l'absence de coût-efficacité de tels produits et qu'il est plus qu'improbable qu'ils soient recommandés [212-215].

---

## **5/ Epidémiologie et pharmaco économie :**

Intégrer des données épidémiologiques et plus précisément des études observationnelles est une étape incontournable pour améliorer la véracité des résultats des modélisations et se rapprocher un peu plus de la réalité.

En pharmaco épidémiologie, une enquête est qualifiée d'observationnelle si l'on peut affirmer que tout se serait passé de la même façon, s'il n'y avait pas eu d'étude.

Ces enquêtes essaient d'appréhender les effets des comportements médicaux et l'impact de l'observance sur l'efficacité.

L'intérêt majeur des études observationnelles est qu'elles partent des réalités de terrain pour les décrire de la manière la plus fidèle possible.

Les méthodes statistiques qui sont utilisées pour les analyser permettent d'identifier des groupes homogènes de patients en catégorisant les paramètres qui les différencient et de contrôler les facteurs de confusion qui pourraient biaiser leurs conclusions.

Leur inconvénient majeur est qu'elles ne comportent pas de comparateur [216].

Ces études ont une valeur ajoutée tout au long du développement d'un médicament.

Après l'aval de l'EMA (European Medicines Evaluation Agency) et le lancement du médicament elles permettent l'évaluation de l'efficacité et l'apport de données locales aux autorités nationales.

En cela le SMC (Scottish Medicines Consortium) et le SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) ont bien conscience de l'apport de ce type de données mettant en garde contre la valeur des données des essais cliniques qui ne fourniraient pas les meilleures preuves d'efficacité dans la pratique médicale .

Ainsi, lorsqu'un modèle basé sur les résultats des essais cliniques pourrait être soumis lors des premières négociations de prix et remboursement, quelques années plus tard, la même évaluation médico économique pourrait être soumise à nouveau.

Cette fois-ci, elle pourrait se baser sur des données épidémiologiques collectées en vie réelle, et ainsi servir lors des renégociations avec les différentes autorités.

Cela aurait l'avantage de venir confirmer la première évaluation et apporter du crédit au médicament ciblé.

Ce type de démarche est déjà répandu concernant l'efficacité du médicament.

## **3 ème partie**

### **Pr ésentation de l'étude**

---

## **1/ Introduction :**

L'avènement des thérapies ciblées a permis d'augmenter la survie des patients souffrant de cancers, notamment du cancer du poumon, et d'améliorer leur qualité de vie, avec un coût de traitement largement plus élevé que pour les chimiothérapies conventionnelles.

Ainsi, dans l'objectif de maîtriser les dépenses de santé et d'optimiser l'allocation des ressources, les décideurs impliqués dans le remboursement des innovations accordent de plus en plus d'importance à l'évaluation de l'efficacité des traitements innovants.

L'Évaluation Médico-Économique (EME) propose un outil d'aide à la décision.

L'EME repose principalement sur deux approches jugées fondamentalement différentes et qui peuvent aboutir à des décisions différentes [217,218]:

- l'approche dite « *Welfarist* » cherche à maximiser l'utilité au niveau collectif sous contrainte budgétaire.

Cette approche repose principalement sur les analyses coût-bénéfice;

- l'approche dite « *Extra-Welfarist* » cherche à maximiser les conséquences en termes de santé dans un contexte de contrainte budgétaire.

Cette approche repose principalement sur les analyses **coût-efficacité et les analyses coût-utilité**.

Bien que l'approche « *Extra-Welfarist* » est l'approche recommandée par de nombreuses agences réglementaires, rien ne laisse présager que cette approche est plus pertinente que l'approche « *Welfarist* » [219].

L'EME est souvent réalisée lors de la mise sur le marché d'un nouveau produit.

De ce fait, les seules données existantes proviennent des essais cliniques, de la littérature et des dires d'experts.

Il est souvent difficile d'extrapoler les résultats des essais à la population traitée dans la pratique clinique [220].

De plus, bien qu'il existe des méthodes permettant de redresser l'échantillonnage de la population de l'essai et d'imputer à la population cible réelle la taille d'effet attendue, à ce jour, ces méthodes sont rarement utilisées [221].

---

Les modèles médico-économiques sont sensibles aux paramètres cliniques, économiques et de qualité de vie utilisés ainsi qu'aux méthodes employées pour les estimer [222–224].

Seferina et *al.* ont comparé trois *scenarii* dans lesquels ils ont fait varier les sources de données cliniques : 1) données d'essais, 2) données basées sur les recommandations de prise en charge de la pathologie et 3) données en vie réelle ; l'étude a montré que le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR) dépend de la source de données utilisée [225].

De même Khor et *al.* ont réalisé une étude coût-efficacité basée sur des données en vie réelle.

Ils ont constaté que les études coût-efficacité peuvent aboutir à des résultats différents selon leur source : pratique clinique, essais cliniques ou dires d'experts [226].

De ce fait, les décideurs accordent une importance accrue à l'évaluation de l'efficacité en vie réelle [227].

Cela nécessite la disponibilité de ces dernières et donc la mise en place de registres, bases de données spécifiques à la pathologie qui peut s'avérer onéreux et difficile à mettre en place.

Lors des EME basées sur les essais, les données cliniques d'efficacité sont généralement recueillies à l'occasion d'essais cliniques randomisés comparant un traitement A à un traitement B [228].

Ce type d'approche, également nommé « comparaison directe », est considéré comme la référence en matière d'évaluation des technologies de santé [228].

Cependant, pour des raisons éthiques ou de faisabilité, il n'est pas toujours possible de disposer des données de comparaison directe.

Il existe donc une approche alternative, appelée « comparaison indirecte » qui permet de comparer l'efficacité de deux traitements A et B à partir des résultats d'essais conduits séparément.

Pour qu'une comparaison indirecte puisse être réalisée, il faut disposer de l'efficacité relative de chacun des deux traitements par rapport à un comparateur commun.

Ce type d'approche consiste à collecter l'ensemble des données issues de plusieurs essais cliniques et à les analyser à l'aide d'outils statistiques adéquats.

---

Face à la rareté des comparaisons directes entre médicaments concurrents, dans de nombreux domaines thérapeutiques, on note une utilisation croissante des comparaisons indirectes dans l'évaluation des technologies de santé.

Cette évolution est particulièrement importante dans des domaines tels que l'oncologie où l'évolution rapide et le développement concomitant des traitements peut contribuer à rendre de plus en plus difficile la mise en œuvre de comparaisons directes.

La cohérence entre les résultats issus de comparaisons indirectes et ceux issus de comparaisons directes peut dépendre de la méthode utilisée et doit toujours être évaluée [229,230].

Ainsi, l'utilisation de données issues de comparaisons indirectes *versus* celle issues de comparaisons directes peut avoir un impact sur les résultats d'efficacité et par conséquent sur la décision.

---

## **2/Rationnel de l'étude : « cout réel de la prise en charge »**

Les résultats des essais cliniques ont démontré une corrélation positive entre le cout et l'efficacité des traitements associant une chimiothérapie à une thérapie ciblée dans le cancer du poumon.

### **Peut-on fixer une limite aux dépenses contre le cancer ?**

Le Cancer représente un **fardeau économique** considérable, pourtant sa détection précoce générerait des économies substantielles tandis que le respect des recommandations en matière de soins ne coûterait pas plus cher à l'Etat.

Les nouvelles **thérapies ciblées** contre le **cancer** ont en effet un prix de vente qui oscille entre 2500 et 4500 euros la boîte. Ce qui situe le coût du traitement entre 35.000 et 50.000 euros par an.

Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier dans le Monde chez l'homme et chez la femme : selon l'OMS il cause 1,3 millions de décès par an dans le monde constituant **un problème de santé publique majeur**.

Lors du diagnostic le patient est orienté vers un traitement de première ligne ou vers des soins terminaux.

En fonction de la réponse au traitement et de l'évolution de la maladie, le patient peut passer en phase de surveillance, pouvant ensuite bénéficier d'une deuxième ligne ou passer en soins palliatifs, dits de support ou décéder.

Les soins de support sont indissociables d'une prise en charge de qualité du patient.

La notion de soins de support désigne l'ensemble de soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements oncologiques spécifiques.

Les soins de support permettent à des patients atteints de cancer du poumon de vivre plus longtemps [231].

---

---

### **La prise en charge du cancer bronchique est à l'origine d'un large débat :**

- Le coût des médicaments explose (les **plus chers**) ; Peut-on fixer une limite aux dépenses contre le cancer ?
- Le Gain de survie depuis l'adjonction des thérapies ciblées génère un espoir de guérison, mais le bénéfice est mince : (2 mois de vie en plus, valent- ils que l'on dépense autant) ?
- Les Génériques permettent une réduction du coût, mais sont- ils aussi efficaces que les médicaments princeps ?
- Le coût élevé des patients avec de longues hospitalisations/ Le coût faible en cas de décès précoce ?
- L'hospitalisation à domicile peut-elle générer des économies ?

**La tension est naturellement accrue s'agissant de la prise en charge de l'innovation.**

**Le dilemme peut être résumé en deux phrases :**

*« Le coût de l'innovation est le prix du progrès » [232]*

*« Dans un contexte de ressources limitées, les soins dont les coûts sont les plus élevés doivent être évalués et confrontés aux exigences de la réalité économique. » [233]*

### **Gain de survie significatif :**

Une meilleure connaissance des mécanismes biologiques de cette maladie a fait naître des espoirs sérieux de guérison.

Des crédits importants financent les recherches. Parallèlement, des sommes croissantes vont à la prise en charge des patients. Si l'on en croit le rapport du Centre d'analyse stratégique sur la lutte contre le cancer, le coût global de la maladie (dépistage, examens radiologiques, hospitalisations, recherche...) avoisine les 14 milliards d'euros.

Cependant, les dépenses liées au médicament anti cancer sortent de la marginalité. Plus de 50 % du coût est imputable aux thérapies ciblées.

---

«Le progrès apporté par un médicament peut apparaître faible, mais dans le cancer, un sursis de trois à six mois peut rendre un patient éligible à un produit nouveau qui lui apportera un gain de survie plus significatif».

### **3/Le système de santé en Algérie :**

L'Algérie a été également confronté aux problèmes de la contrainte des dépenses de santé au milieu des années 1980, suite au choc pétrolier ayant réduit considérablement ses ressources financières.

L'état décide dans ce contexte de mener des réformes, visant à mieux piloter le système de santé.

Malgré la faiblesse du rythme d'évolution des dépenses de santé par rapport au produit intérieur brut (PIB), les remboursements en médicaments effectués par la sécurité sociale n'ont cessé d'augmenter, tirées par l'accroissement de la demande des services de santé [234].

L'Algérie a donc introduit depuis plus de trois décennies , des outils de maîtrise des dépenses qui se focalisent essentiellement sur la maîtrise des dépenses via la plafonnement du budget dédié à la santé et par le biais des modes de responsabilisation financières des assurés.

-les outils de la maîtrise comptable des dépenses de santé en Algérie.

-la maîtrise de la demande des soins.

-la planification et la maîtrise de l'offre

### **3/1Evolution des dépenses de santé des hôpitaux :**

Au niveau des hôpitaux l'état était le seul acteur du financement jusqu'à 1974 de tous les établissements publics de santé.

Le mode de financement qui a prévalu pendant cette période, se référait à la tarification à la journée.

Jugé inflationniste, ce mode a été vite abandonné pour être remplacé par le forfait hôpital et ce afin d'accentuer le plafonnement des dépenses hospitalières et de freiner la progression des dépenses publiques de la santé.

---

Ce système de financement des hôpitaux a été ainsi administré depuis la gratuité des soins en 1974 : l'état fixe à l'avance le montant du budget à allouer aux différents établissements publics de santé.

Il cherche à travers le forfait hospitalier à limiter les ressources mises à la disposition de ces établissements.

L'examen de l'évolution du forfait hospitalier nous renseigne sur l'importance des ressources consenties aux hôpitaux publics malgré le contrôle à priori et le plafonnement des enveloppes budgétaires allouées aux hôpitaux publics.

En effet, en 1974 ces établissements fonctionnaient avec seulement 883 millions de DA.

Les budgets alloués à ces établissements iront in crescendo pour se situer à plus de 6 milliards de DA, en 1985.

Vingt ans après l'instauration du forfait hospitalier, le budget consacré aux établissements publics de santé passe à plus de 30 milliards de DA en 1994.

Actuellement ces établissements reçoivent plus de 400 milliards DA.

Dans plusieurs pays ayant adopté le financement forfaitaire, il s'est avéré que cette mesure est à l'origine des dérivés des dépenses hospitalière.

Pour cause, les estimations des besoins se réduisent à l'élaboration d'une liste de souhaits dont le cout total est égal au montant pouvant être considéré comme réalisable sur le plan budgétaire.

En Algérie ce type d'allocation de fonds a incité l'état et la CNAS à financer les hôpitaux publics sans référence à l'activité réelle.

La contribution de chacun étant fixée d'une manière approximative, sans relation avec le volume de l'activité des hôpitaux.

L'efficacité de la dépense s'avère ainsi régulée au second plan, les gestionnaires sont devenus de simples dépeniers d'un budget préétabli.

La maîtrise des dépenses hospitalières basée une formule forfaitaire a induit contrairement aux objectifs attendus la déresponsabilisation des gestionnaires des hôpitaux qui ne se considèrent aucunement incités à administrer au mieux les ressources [235].

---

### **3/2 Les principales causes de l'accroissement des dépenses de santé :**

Dans le cadre des efforts de l'état , visant à étendre le bénéfice de la couverture sociale à toute la population sans distinction de revenu et dans le prolongement des mesures tendant à éviter l'exclusion des couches défavorisées , un système de santé basé sur la gratuité des soins a été mis en place , et un régime de sécurité social a été adopté , dont la couverture s'étend à la grande majorité de la population.

A cela s'ajoute les maladies faisant partie des affections chroniques comme le cancer qui donnent droit à une couverture à 100%.

En somme, l'Algérien bénéficie d'une large couverture sociale, outre l'usage du tiers payant qui est élargi aux médecins conventionnés et à certains traitements qui n'étaient pas pris en charge, une couverture sociale gratuite est également garantie aux personnes ne disposant d'aucun revenu.

Aujourd'hui les dépenses du tiers payant dépassent les 100 milliards de DA soit près de 90% des dépenses de la CNAS en médicaments.

Les avantages de la couverture sociale ont offert aux Algériens la possibilité de se soigner indépendamment de leur capacité de financement [236].

### **Une transition sanitaire imposant des dépenses plus lourdes pour les maladies non transmissibles :**

La transition épidémiologique a introduit un important changement dans le profil de morbidité, dont la charge pèse lourdement sur la capacité financière des caisses de la sécurité sociale.

L'Algérie tente de développer depuis une décennie une logique presque médicalisée qui table principalement sur le dispositif du dossier médical informatisé à travers la carte chifa qui permet de diminuer de façon sensible les dépenses en médicaments.

La CNAS a plafonné la prise en charge des remboursements à un montant global de 3000 DA pour deux ordonnances avec une périodicité de trois mois entre deux traitements aigus semblables.

Dans le prolongement de la gestion via les mécanismes de marché, l'état a été incité à introduire un mode de financement des hôpitaux apte à limiter le gaspillage et à faciliter l'utilisation rationnelle des ressources.

---

Ce mode de financement appelé la « contractualisation » est présenté comme une nouvelle méthode vers un système de facturation basé sur les coûts réels.

Le lancement de la contractualisation bute actuellement sur une difficulté née de l'absence de consensus qui se perpétue sur la méthode de calculs des coûts des activités de soins hospitaliers [237].

**3/3 Ampleur du cancer en Algérie :** Problème de santé publique, se caractérise par :

-Progression importante et continue

-Diversité des causes, multiplicité des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de suivi

-Charge financière particulièrement lourde et en constante augmentation risquant de déséquilibrer l'architecture financière du système de santé.

14 registres régionaux du cancer :

1990 : incidence = 80/100 000 habitants

2010 : incidence = 130/100 000 habitants

2013 : nombre de nouveaux cas = 45000

**Le rôle du registre du cancer est incontournable ,il donne un classement chronologique des cancers, faisant apparaître les pathologies les plus fréquentes, permettant à celles qui sont accessibles à une prévention de déployer tous les efforts en vue de diminuer leurs taux de prévalence et de morbidité ou d'augmenter le diagnostic des formes précoces.**

- En 2014, 2992 nouveaux cas de cancer du poumon ont été enregistrés.

- Il occupe le premier rang chez les hommes (21%).

-Le taux brut d'incidence pour 100.000 habitants est de 14,9

-Le taux d'incidence standardisé est de 22,7 pour 100.000.

-Cette incidence est cinq fois plus importante chez les hommes que chez les femmes.

- L'âge médian chez les hommes est de 61 ans.

---

### **3/4 Financement du cancer en Algérie :**

Les charges du cancer élevées ont abouti à une élaboration d'un plan cancer en Algérie pour la période 2015-2019 qui a augmenté le budget de prise en charge de ces cancers, plaçant le malade au cœur du quinquennat du chantier présidentiel.

Actuellement, d'autres couts surgissent avec l'avènement et le développement de l'immunothérapie, qui va toucher notre pays très prochainement.

Budget de fonctionnement multiplié par 5 entre 2003 et 2013.

Montant des crédits retenus au titre exercices 2012/2013 : 124 milliards de DA dont 70% pour le traitement de la maladie cancéreuse.

Loi de finance 2011: « fonds de lutte contre le cancer» pour la prise en charge des dépenses liées aux opérations de sensibilisation, prévention et dépistage ainsi que le traitement.

Enveloppe budgétaire (2012) pour le médicament cancer : 29,7 milliards de DA dont 22 milliards pour la thérapie ciblée qui ne concerne que 20% des cancers.

La part des ménages dans la dépense de santé augmente régulièrement ce qui risque de remettre en cause le principe de l'égalité à l'accès aux soins.

---

## **4/Protocole de l'étude**

### **4/1 Objectifs de l'étude :**

#### **4/1/1 Objectif principal :**

Estimer le coût direct de la prise en charge du cancer pulmonaire dans la région de l'est algérien, et dans la wilaya de Chlef en vue d'une meilleure planification de la prise en charge.

#### **4/1/2 Objectifs secondaires :**

Estimer le coût indirect de la maladie (perte de production et de productivité).

Déterminer l'efficacité de la prise en charge par le calcul de la survie globale (ratio : coût monétaire/résultat année de vie, survie globale).

Proposer des mesures préventives et des recommandations pour un meilleur coût / efficacité.

### **4/2 Matériel et méthode :**

#### **4/2/1 Matériel :**

Pour atteindre les objectifs assignés nous avons mené du 01janvier 2016 au 31décembre 2017 une étude prospective multicentrique exhaustive et longitudinale de cout efficacité des traitements du cancer pulmonaire.

L'étude s'est déroulée au niveau des services d'oncologie médicale suivants :

- service d'oncologie médicale du CAC de Sétif
- service d'oncologie médicale de l'EH Didouche Mourad de Constantine.
- service d'oncologie médicale du CAC de Batna.
- service d'oncologie médicale du CAC de Annaba.
- service d'oncologie médicale de l'EPH Sœurs Bedj de Chlef.

Le recrutement des patients inclus dans l'étude s'est fait à partir des consultations d'oncologie médicale des services suscités.

---

#### **4/2/1/1 Critères d'inclusion :**

- CBNPC &CPC localement évolués ou métastatique prouvé histologiquement.
- Lésions non résécables chirurgicalement.
- Une ou plusieurs lésions mesurables.
- Age  $\geq$  18ans.
- Statut de performance(PS)  $\leq$ 2.
- Aucune chimiothérapie antérieure sauf adjuvante arrêtée depuis plus d'un mois.
- Consentement éclairé.

#### **4/2/1/2 Critères de non inclusion :**

- Les autres types histologiques à savoir (les sarcomes du poumon, les carcinomes neuro endocrines, les lymphomes du poumon et les métastases pulmonaires d'autre cancer).
- PS $>$ 2.
- âge $<$ 18ans.
- femme enceinte.
- Les cancers bronchiques sans preuve histologique.
- Esperance de vie estimée inférieure à trois mois.
- Autres cancers associés.
- Chimiothérapie adjudante en cours.
- Patient déjà traité par une ou plusieurs lignes de chimiothérapie palliative.

---

## **4/2/2 Méthode :**

Il s'agit étude multicentrique prospective et longitudinale de cout/efficacité des traitement du cancer pulmonaire colligeant tous les patients présentant un CBNPC ou un CPC répondants aux critères d'inclusion et de non inclusion recevant un traitement médical aux services d'oncologie médicale sus cités : 382 patients inclus durant la période allant du 01 janvier 2016 au 31décembre2017.

L'analyse s'est faite selon une technique statistique descriptive et analytique par logiciel SPSS aboutissant au :

- Calculs des cas incidents de cancers bronchiques durant la période de l'étude.
- Déterminer le taux de réponse à deux lignes de traitement.
- Calculer la survie globale par la méthode de Kaplan Meyer.
- Calculs d'indicateurs économiques : coût direct et indirect.

Les données sont recueillies auprès du patient et de son entourage familial par le biais d'une observation médicale, et par un questionnaire préparé pour notre étude et exploitable des dossiers du patient et contenant des informations sur le patient, l'état civil, diagnostic, extension de la maladie, sa prise en charge, évaluation de l'efficacité, la progression, l'état à la date de point et le coût de la prise en charge (**annexe7**).

Sachant que :

- le cout de la prise en charge total = cout direct+ coût indirect.

-le cout direct= cout médical +coût non médical.

-le cout médical=cout des médicaments+ cout des autres prestations.

-le cout des autres prestations= budget de l'hôpital-budget du médicament.

-le cout non médical= cout médical\*26% (out of pocket).

-le cout indirect=durée de suivi en mois\*revenu mensuel. (Perte de productivité=arrêt de travail)

<b>Chimiothérapie</b>	Prix unitaire du médicament
Cisplatine 50mg	700 DA
Cisplatine 25mg	350DA
Carboplatine 450mg	3200 DA
Docetaxel 80mg	8500 DA
Docetaxel 20mg	2300 DA
Paclitaxel 300mg	13300 DA
Paclitaxel 100mg	6300 DA
Vinorelbine 30mg	9500 DA
Vinorelbine 20mg	6500 DA
Pemetrexed 500mg	11000 DA
Gemcitabine 1g	4700 DA
Etoposide	3700 DA
<b>Thérapie ciblée</b>	Prix unitaire
Bevacizumab 400mg	137000 DA
Gefitinib 250mg	300000 DA
Erlotinib 150 mg	23000 DA
Denosumab 120mg	35000 DA
<b>Autres traitements</b>	Prix unitaires
Acide zoledronique4mg	10000DA
Facteurs de croissance granocytaire	8000 DA
Eprex	32000DA
Darbepoeitine	75000DA

---

Pour le calcul du prix des protocoles utilisés nous avons décidé d'attribuer la même surface corporelle pour tous les patients 1,6 kg/m<sup>2</sup>.

Le bévacizumab est administré a raison de 7,5mg/kg un poids moyen de 70kg.

Protocole	Prix par cure de traitement
Docetaxel/cisplatine	14850 DA
Docetaxel/carboplatine	16300 DA
Paclitaxel/carboplatine	13580 DA
Gemcitabine/cisplatine	48750 DA
Gemcitabine/carboplatine	50200 DA
Vinorelbine/cisplatine	34250 DA
Vinorelbine/carboplatine	35700 DA
Pemetrexed/cisplatine	18250 DA
Pemetrexed/carboplatine	19700 DA
Ep	31700 DA
Docetaxel	13100 DA
Paclitaxel	13300 DA
Pemetrexed	16500 DA
Gemcitabine	47000 DA
Vinorelbine	32500 DA
Bevacizumab	180000 DA

Les protocoles utilisés sont des bithérapies associant une platine et une deuxième drogue, les cycles sont renouvelés tous les 21 jours pour le cisplatine ou 28 jours pour le carboplatine.

---

Budgets par établissement de prise en charge pour l'année 2016 :

Etablissement hospitalier	Budget global	Budget médicament	Dépassement
Sétif	329.835.000,00	113.570.000,00	467.204.626,02
Constantine	504.980.000,00	630.038.930,22	590.038.930,22
Chlef	764.630.000,00	340.000.000,00	1.989.660,61
Annaba	Non remis	Non remis	Non remis
Batna	Non remis	Non remis	Non remis

Budgets par établissement de prise en charge pour l'année 2017 :

Etablissement hospitalier	Budget global	Budget médicament	Dépassement
Sétif	478.370.000,00	118.000.000,00	1.014.951.236,72
Constantine	687.970.000,00	740.559.450,69	621.588.462,47
Chlef	843.410.000,00	337.000.000,00	25.925.674,95
Annaba	Non remis	Non remis	Non remis
Batna	Non remis	Non remis	Non remis

D'après ces deux tableaux, il nous est très facile de constater l'augmentation des besoins budgétaires année après années, on observe aussi que le médicament représente la majeure partie du budget.

Cependant ces chiffres ne représentent pas les budgets réels en médicaments car certains centres anti cancer s'approvisionnaient en médicaments toujours d'autres établissements comme Sétif et Annaba.

Nous n'avons pas pu obtenir le montant du budget alloué aux CAC de Batna et d'Annaba (refus de collaboration des administrateurs).

Pour notre travail nous allons calquer le montant du budget alloué au CAC de Sétif pour ces deux centres.

---

Tous les patients recrutés durant la période l'étude ont bénéficié d'un bilan pré thérapeutique comprenant :

-évaluation de l'état général (**statut de performance : annexe 8**)

-un bilan cardiaque (écho-cœur).

-un bilan biologique (hémogramme, bilan hépatique, bilan rénal, sérologie virale).

-une protéinurie des 24heures et une prise de la tension artérielle pour les patients recevant du Bevacizumab.

-un bilan radiologique (Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne).

-une scintigraphie osseuse et une TDM cérébrale ont été réalisés au cas par cas.

**Les examens complémentaires sont à la charge du patient le plus souvent.**

Une étude de biologie moléculaire a été lancée pour tous les patients présentant un CBNPC non épidermoïde, tous les blocs de biopsie pulmonaire ou de pièce opératoire ont été récupérés au niveau des différents laboratoires d'anatomie pathologique et ont été acheminés vers les plateformes de biologie moléculaire (Annaba-Alger-Blida) pour la recherche de la mutation EGFR. (prise en charge hospitalière).

Après vérification du bilan pré thérapeutique et évaluation du statut de performance, un traitement de première ligne a été entamé à savoir une chimiothérapie par doublet à base de sel de platine et une drogue de troisième génération avec ou sans thérapie ciblée en fonction des différentes indications thérapeutique.

Les différents protocoles utilisés en première ligne :

- (1) Docétaxel/platine.

- (2) Paclitaxel/platine.

- (3) Gemcitabine/platine.

- (4) Pemetrexed/platine.

- (5) Vinorelbine/platine.

- (6) Docetaxel.

- 
- (7) Paclitaxel.
  - (8) Gemcitabine.
  - (9) Pemetrexed.
  - (10) Vinorelbine.
  - (11) etoposide/platine.

Pour ce qui est des thérapies ciblées les trois médicaments enregistrés en Algérie et utilisés au moment de l'étude : [ Bevacizumab, Gefitinib, Erlotinib].

La chimiothérapie de première ligne est administrée pour un total de 04 à 06 cures tous les 21 jours et la thérapie ciblée est donnée jusqu'à progression tumorale, toxicité inacceptable ou refus du patient de continuer le traitement.

Pour les patients présentant des métastases osseuses un traitement par biphosphonates ou par denosumab est administré en fonction de la disponibilité du médicament dans la structure de prise en charge.

En cas de neutropénie, prescription de facteurs de croissance granocytaires.

En cas d'anémie chimio-induite prescription d'agents stimulant l'érythropoïèse.

Prescription d'antalgiques selon les 3 paliers de l'OMS après évaluation de la douleur.

Une ordonnance est remise au patient à sa sortie comportant un traitement symptomatique (anti-émétique-laxatifs-corticoïdes-pansement gastrique...)

Une évaluation radiologique et clinique est réalisée tous les 3 à 6 cures en fonction des moyens de chaque patient.

En fonction de la réponse clinique et radiologique le patient entame une phase de surveillance, de maintenance ou de deuxième ligne thérapeutique pour lesquelles une évaluation radiologique par tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne est réalisée tous les 03 mois environ.

---

## **Bilan initial :**

### **Interrogatoire :**

Une anamnèse qui précisera en particulier l'identité du patient, l'âge, le sexe, les habitudes tabagiques, les antécédents pathologiques personnels (HTA, maladie thromboembolique...) et familiaux notamment la notion de cancer familial, la profession.

### **Examen clinique :**

L'examen clinique apprécie l'état général du patient selon le statut de performance de l'OMS, le poids, la taille et la surface corporelle du patient.

Un examen abdominal, à la recherche d'une masse abdominale, une hépatomégalie ou une ascite.

Un examen de l'appareil lympho-ganglionnaire à la recherche d'adénomégalies périphériques notamment sus claviculaire gauche (Ganglion de Troisier).

Un examen clinique complet à la recherche de toute anomalie fonctionnelle ou physique.

### **Bilan radiologique :**

Un scanner thoracique à la recherche de localisations secondaires pleuropulmonaires et mensurations des éventuelles lésions.

Un scanner abdomino-pelvien à la recherche de localisations secondaires abdominales notamment hépatiques.

Autres examens (Scintigraphie osseuse, scanner cérébral...) demandés en cas de signes d'appel.

### **Bilan biologique :**

Hémogramme complet avec équilibre leucocytaire.

Bilan rénal avec dosage de l'urée et de la créatinine sanguine et chimie des urines à la recherche d'une éventuelle protéinurie.

Bilan hépatique avec dosage de la bilirubine totale, des transaminases (SGOT, SGPT), des phosphatases alcalines et des GT.

---

## **Classification :**

Au terme de ce bilan initial le patient est classé selon la classification internationale TNM.

Tous les patients inclus dans l'étude sont classés stade III ou IV.

## **Les traitements**

### **Le traitement spécifique :**

Les protocoles thérapeutiques sont médecin dépendant et sont choisis en fonction du type histologique, de l'existence d'un driver moléculaire, du stade de la maladie, de l'état général du patient et du bilan pré-thérapeutique.

En première ligne Pour le CBNPC on associe une drogue de troisième génération (docetaxel-paclitaxel-gemcitabine-pemetrexed-vinorelbine) avec un sel de platine.

Une thérapie ciblée est prescrite si indication.

Pour le CPC le protocole de chimiothérapie prescrit en première ligne est EP.

Pour la deuxième ligne, on utilise généralement une monothérapie par chimiothérapie ou thérapie ciblée.

### **Pemetrexed (Alimta) : analogue de l'acide folique**

Présentation : ALIMTA 500 mg Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV Boîte de 1 Flacon de poudre de 500 mg

Indications thérapeutiques : Cancer bronchique non à petites cellules.

ALIMTA, en association avec le cis platine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.

ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.

---

**Gemcitabine :(gemzar)** : anti métabolite

Présentation : GEMCITABINE 1 000 mg 38 mg/mL Poudre pour solution pour perfusion IV  
Boîte de 1 Flacon de 1000 mg

Indication : en association avec le cisplatine, est indiquée dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique.

Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.

**vinorelbine :(navelbine)** : vinca-alcaloïdes

Présentation : capsule molle de 20 et 30 mg

Indication : La Navelbine orale est indiquée en mono chimiothérapie et en poly chimiothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.

**DOCETAXEL :(taxotere)** : poisons du fuseau

Présentation : flacon de 20 et 80 mg

Indication : Docetaxel est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.

En association au cisplatine est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.

**Paclitaxel (taxol)** : poison du fuseau

Indication : TAXOL, en association avec le cisplatine est indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.

**Cisplatine** : dérivé platine

Indication : utilisé en association avec navelbine, taxotere ou taxol dans le traitement des cancers pulmonaires en phase d'induction, adjuvante, ou première ligne métastatique, en concomitant à la radiothérapie

**Carboplatine** : utilisé en cas de contre-indication au cisplatine.

---

**Vépéside ( étopside) :** inhibiteur de la topoisomérase II.

Il inhibe l'entrée en mitose des cellules tumorales, par action sur la topo-isomérase II.

Aux fortes concentrations, une lyse des cellules en mitose est observée.

Présentation : capsules 50mg et 20 mg/mL Solution injectable pour perfusion IV Boîte de 5 Ampoules de 5 ml.

Indication : cancer bronchique à petites cellules et non à petites cellules

**Bevacizumab(Avastin) :** anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie au VEGF (vascular endothélial growth factor) inhibant de ce fait la liaison du VEGF à son récepteur

Présentation : Avastin 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

Indication : en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

Les effets secondaires habituels sont l'hypertension artérielle (HTA), la protéinurie, perforations gastro-intestinales, hémorragies et maladie thromboembolique.

Il est administré en perfusion intra veineuse à la dose de 7,5 ou 15 mg/kg le 3ème jour.

**Gefitinib(Iressa) :** Inhibiteurs de protéine kinase

Présentation : IRESSA 250 mg Comprimé pelliculé Etui de 3 Plaquettes thermoformées de 10

Indication : IRESSA est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK.

**Erlotinib (tarceva) :** inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (VEGF).

Présentation : TARCEVA 150 mg Comprimé pelliculé Boîte de 30.

Indication : Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

Tarceva est également indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

---

## **Les traitements symptomatiques :**

Ils sont très utiles, ils permettent de prévenir et de traiter les effets secondaires liés au traitement et à la maladie au dépend d'un cout important.

### **Traitement des nausées et vomissements :**

Les anticancéreux présentent un potentiel émétisant variable en terme de sévérité, de durée et de délais d'apparition.

L'utilisation des poly chimiothérapies comportant une ou plusieurs drogues à fort potentiel émétisant comme le cisplatine rend systématique l'adjonction de traitements antiémétiques.

En règle générale les nausées et les vomissements débutent quelques minutes à quelques heures après le début de la chimiothérapie.

Dans d'autres cas le délai d'apparition est retardé au-delà de 24 heures.

Le traitement antiémétique repose sur l'association de corticoïdes à forte dose (Methylprednisolone), au métoclopramide ou mieux aux antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine (Ondansetron).

En cas de vomissements anticipés une prémédication anxiolytique associée est nécessaire (Benzodiazepines).

### **Traitement de la douleur :**

La douleur du cancéreux est souvent de nature complexe (physique et psychique).

La cause principale est l'extension de la maladie qu'elle soit locale régionale ou métastatique.

Les causes secondaires sont des douleurs associées au traitement du cancer (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie).

Enfin, des facteurs psychologiques sont impliqués dans le déclenchement, l'amplification et l'entretien des douleurs.

On distingue deux mécanismes de la douleur chez le cancéreux : Les douleurs par excès de nociception dues à une hyperstimulation des neurorécepteurs et les douleurs de désafférentation.

La Première étape du traitement est l'évaluation de la douleur (type, localisation et intensité).

---

La prescription des antalgiques doit obéir aux règles de prescription recommandées par l'OMS : administration à horaire fixe, respect des 3 paliers, privilégier la voie orale et prescription personnalisée.

### **Bilan durant l'étude :**

Pendant toute la durée de la prise en charge thérapeutique et avant d'entamer une nouvelle cure de chimiothérapie les éléments suivants sont précisés et notés dans le dossier du patient :

-Un interrogatoire minutieux à la recherche des effets secondaires de la chimiothérapie ou de tout autre incident survenu en inter cure. Les effets secondaires sont codifiés selon les critères de l'OMS (**annexe9**)

Une attention particulière est réservée aux éventuels effets secondaires du Bevacizumab qui sont différents des effets habituels de la chimiothérapie (Hémorragie, HTA, protéinurie, perforation, thrombose...). Examen clinique :

-Un examen clinique complet, il précisera surtout l'état général du patient évalué selon le statut de performance de l'OMS, le poids, la taille et le calcul de la surface corporelle. L'examen nous permet par ailleurs de surveiller la tension artérielle qui sera prise systématiquement chez tous les patients de l'étude avant et après chaque perfusion de Bevacizumab.

-Un bilan biologique systématique est pratiqué avant d'entamer chaque nouvelle cure il comporte :

Un hémogramme complet avec équilibre leucocytaire.

Un bilan hépatique avec dosage de la bilirubine totale, des transaminases hépatiques (GOT et GPT), des phosphatases alcalines et des  $\gamma$ GT.

Un bilan rénal avec dosage de l'urée et de la créatinine sanguine.

Une chimie des urines à la recherche de protéines est systématiquement pratiquée avant et après chaque perfusion de Bevacizumab.

---

## **Précautions et recommandations pour la gestion des effets secondaires :**

Les recommandations suivantes sont appliquées pour gérer les différentes toxicités :

-Statut de performance (PS): La cure de chimiothérapie est reportée d'au moins une semaine en cas de  $PS \geq 3$ .

-Hypertension artérielle : une HTA sévère non contrôlée par le traitement médical impose l'arrêt du Bevacizumab.

-Réaction allergique sévère à l'une des drogues du protocole spécialement pour les inhibiteurs de tyrosine kinase: arrêt immédiat de la drogue en cause, injecter des corticoïdes à fortes doses en IV. Reprise du traitement après sédation totale de la réaction et en cas de récurrence de la réaction allergique arrêt définitif de la drogue en cause.

-Toxicité hématologique :

Neutropénie grade 3 : la cure est reportée d'au moins une semaine et jusqu'à un taux de polynucléaires neutrophiles  $\geq 1500$ .

Neutropénie fébrile : Hospitalisation et mise en route d'une antibiothérapie à large spectre + facteurs de croissance granulocytaires.

Thrombopénie grade 3 : cure reportée.

Anémie sévère grade 3 : cure reportée et transfusion sanguine ou adjonction de l'érythropoéitine.

-Toxicité hépatique grade 3 et 4 (Transaminases  $> 5$  fois la limite supérieure) impose l'arrêt de la chimiothérapie.

-La survenue d'hémorragie sévère, de perforation d'organe creux impose l'arrêt définitif du Bevacizumab.

Toxicité rénale : Une créatinine sanguine  $\geq 2$  fois la normale impose l'arrêt du traitement.

Une Protéinurie  $> 2+$  impose le calcul de la protéinurie des 24 heures. En cas de syndrome néphrotique le Bevacizumab doit être arrêté.

---

### **Durée du traitement :**

Le traitement est poursuivi tant qu'il est efficace et bien toléré. Par contre il est arrêté en cas de :

- Progression de la maladie dûment prouvée par les examens radiologiques.
- Toxicité sévère inacceptable.
- Refus du patient.
- Réponse complète.
- Réponse partielle rendant les lésions résécables chirurgicalement.

### **Bilan de fin de traitement :**

Un bilan de fin de traitement est réalisé chez tous les patients 4 semaines après la dernière cure de traitement.

Ce bilan comporte un examen clinique complet, un bilan radiologique notamment une TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

Par la suite les patients sont suivis régulièrement à la consultation au moins une fois tous les 3 mois.

### **Evaluation de l'efficacité du traitement:**

#### Conditions d'évaluation :

Tous les patients sont évalués pour l'efficacité avec la TDM thoraco-abdomino-pelvienne 21 jours après la 4ème ou 6ème cure soit 3 mois de traitement.

Sont considérés comme non évaluables pour l'efficacité les patients ayant reçu moins de 3 cures de traitement.

Critères d'évaluation : l'évaluation de l'efficacité du traitement s'est basée sur les mensurations des lésions avant et après traitement.

Les critères d'évaluation utilisés dans notre étude sont les critères Récist (annexe10).

---

## **Recueil et analyse des données:**

Fiche d'inclusion : Pour tous les patients inclus dans l'étude une fiche d'inclusion a été remplie. Cette fiche comporte plusieurs rubriques. (Annexe 7)

- \*état civil du patient,
- \*tabagisme,
- \*établissement de prise en charge,
- \*revenu mensuel,
- \*diagnostic et extension de la maladie,
- \*le traitement,
- \*évaluation de l'efficacité du traitement,
- \*évaluation de la tolérance,
- \*cout de prise en charge
- \*l'état à la date du point.

## **Saisie et traitement des données**

L'exploitation des données et l'analyse statistique sont réalisées par les logiciels informatiques suivants :

- \*SPSS version 22.0.
- \*Microsoft Excell 2007.

## **Analyse des données :**

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'école logiwebschool d'Alger.

## **Les Tests utilisés :**

-Transformation des variables par regroupement utilisant soit le recodage soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableaux et l'analyse.

-Analyse uni variée : L'analyse d'une seule variable dépendante ou indépendante par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion :

La moyenne ( $m$ ), la variance ( $\sigma^2$ ) et écart type ( $\delta$ ), la médiane ( $me$ ).

La détermination des intervalles de confiance (IC), autour de la moyenne et de la médiane ( $me$ ), pour le risque  $\alpha = 0.05$  pour les variables quantitatives,

---

La détermination des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives.

-Analyse bi variée : Elle est utilisée pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes ou encore entre une variable dépendante et d'autres variables indépendantes

Test de comparaison de variables qualitatives : KHI2,

Test de spearman,

Test de Student de comparaison de deux moyennes (quantitatives)

Analyse de la survie globale par l'utilisation de la méthode de Kaplan Meier et le test de du Log Rank pour la comparaison des courbes de survie.

## **5/Résultat :**

### **5/1 Caractéristiques des patients :**

Du 01/012016 au 31/12/2017 nous avons inclus 382 patients atteints de CBNPC ou CPC, localement avancés inopérables ou métastatique et recevant un traitement médical pour leur cancer pulmonaire.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau suivant.

		n	%
Nombre de patients	-	382	100%
Age	-median	63	-
	-moyen	61,14	-
	-minimum	25	-
	-maximum	84	-
Sexe	-hommes	330	86,39
	-femmes	52	13,61
	-sex-ratio	6,34	-
Tabagisme	-hommes	321	84%
	-femmes	-	-
Performance status	-0	46	12%
	-1	109	28,5%
	-2	227	59,4
Histologie	-ADK	255	66,7%
	-C.épidermoïde	84	21,99%
	-Cà grandes cellules	13	3,40%
	-CPC	30	7,8%
EGFR	-muté	14	37%
	-non muté	33	8,6%
	-encours	159	41,6%
	-bloc épuise	49	12,8%
Sites métastatiques	-os	122	31,9%
	-surrénale	19	5%
	-foie	6	1,6%
	-poumon	78	20,4%
	-cerveau	21	5%
	-multiples	42	11%
Etablissement de prise en charge	-sétif	72	18,85%
	-constantine	66	17,28%
	-annaba	92	24,08%
	-batna	112	29,32%
	-chlef	40	10,47%

## Répartition selon Âge des patients au moment

### Descriptives

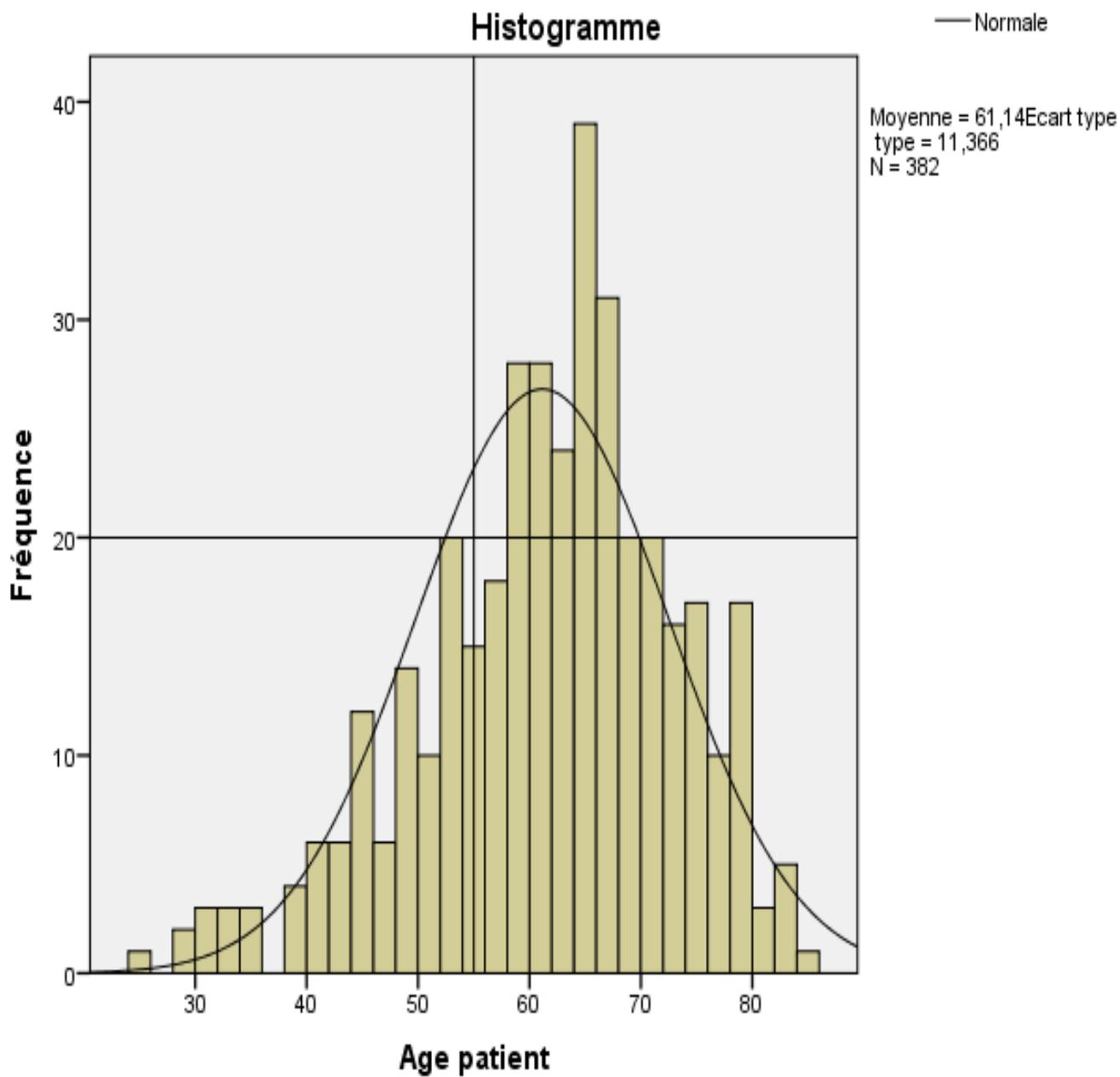
		Statistiques	Erreur standard
Age patient	Moyenne	61,14	,582
	Intervalle de confiance à 95 % pour la moyenne	Borne inférieure 60,00 Borne supérieure 62,28	
	Moyenne tronquée à 5 %	61,58	
	Médiane	63,00	
	Variance	129,177	
	Ecart type	11,366	
	Minimum	25	
	Maximum	84	
	Plage	59	
	Plage interquartile	15	
	Asymétrie	-,546	,125
	Kurtosis	,161	,249

La moyenne d'âge des patients=61,14 ans, avec des extrêmes [25-84].

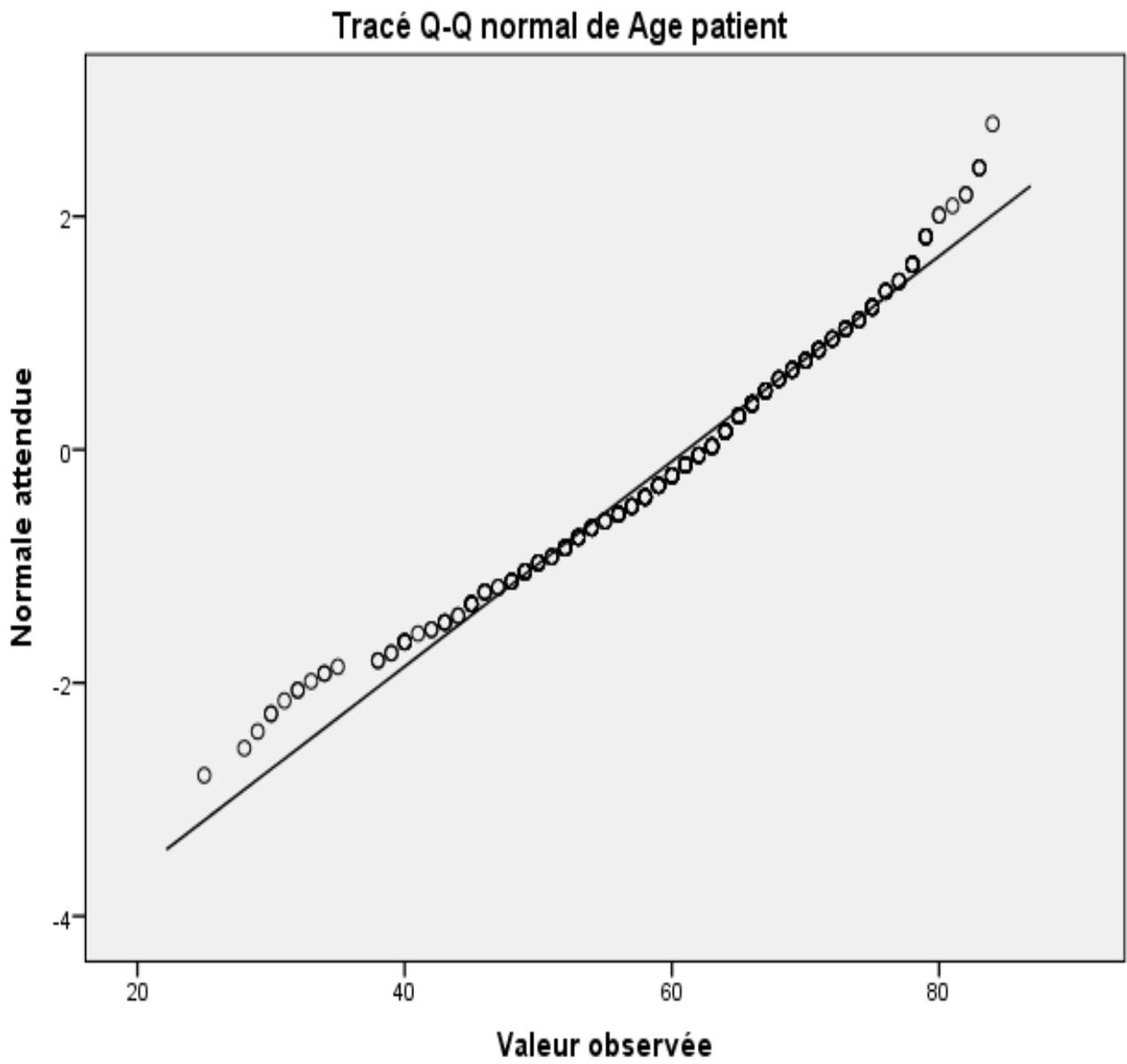
Et une médiane=63 ans

Skewness<0 = -54% c'est une asymétrie négative (extrémité gauche allongée).

Kurtosis>0 = 16% (l'âge a une distribution leptokurtique : pointue).



L'âge médian est de 63ans et le pic de fréquence survient entre 50 et 70 ans (résultat superposable à celui rapporté dans la littérature).

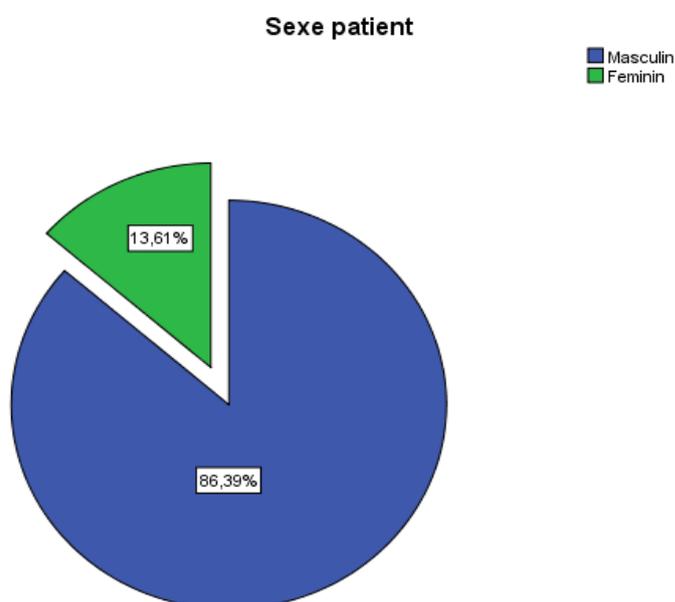


Une indépendance entre les observations semble être respectée et on parle de 382 patients inclus dans l'étude.

## Répartition des patients selon le sexe :

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Masculin	330	86,4	86,4	86,4
	Feminin	52	13,6	13,6	100,0
	Total	382	100,0	100,0	

Tableau 25

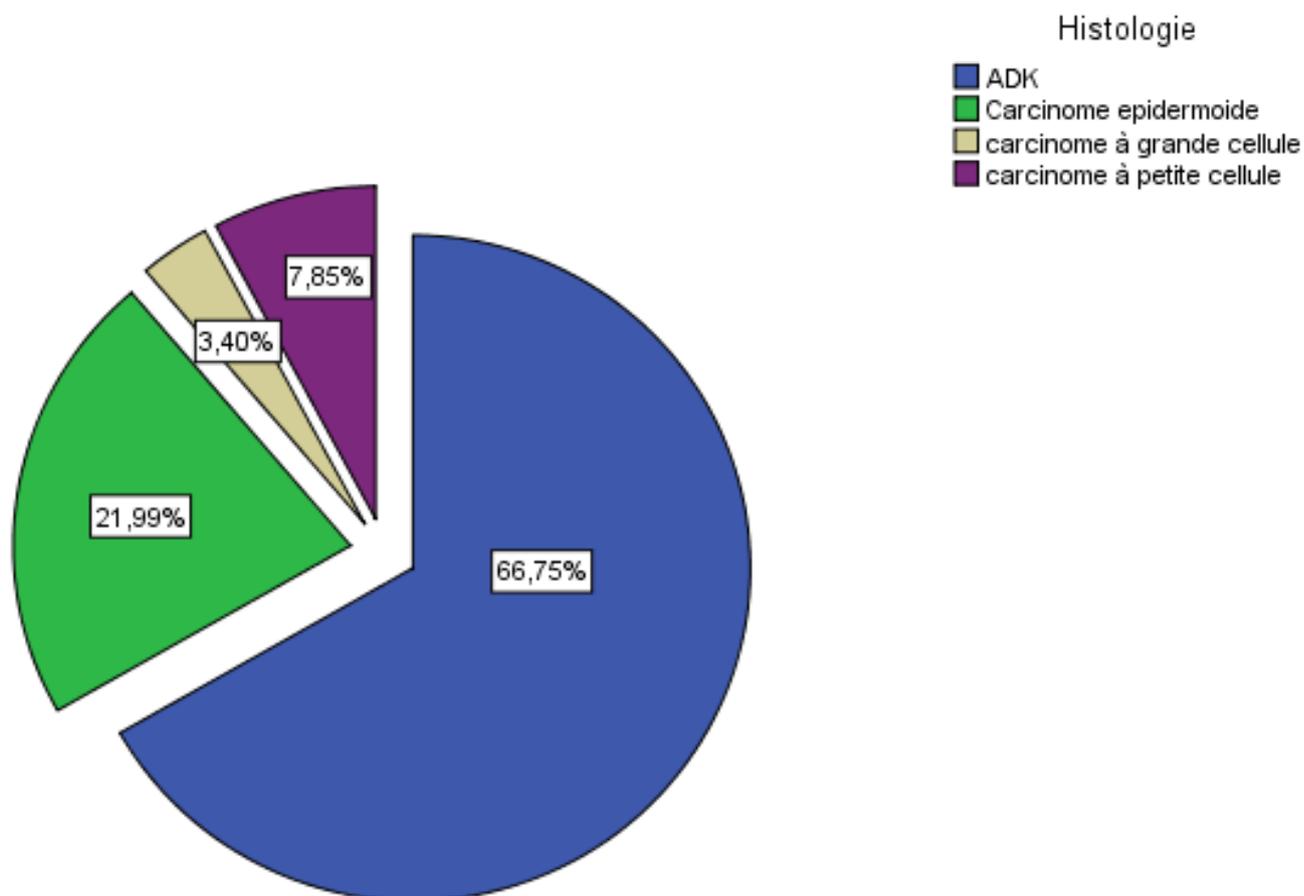


La répartition des 382 patients inclus dans l'étude selon le sexe montre une prédominance masculine avec un sex-ratio=6,34.

Le cancer broncho-pulmonaire est l'apanage du sexe masculin, ceci est certainement dû au tabagisme.

---

## Répartition des patients selon l' Histologie

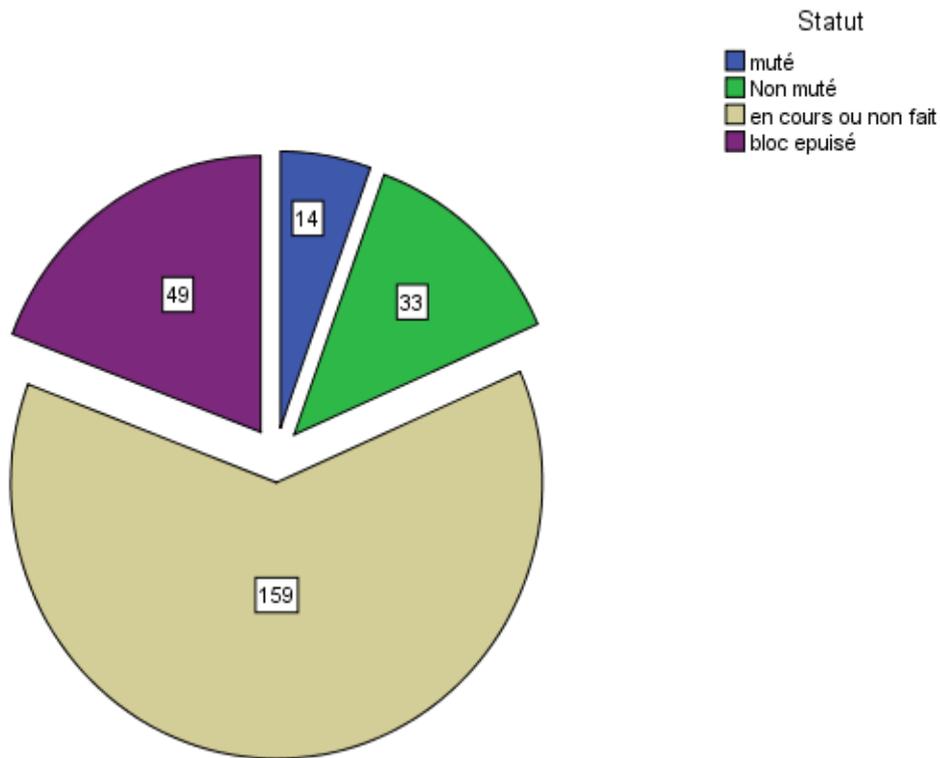


Parmi les 382 patients inclus dans l'étude le cancer bronchique non à petite cellule est le plus fréquent et représente 92,14% (352 patients) vs 7,85% (30 patients) pour les cancers bronchiques à petites cellules.

L'Adénocarcinome bronchique représente la forme la plus fréquente des CBNPC avec 67%

---

## Statut EGFR

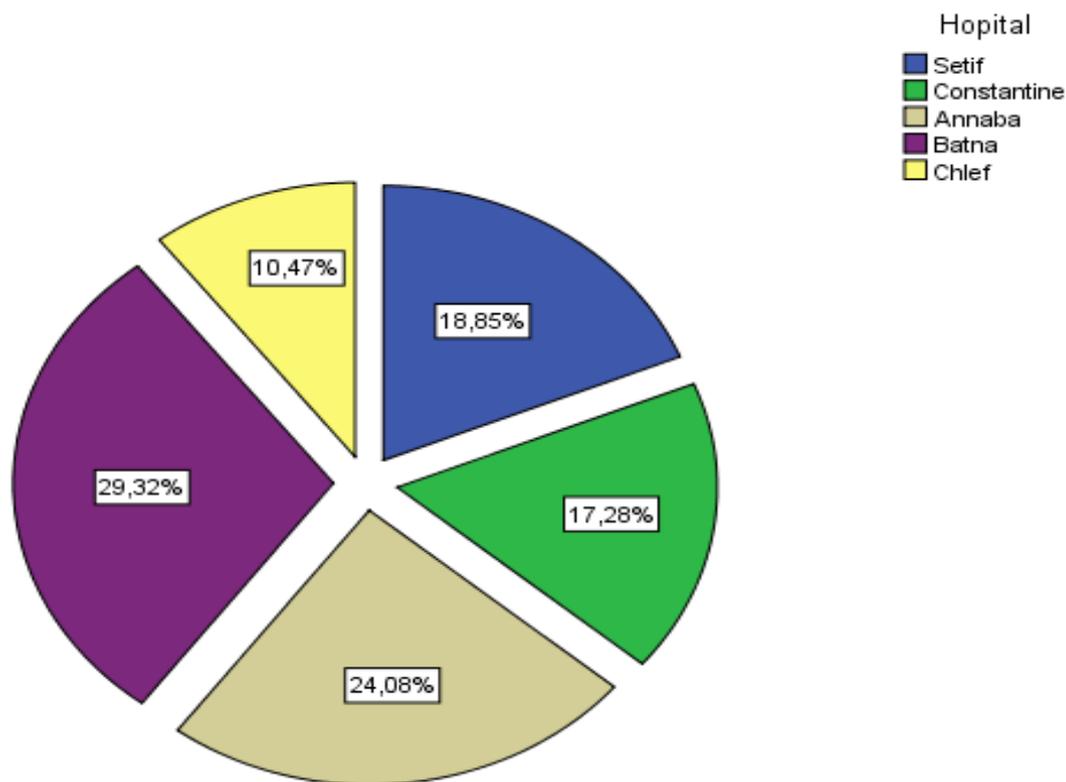


L'analyse de la mutation EGFR a été réalisée chez tous les patients présentant un adénocarcinome broncho-pulmonaire, et les résultats sont exprimés sur le diagramme.

On ne peut pas se rapporter à la littérature vu le nombre important de blocs épuisés ou non faits.

---

## Répartition des patients en fonction de l'établissement hospitalier



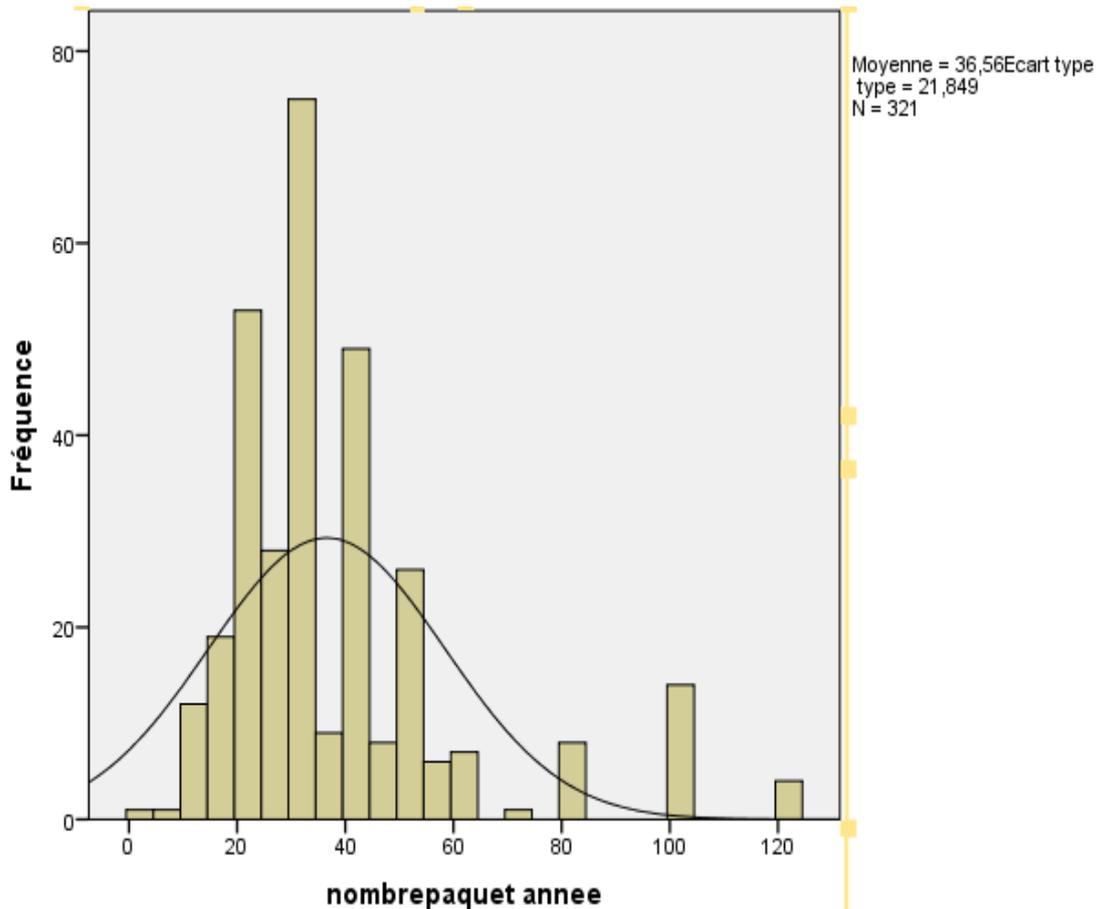
Le pourcentage de patient le plus élevé a été observé au CAC de Batna avec un taux d'observation de 29,32% suivi par le CAC de Annaba, ensuite le CAC de Sétif puis le service d'oncologie médicale de Constantine et enfin celui de Chlef.

## Tabagisme

		statut tabagisme		
		non fumeur	fumeur	Total
		Nombre	Nombre	Nombre
Sexe patient	Masculin	9	321	330
	Feminin	52	0	52

### Descriptives

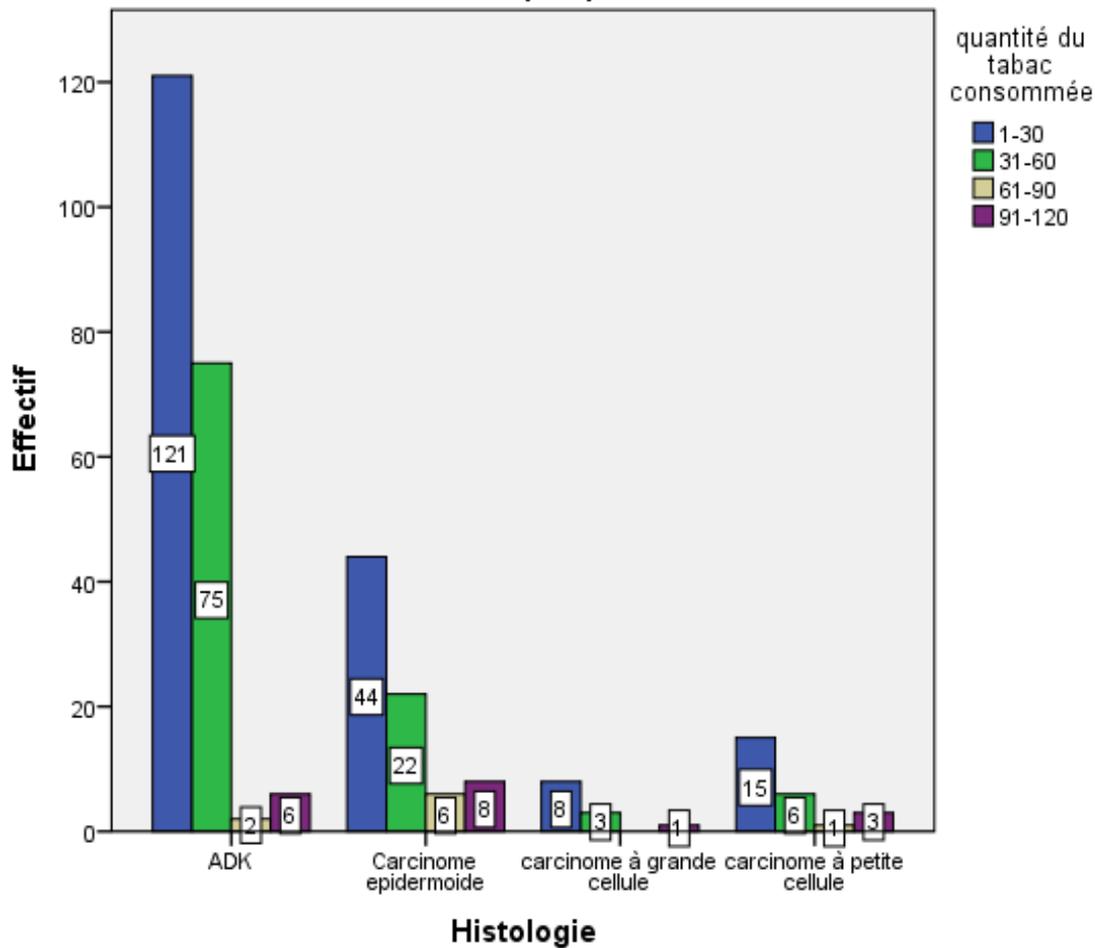
		Statistiques	Erreur standard	
nombrepaquet annee	Moyenne	36,56	1,219	
	Intervalle de confiance à 95 % pour la moyenne	Borne inférieure	34,16	
		Borne supérieure	38,96	
	Moyenne tronquée à 5 %		34,24	
	Médiane		30,00	
	Variance		477,372	
	Ecart type		21,849	
	Minimum		2	
	Maximum		120	
	Plage		118	
	Plage interquartile		20	
	Asymétrie		1,817	,136
	Kurtosis		3,550	,271



La variable (nombre de paquets fumés /année) a une distribution uni modale présentant une asymétrie positive avec un taux de skewness (coefficient de dissymétrie $>0$ ), il est de 1,817 et un kurtosis de 3,550 donc qui suit une distribution leptokurtique.

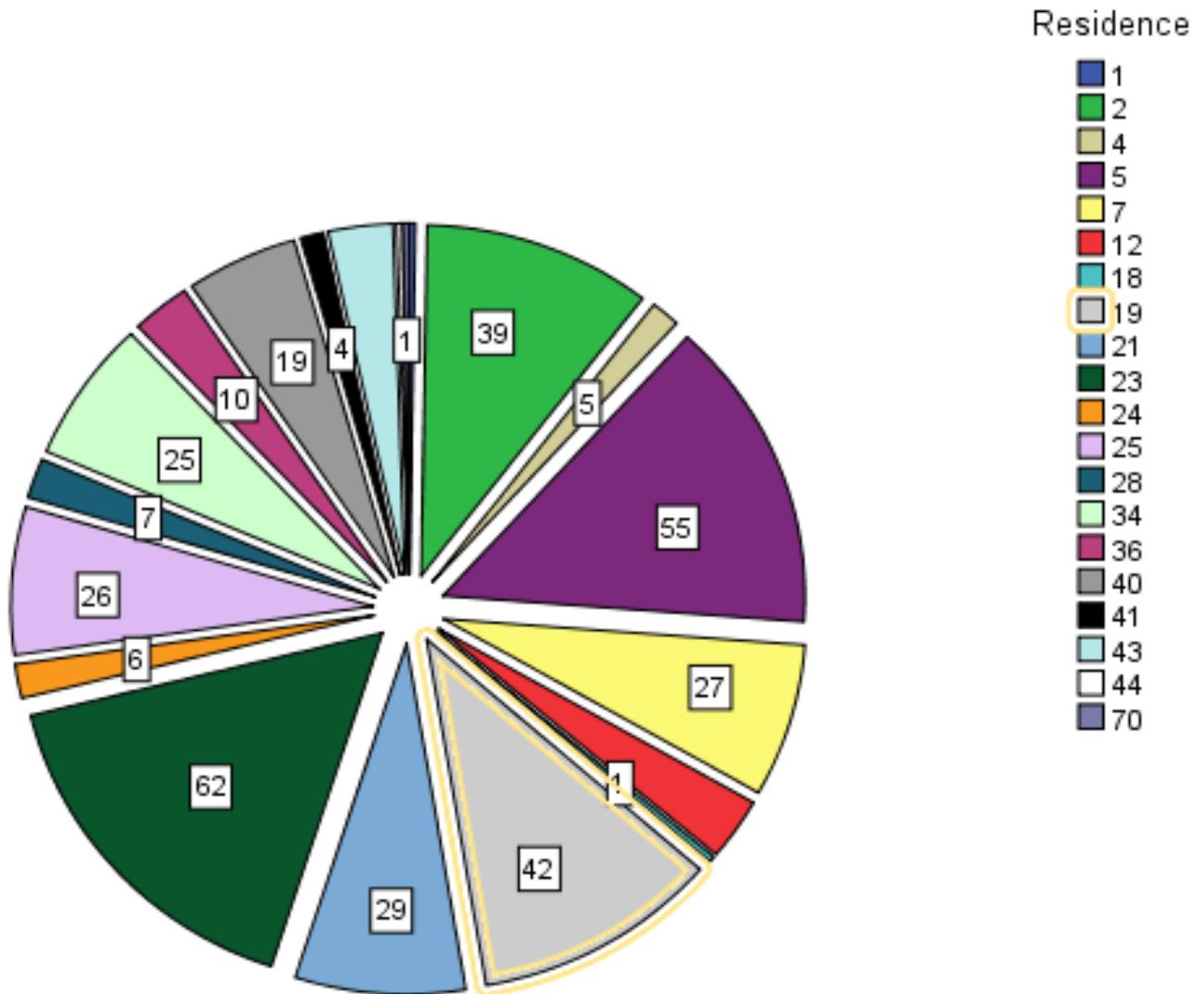
La quantité de tabac chez les fumeurs varie entre 2paquets /années et 120 paquets/années, avec une moyenne de 36,56 paquets/années et un écart type de 21,849.

## La corrélation entre la quantité de tabac consommé et l'histologie



La tranche de 1 à 30 paquets/ année est la plus pourvoyeuse de cancer du poumon, ceci laisse supposer que la quantité de tabac fumée n'est pas à elle seule le seul facteur de risque du cancer du poumon pour les patients de cet étude.

## Effectifs des patients selon leur résidence



Une concentration maximale du cancer pulmonaire a été observée à Annaba (62patients) suivi de Batna (55 patients), Sétif (42patients), et Chlef (39 patients).

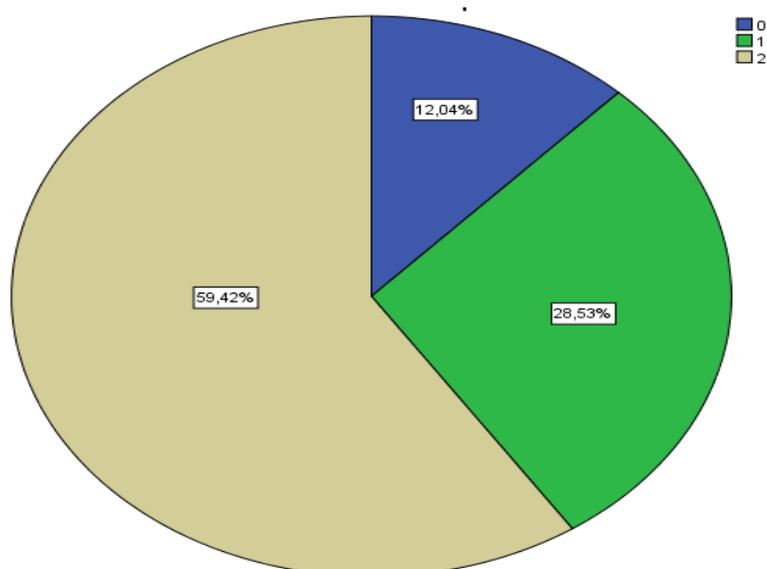
## Evaluation de l'état général selon le status de performance

### Fréquences

Statistiques		
statut de performance		
N	Valide	382
	Manquant	0
Moyenne		1,47
Médiane		2,00
Ecart type		,701
Minimum		0
Maximum		2

statut de performance

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	0	46	12,0	12,0
	1	109	28,5	40,6
	2	227	59,4	100,0
Total	382	100,0	100,0	



L'état général de tous les patients inclus dans l'étude est évalué à leur inclusion selon l'échelle de performance de l'OMS : performance status dont les résultats sont représentés dans les tableaux et le graphe ci-dessus.

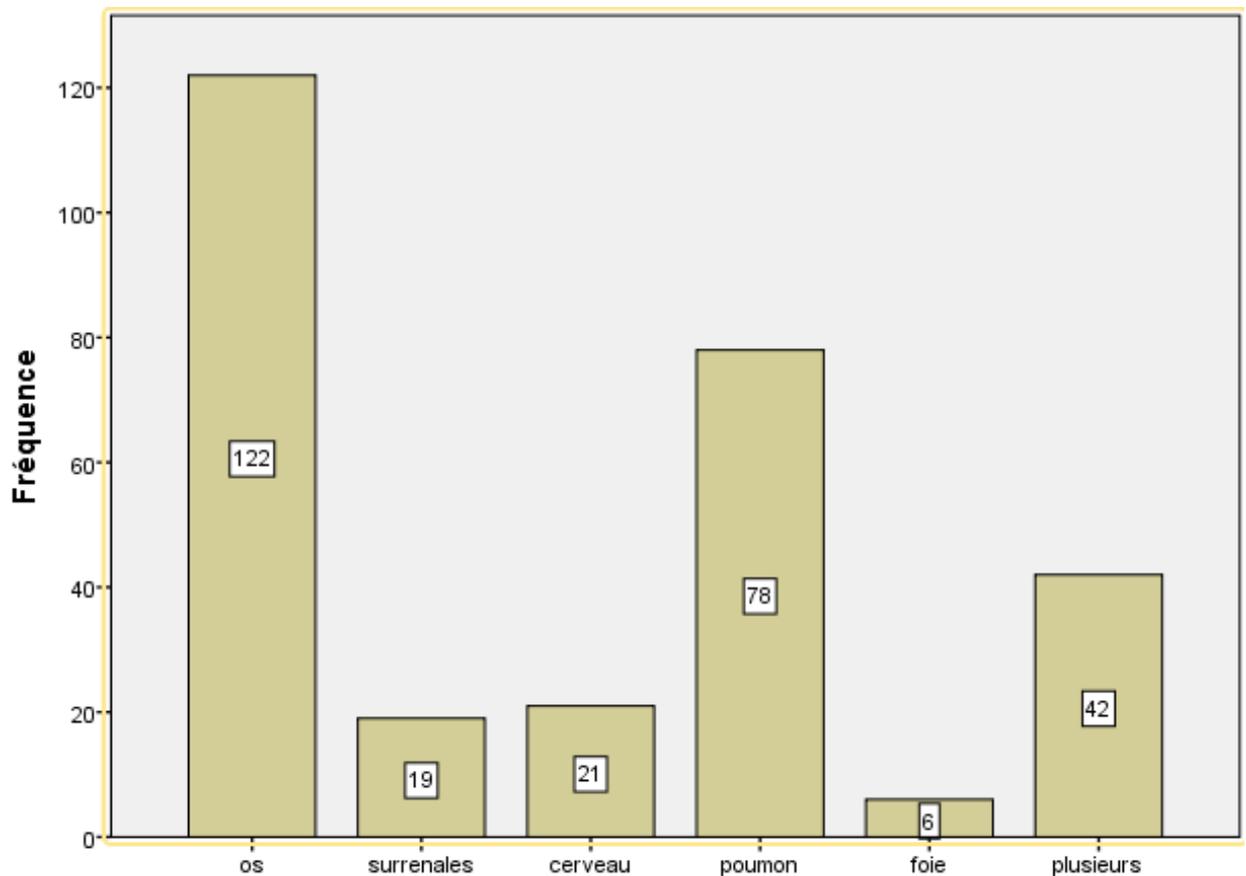
Presque 60% des patient avaient un status de performance = 2.

## Répartition selon la localisation des Sites métastatiques

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	os	122	31,9	42,4	42,4
	surrenales	19	5,0	6,6	49,0
	cerveau	21	5,5	7,3	56,3
	poumon	78	20,4	27,1	83,3
	foie	6	1,6	2,1	85,4
	plusieurs	42	11,0	14,6	100,0
	Total		288	75,4	100,0
Manquant	Système	94	24,6		
Total		382	100,0		

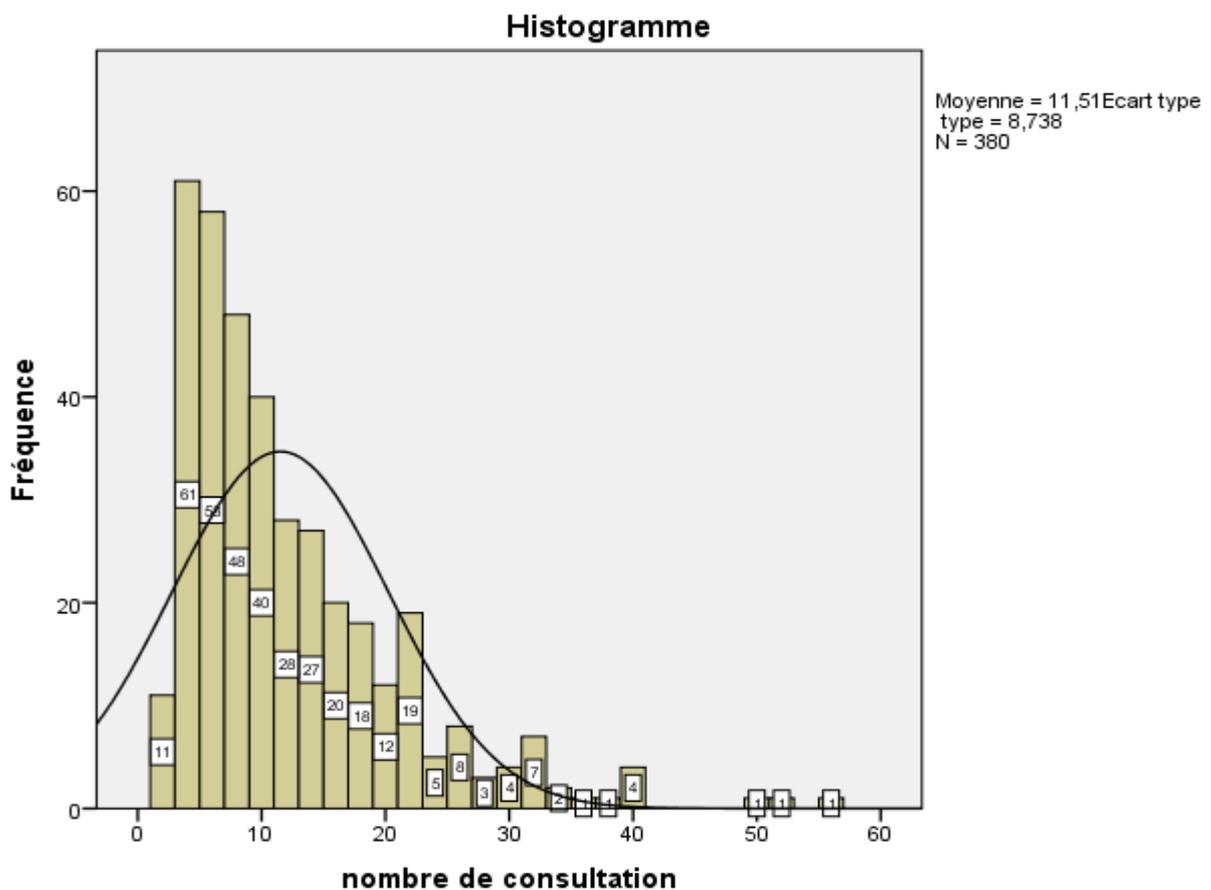
Le cancer du poumon est un cancer ostéophile par excellence :

Les métastases osseuses en première sont les plus fréquentes suivies par les localisations métastatiques pleuro-pulmonaires.



## Fréquence des consultations

N	Valide	380
	Manquant	2
Moyenne		11,51
Médiane		9,00
Ecart type		8,738
Minimum		2
Maximum		56
Somme		4372



Un total de 4372 consultations pour les 382 patients inclus dans l'étude avec  
Un minimum de deux 2 /patient et un maximum de 56 consultations /patient.  
La médiane = 9 consultations ce qui génère un cout supplémentaire.

---

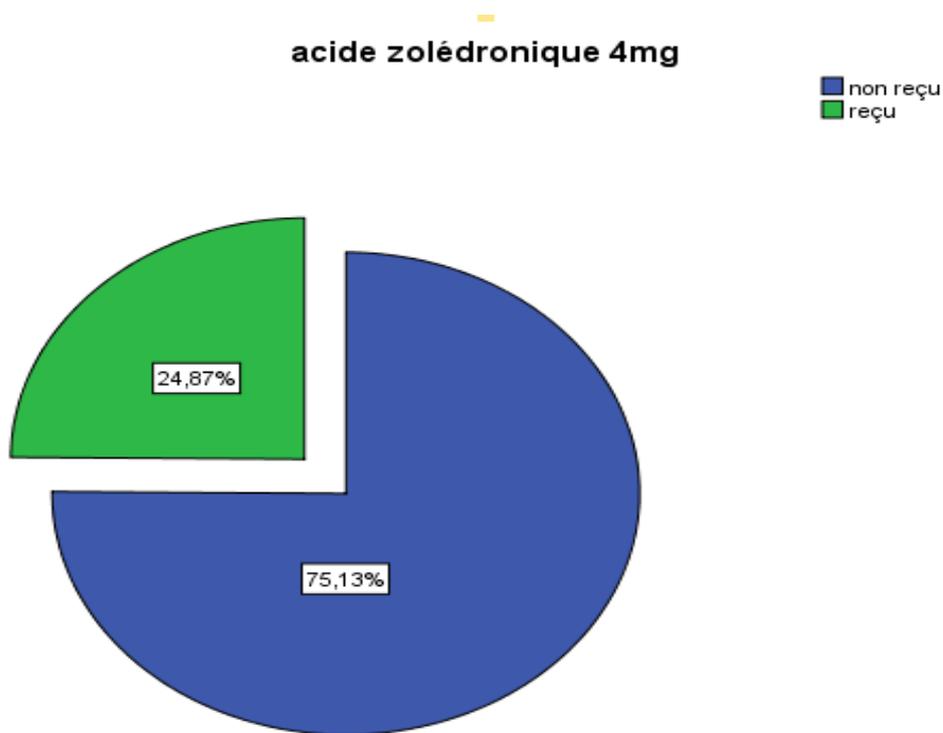
## 5/2 Traitement non spécifiques :

### 5/2/1 Traitement des métastases osseuses :

#### \*Acide zolédronique :

##### acide zolédronique 4mg

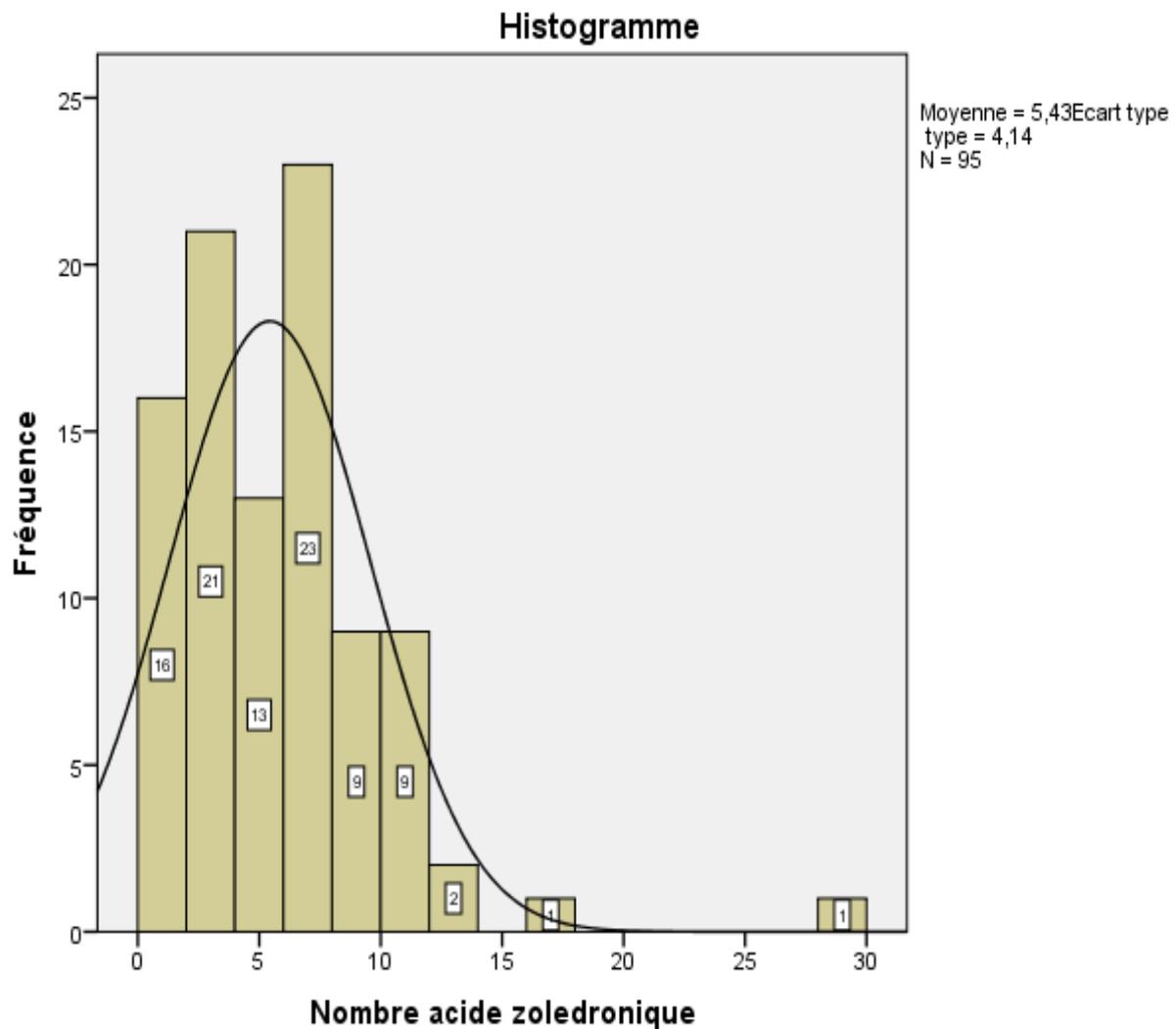
	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide non reçu	287	75,1	75,1	75,1
reçu	95	24,9	24,9	100,0
Total	382	100,0	100,0	



25% des patients ont reçu de l'acide zolédronique pour leurs métastases osseuses.

## Nombre de cures d'acide zolédronique

N	Valide	95
	Manquant	287
Moyenne		5,43
Médiane		5,00
Ecart type		4,140
Minimum		1
Maximum		28
Somme		516



-516 cures d'acide zolédronique a été administré pour les patients atteint de métastases osseuses.

La médiane = 5cures.

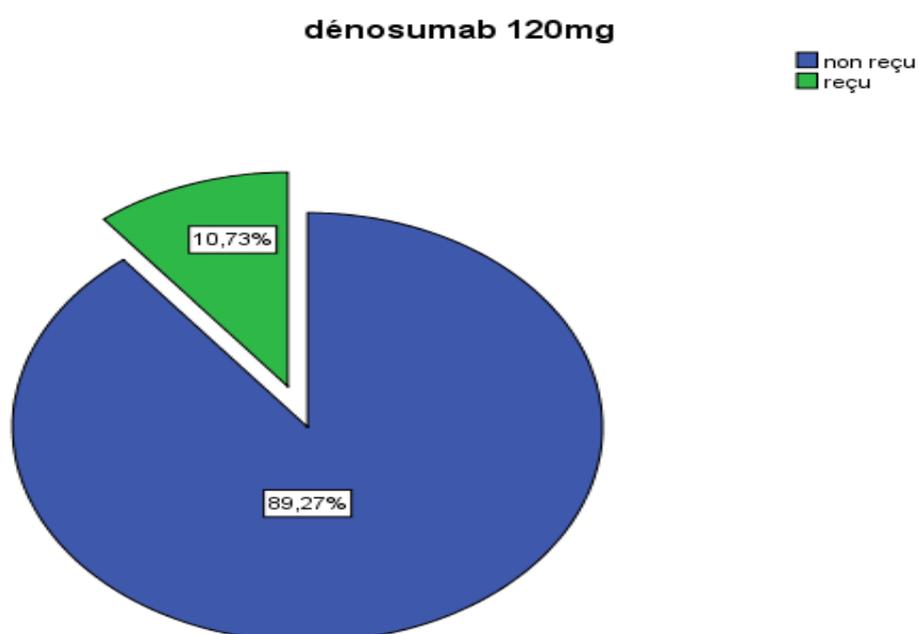
Des valeurs extrêmes minimales de 1cure et maximales de 28 cures.

---

## **\*Dénosumab 120mg**

### **dénosumab 120mg**

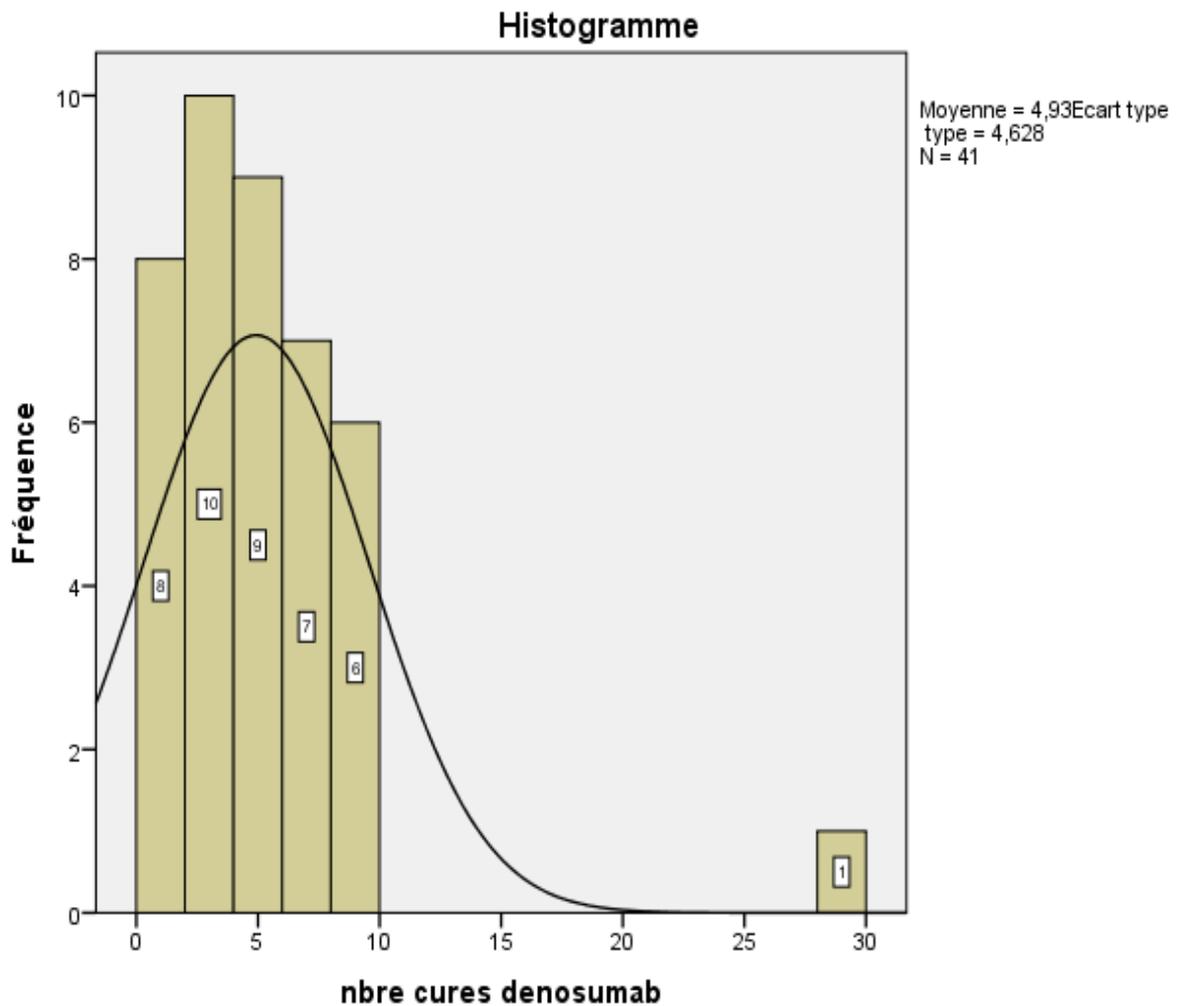
	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide non reçu	341	89,3	89,3	89,3
reçu	41	10,7	10,7	100,0
Total	382	100,0	100,0	



10,73 % des patients ont reçu du dénosumab pour leurs métastases osseuses.

## Nombre de cures de Denosumab

N	Valide	41
	Manquant	341
Moyenne		4,93
Médiane		4,00
Ecart type		4,628
Minimum		1
Maximum		29
Somme		202



202 cures de dénosumab ont été administrées.

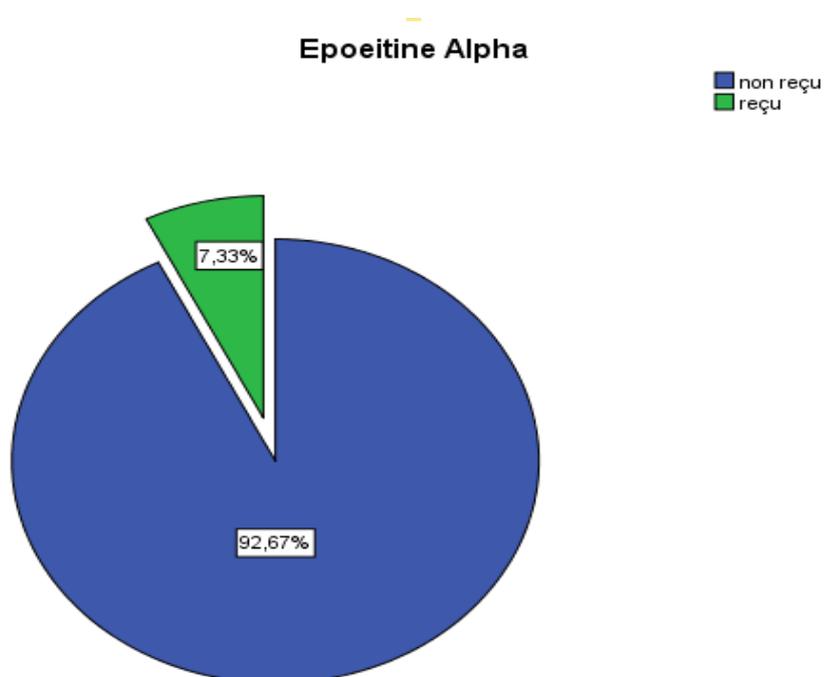
La médiane= 4cures /patient.

Des valeurs minimales = 1 cure et maximales =29 cures /patients.

## 5/2/2 Traitement de l'anémie chimio-induite (Epoetine alpha)

### Epoetine Alpha

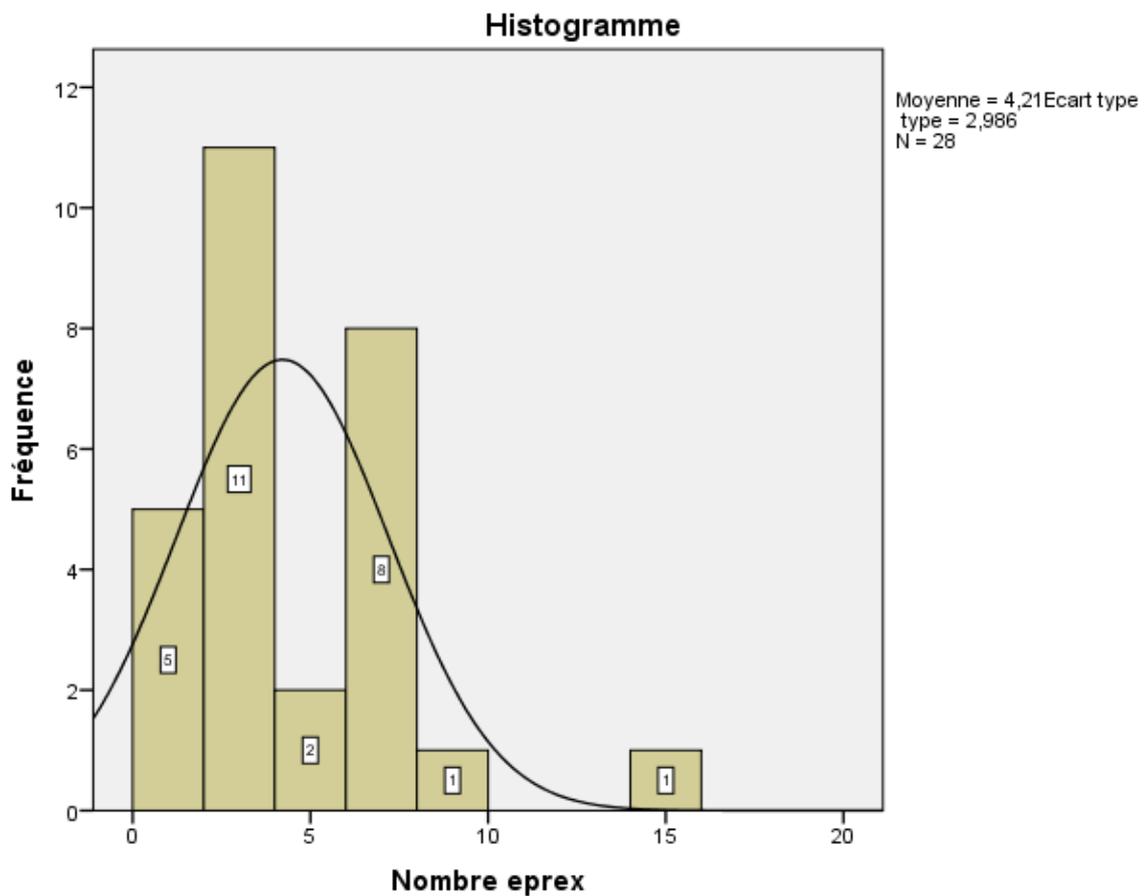
		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	non reçu	354	92,7	92,7	92,7
	reçu	28	7,3	7,3	100,0
Total		382	100,0	100,0	



7,33% des patients ont reçu un traitement par Eprex pour leur anémie chimio-induite.

## Nombre de cures d'Epex

N	Valide	28
	Manquant	354
Moyenne		4,21
Médiane		3,00
Ecart type		2,986
Minimum		1
Maximum		15
Somme		118



118 cures de traitement par Epex ont été administrées aux patients présentant une anémie chimio-induite.

La médiane=3cures.

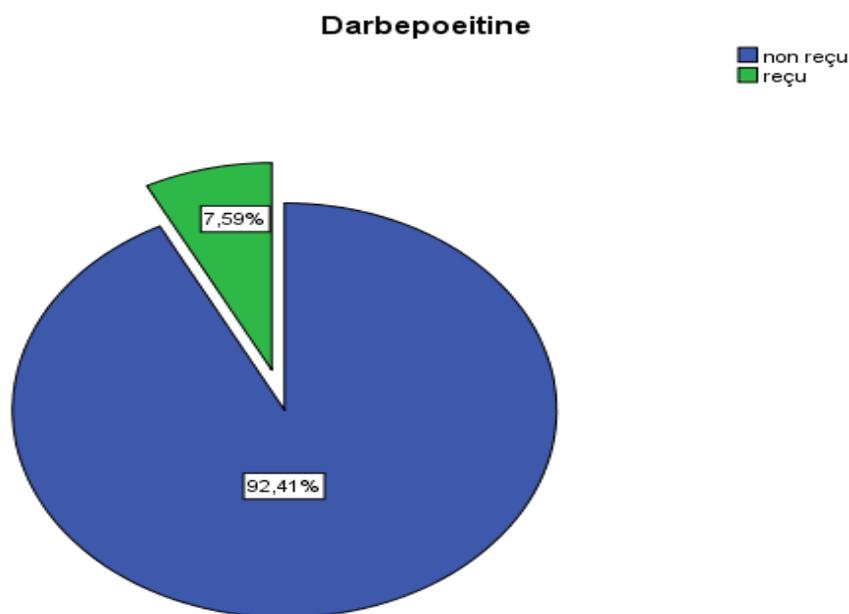
Des valeurs minimales =3cures et maximales =15cures.

---

## Darbépoéitine dans l'anémie chimio-induite

### Darbepoéitine

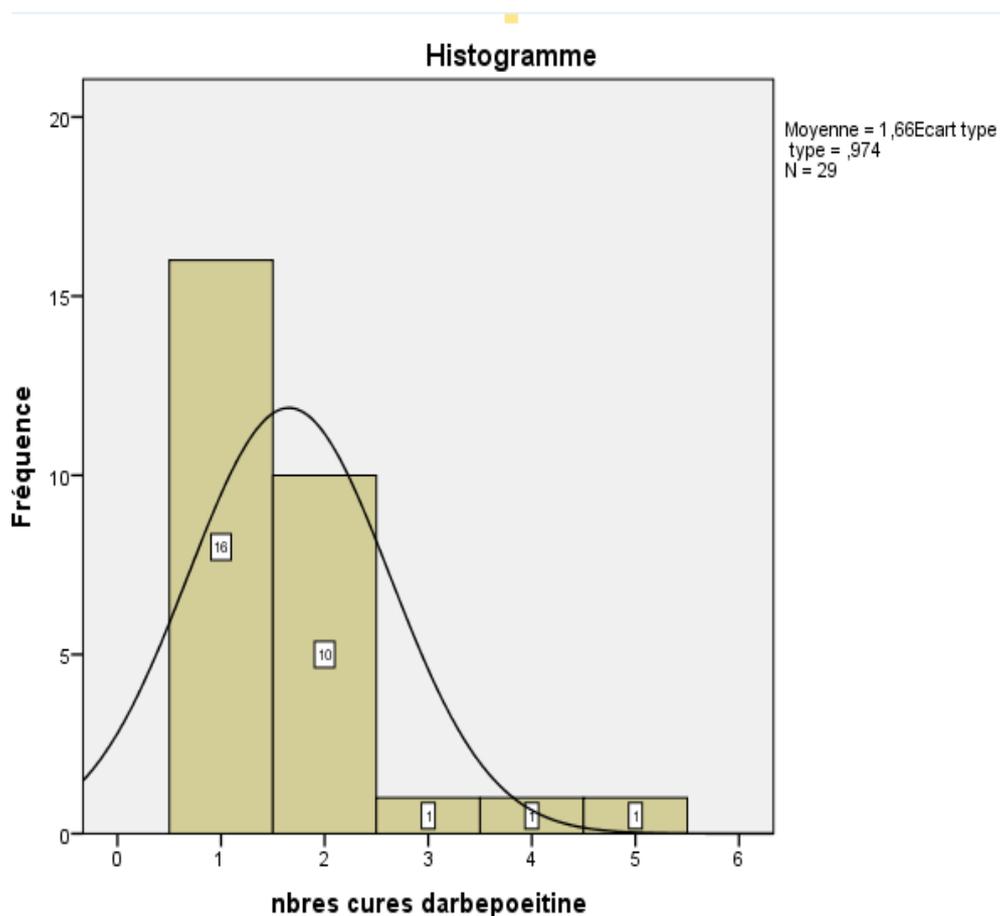
		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	non reçu	353	92,4	92,4	92,4
	reçu	29	7,6	7,6	100,0
Total		382	100,0	100,0	



7,59% des patients ont reçu Darbepoéitine pour leur anémie chimio-induite.

## Nombre de cures de Darbépoetine

N	Valide	29
	Manquant	353
Moyenne		1,66
Médiane		1,00
Ecart type		,974
Minimum		1
Maximum		5
Somme		48



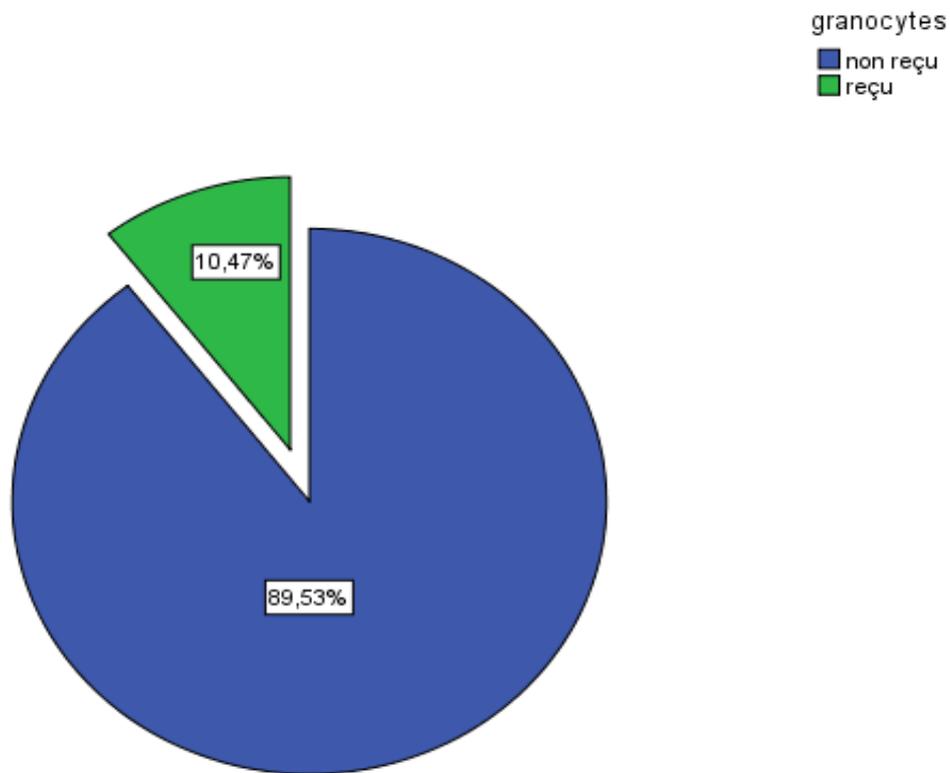
48 cures par Darbépoetine ont été administrées pour les patients présentant une chimio induite.

La médiane =1cure.

Des valeurs minimales =1cures et maximales =5cures.

**Traitement de la neutropénie (facteurs de croissance granocytaire) :**

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide non reçu	342	89,5	89,5	89,5
reçu	40	10,5	10,5	100,0
Total	382	100,0	100,0	

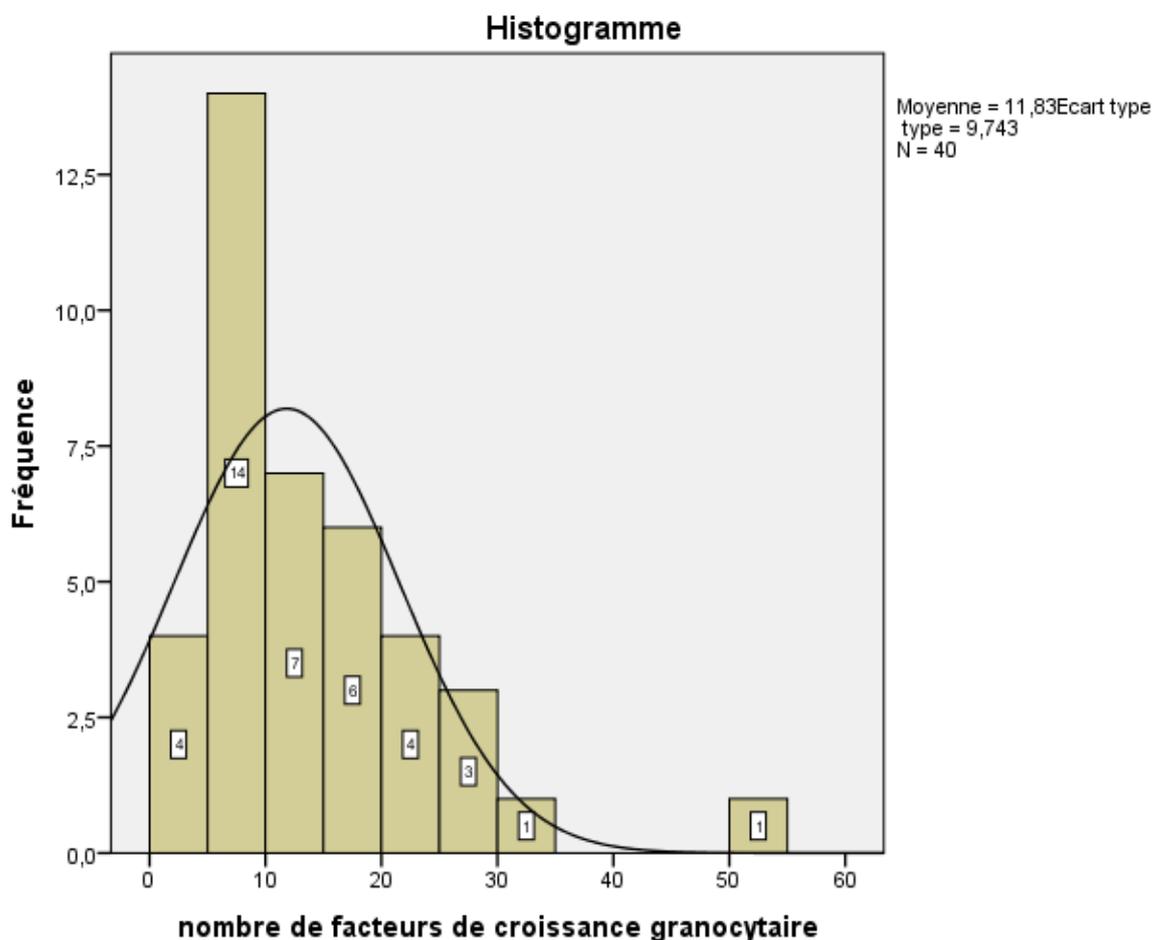


77 patients ont été traité par des taxanes dans les différentes lignes de traitement, cependant 40 patients (10,5%) uniquement ont reçu des facteurs de croissance granocytaires pour leurs neutropénie fébrile.

Il n'y a eu aucune administration préventive de neutropénie fébrile.

## Nombre de cures de facteurs de croissance granocytaires

N	Valide	40
	Manquant	342
Moyenne		11,83
Médiane		10,00
Ecart type		9,743
Minimum		1
Maximum		50
Somme		473



473 prescriptions de facteurs de croissance granocytaires pour les patients ayant une neutropénie chimio-induite.

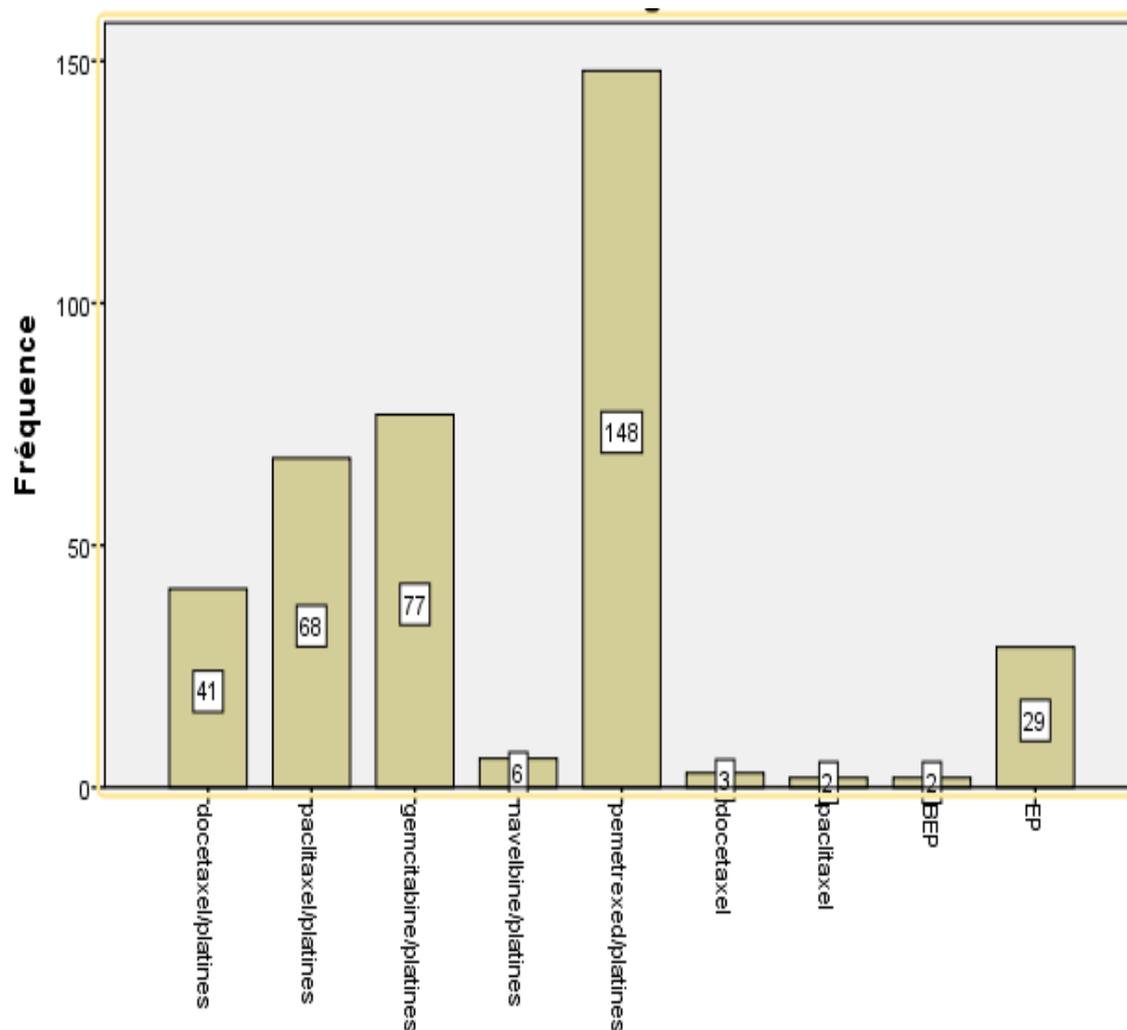
La médiane=10 cures.

Minimum = 1cure et maximum =50 cures.

## 5/2/ Traitement symptomatique :

### 5/2/1 Chimiothérapie première ligne :

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	1	377	98,7	98,7
	5	5	1,3	100,0
Total		382	100,0	

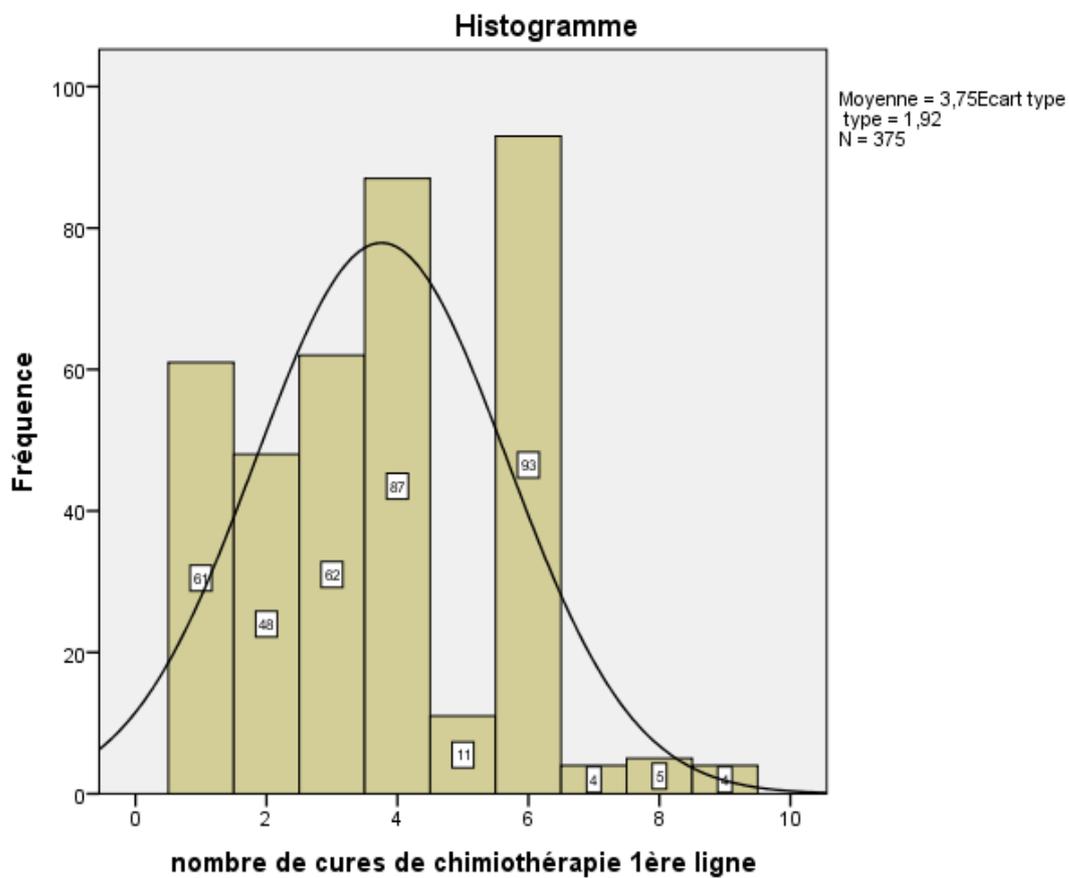


Le traitement le plus prescrit en première ligne est :

Pemetrexed/platine pour l'adénocarcinome pulmonaire suivi par Gemcitabine/platine pour le carcinome épidermoïde.

## Nombre de cures de chimiothérapie en première ligne

N	Valide	375
	Manquant	7
Moyenne		3,75
Médiane		4,00
Ecart type		1,920
Minimum		1
Maximum		9
Somme		1 408



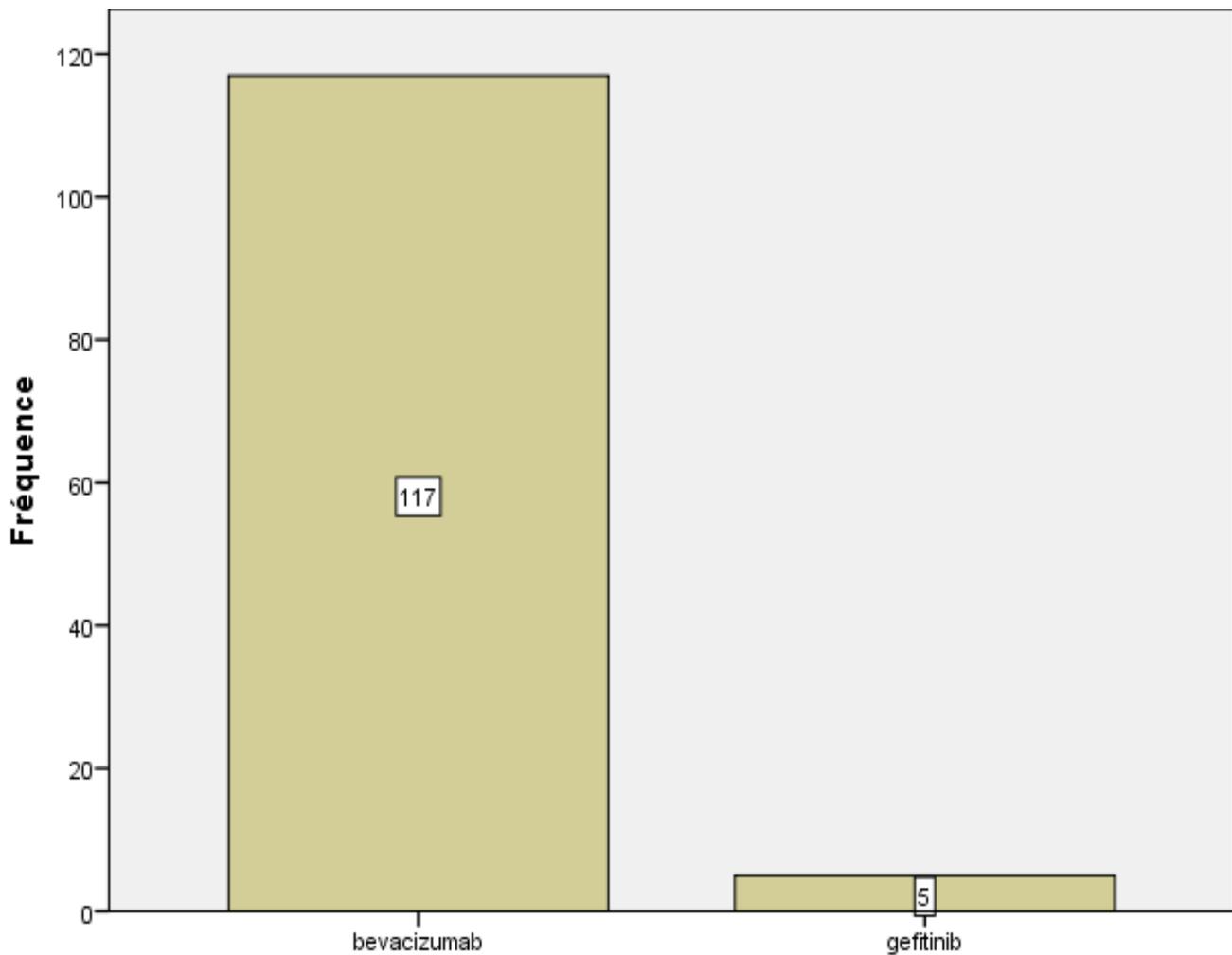
1408 cures ont été administrées en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

La médiane = 4 cures.

Des extrêmes minimales = 1 cure et maximales = 9cures.

## 5/2/2Thérapie ciblée de première ligne

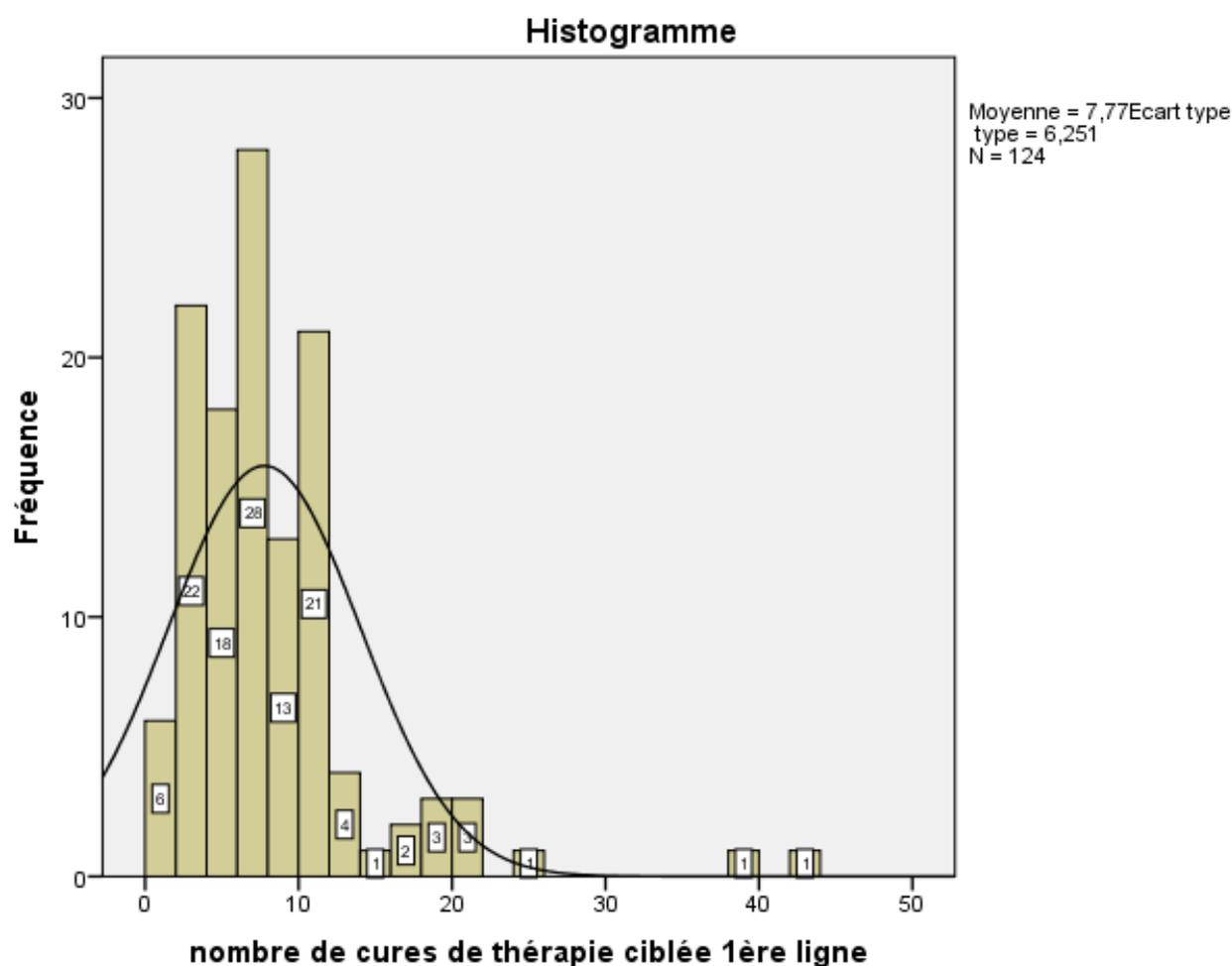
		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	bevacizumab	117	30,6	95,9	95,9
	gefitinib	5	1,3	4,1	100,0
	Total	122	31,9	100,0	
Manquant	Système	260	68,1		
Total		382	100,0		



Le médicament le plus prescrit en phase première ligne est le Bevacizumab , et 100% des patients traités par thérapie ciblée en 1<sup>ère</sup> ligne ont eu une maintenance par le même traitement

## Nombre de cures de thérapie ciblée de maintenance

N	Valide	124
	Manquant	258
Moyenne		7,77
Médiane		6,00
Ecart type		6,251
Minimum		1
Maximum		42
Somme		963



963 cures de thérapies ciblées ont été administrées en phase de maintenance.

La médiane = 6 cures.

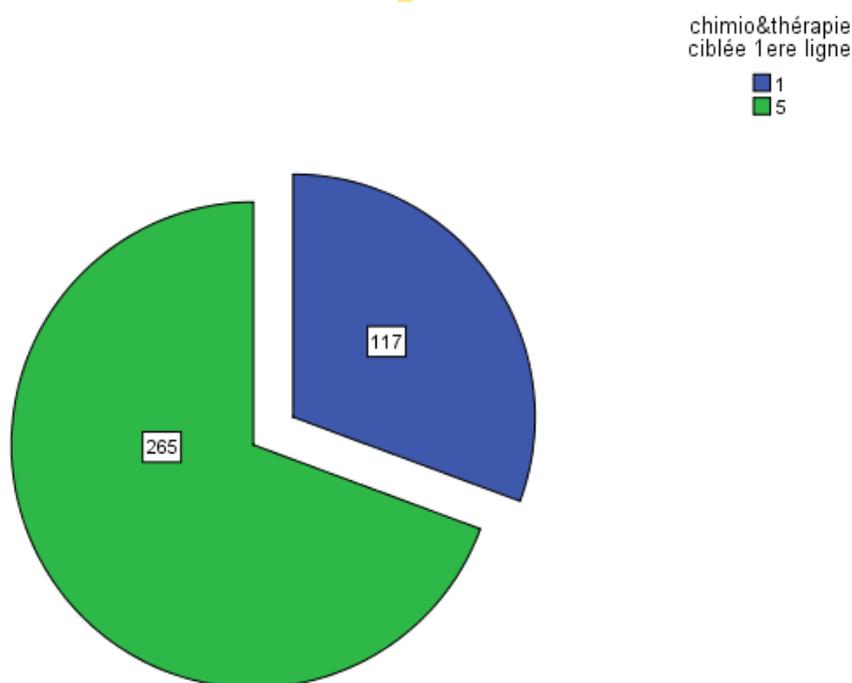
Des extrêmes minimales = 1 cure et maximales = 42 cures.

---

### 5/2/3 Association chimiothérapie +thérapie ciblée en première ligne :

117 patients ont eu un traitement à base d'une association de chimiothérapie et d'une thérapie ciblée en première ligne (exclusivement par Bevacizumab), et les résultats sont représentés sur le tableau et le graphe suivants :

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	1	117	30,6	100,0	100,0
Manquant	Système	265	69,4		
Total		382	100,0		

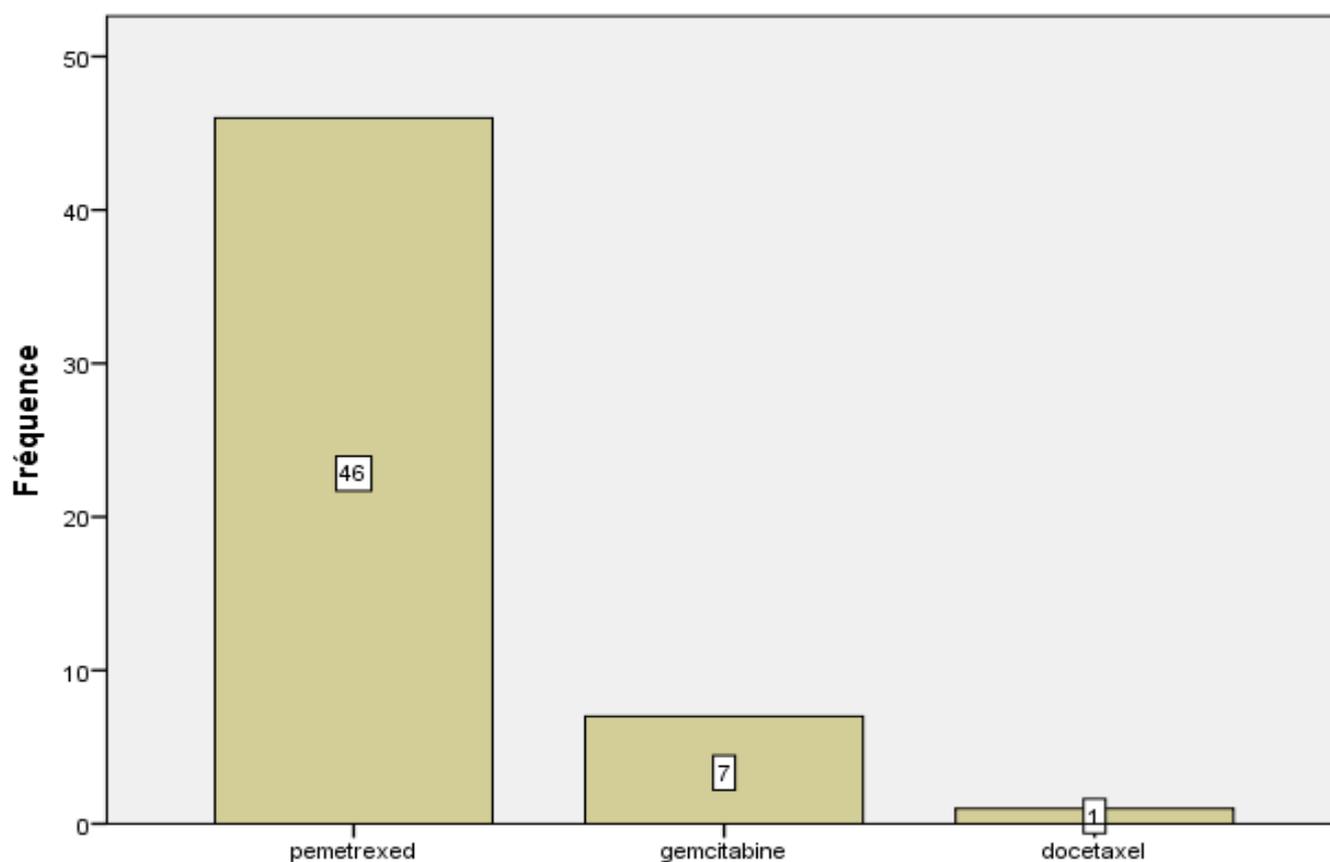


1=chimiothérapie + thérapie ciblée.

2=chimiothérapie seule ou thérapie ciblée seule.

## 5/2/4 Chimiothérapie de maintenance

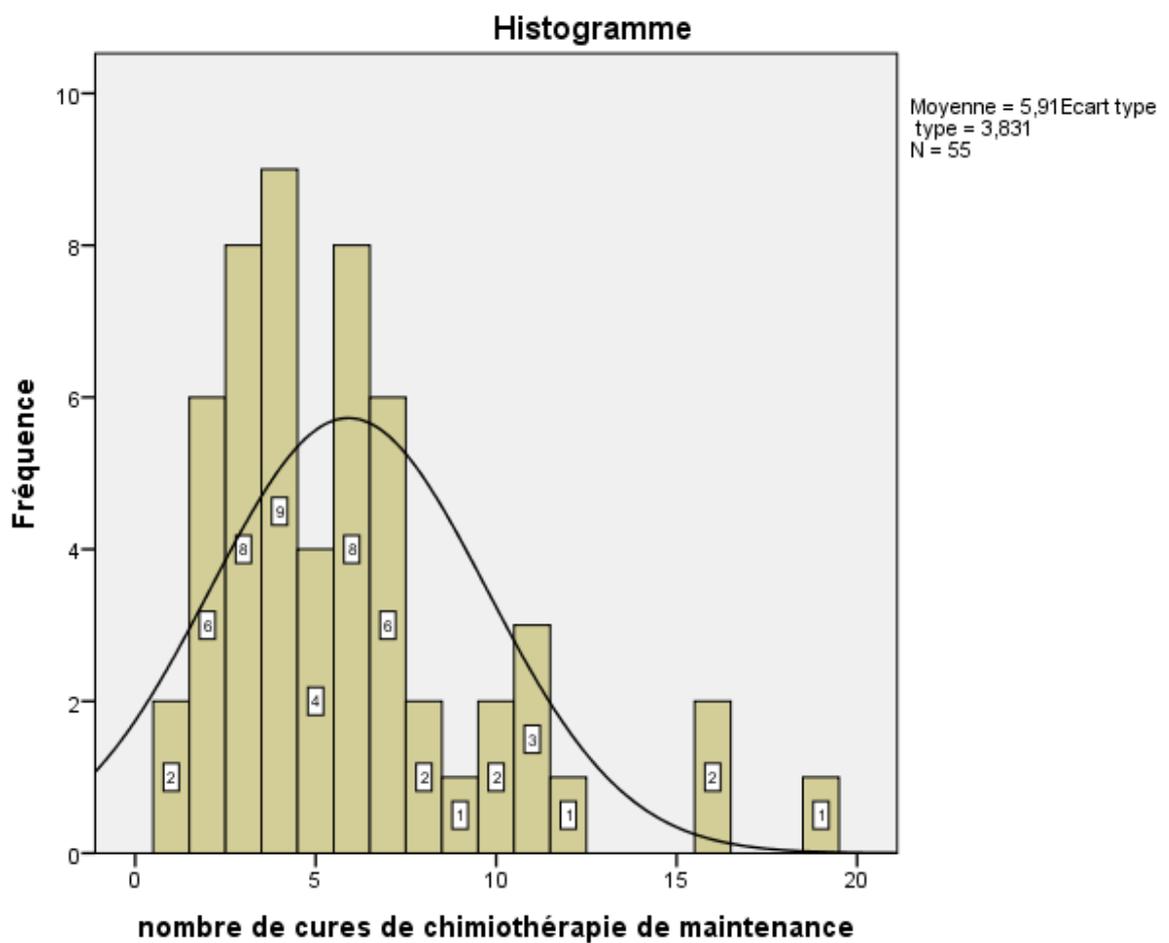
		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	pemetrexed	46	12,0	85,2	85,2
	gemcitabine	7	1,8	13,0	98,1
	docetaxel	1	,3	1,9	100,0
	Total	54	14,1	100,0	
Manquant	Systeme	328	85,9		
Total		382	100,0		



Pour la chimiothérapie de maintenance, le Pemetrexed a été le plus prescrit pour l'adénocarcinome et la Gemcitabine pour le carcinome épidermoïde.

## Nombre de cures de chimiothérapie de maintenance

N	Valide	55
	Manquant	327
Moyenne		5,91
Médiane		5,00
Ecart type		3,831
Minimum		1
Maximum		19
Somme		325



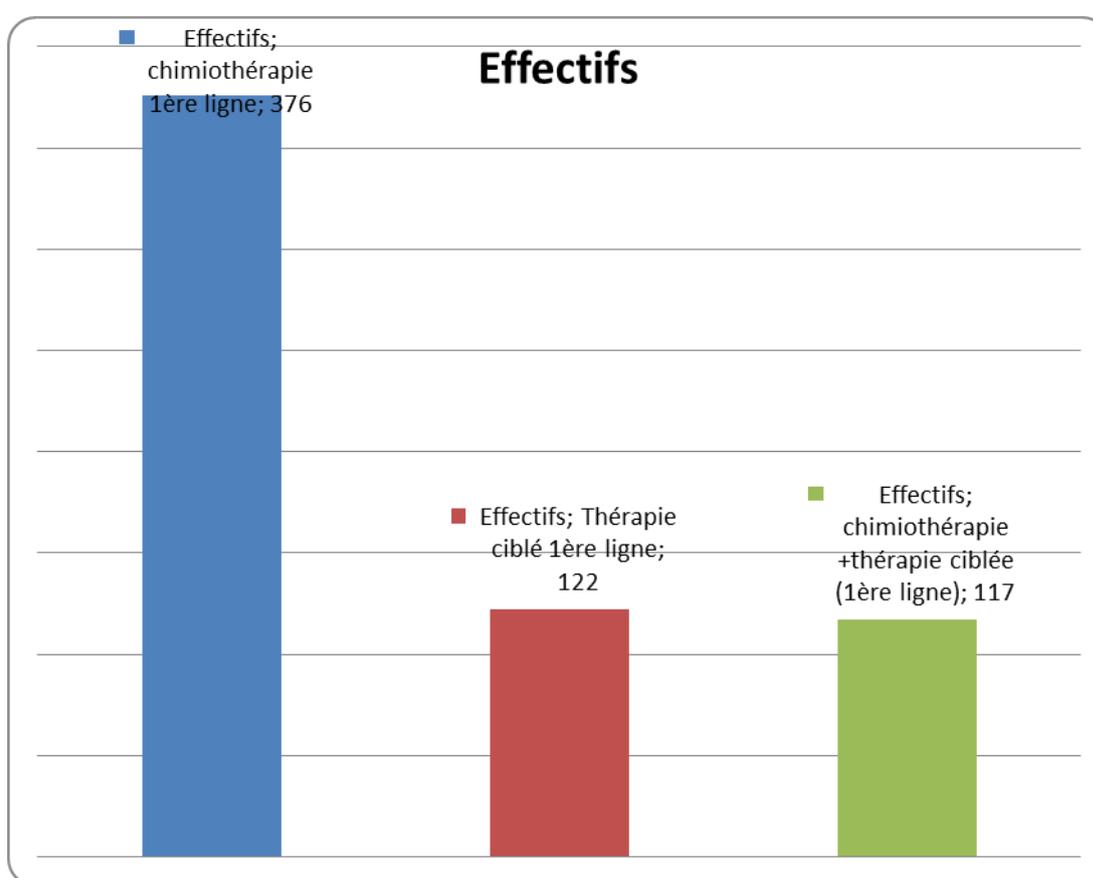
325 cures de maintenances ont été administrées aux patients

La médiane = 5cures

Des extrêmes minimales =1 cure et maximales =19 cures.

## Récapitulatif du traitement 1ère ligne

		Réponses		Pourcentage d'observations
		N	Pourcentage	
croisement 1ère ligne <sup>a</sup>	thérapie ciblée première ligne	122	19,8%	31,9%
	Chimio1+Tc1	117	19,0%	30,6%
	chimiothérapie première ligne	377	61,2%	98,7%
Total		616	100,0%	161,3%



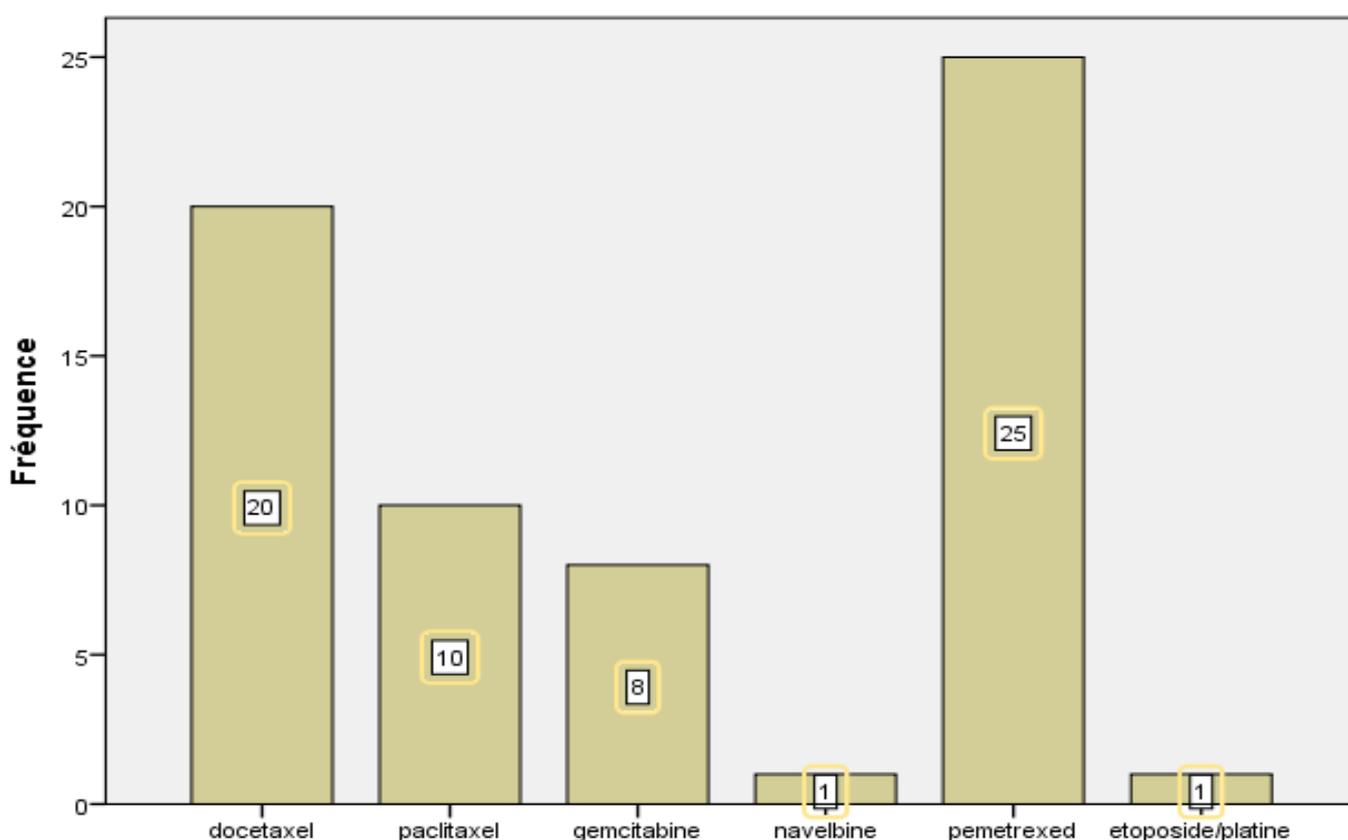
En première ligne ,377 patients ont reçu une chimiothérapie dont 117 associant une chimiothérapie et thérapie ciblée.

54 patients ont eu une chimiothérapie de maintenance.

122 patients ont eu une maintenance par thérapie ciblée.

## 5/2/5 Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne

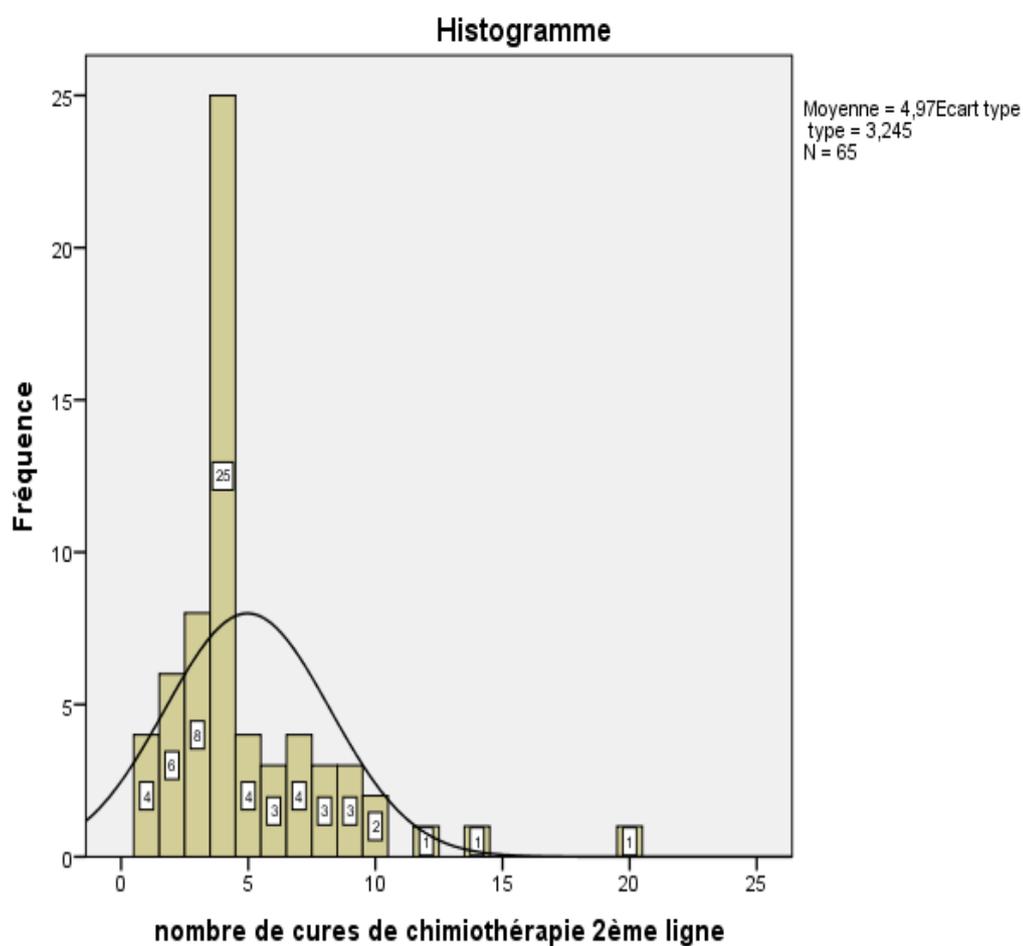
		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	docetaxel	20	5,2	30,8	30,8
	paclitaxel	10	2,6	15,4	46,2
	gemcitabine	8	2,1	12,3	58,5
	navelbine	1	,3	1,5	60,0
	pemetrexed	25	6,5	38,5	98,5
	etoposide/platine	1	,3	1,5	100,0
	Total	65	17,0	100,0	
Manquant	Système	317	83,0		
Total		382	100,0		



En deuxième ligne de chimiothérapie le Pemetrexed a été le médicament le plus prescrit pour l'adénocarcinome pulmonaire suivi par le Docetaxel pour l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde.

## Nombre de cures de chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne

N	Valide	65
	Manquant	317
Moyenne		4,97
Médiane		4,00
Ecart type		3,245
Minimum		1
Maximum		20
Somme		323



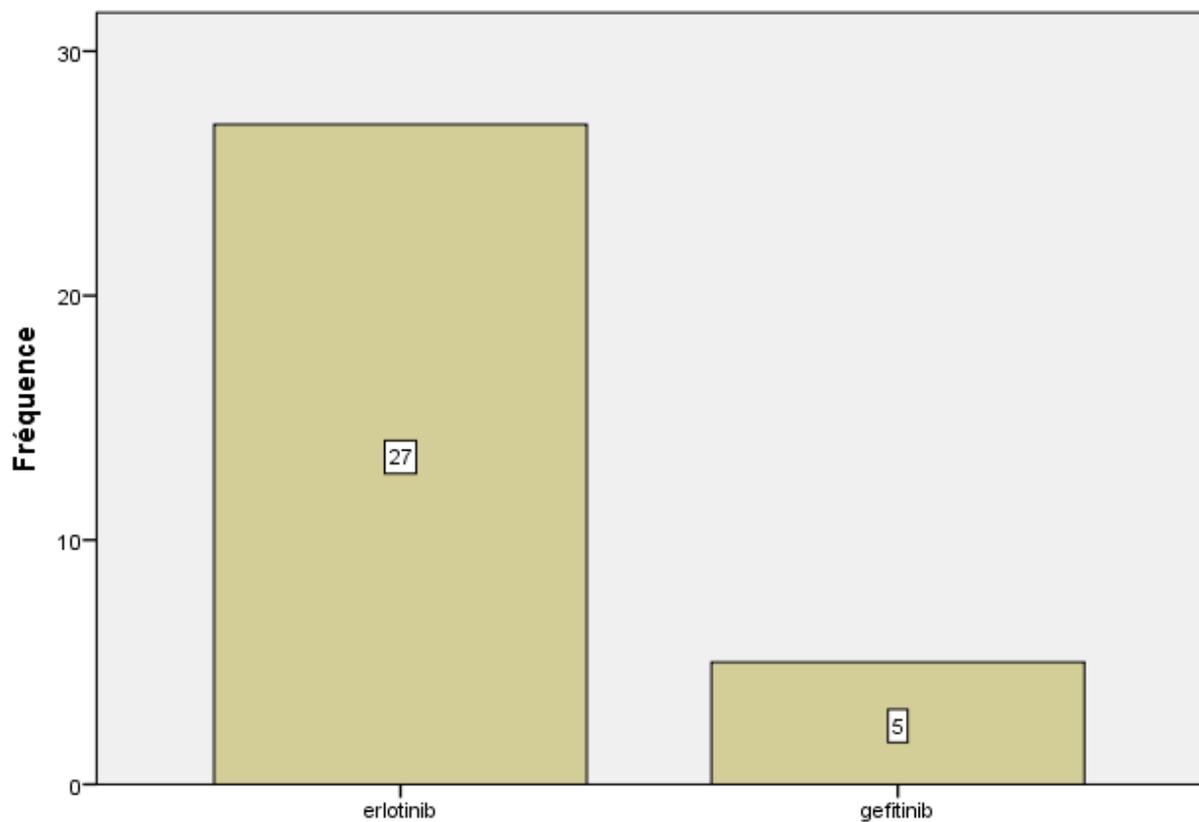
323 cures de chimiothérapie ont été administrées en 2<sup>ème</sup> ligne.

La médiane = 4 cures.

Des extrêmes minimales = 1 cure et maximales = 20 cures.

## Thérapie ciblée 2<sup>ème</sup> ligne

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	erlotinib	27	7,1	84,4	84,4
	gefitinib	5	1,3	15,6	100,0
	Total	32	8,4	100,0	
Manquant	Système	350	91,6		
Total		382	100,0		

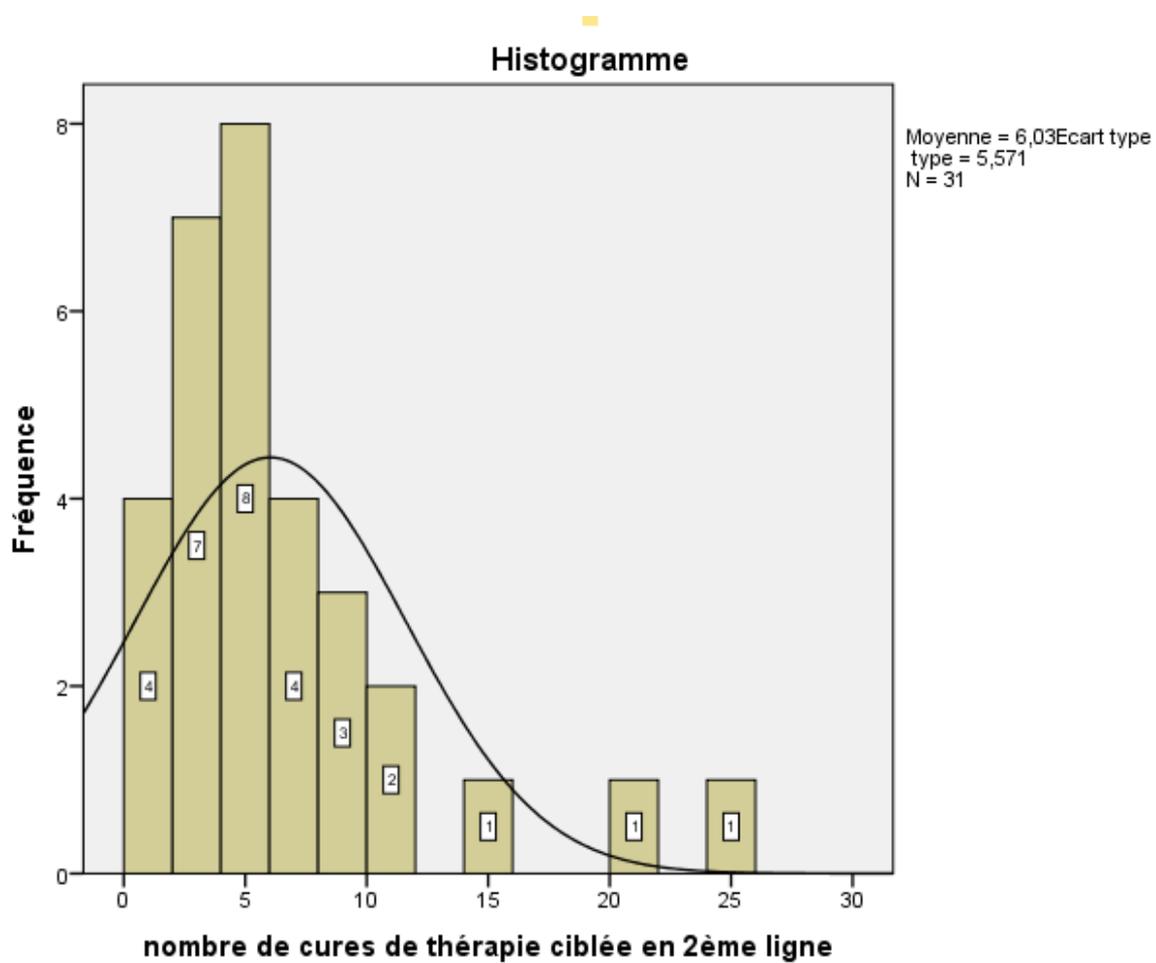


En deuxième ligne de traitement l'Erlotinib a été le médicament le plus prescrit indépendamment du statut EGFR.

Le Gefitinib a été prescrit chez cinq patients ayant une mutation de l'EGFR.

## Nombre de cures de thérapie ciblée en 2<sup>ème</sup> ligne

N	Valide	31
	Manquant	351
Moyenne		6,03
Médiane		4,00
Ecart type		5,571
Minimum		1
Maximum		25
Somme		187



187 cures de thérapies ciblées ont été administrées en 2<sup>ème</sup> ligne.

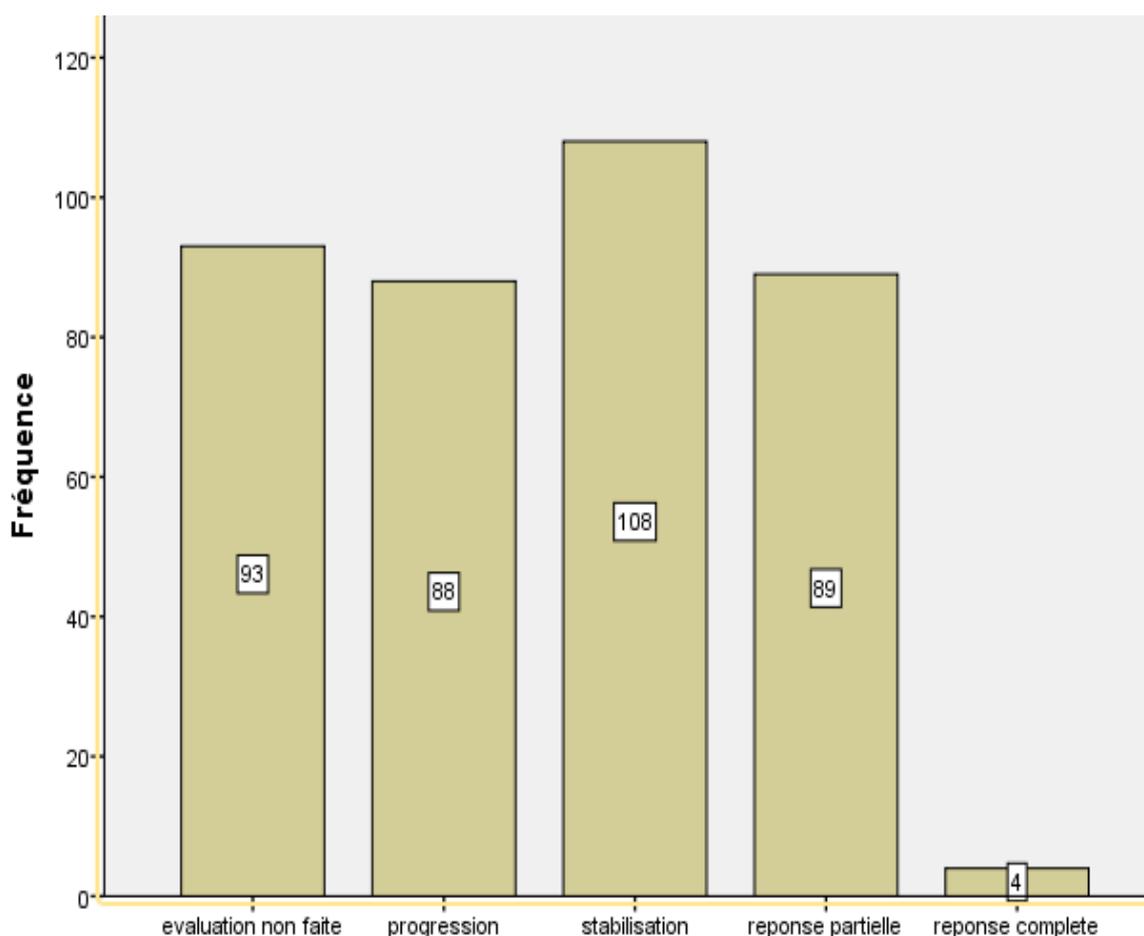
La médiane = 4cures.

Des extrêmes minimales =1cure et maximales =25cures.

### 5/3 évaluation de la réponse thérapeutique :

#### Contrôle tumoral en première ligne de traitement :

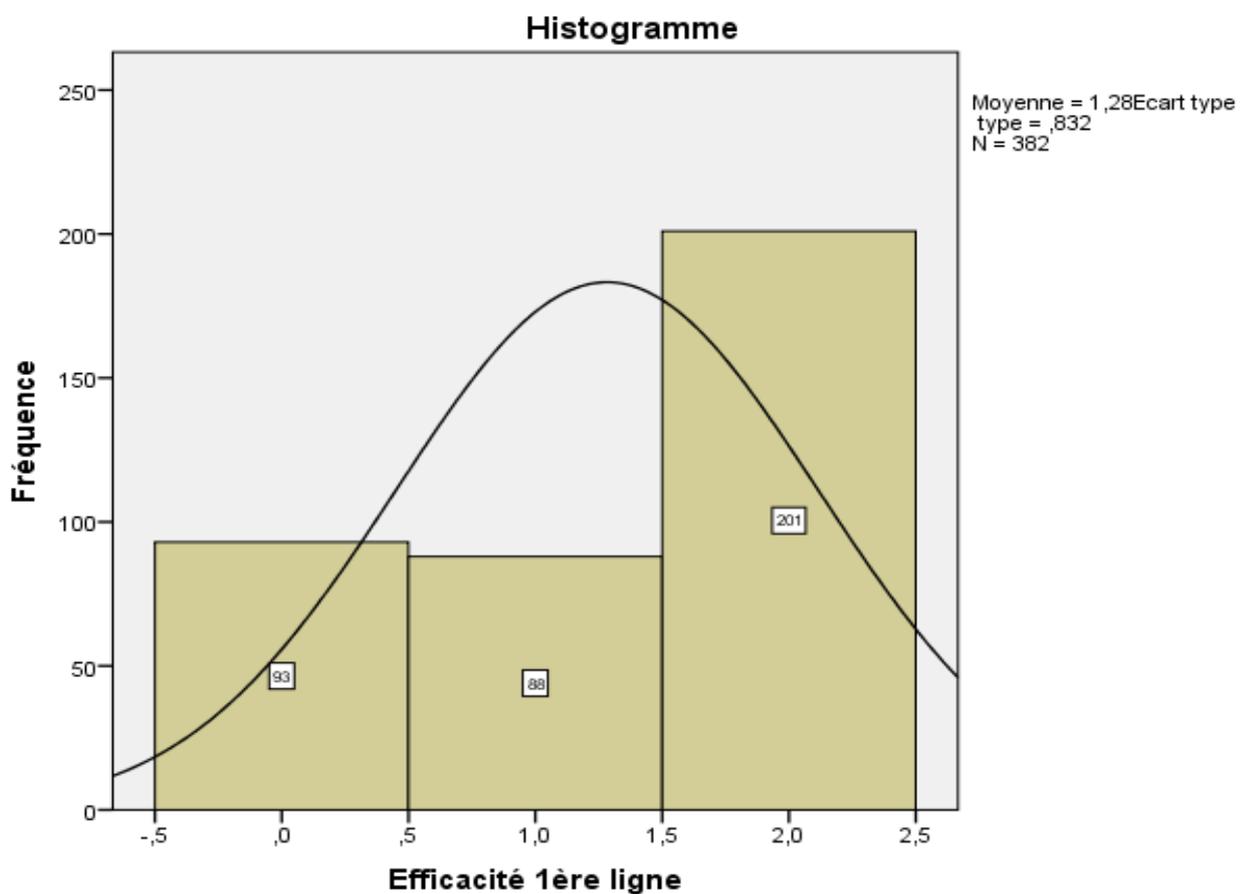
	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide				
evaluation non faite	93	24,3	24,3	24,3
progression	88	23,0	23,0	47,4
stabilisation	108	28,3	28,3	75,7
reponse partielle	89	23,3	23,3	99,0
reponse complete	4	1,0	1,0	100,0
Total	382	100,0	100,0	



On a obtenu un contrôle tumoral chez 201 patients=69%.

## Taux de réponse objective en première ligne de traitement :

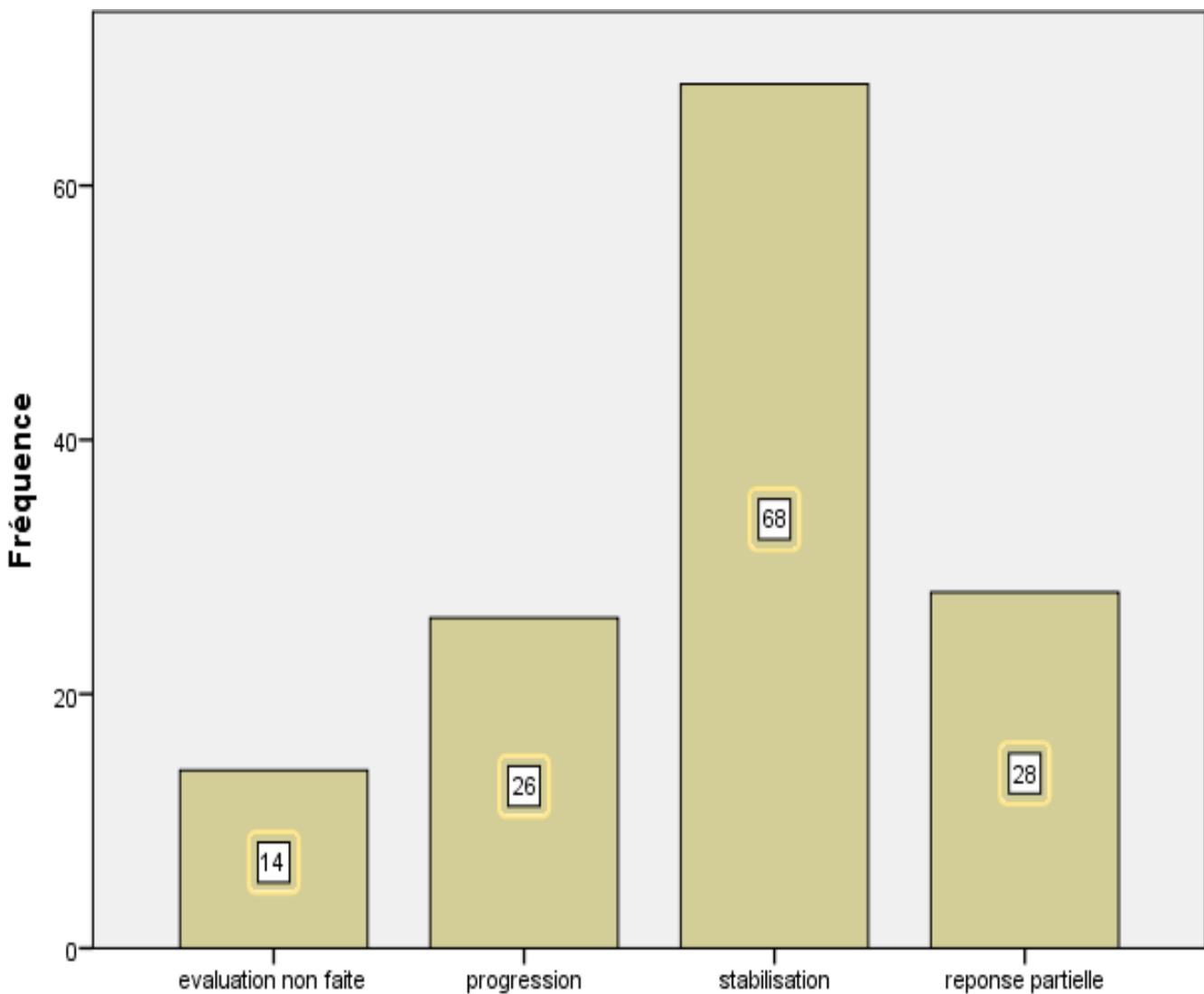
		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Evaluation non faite	93	24,3	24,3	24,3
	Progression maladie	88	23,0	23,0	47,4
	Réponse thérapeutique	201	52,6	52,6	100,0
	Total	382	100,0	100,0	



Le taux de réponses objectives en première ligne = 32%

## contrôle tumoral en deuxième ligne de traitement

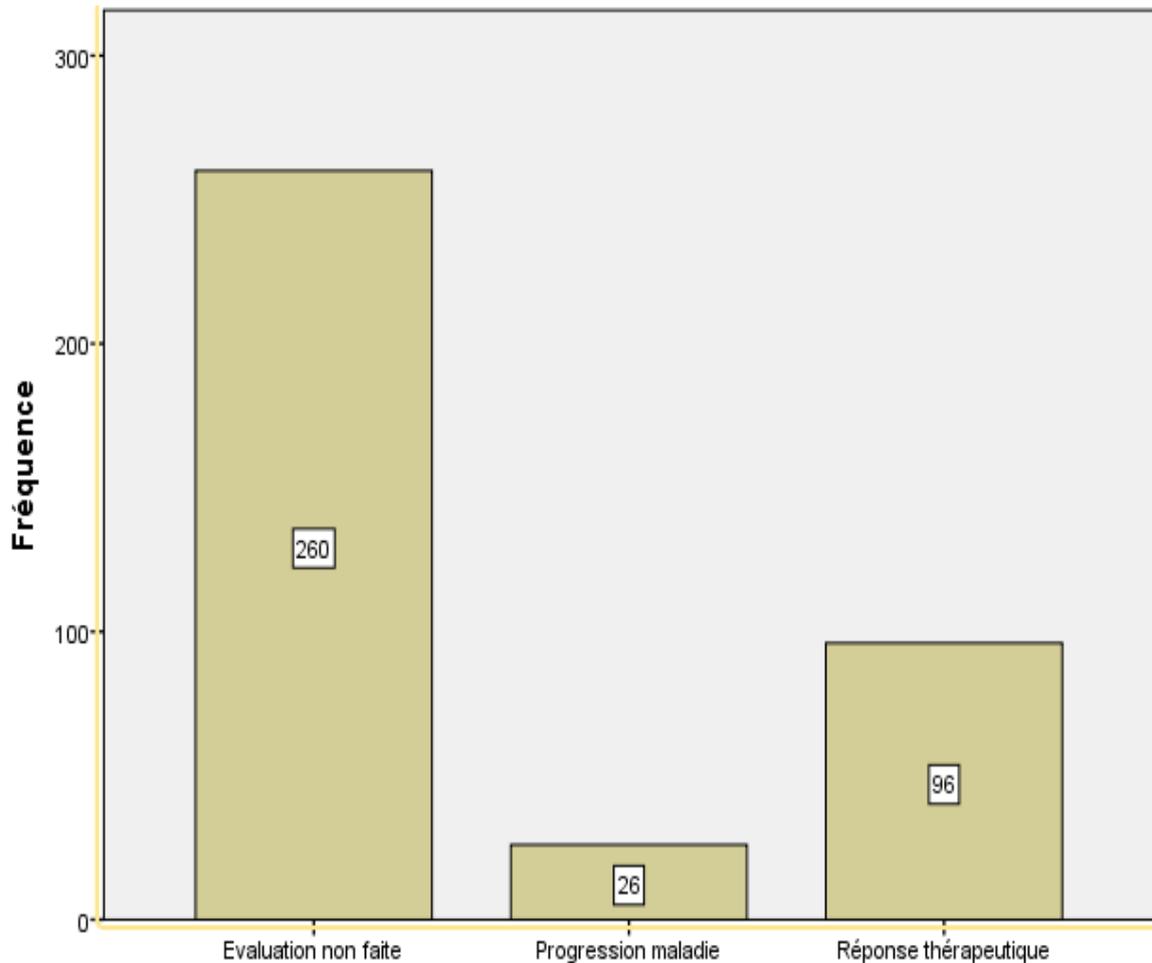
		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	evaluation non faite	14	3,7	10,3	10,3
	progression	26	6,8	19,1	29,4
	stabilisation	68	17,8	50,0	79,4
	reponse partielle	28	7,3	20,6	100,0
	Total	136	35,6	100,0	
Manquant	Système	246	64,4		
Total		382	100,0		



On a obtenu un contrôle tumoral chez 96 patients =78%.

## Réponse objective en deuxième ligne de traitement

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Evaluation non faite	260	68,1	68,1	68,1
	Progression maladie	26	6,8	6,8	74,9
	Réponse thérapeutique	96	25,1	25,1	100,0
	Total	382	100,0	100,0	



On observe un taux de réponses objectives de 22%.

Ce taux est inférieur à celui obtenu en première ligne.

## Corrélation de l'efficacité du traitement selon les lignes

			Efficacité 1ère ligne	Efficacité 2ème ligne
Rho de Spearman	Efficacité 1ère ligne	Coefficient de corrélation	1,000	,395**
		Sig. (bilatéral)	.	,000
		N	382	382
	Efficacité 2ème ligne	Coefficient de corrélation	,395**	1,000
		Sig. (bilatéral)	,000	.
		N	382	382

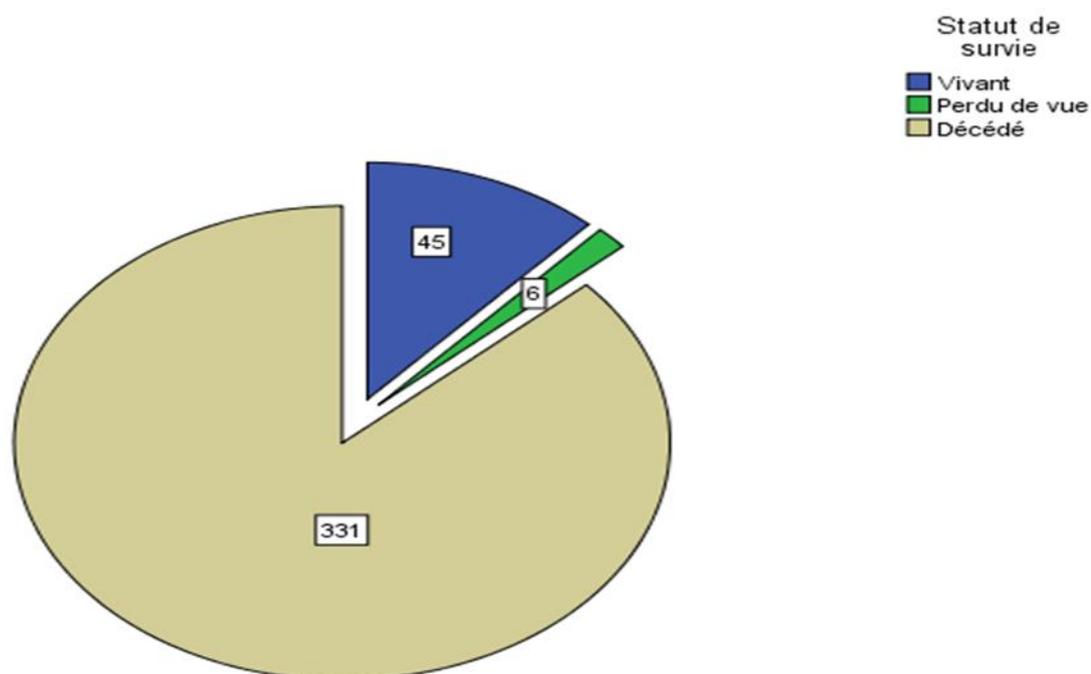
\*\* . La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

Le coefficient de corrélation ( $r=39,5\%$ ) avec une  $p\text{-value}=0$

On écarte l'hypothèse nulle et on accepte l'hypothèse alternative : il existe une corrélation moyenne positive de 39,5% entre l'efficacité du traitement en 1<sup>ère</sup> ligne avec celle de la 2<sup>ème</sup> ligne (plus il y a une efficacité en 1<sup>ère</sup> ligne plus il y aura une efficacité en 2<sup>ème</sup> ligne)

### 5/4état des patients au point

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Vivant	45	11,8	11,8	11,8
	Perdu de vue	6	1,6	1,6	13,4
	Décédé	331	86,6	86,6	100,0
	Total	382	100,0	100,0	



331 décès sont enregistrés, et seulement 45 patients sont encore vivants au moment de l'analyse, ceci témoigne du pronostic foudroyant du cancer pulmonaire.

## Survie globale en fonction du contrôle tumoral en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

### Récapitulatif de traitement des observations

control tumoral 1ère ligne	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N	Pourcentage
progression	181	174	7	3,9%
Stabilisation + réponse complète + réponse partiel	201	163	38	18,9%
Global	382	337	45	11,8%

### Moyennes et médianes pour la durée de survie

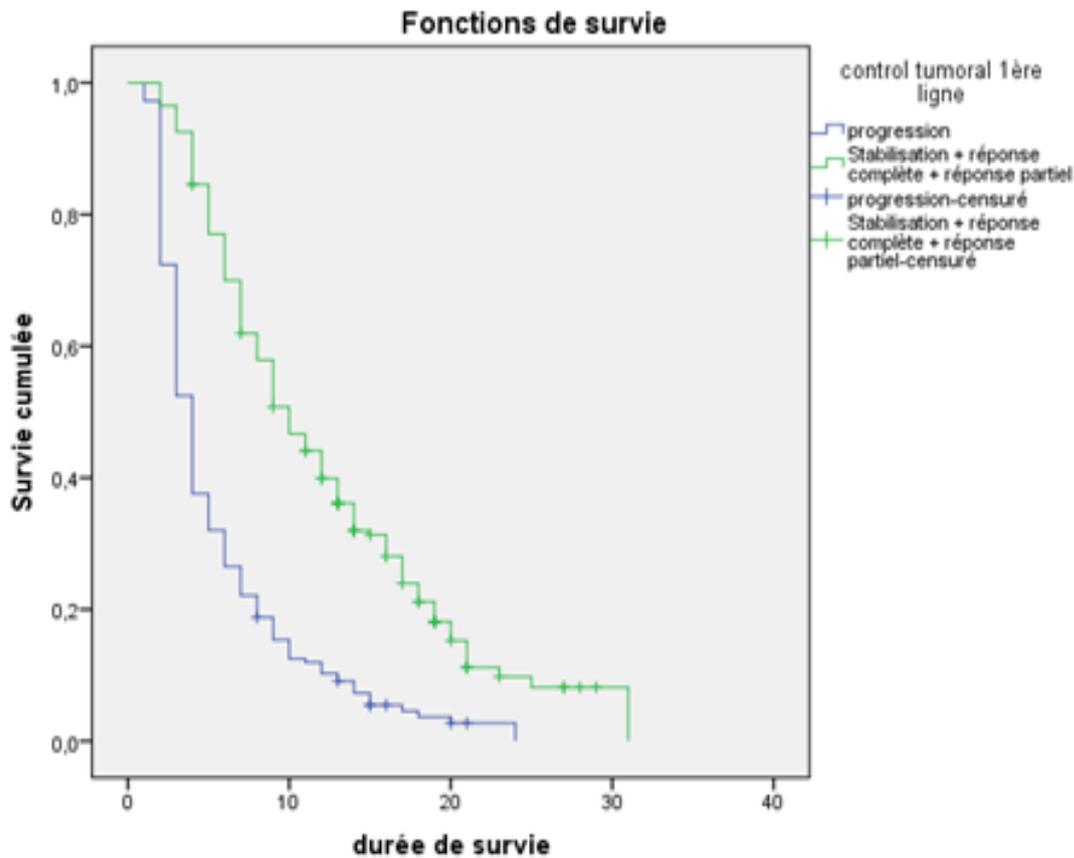
control tumoral 1ère ligne	Moyenne <sup>a</sup>				Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
progression	5,593	,376	4,857	6,329	4,000	,207	3,595	4,405
Stabilisation + réponse complète + réponse partiel	12,197	,608	10,996	13,379	10,000	,772	8,486	11,514
Global	9,062	,406	8,267	9,857	6,000	,404	5,207	6,793

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.

### Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	89,940	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	107,007	1	,000
Tarone-Ware	102,657	1	,000

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de control tumoral 1ère ligne.



La moyenne de SG =9,062 avec des extrêmes [8,267-9,857].

Les résultats de comparaison de la moyenne de SG pour la première ligne en fonction de la réponse thérapeutique pour un intervalle de confiance de 95% sont et une P-value=0

La moyenne de SG en cas de progression=5,59 avec des extrêmes [4,857-6,329].

La moyenne de SG en cas de contrôle tumoral=12,187 avec des extrêmes [10,996-13,779].

## Réponse thérapeutique en fonction de la réponse objective en 1<sup>ère</sup> ligne

### Récapitulatif de traitement des observations

Réponses objectives 1 <sup>ère</sup> ligne	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N	Pourcentage
Progression and stabilisation	289	266	23	8,0%
reponse complète + réponse partielle	93	71	22	23,7%
Global	382	337	45	11,8%

### Moyennes et médianes pour la durée de survie

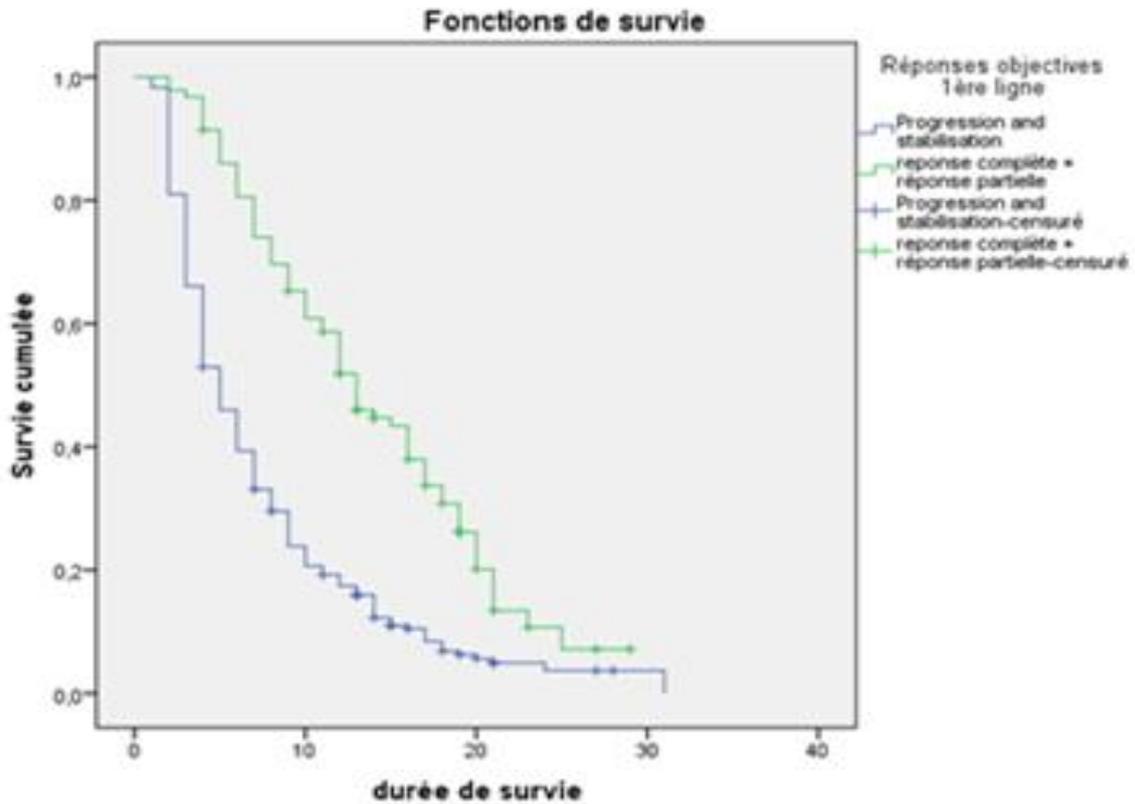
Réponses objectives 1 <sup>ère</sup> ligne	Moyenne <sup>a</sup>				Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
Progression and stabilisation	7,452	,416	6,637	8,269	5,000	,329	4,366	5,645
reponse complète + réponse partielle	13,927	,815	12,330	15,525	13,000	1,136	10,773	15,227
Global	9,062	,406	8,267	9,857	6,000	,404	5,207	6,793

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.

### Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	45,665	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	57,395	1	,000
Tarone-Ware	56,296	1	,000

Le vecteur des pondérations de tendance est -1, 1. Il s'agit de la valeur par défaut.



Les résultats de comparaison de la moyenne de SG pour la première ligne en fonction de la réponse objective avec un intervalle de confiance à 95% et une P-value=0 sont :

En cas de progression et stabilisation  $m=7,452$  avec des extrêmes [6,637-8,268].

En cas de réponse objective  $m=13,927$  avec des extrêmes [12,330-15,525].

## Survie globale des patients en fonction du contrôle tumoral en 2<sup>ème</sup> ligne

### Récapitulatif de traitement des observations

control tumoral 2 <sup>ème</sup> ligne	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N	Pourcentage
Progression	286	279	7	2,4%
Réponse complète + réponse partielle + stabilisation	96	58	38	39,6%
Global	382	337	45	11,8%

### Moyennes et médianes pour la durée de survie

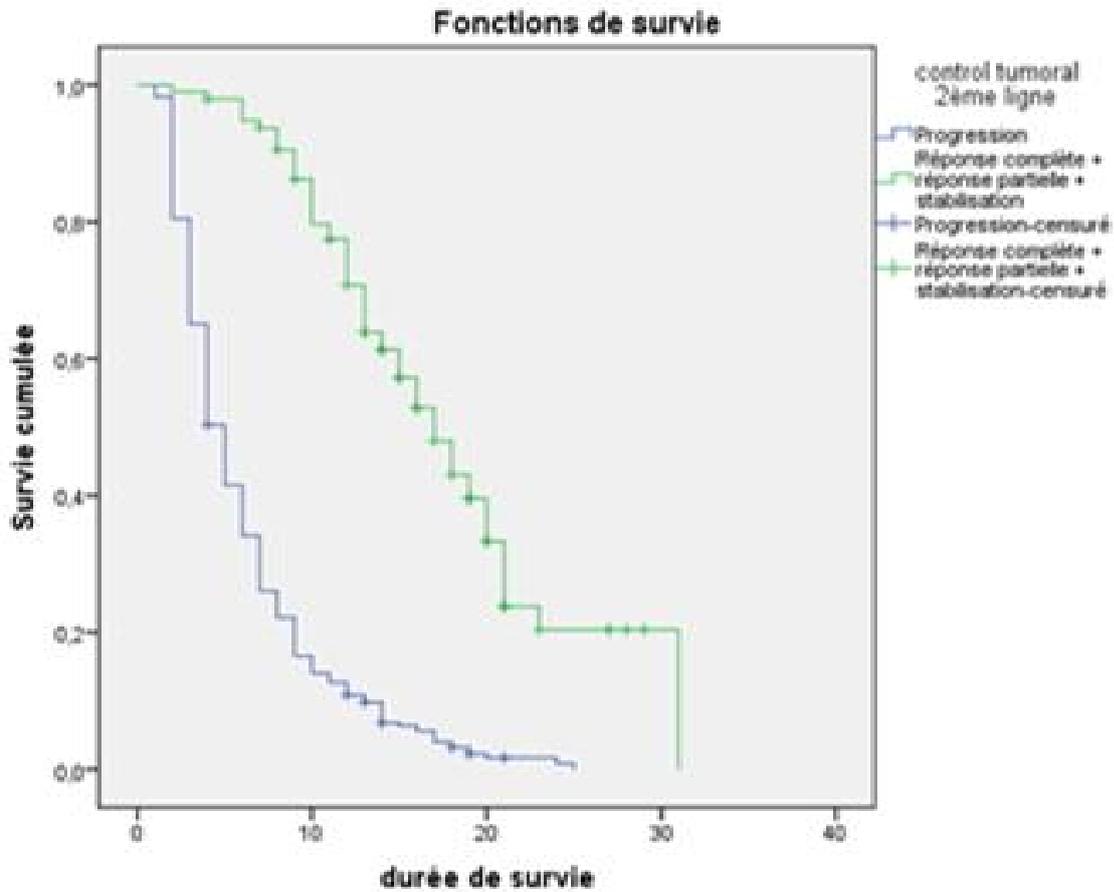
control tumoral 2 <sup>ème</sup> ligne	Moyenne <sup>a</sup>				Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
Progression	6,180	,284	5,624	6,737	5,000	,248	4,513	5,487
Réponse complète + réponse partielle + stabilisation	17,973	,956	16,099	19,846	17,000	1,195	14,657	19,343
Global	9,062	,406	8,267	9,857	6,000	,404	5,207	6,793

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.

### Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	138,907	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	125,489	1	,000
Tarone-Ware	138,178	1	,000

Le vecteur des pondérations de tendance est -1, 1.. Il s'agit de la valeur par défaut.



Les résultats de comparaison de la moyenne de SG après la deuxième ligne en fonction du contrôle tumoral pour un intervalle de confiance de 95% avec une P-value=0

En cas de progression  $m=6,180$  avec des extrêmes [5,624-6,737].

En cas de contrôle tumoral  $m=17,973$  avec des extrêmes[16,099-19,846]

## Survie globale en fonction de la réponse objective en 2<sup>ème</sup> ligne

### Récapitulatif de traitement des observations

Réponses objectives 2 <sup>ème</sup> ligne	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N	Pourcentage
Progression and stabilisation	354	325	29	8,2%
Réponse complète + réponse partielle	28	12	16	57,1%
Global	382	337	45	11,8%

### Moyennes et médianes pour la durée de survie

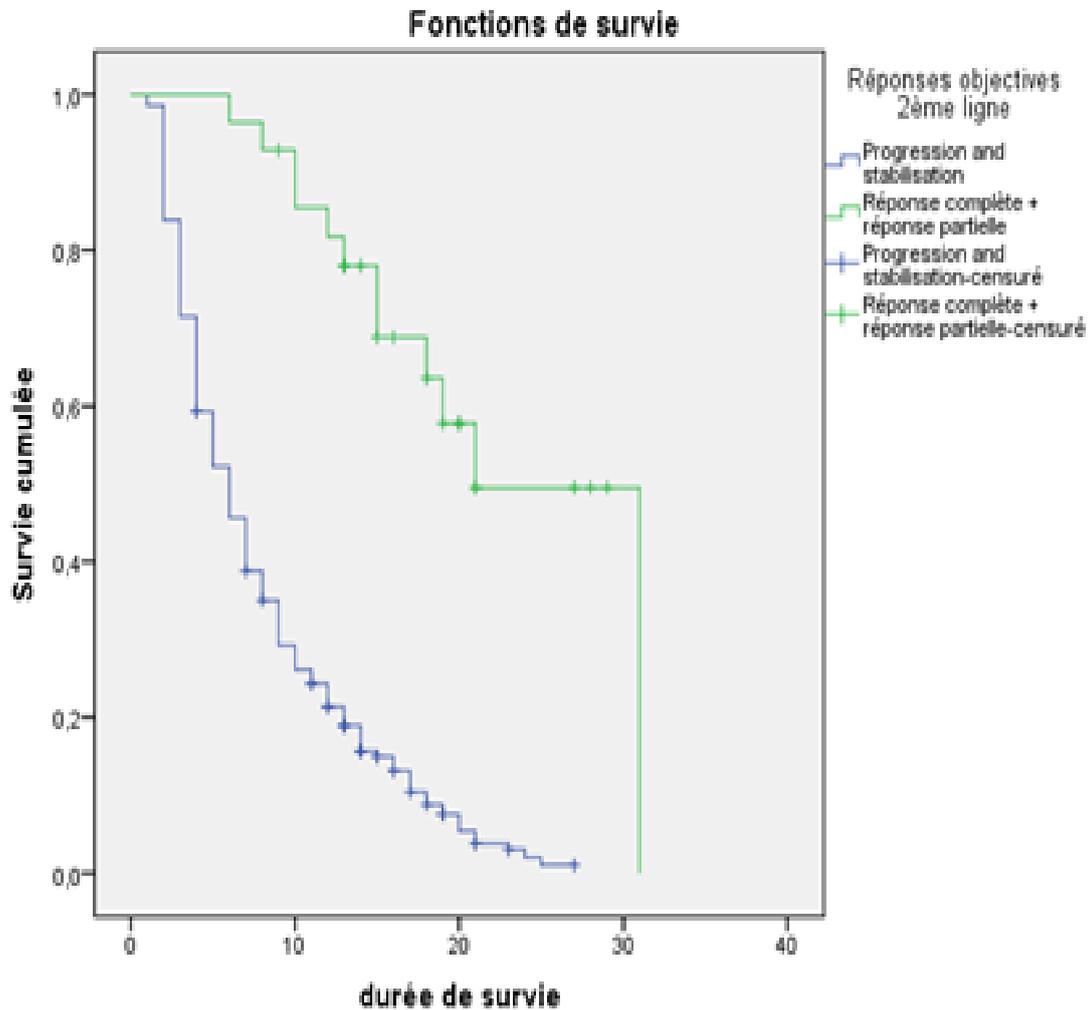
Réponses objectives 2 <sup>ème</sup> ligne	Moyenne <sup>a</sup>				Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
Progression and stabilisation	7,955	,334	7,300	8,611	6,000	,398	5,240	6,760
Réponse complète + réponse partielle	22,677	1,970	18,616	26,538	21,000	2,467	16,165	25,835
Global	9,062	,406	8,267	9,657	6,000	,404	5,207	6,793

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.

### Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	43,915	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	34,649	1	,000
Tarone-Ware	40,208	1	,000

Le vecteur des pondérations de tendance est -1, 1. Il s'agit de la valeur par défaut.



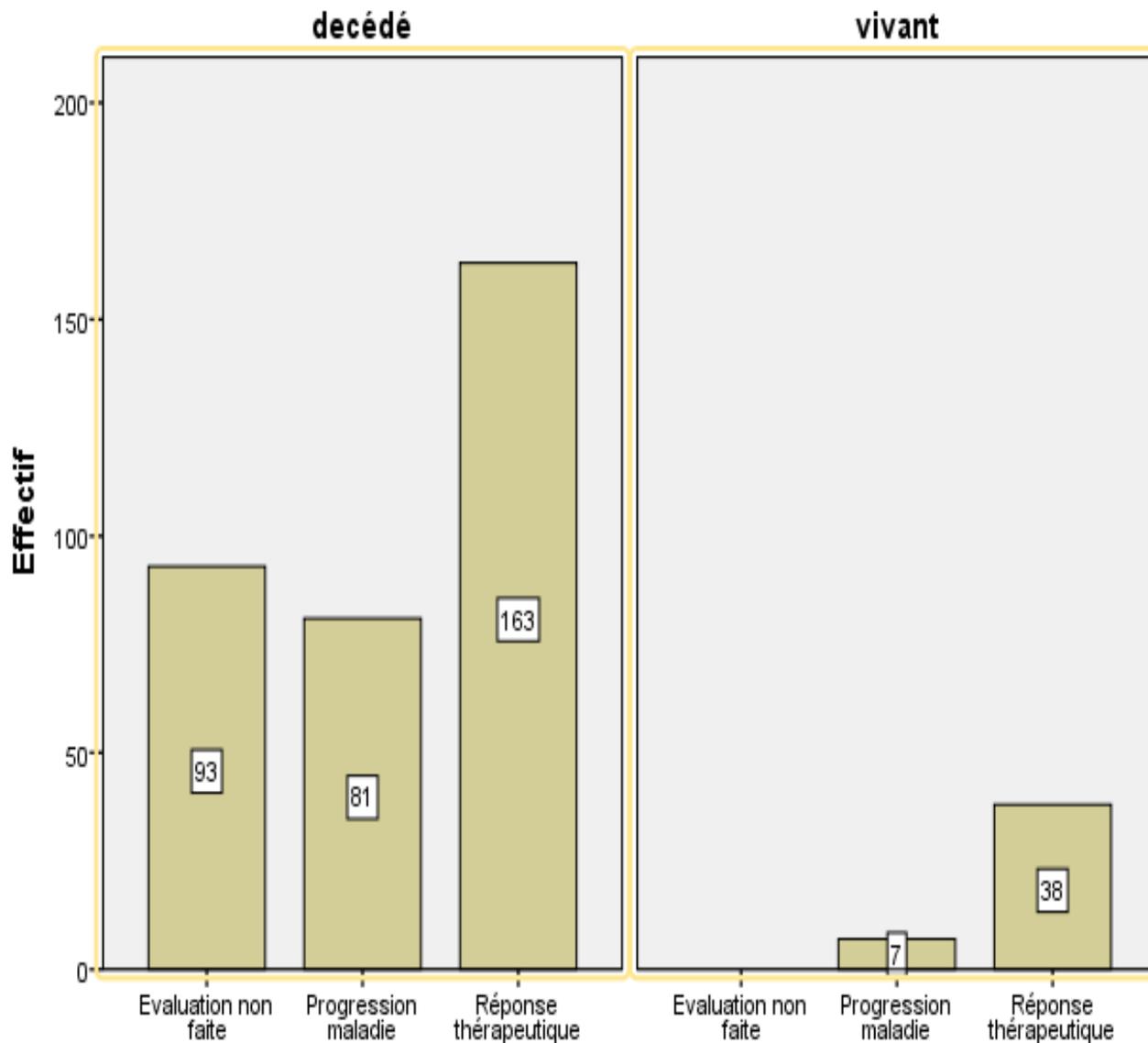
Les résultats de comparaison de la moyenne de SG en fonction de la réponse objective après deux lignes de traitement sont :

En cas de progression et stabilisation  $m=7,955$  avec des extrêmes [7,300-8,611].

En cas de réponse objective  $m=22,677$  avec des extrêmes [18,816-26,538].

---

## Corrélation de la réponse thérapeutique en première ligne de traitement avec la survie des patients



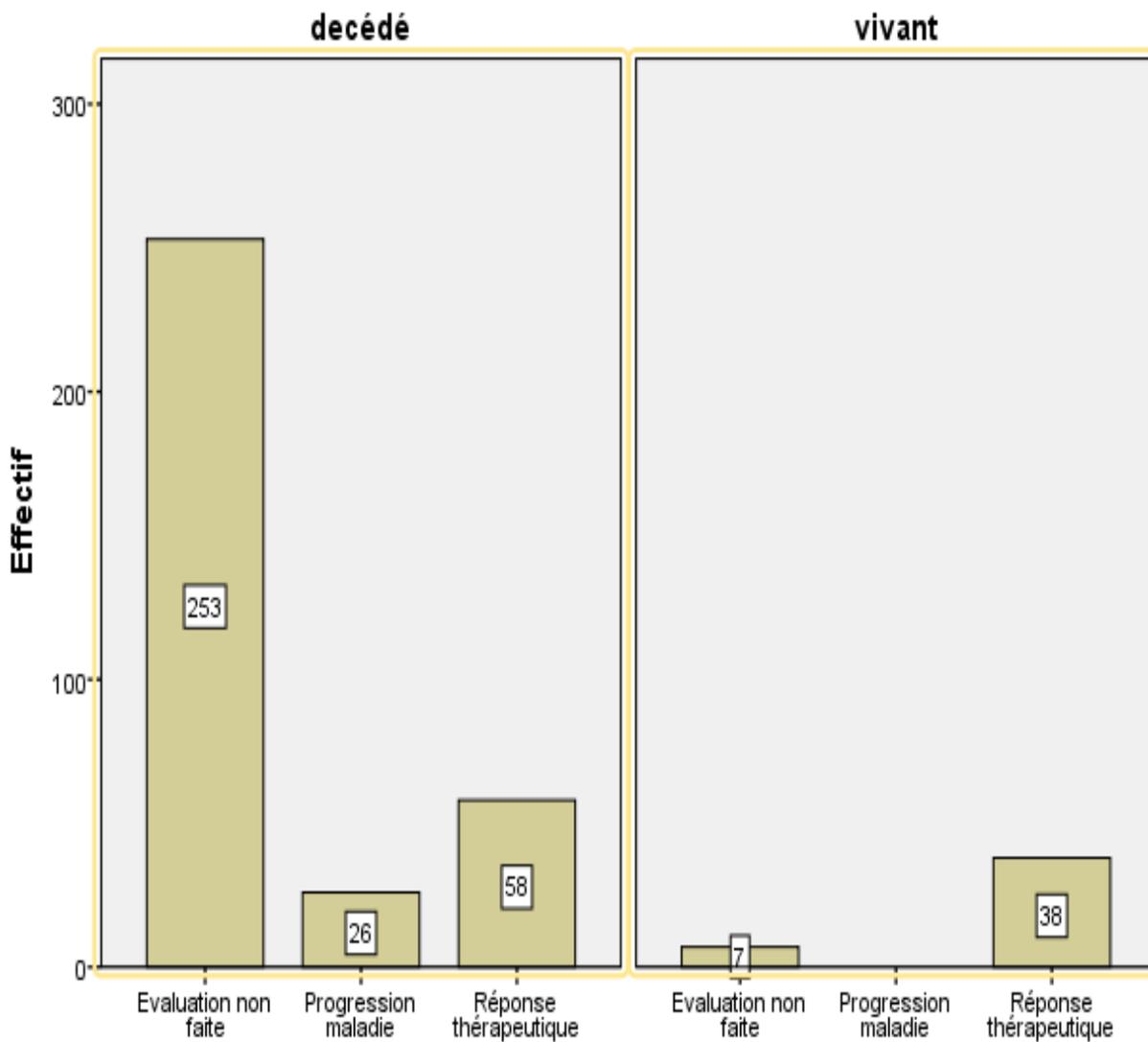
D'après cet histogramme on constate la réponse thérapeutique en première ligne (réponse complète+ réponse partielle +stabilisation) est plus importante dans le groupe des patients décédés, ceci implique qu'il n'y a pas de corrélation positive entre la réponse thérapeutique et la survie des patients.

La réponse au traitement n'empêche pas le décès du patient.

Il y a d'autres facteurs incriminés dans la mortalité des patients.

---

## Corrélation de la réponse thérapeutique en deuxième ligne de traitement avec la survie des patients



D'après cet histogramme on observe des résultats similaires que ceux obtenus dans la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

**Survie globale des patients traités par chimiothérapie en 1ere ligne de traitement stratifiée selon l'établissement de prise en charge**

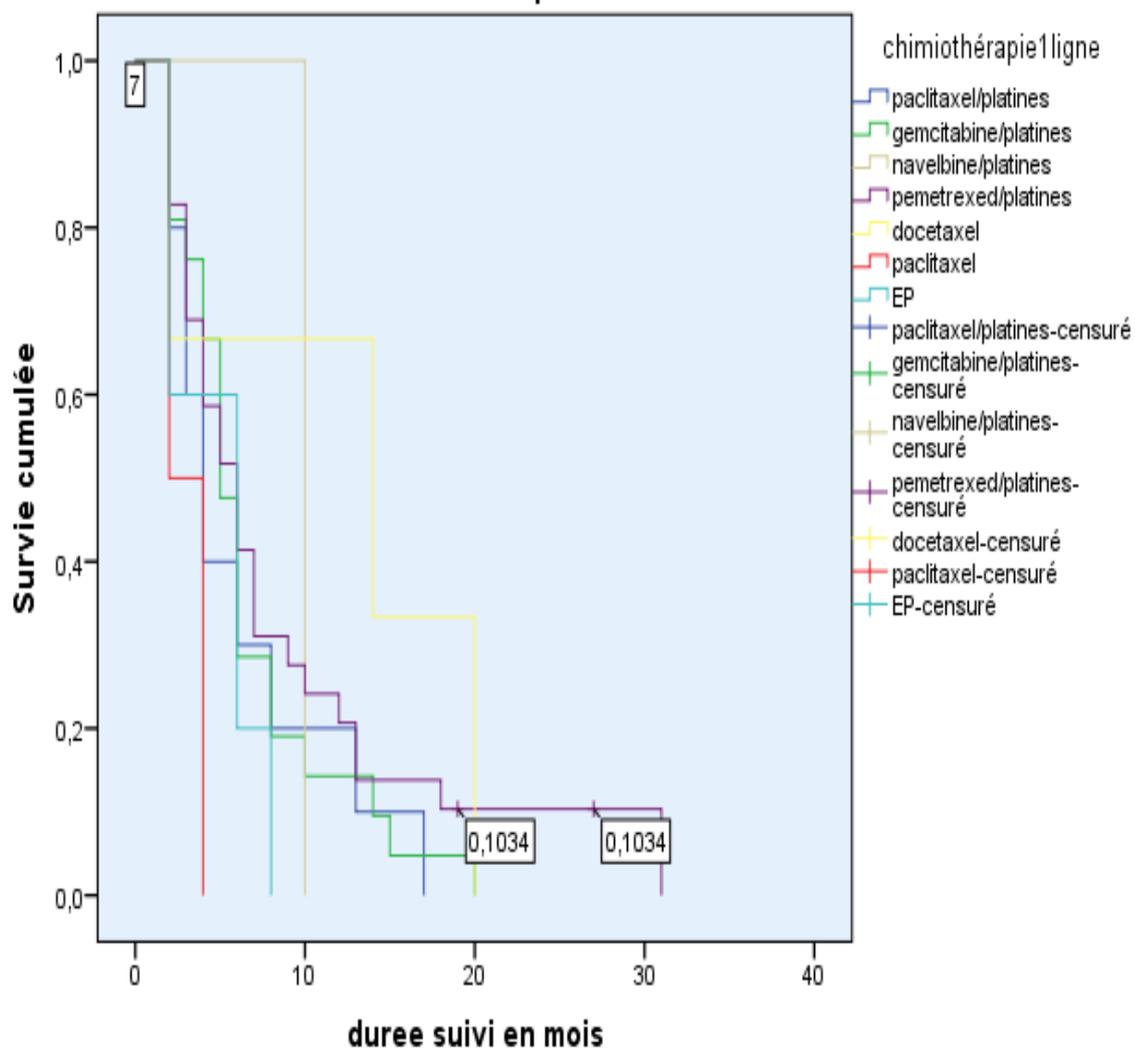
**Récapitulatif de traitement des observations**

Hopital	chimiothérapie 1 ligne	N total	Nombre d'événements	Censuré	
				N	Pourcentage
Setif	paclitaxel/platines	10	10	0	0,0%
	gemcitabine/platines	21	21	0	0,0%
	navelbine/platines	1	1	0	0,0%
	pemetrexed/platines	29	27	2	6,9%
	Docetaxel	3	3	0	0,0%
	Paclitaxel	2	2	0	0,0%
	EP	5	5	0	0,0%
	Global	71	69	2	2,8%
Constantine	paclitaxel/platines	6	3	3	50,0%
	gemcitabine/platines	6	6	0	0,0%
	navelbine/platines	3	2	1	33,3%
	pemetrexed/platines	39	30	9	23,1%
	EP	9	9	0	0,0%
	Global	63	50	13	20,6%
Annaba	docetaxel/platines	40	31	9	22,5%
	paclitaxel/platines	17	15	2	11,8%
	gemcitabine/platines	15	14	1	6,7%
	navelbine/platines	1	1	0	0,0%
	pemetrexed/platines	12	10	2	16,7%
	EP	7	7	0	0,0%

	Global	92	78	14	15,2%
Batna	docetaxel/platines	1	1	0	0,0%
	paclitaxel/platines	25	24	1	4,0%
	gemcitabine/platines	27	27	0	0,0%
	navelbine/platines	1	0	1	100,0%
	pemetrexed/platines	51	45	6	11,8%
	BEP	2	2	0	0,0%
	EP	4	4	0	0,0%
	Global	111	103	8	7,2%
Chlef	paclitaxel/platines	10	10	0	0,0%
	gemcitabine/platines	9	6	3	33,3%
	pemetrexed/platines	17	14	3	17,6%
	EP	4	3	1	25,0%
	Global	40	33	7	17,5%
Global	Global	377	333	44	11,7%

## Fonctions de survie

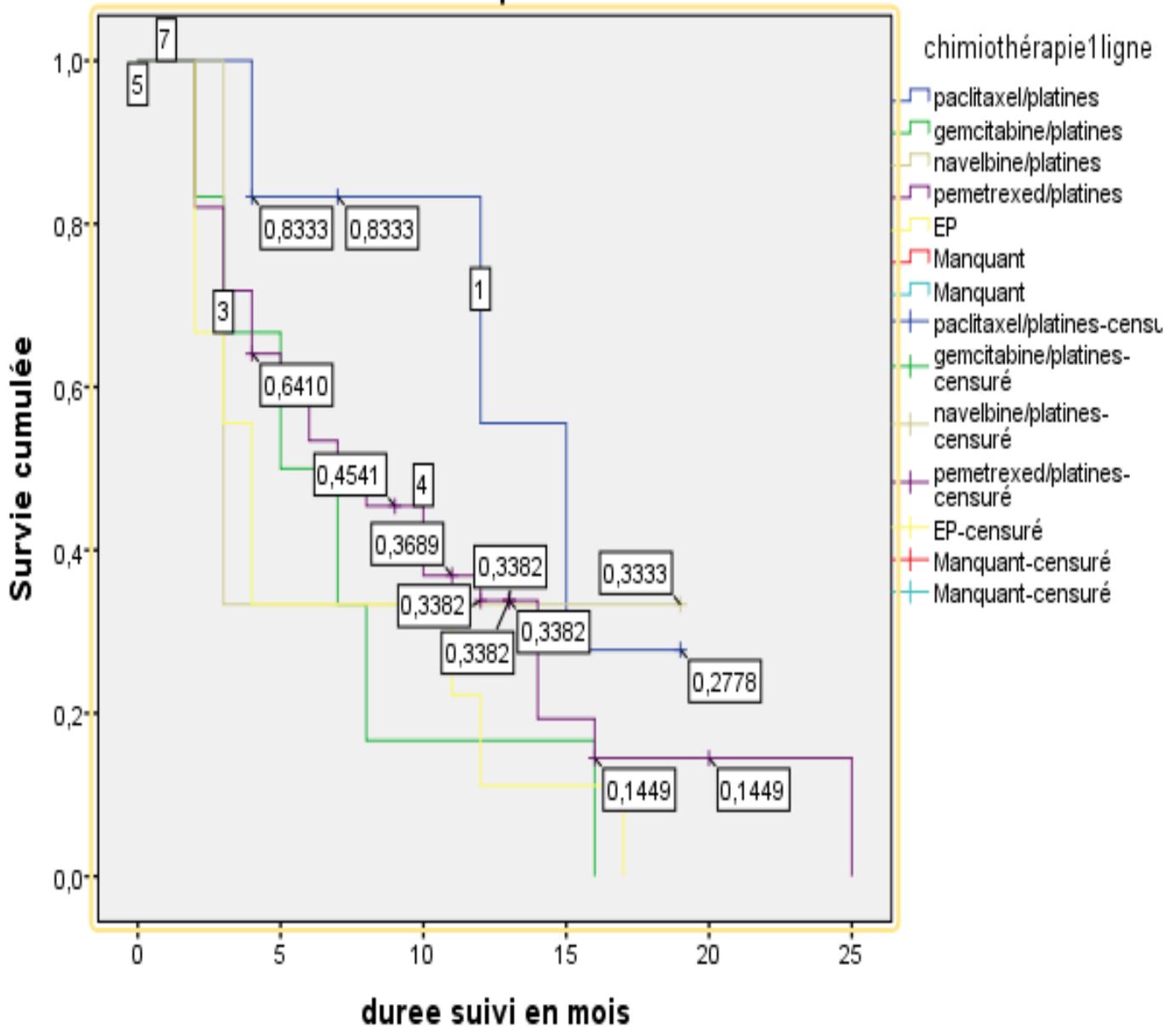
hosp = Setif



Au CAC de Setif la plus longue survie globale calculée par la méthode de Kaplan Meier a été observé dans le groupe de patients qui ont reçu le protocole pemetrexed/platines.

## Fonctions de survie

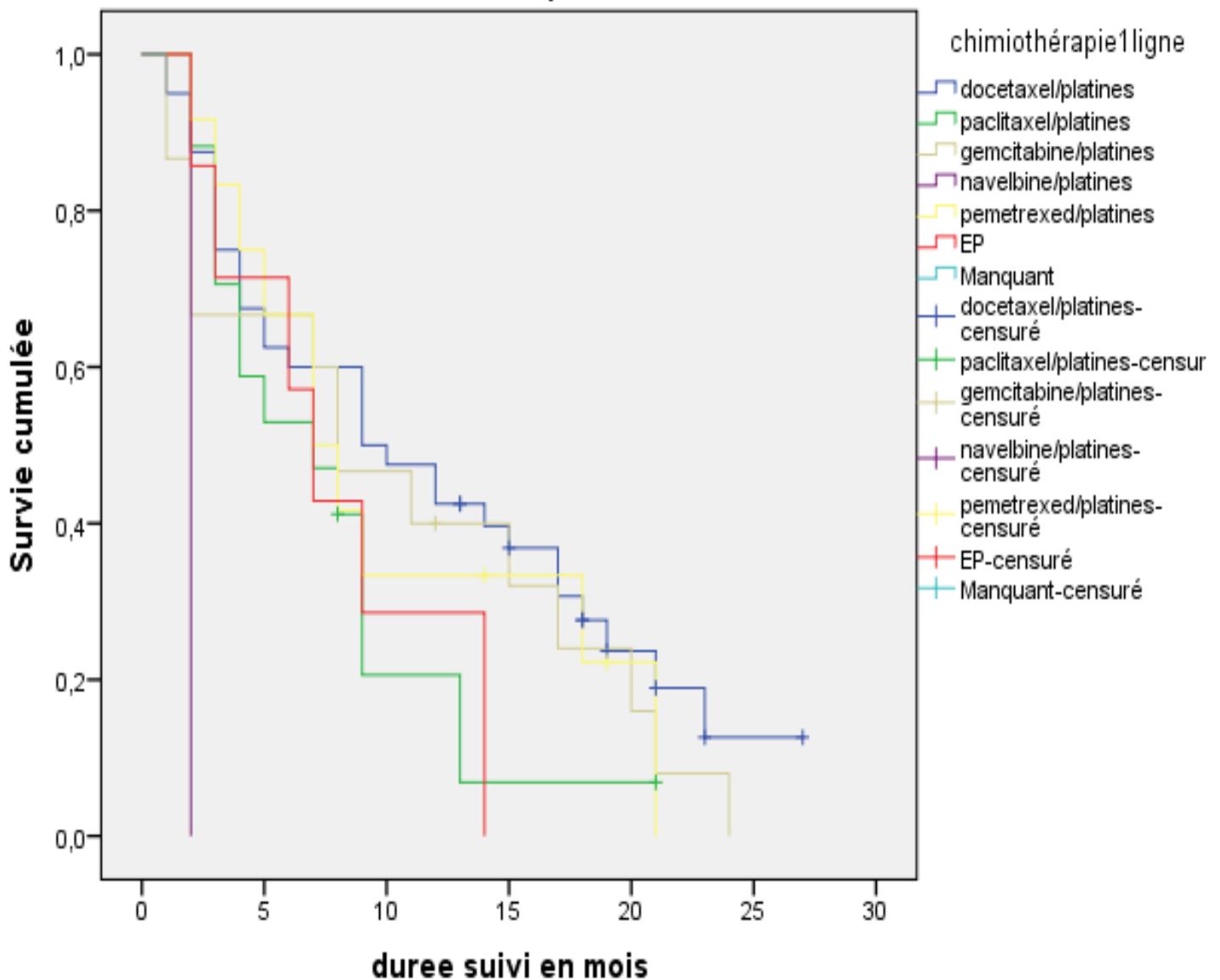
hosp = Constantine



Au service d'oncologie médicale de Constantine la plus longue survie globale calculée par la méthode de Kaplan Meier a été observé dans le groupe de patients qui ont reçu le protocole pemetrexed/platines.

## Fonctions de survie

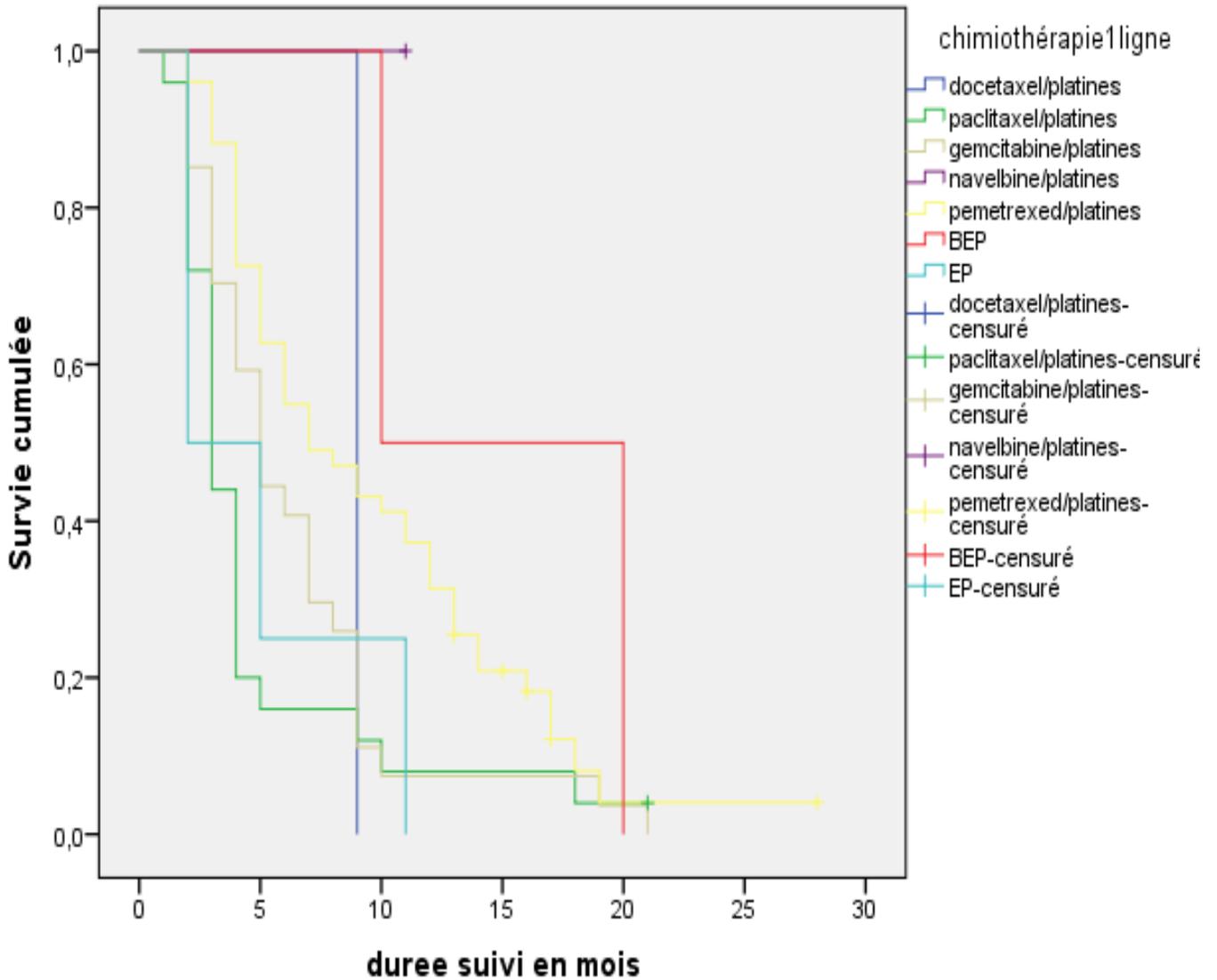
hosp = Annaba



Au CAC d'Annaba la plus longue survie globale calculée par la méthode de Kaplan Meier a été observé dans le groupe de patients qui ont reçu le protocole Docetaxel/platines.

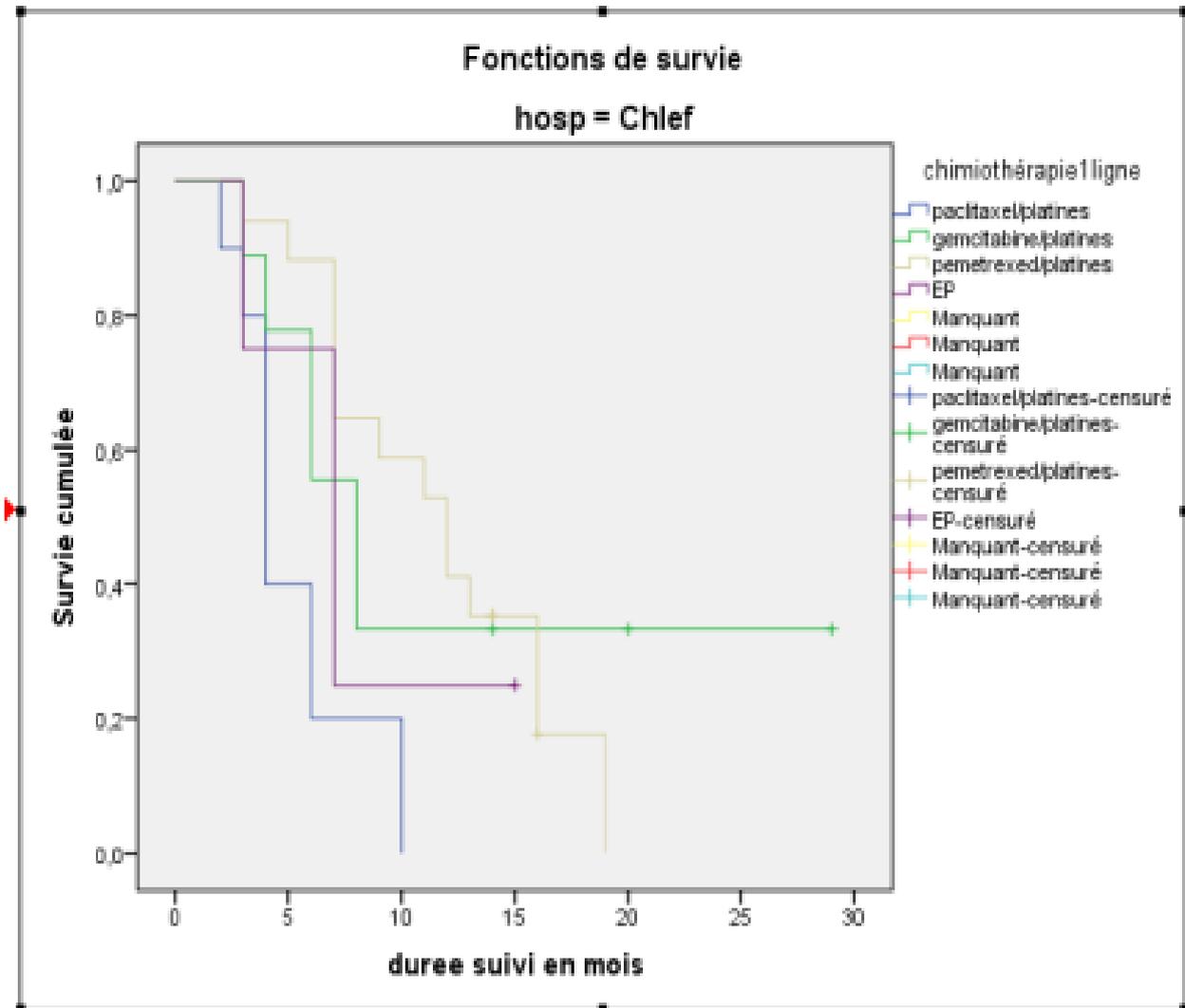
## Fonctions de survie

hosp = Batna



Au CAC de Batna la plus longue survie globale calculée par la méthode de Kaplan Meier a été observé dans le groupe de patients qui ont reçu le protocole pemetrexed/platines.

**Strate : hosp = Chlef**



Au service d'oncologie médicale de Chlef la plus longue survie globale calculée par la méthode de Kaplan Meier a été observé dans le groupe de patients qui ont reçu le protocole pemetrexed/platines.

**SG des patients traités par thérapie ciblée en phase de maintenance stratifiée en fonction de l'établissement de prise en charge**

Hopital	thérapie ciblée premiere ligne	N total	Nombre d'événements	Censuré	
				N	Pourcentage
Setif	1	21	20	1	4,8%
	5	51	50	1	2,0%
	Global	72	70	2	2,8%
Constantine	1	31	21	10	32,3%
	5	35	31	4	11,4%
	Global	66	52	14	21,2%
Annaba	1	13	9	4	30,8%
	5	79	69	10	12,7%
	Global	92	78	14	15,2%
Batna	1	39	36	3	7,7%
	5	73	68	5	6,8%
	Global	112	104	8	7,1%
Chlef	1	18	14	4	22,2%
	5	22	19	3	13,6%
	Global	40	33	7	17,5%
Global	Global	382	337	45	11,8%

---

---

### Comparaisons globales<sup>a</sup>

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,653	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	30,465	1	,000
Tarone-Ware	27,899	1	,000

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de thérapie ciblée première ligne.

a. Ajusté pour Hopital.

-(1) correspond au groupe de patients ayant reçu une thérapie ciblée en phase de maintenance.

- (5) correspond au groupe de patient n'ayant pas reçu de thérapie ciblée en phase de maintenance.

A Sétif **50** décès ont été enregistré dans le groupe(5) vs **20** décès dans le groupe(1).

A Constantine **31** décès ont été enregistré dans le groupe(5)vs **21** décès dans le groupe(1).

A Annaba **69** décès ont été enregistré dans le groupe(5)vs **9** décès dans le groupe(1).

A Batna **68** décès ont été enregistré dans le groupe(5)vs **36** décès dans le groupe(1).

A Chlef **19** décès ont été enregistré dans le groupe(5)vs **14** décès dans le groupe(1).

D'après ces résultats on conclut que l'administration de bevacizumab en maintenance influence positivement sur la survie des patients.

**Survie globale des patients traités par chimiothérapie + thérapie ciblée en première ligne stratifiée selon l'établissement de prise en charge**

**Récapitulatif de traitement des observations**

Hopital	chimio&thérapie ciblée 1ere ligne	N total	Nombre d'événements	Censuré	
				N	Pourcentage
Setif	1	20	19	1	5,0%
	5	52	51	1	1,9%
	Global	72	70	2	2,8%
Constantine	1	28	19	9	32,1%
	5	38	33	5	13,2%
	Global	66	52	14	21,2%
Annaba	1	13	9	4	30,8%
	5	79	69	10	12,7%
	Global	92	78	14	15,2%
Batna	1	38	35	3	7,9%
	5	74	69	5	6,8%
	Global	112	104	8	7,1%
Chlef	1	18	14	4	22,2%
	5	22	19	3	13,6%
	Global	40	33	7	17,5%
Global	Global	382	337	45	11,8%

1= patients ayant reçu une thérapie ciblée+ chimiothérapie.

5= patients ayant reçu soit une thérapie ciblée soit une chimiothérapie.

-A Sétif **19** décès ont été enregistré dans le groupe (1) vs **51** décès dans le groupe(5).

- A Constantine **19** décès ont été enregistré dans le groupe (1) vs **33** décès dans le groupe (5).

- A Annaba **9** décès ont été enregistré dans le groupe(1) vs **69** décès dans le groupe(5).

- A Batna **35** décès ont été enregistré dans le groupe(1) vs **69** décès dans le groupe(5).

- A Sétif **14** décès ont été enregistré dans le groupe(1) vs **19** décès dans le groupe(5).

**Comparatif des résultats de moyennes et médianes de SG des patients  
traités par une association de chimiothérapie +thérapie ciblée en 1<sup>ère</sup> ligne  
et stratifiés selon l'établissement de prise en charge par le test de KHI Deux**

**Moyennes et médianes pour la durée de survie**

Hopital	chimio&thérapie ciblée 1ere ligne	Moyenne <sup>a</sup>				Médiane			
		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
				Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
Setif	1	9,750	1,972	5,885	13,615	7,000	,730	5,569	8,431
	5	6,308	,660	5,015	7,600	5,000	,514	3,993	6,007
	Global	7,340	,771	5,830	8,851	5,000	,530	3,961	6,039
Constantine	1	11,115	1,853	7,483	14,747	8,000	2,977	2,165	13,835
	5	8,450	1,002	6,485	10,414	6,000	1,541	2,979	9,021
	Global	9,667	1,001	7,706	11,628	7,000	1,449	4,161	9,839
Annaba	1	14,708	1,824	11,132	18,283	13,000	4,494	4,193	21,807
	5	9,570	,874	7,857	11,282	7,000	1,332	4,389	9,611
	Global	10,358	,832	8,727	11,988	8,000	,791	6,451	9,549
Batna	1	10,183	,841	8,535	11,831	9,000	1,849	5,375	12,625
	5	6,653	,756	5,172	8,134	4,000	,356	3,302	4,698
	Global	7,837	,596	6,669	9,006	5,000	,622	3,782	6,218
Chlef	1	12,539	1,198	10,190	14,888	12,000	1,054	9,934	14,066
	5	8,455	1,789	4,948	11,961	6,000	,903	4,231	7,769
	Global	10,561	1,328	7,958	13,164	7,000	,790	5,452	8,548
Global	Global	9,062	,406	8,267	9,857	6,000	,404	5,207	6,793

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.

**Comparaisons globales<sup>a</sup>**

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	19,903	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	29,364	1	,000
Tarone-Ware	27,021	1	,000

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux de chimio&thérapie ciblée 1ere ligne.

a. Ajusté pour Hopital.

---

## **Récapitulatif des résultats de médiane de SG calculés par la méthode de Kaplan Meier avec un intervalle de confiance à 95%**

-Au CAC de Sétif la médiane de SG calculée par la méthode de Kaplan Meier pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée+chimiothérapie est de 7 mois pour le 1er groupe vs 5 mois pour les patients du 2ème groupe, avec des extrêmes [5,91 - 8,19] vs [4,00 – 5,99].

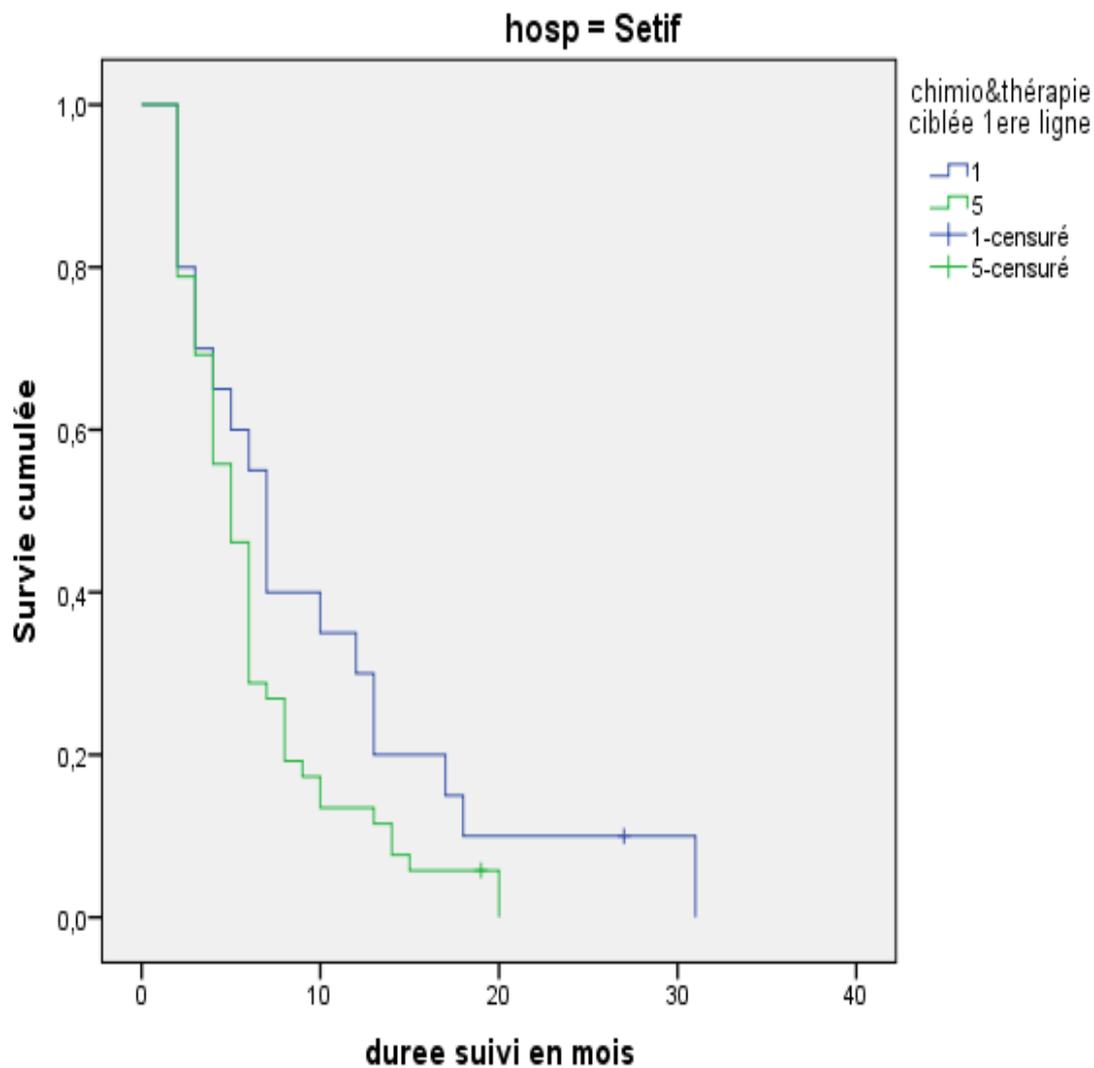
- Au service d'oncologie médicale de Constantine la médiane de SG calculée par la méthode de Kaplan Meier pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée+chimiothérapie est de 8 mois vs 6 mois pour les patients du 2<sup>èmes</sup> groupe avec des extrêmes [3,30 – 12,69] vs [2,52 – 9,47].

- Au CAC d'Annaba la médiane de SG calculée par la méthode de Kaplan Meier pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée+chimiothérapie est de 13 mois vs 7 mois pour les patients du 2<sup>ème</sup> groupe avec des extrêmes [4,19 – 21,80] vs [4,38 – 9,61].

- Au CAC de Batna la médiane de SG calculée par la méthode de Kaplan Meier pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée+chimiothérapie est de 9 mois vs 4 mois pour les patients du 2<sup>ème</sup> groupe avec des extrêmes [4,92 – 13,07] vs [3,30 – 4,69].

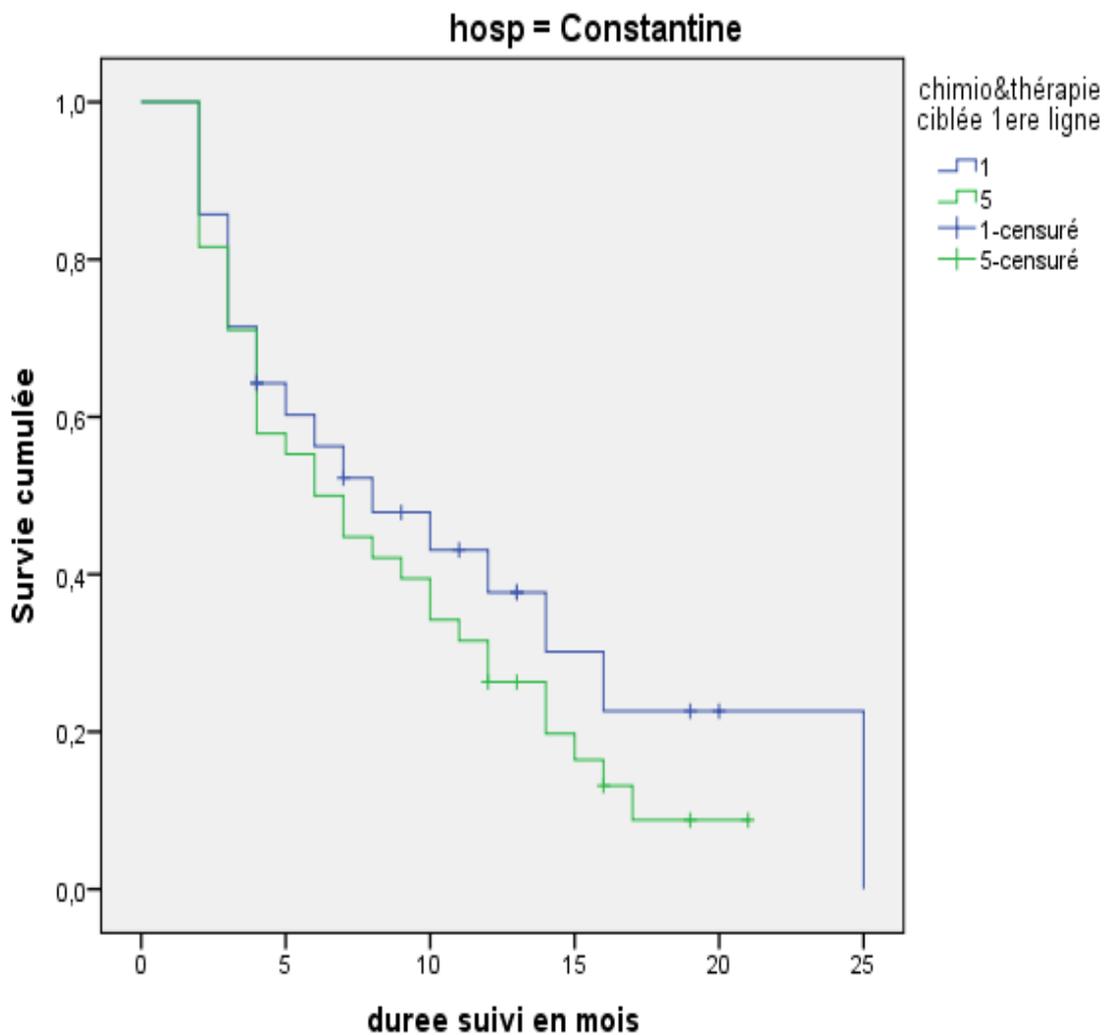
- Au service d'oncologie médicale de Chlef la médiane de SG calculée par la méthode de Kaplan Meier pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée +chimiothérapie est de 12 mois vs 6 mois pour les patients du 2<sup>ème</sup> groupe avec des extrêmes [9,93 – 14,06] vs [4,23 – 7,76].

Au terme de ces résultats nous constatons que la médiane de SG pour les patients traités par chimiothérapie+thérapie ciblée notamment par pemetrexed+bevacizumab varie entre 7 et 13 mois et le meilleur résultat est observé au CAC d'Annaba.



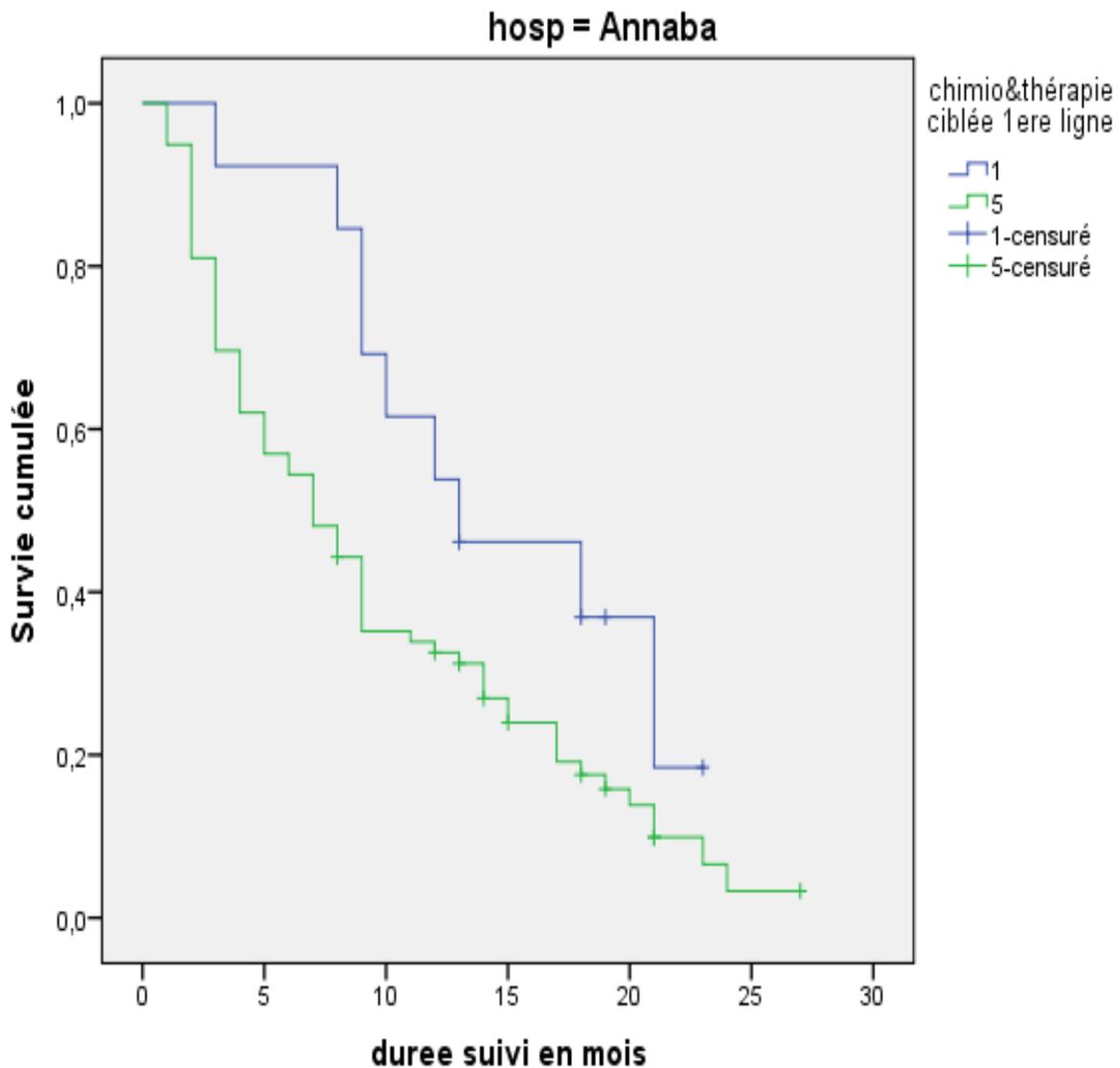
La SG est meilleure pour le groupe de patients ayant reçu une thérapie ciblée + chimiothérapie en première ligne.

La plus longue SG pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée =31 mois vs 20 mois pour les patients n'ayant pas reçu de thérapie ciblée.



La survie est meilleure pour le groupe de patients ayant reçu une thérapie ciblée + chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne.

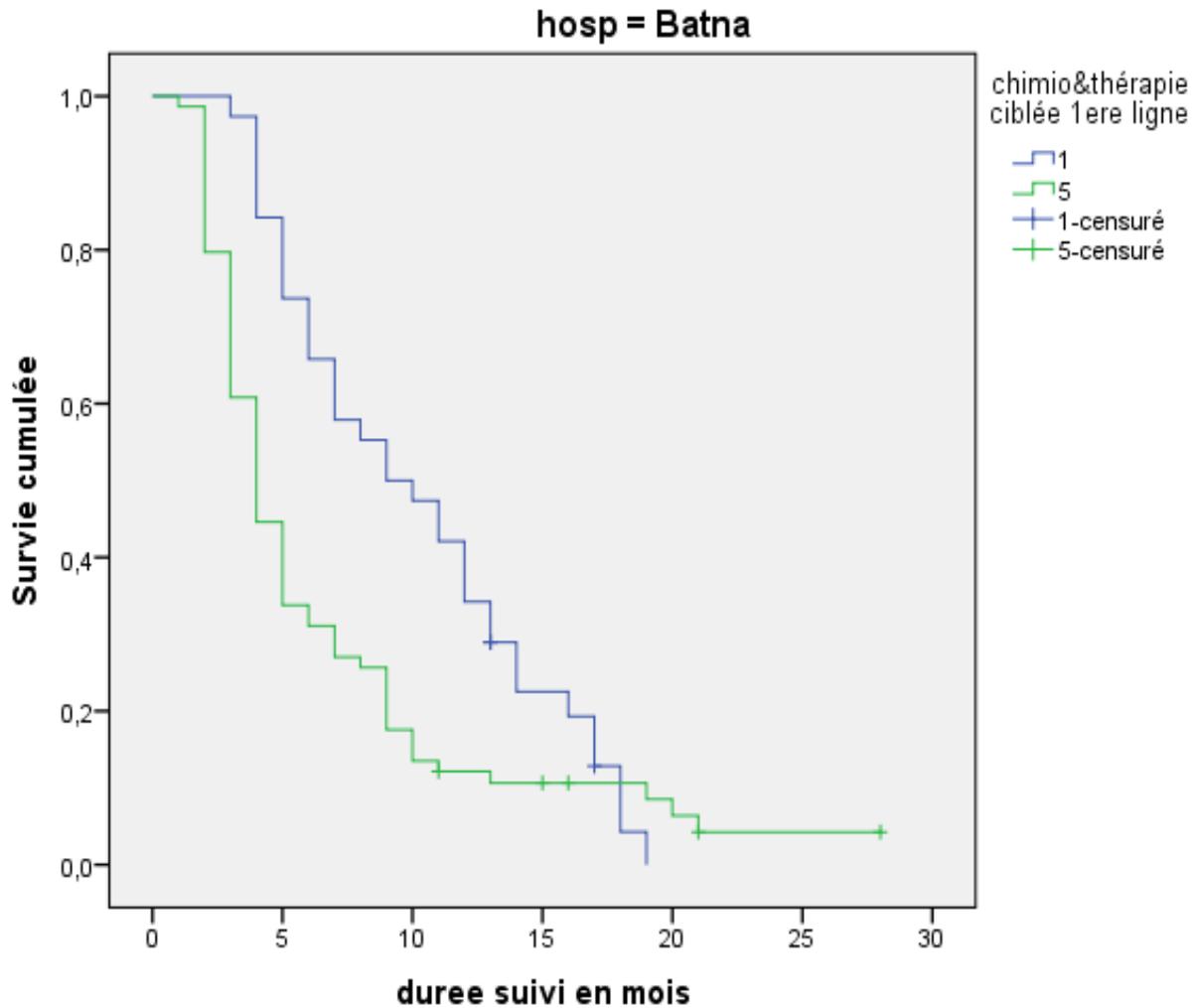
La plus longue SG pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée =25 mois vs 19 mois pour les patients n'ayant pas reçu de thérapie ciblée.



D'après la courbe de survie de Kaplan-Meier la survie est meilleure pour le groupe de patients ayant reçu une thérapie ciblée + chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement puis stabilisation de cette survie à 23 mois alors que la SG dans continue d'augmenter dans le groupe n'ayant pas reçu de thérapie ciblée.

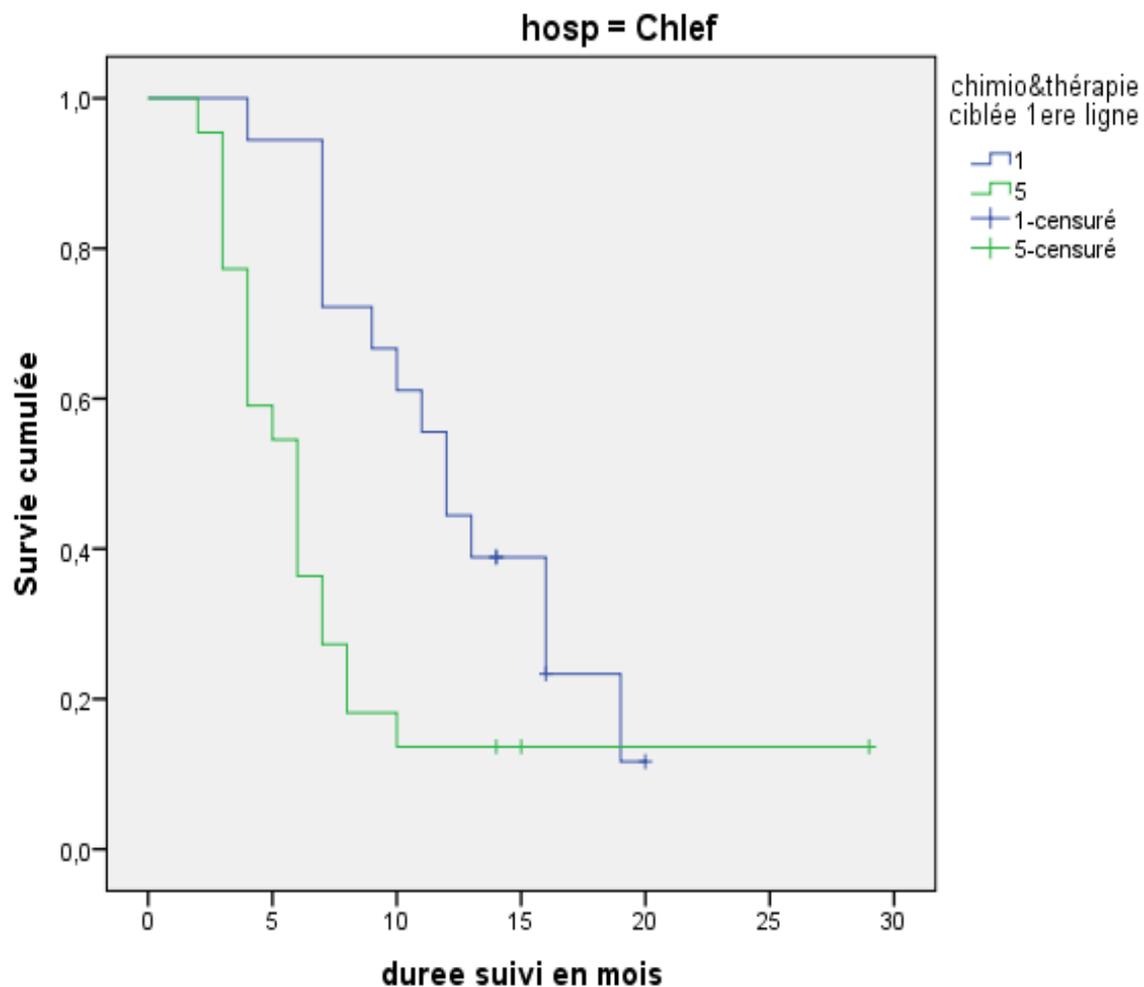
Ceci est peut être dû à une résistance secondaire à la thérapie ciblée.

La plus longue SG pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée =23 mois vs 27 mois pour les patients n'ayant pas reçu de thérapie ciblée.



On constate d'après l'inspection visuelle de la courbe de survie de Kaplan-Meier que la SG est meilleure dans le groupe de patients ayant pas reçu une thérapie ciblée + chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement puis chute libre de la SG à partir de 19 mois alors qu'elle continue à s'améliorer et se stabilise dans le 2<sup>ème</sup> groupe

La plus longue SG pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée =19 mois vs 28 mois pour les patients n'ayant pas reçu de thérapie ciblée.



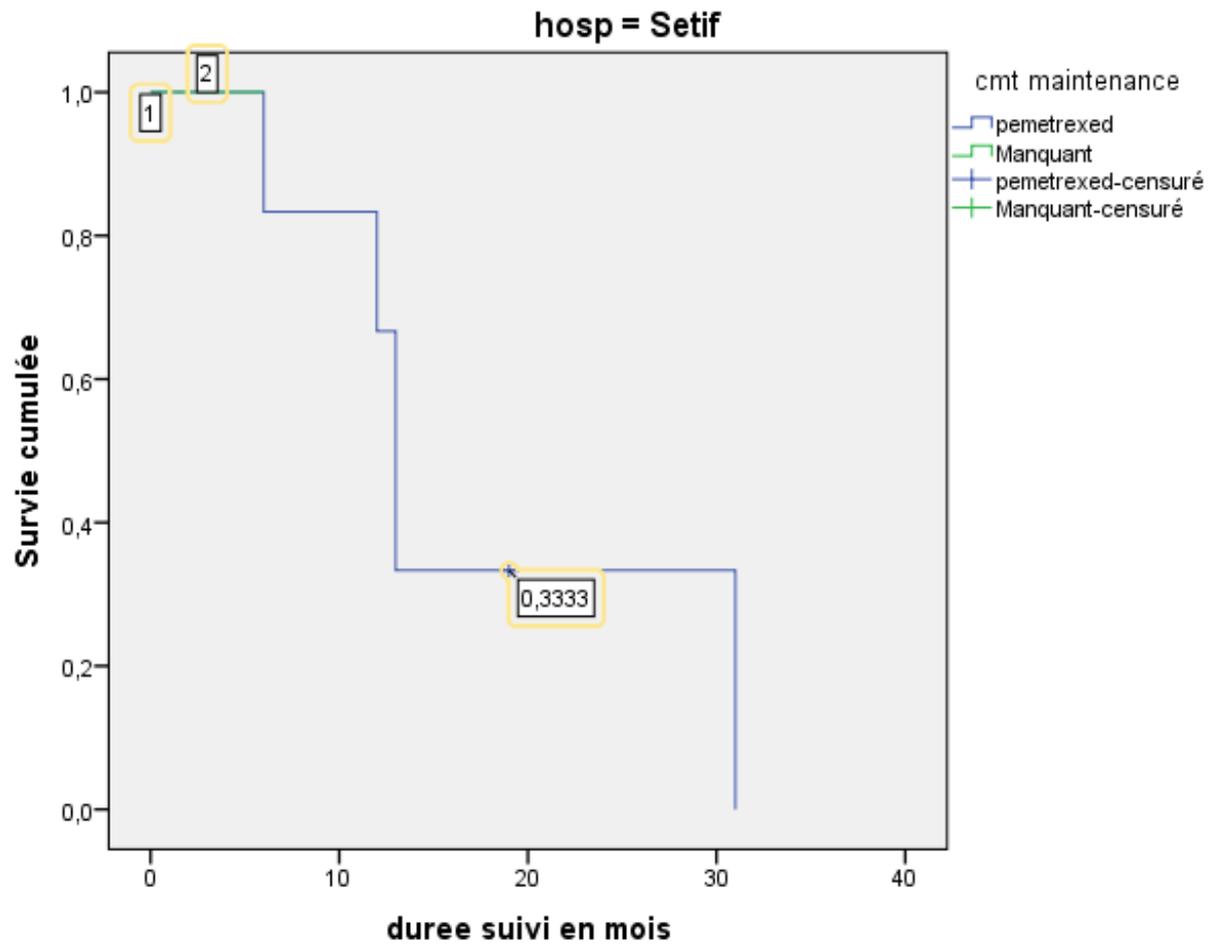
la SG est meilleure pour le groupe de patients ayant reçu une thérapie ciblée = chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement puis arrêt de la SG à partir de 20 mois alors qu'elle se stabilise et se prolonge pour le 2<sup>ème</sup> groupe.

La plus longue SG pour les patients ayant reçu une thérapie ciblée = 20 mois vs 29 mois pour les patients n'ayant pas reçu de thérapie ciblée.

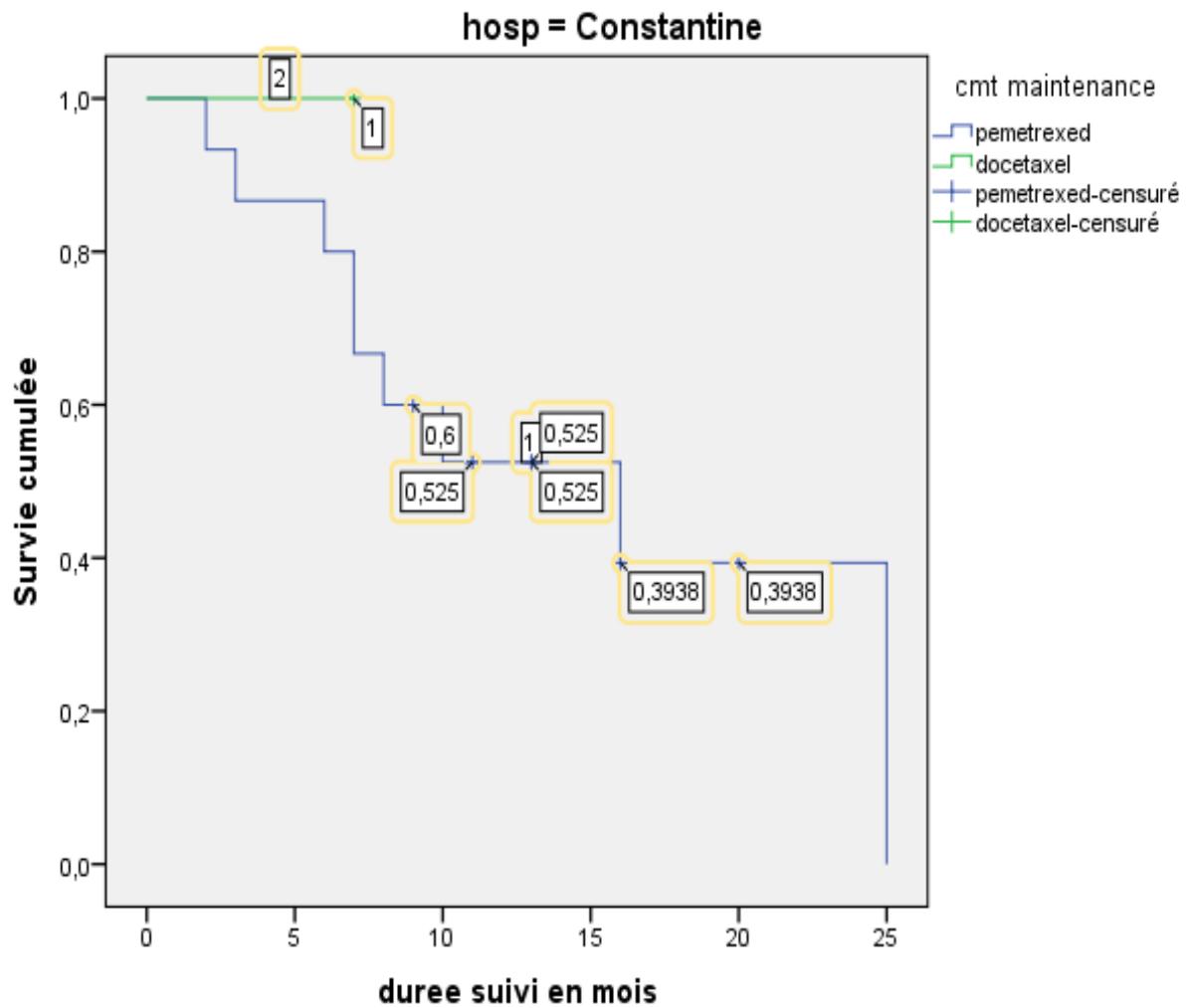
**Survie des patients ayant reçu un chimiothérapie de maintenance stratifiée selon l'établissement de prise en charge**

**Récapitulatif de traitement des observations**

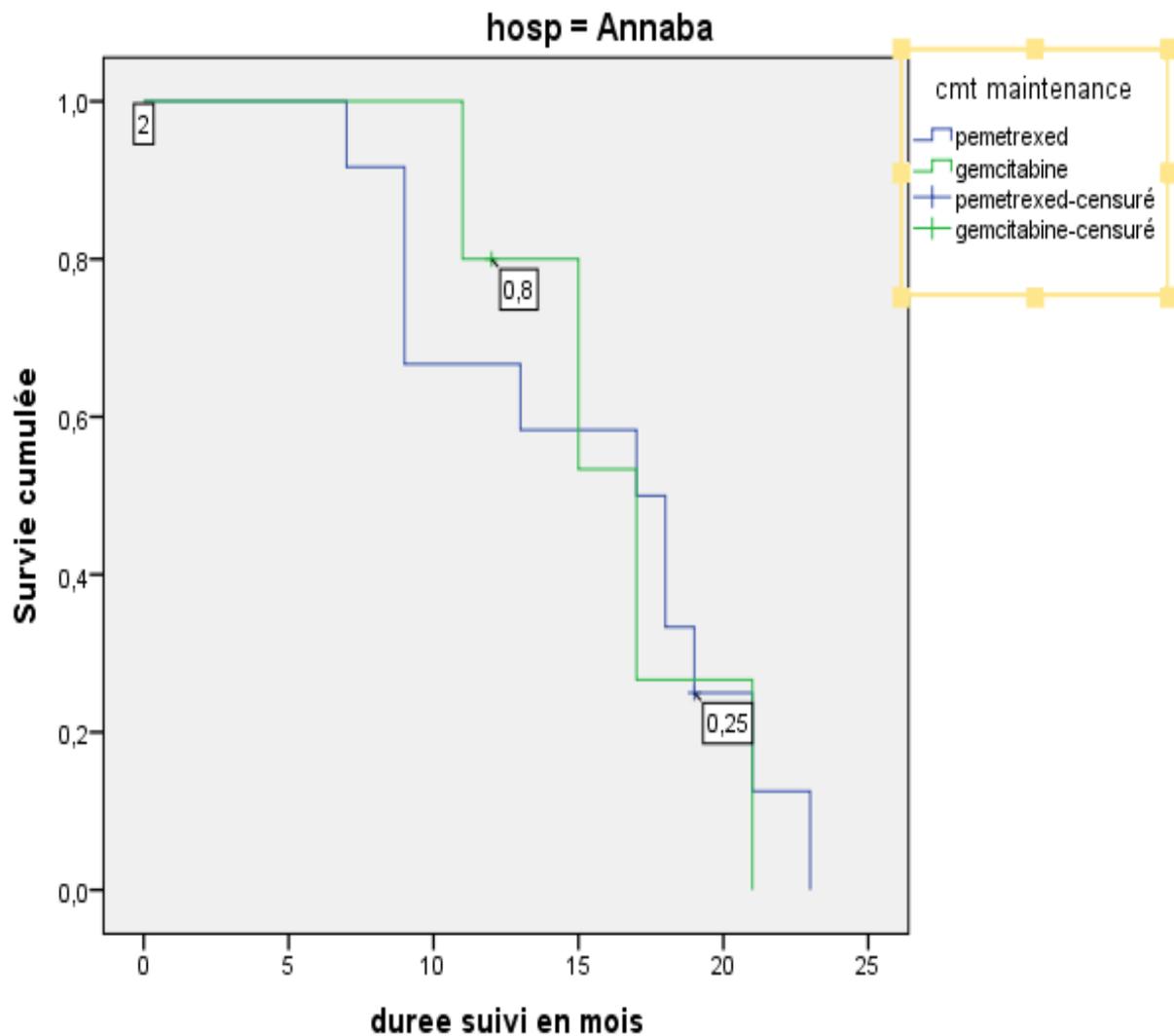
Hopital	cmt maintenance	N total	Nombre d'événements	Censuré	
				N	Pourcentage
Setif	pemetrexed	6	5	1	16,7%
	Global	6	5	1	16,7%
Constantine	pemetrexed	15	9	6	40,0%
	docetaxel	1	0	1	100,0%
	Global	16	9	7	43,8%
Annaba	pemetrexed	12	11	1	8,3%
	gemcitabine	5	4	1	20,0%
	Global	17	15	2	11,8%
Batna	pemetrexed	12	8	4	33,3%
	gemcitabine	2	2	0	0,0%
	Global	14	10	4	28,6%
Chlef	pemetrexed	1	0	1	100,0%
	Global	1	0	1	100,0%
Global	Global	54	39	15	27,8%



**La SG varie de 6mois -31 mois.**

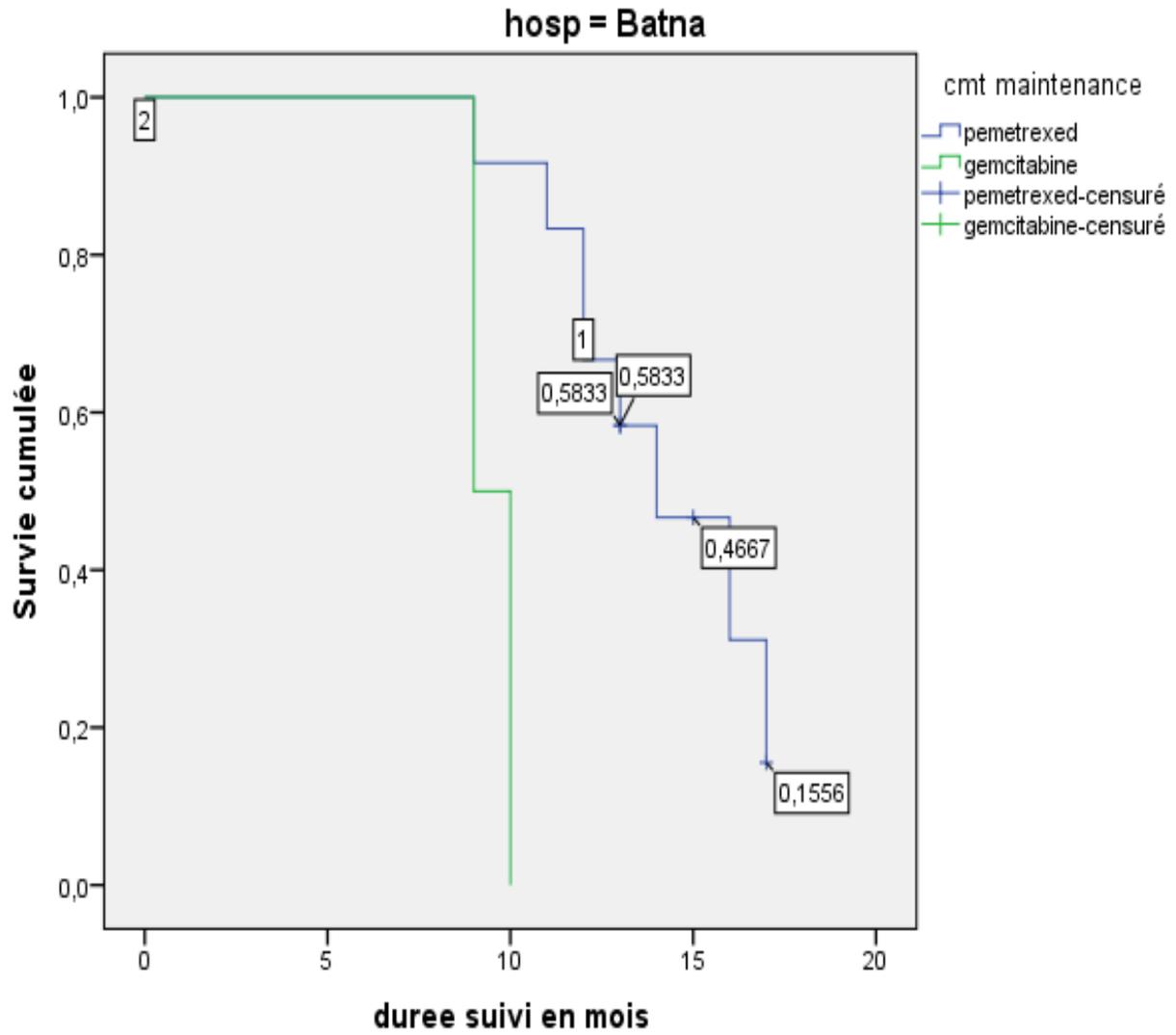


La SG varie entre 2 et 25 mois pour le bras pemetrexed.



La SG pour le bras pemetrexed varie entre 7 et 23 mois.

La SG pour le bras gemcitabine varie entre 11 et 21 mois.



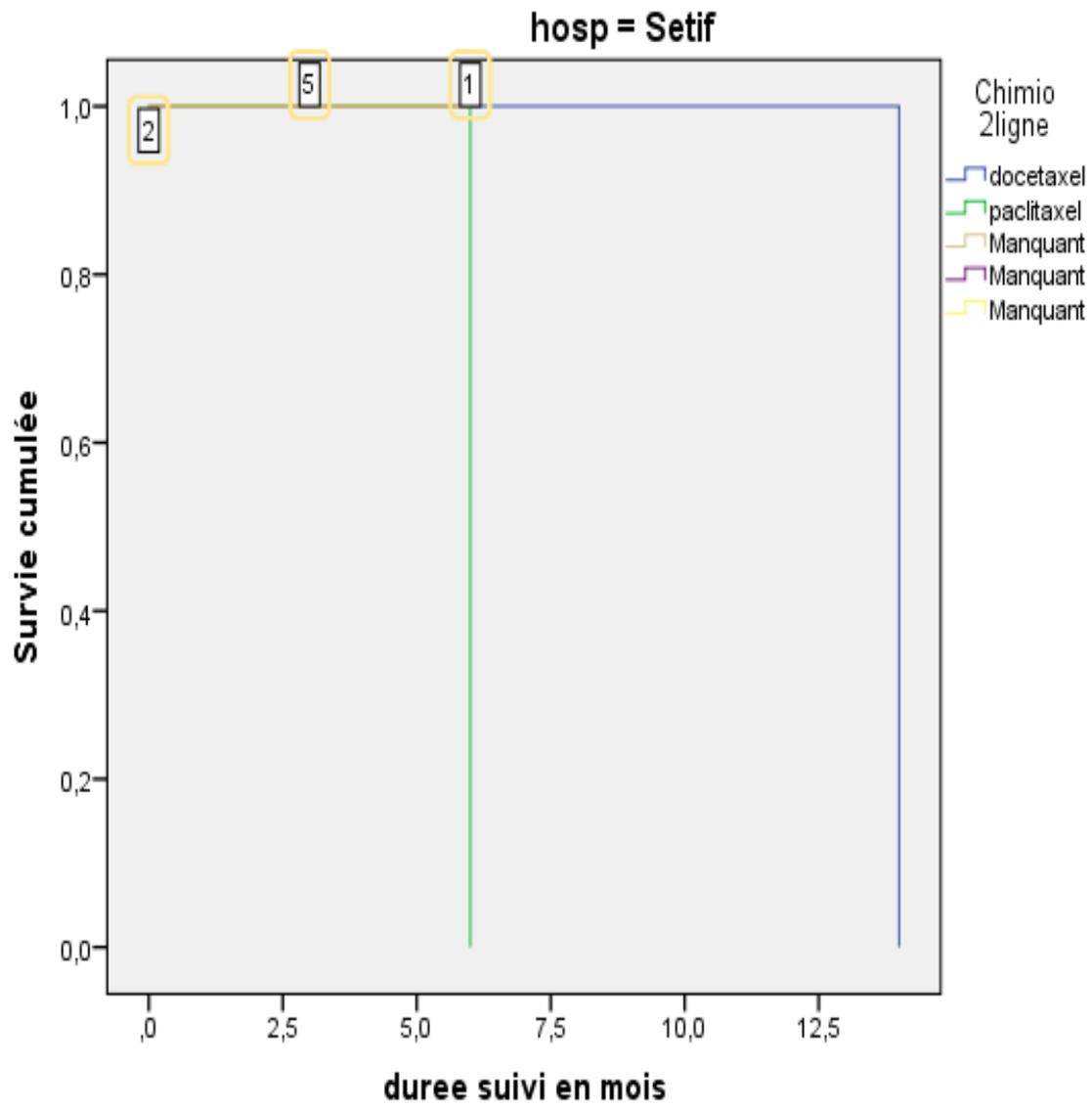
La SG pour le bras pemetrexed varie entre 9 et 17 mois.

La SG pour le bras gemcitabine varie entre 9 et 10 mois.

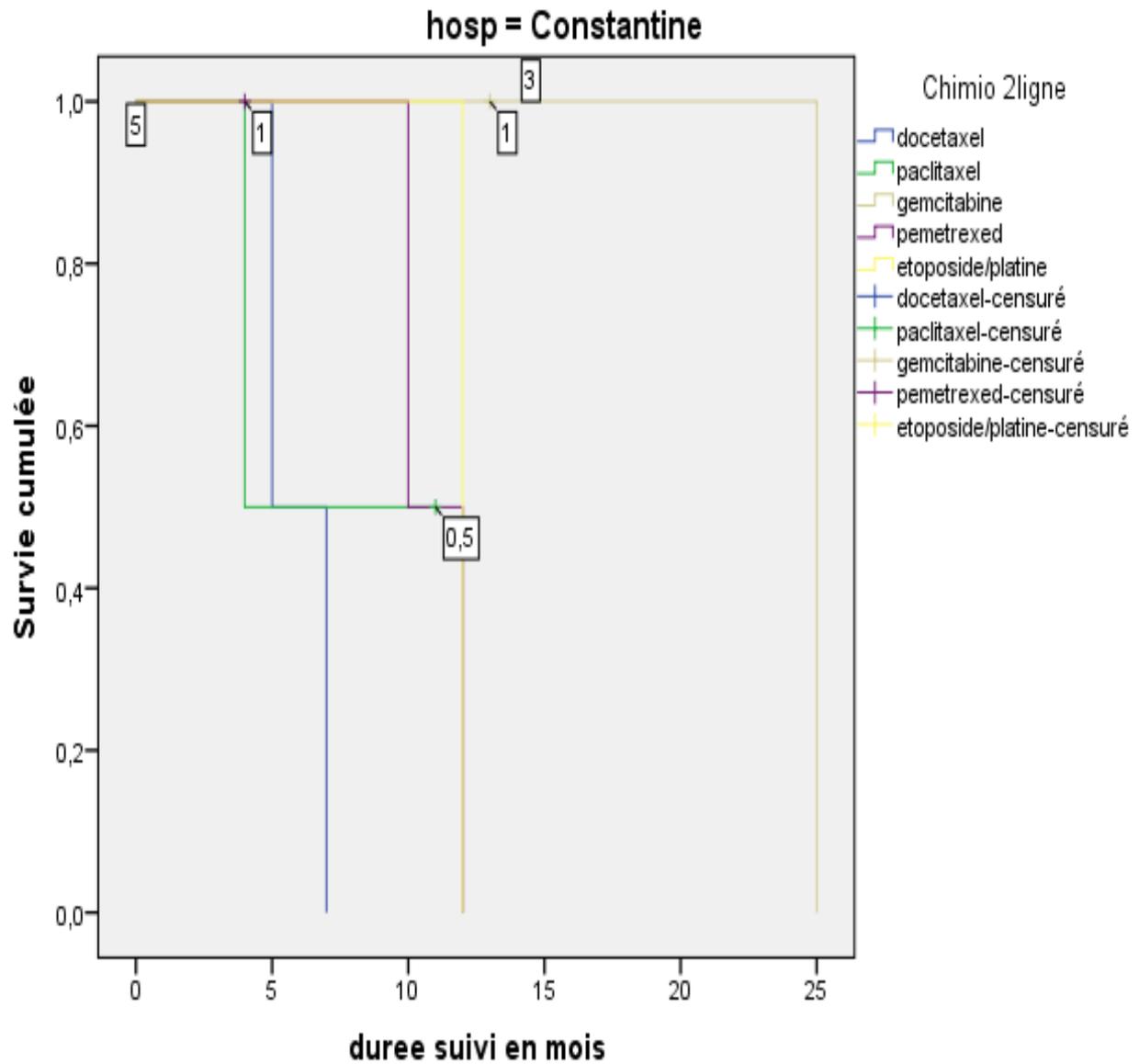
**Survie des patients ayant reçu une chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement stratifiée selon l'établissement de prise en charge**

**Récapitulatif de traitement des observations**

Hopital	Chimio 2ligne	N total	Nombre d'événements	Censuré	
				N	Pourcentage
Setif	docetaxel	1	1	0	0,0%
	paclitaxel	1	1	0	0,0%
	Global	2	2	0	0,0%
Constantine	docetaxel	2	2	0	0,0%
	paclitaxel	2	1	1	50,0%
	gemcitabine	2	1	1	50,0%
	pemetrexed	3	2	1	33,3%
	etoposide/platine	1	1	0	0,0%
	Global	10	7	3	30,0%
Annaba	docetaxel	4	4	0	0,0%
	paclitaxel	3	3	0	0,0%
	gemcitabine	5	4	1	20,0%
	pemetrexed	17	9	8	47,1%
	Global	29	20	9	31,0%
Batna	docetaxel	12	11	1	8,3%
	paclitaxel	3	3	0	0,0%
	gemcitabine	1	0	1	100,0%
	navelbine	1	1	0	0,0%
	pemetrexed	2	1	1	50,0%
	Global	19	16	3	15,8%
Chlef	docetaxel	1	1	0	0,0%
	paclitaxel	1	1	0	0,0%
	pemetrexed	3	1	2	66,7%
	Global	5	3	2	40,0%
Global	Global	65	48	17	26,2%



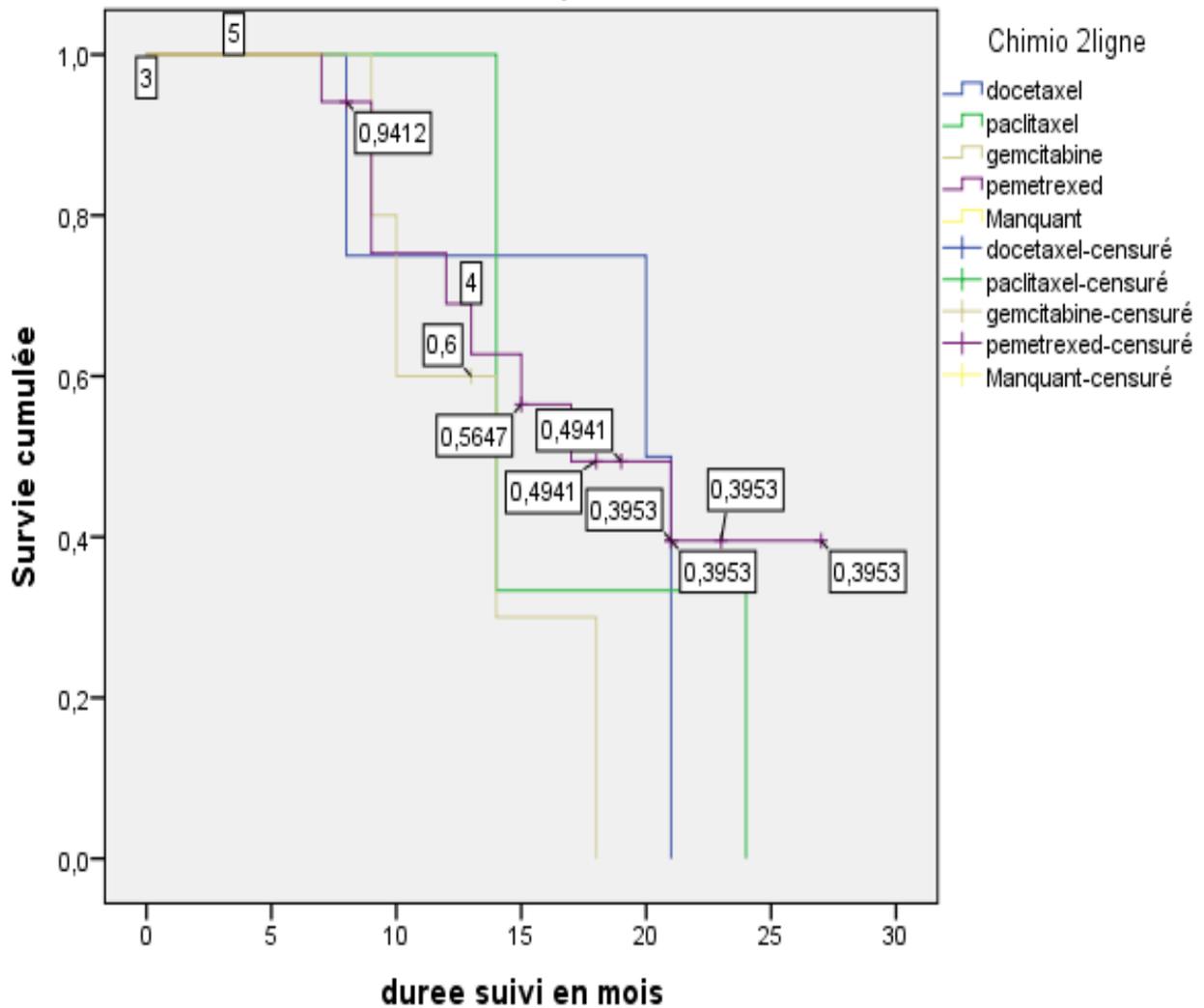
La SG=14 mois pour le bras docetaxel vs 6mois pour le bras paclitaxel.



La SG varie entre 5 et 7 mois pour le bras docetaxel, 4 et 11 mois pour le bras paclitaxel, 13 et 25 mois pour le bras gemcitabine et 12 mois pour le bras pemetrexed.

## Fonctions de survie

hosp = Annaba



La SG = 12 mois pour le bras etoposide/platine,

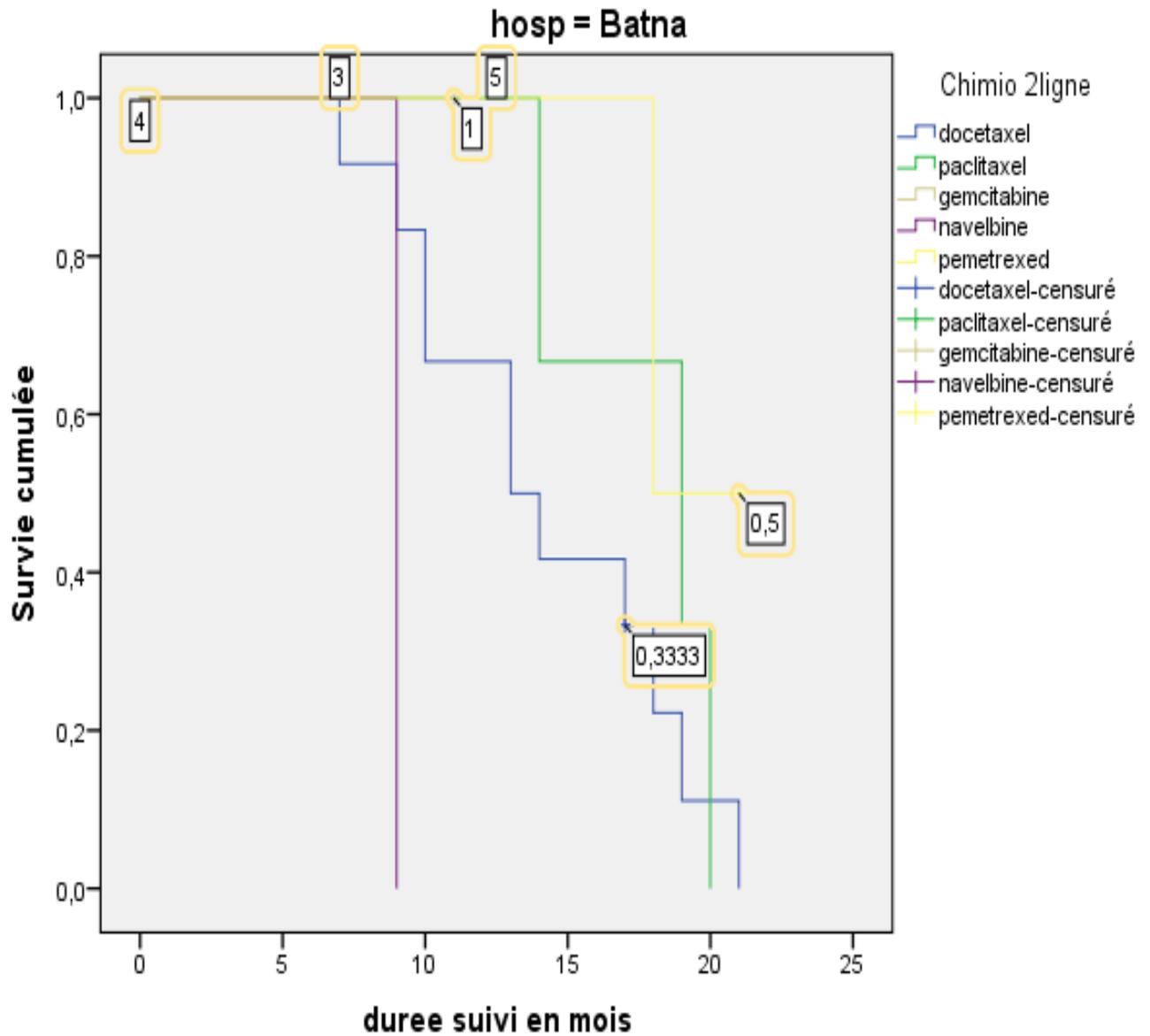
Elle varie entre :

-8 et 21 mois pour le bras docetaxel ,

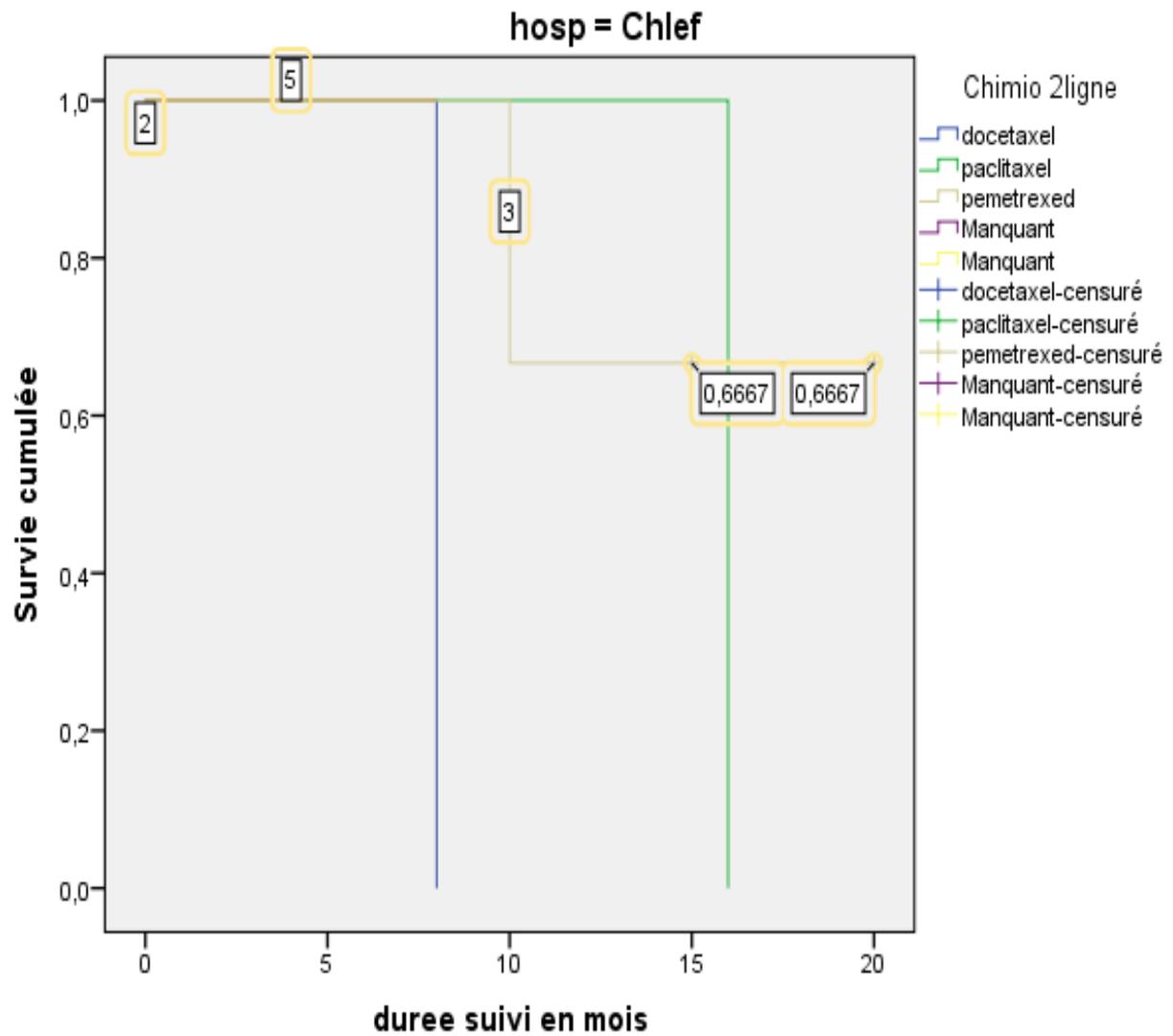
-14 et 24mois pour le bras paclitaxel ,

-9 et18 mois pour le bras gemcitabine et,

-7et 27 mois pour le bras pemetrexed.



La SG varie entre 7 et 21 mois pour le bras docetaxel ,  
 14 et 20 mois pour le bras paclitaxel ,  
 9mois pour le bras navelbine ,  
 18 et 21 mois pour le bras pemetrexed.



La SG =8 mois pour le bras docetaxel

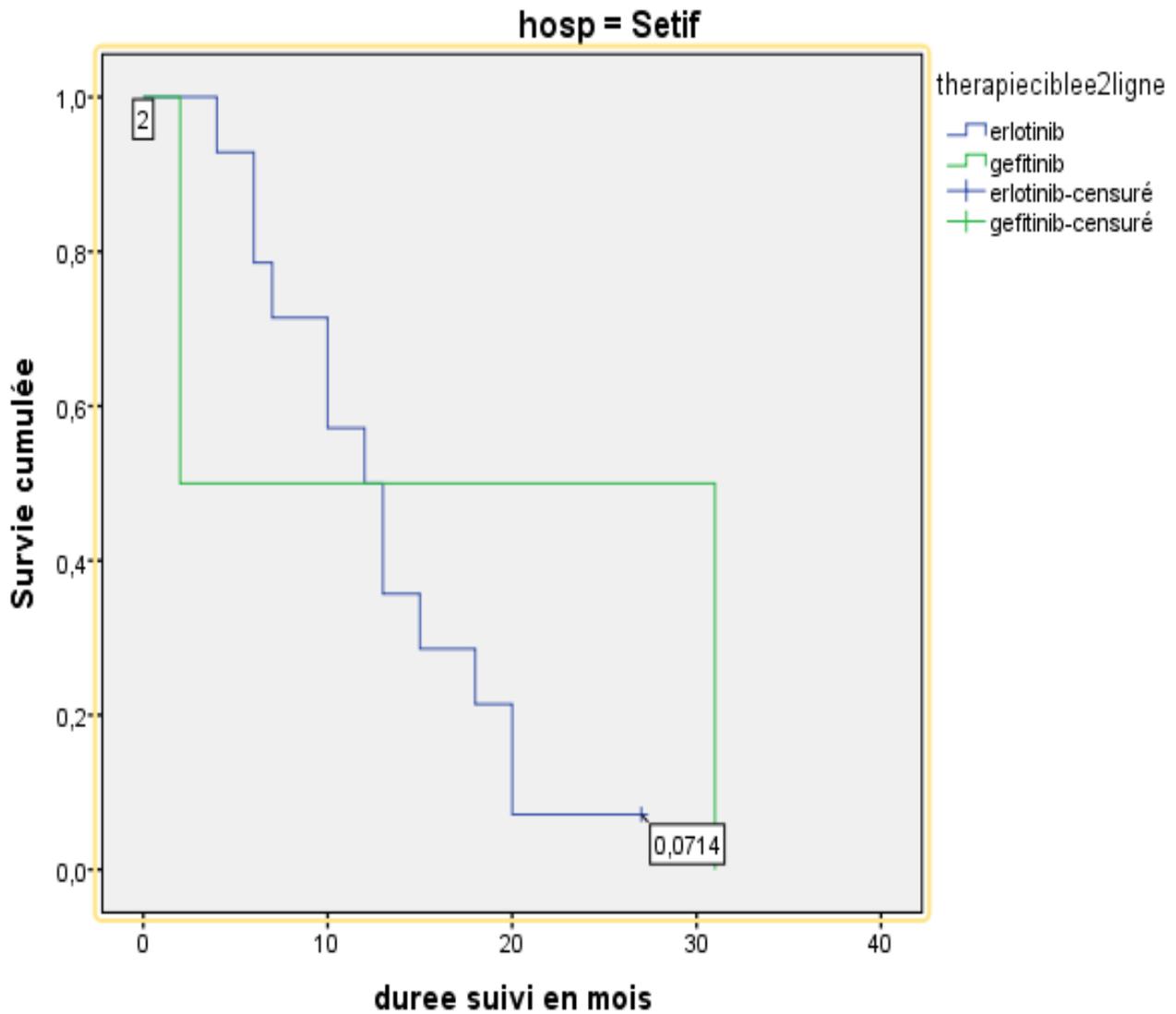
16 mois pour le bras paclitaxel

Et varie entre 10 et 20 mois pour le bras pemetrexed

**Survie des patients traités par thérapie ciblée en 2<sup>ème</sup> ligne stratifiée selon l'établissement de prise en charge**

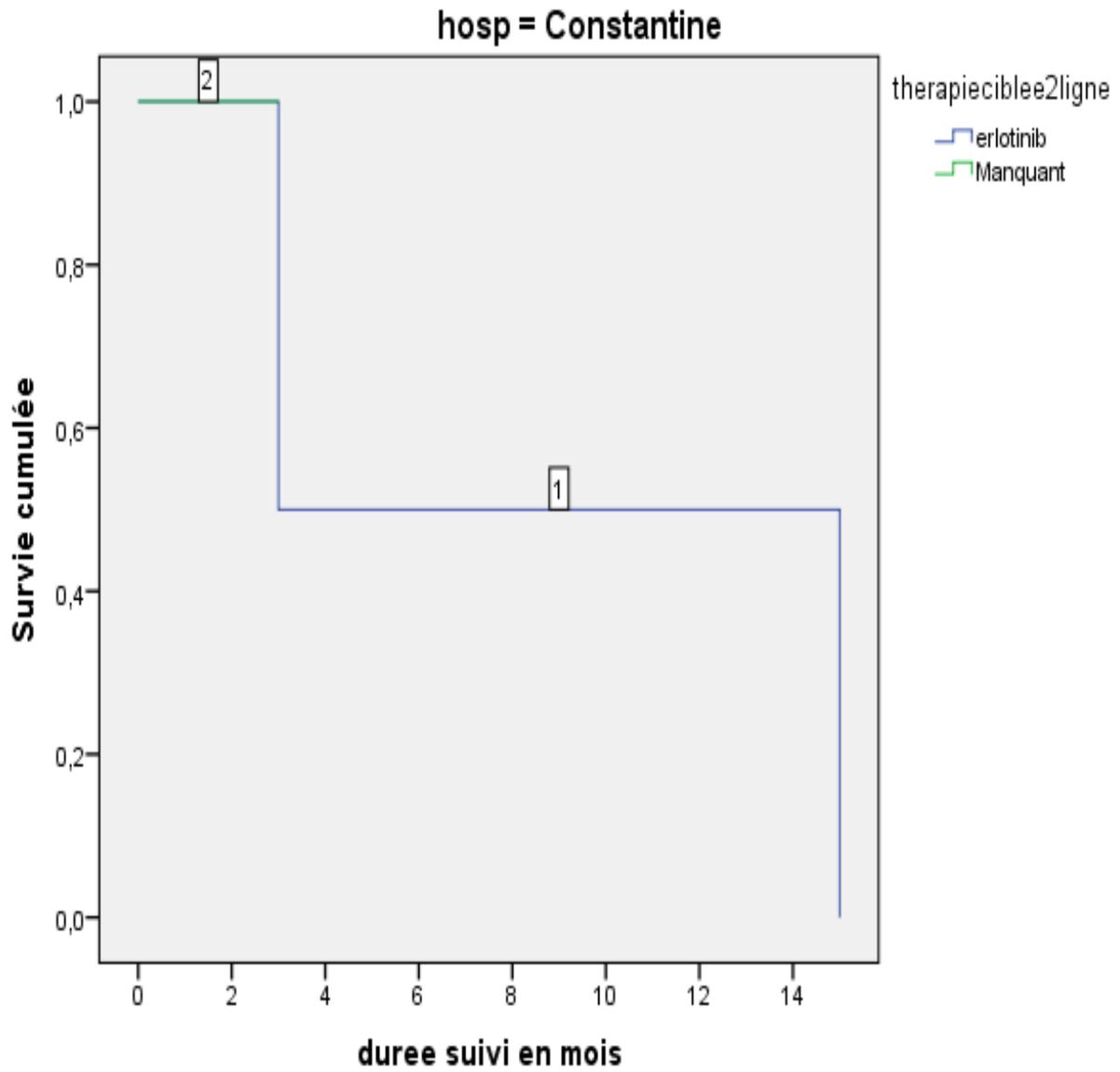
**Récapitulatif de traitement des observations**

Hopital	therapieciblee2ligne	N total	Nombre d'événements	Censuré	
				N	Pourcentage
Setif	erlotinib	14	13	1	7,1%
	gefitinib	2	2	0	0,0%
	Global	16	15	1	6,3%
Constantine	erlotinib	2	2	0	0,0%
	Global	2	2	0	0,0%
Annaba	erlotinib	2	1	1	50,0%
	gefitinib	1	0	1	100,0%
	Global	3	1	2	66,7%
Batna	erlotinib	1	1	0	0,0%
	gefitinib	2	0	2	100,0%
	Global	3	1	2	66,7%
Chlef	erlotinib	8	5	3	37,5%
	Global	8	5	3	37,5%
Global	Global	32	24	8	25,0%

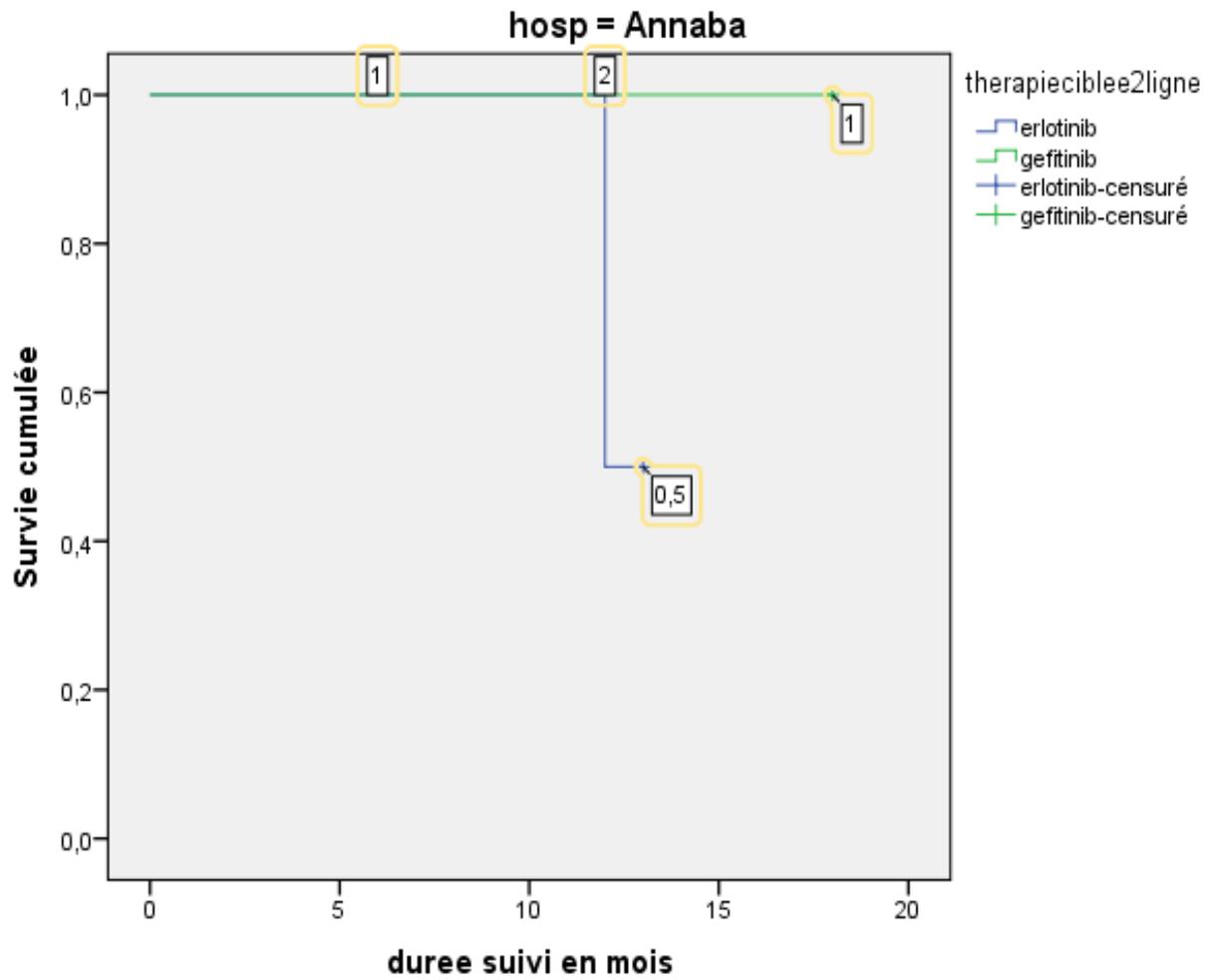


La SG varie entre 4 et 27 mois pour le bras erlotinib.

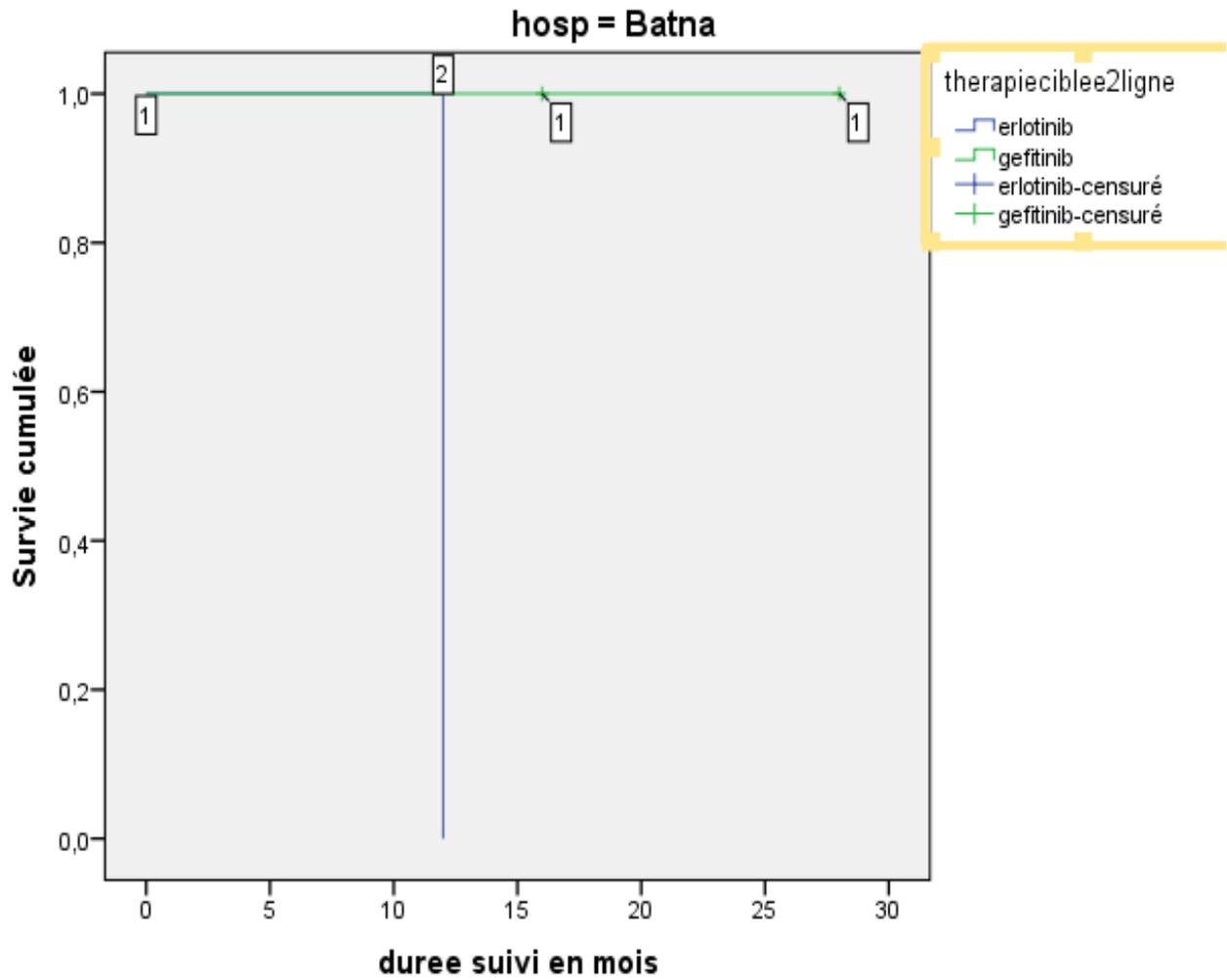
Et entre 2 et 31 mois pour le bras gefitinib.



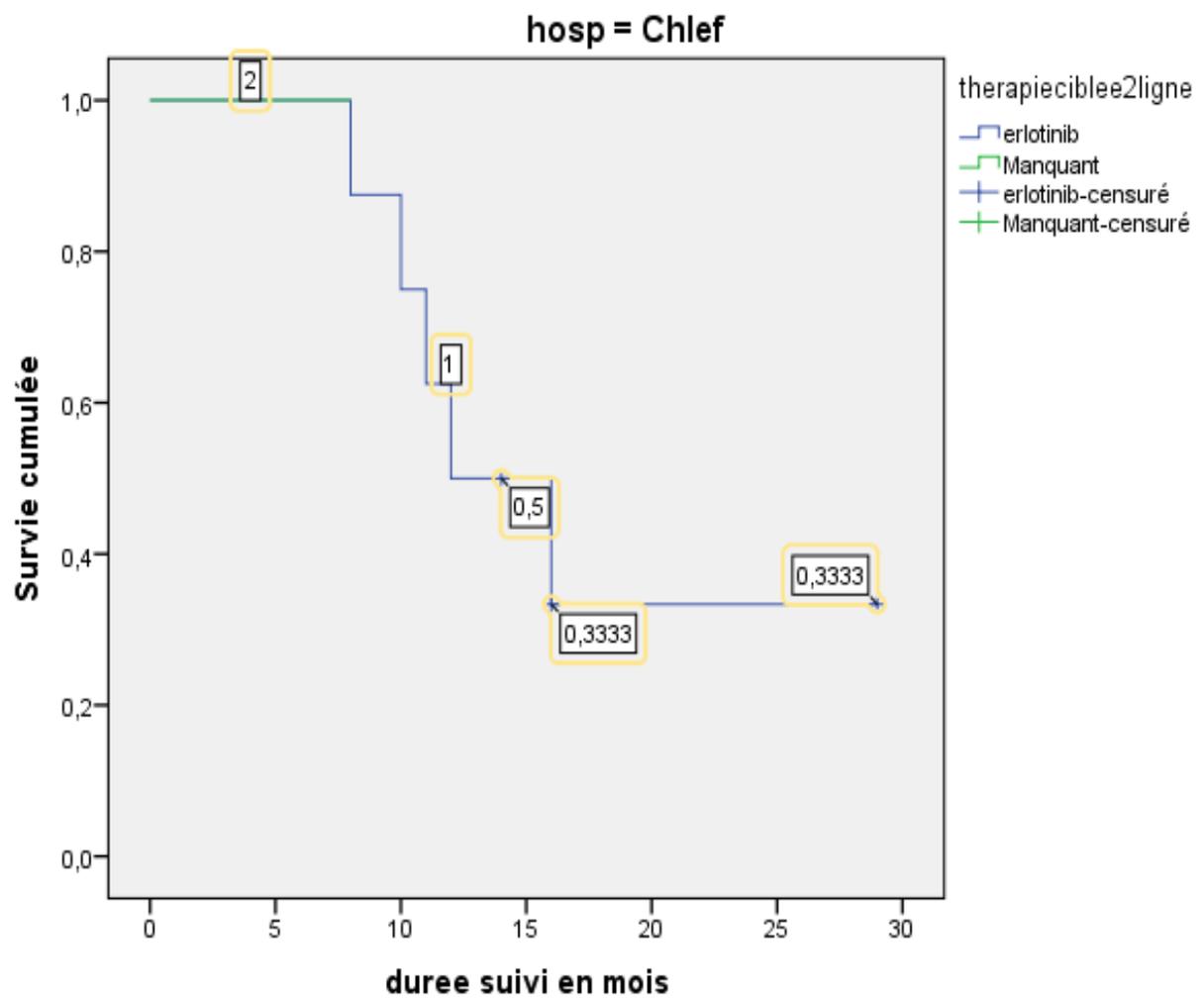
La SG varie entre 3 et 15 mois pour le bras erlotinib



La SG varie entre 12 et 13 mois pour le bras erlotinib



La SG = 12 mois pour le bras erlotinib vs 16 mois pour le bras gefitinib.



La SG varie entre 8 et 29 mois pour le bras erlotinib.

**Moyenne de Survie des patients en fonction du sexe et de la localisation métastatique**

**4. localisation metastatique ^ Sexe patient**

Variable dépendante: durée de survie

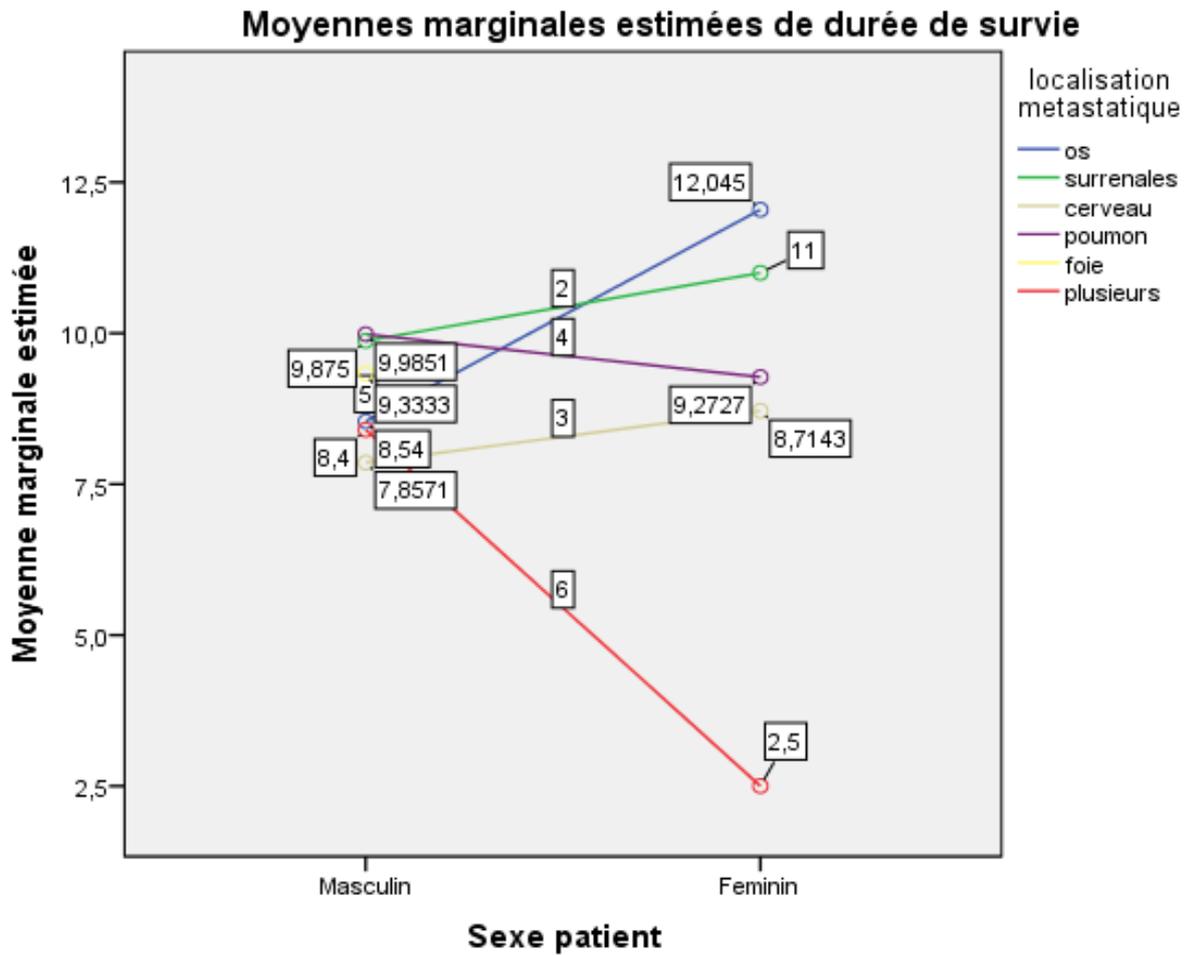
localisation metastatique	Sexe patient	Moyenne	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
				Borne inférieure	Borne supérieure
os	Masculin	8,540	,626	7,307	9,773
	Feminin	12,045	1,335	9,417	14,674
surrenales	Masculin	9,875	1,566	6,793	12,957
	Feminin	11,000	3,616	3,882	18,118
cerveau	Masculin	7,857	1,674	4,562	11,152
	Feminin	8,714	2,367	4,054	13,374
poumon	Masculin	9,985	,765	8,479	11,491
	Feminin	9,273	1,888	5,555	12,990
foie	Masculin	9,333	2,557	4,300	14,367
	Feminin	<sup>a</sup>	.	.	.
plusieurs	Masculin	8,400	,990	6,451	10,349
	Feminin	2,500	4,429	-6,218	11,218

a. Cette combinaison de niveaux des facteurs n'étant pas observée, la moyenne marginale de la population correspondante n'est pas estimée.

La comparaison des moyennes de SG en fonction du sexe des patients et de la localisation métastatique avec un risque d'erreur de 5% montre un bénéfice en faveur du sexe féminin.

Le meilleur résultat est observé chez les patientes avec métastases osseuses.

NB : il n'y a pas de métastases hépatiques chez les femmes.



Les moyennes non estimées ne sont pas tracées.

La moyenne de SG des femmes > SG des hommes

Elle varie en fonction et de la localisation métastatique, et les résultats sont donnés par ordre décroissant :

(Métastases osseuses, surrenales, poumon, foie, cerveau et multiplicité des localisations osseuses).

## Comparaison de la moyenne de survie globale des patients en fonction du sexe et du type histologique

### 4. Sexe patient \* Histologie

Variable dépendante: durée de survie

Sexe patient	Histologie	Moyenne	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
				Borne inférieure	Borne supérieure
Masculin	ADK	8,229	,417	7,409	9,048
	Carcinome épidermoïde	7,840	,671	6,520	9,159
	carcinome à grande cellule	5,615	1,675	2,323	8,908
	carcinome à petite cellule	7,346	1,184	5,018	9,674
Feminin	ADK	10,556	,900	8,786	12,325
	Carcinome épidermoïde	8,667	3,486	1,813	15,521
	carcinome à grande cellule	. <sup>a</sup>	.	.	.
	carcinome à petite cellule	3,750	3,019	-2,186	9,686

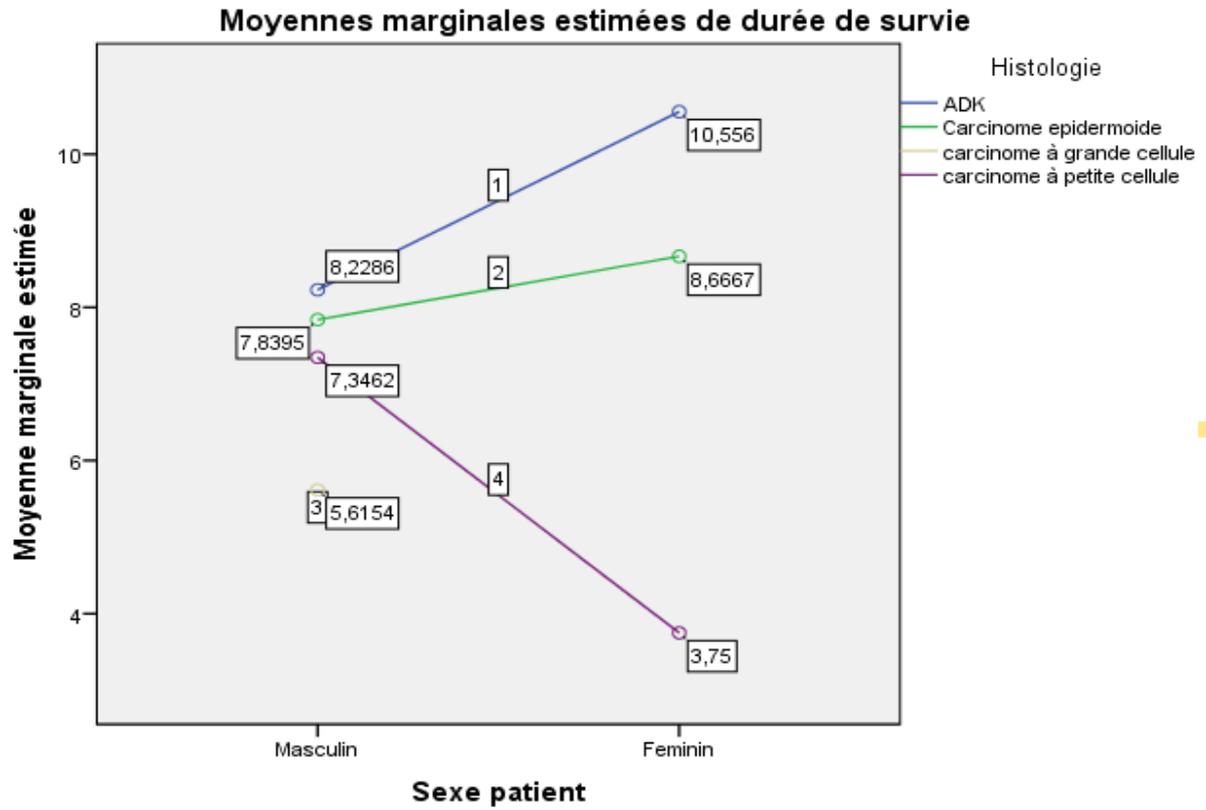
a. Cette combinaison de niveaux des facteurs n'étant pas observée, la moyenne marginale de la population correspondante n'est pas estimée.

La moyenne de survie globale des patients de sexe masculin ayant un adénocarcinome bronchique est nettement inférieure à celle des femmes, ceci est probablement dû au tabagisme (les patientes de notre série ne fument pas)

La moyenne de SG des femmes ayant un carcinome épidermoïde du poumon > hommes.

La moyenne de SG des hommes ayant un CPC > femmes.

NB : pas de carcinome à grande cellules chez les femmes.



Ce graphe confirme les résultats du tableau ci-dessus.

## Moyenne de survie globale des patients en fonction du sexe et de l'établissement de prise en charge

Hopital	Sexe patient	Moyenne	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
				Borne inférieure	Borne supérieure
Setif	Masculin	6,692	,745	5,227	8,158
	Feminin	11,857	2,271	7,391	16,324
Constantine	Masculin	7,691	,810	6,097	9,284
	Feminin	10,364	1,812	6,801	13,927
Annaba	Masculin	9,683	,664	8,378	10,988
	Feminin	8,600	1,900	4,863	12,337
Batna	Masculin	7,170	,601	5,988	8,352
	Feminin	10,000	1,735	6,589	13,411
Chlef	Masculin	9,214	1,136	6,981	11,447
	Feminin	9,417	1,735	6,005	12,828

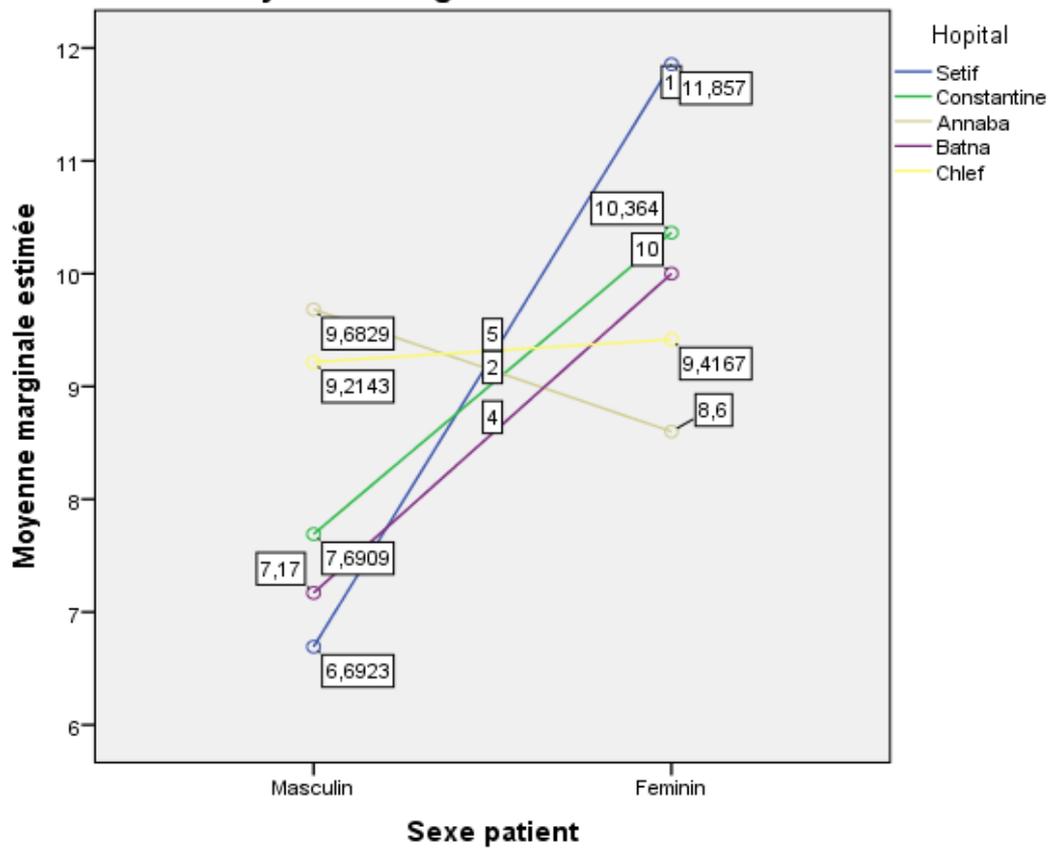
-A Sétif la moyenne de SG chez les femmes > hommes (11,8 vs 6,69)

-A Constantine la moyenne de SG chez les femmes > hommes (10,36 vs 7,69).

A Annaba la moyenne de SG chez les hommes > femmes (9,68 vs 8,60).

-A Batna la moyenne de SG chez les femmes > hommes (10 vs 7,17).

-A Chlef la moyenne de SG chez les femmes est légèrement > hommes (9,41 vs 9,21).



La moyenne de survie globale la plus élevée pour les patients de sexe masculin a été observé à Annaba, quant à la moyenne de survie la plus élevée pour les patientes (sexe féminin) a été observée à Sétif.

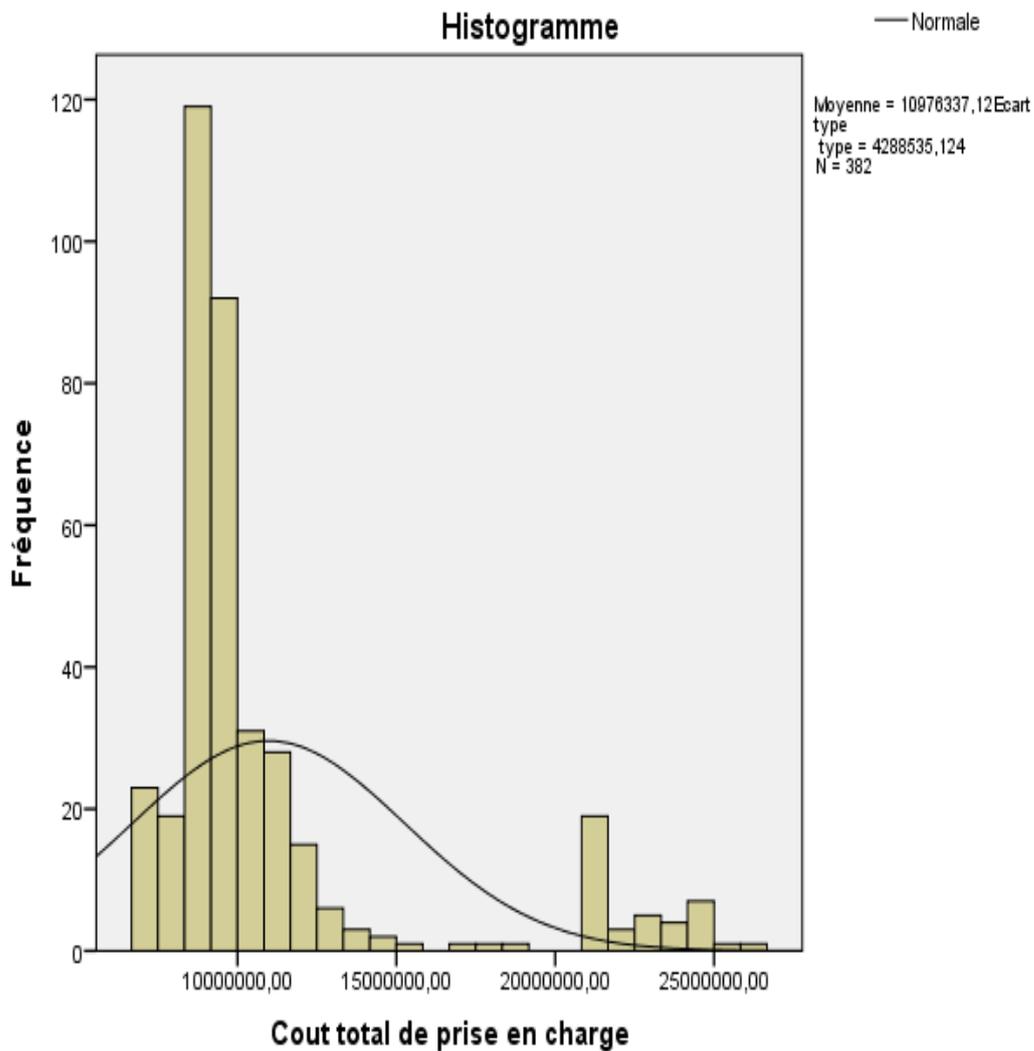
## 5/6 Cout du traitement

### Cout total de la prise en charge des patients

#### Descriptives

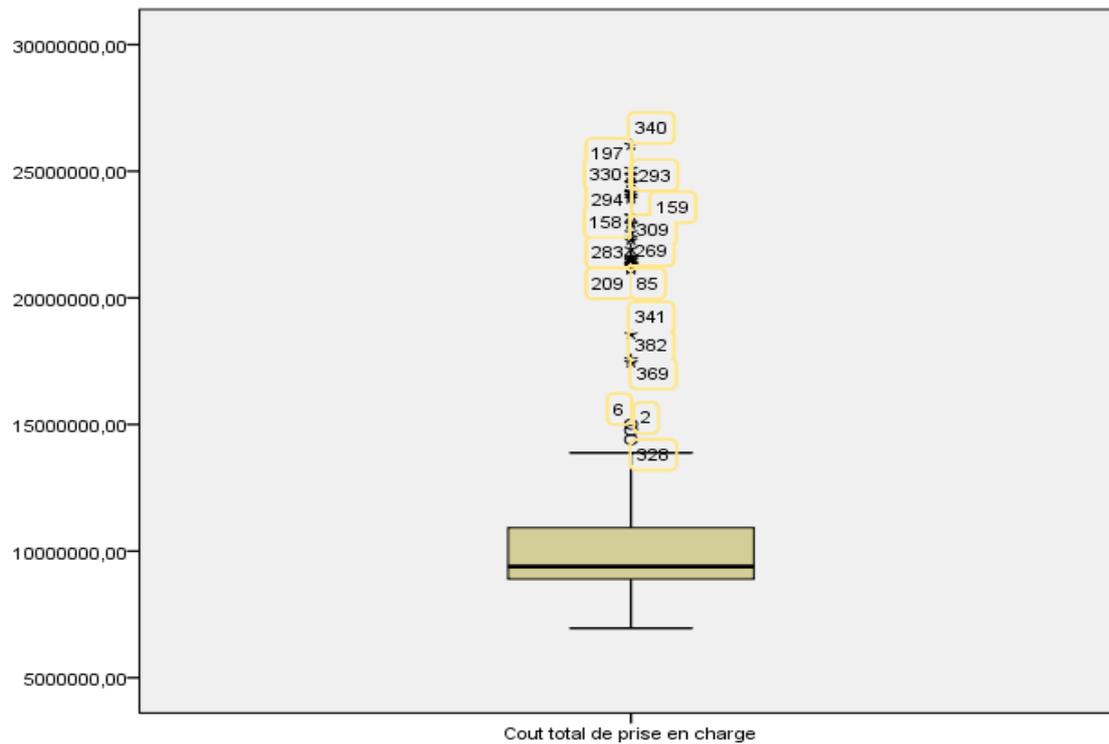
		Statistiques	Erreur standard	
Cout total de prise en charge	Moyenne	10976337,12	219420,5452	
	Intervalle de confiance à 95 % pour la moyenne	Borne inférieure	10544910,27	
		Borne supérieure	11407763,97	
	Moyenne tronquée à 5 %	10463180,84		
	Médiane	9394505,200		
	Variance	1,839E+13		
	Ecart type	4288535,124		
	Minimum	6,96E+6		
	Maximum	2,60E+7		
	Plage	19075448,24		
	Plage interquartile	2030639,00		
	Asymétrie	2,168	,125	
	Kurtosis	3,543	,249	

Le cout total minimal de prise en charge avec un montant de 6957075,68 DA a été observé chez le patient « 26 » dont la survie globale est de 2mois, et un cout maximal de 26032523,92 observé chez le patient « 340 » dont la survie globale est de 19 mois.



La variable (le cout total de la prise en charge des patients) suit une distribution uni modale présentant une asymétrie positive avec un skewness (coefficient de dysmétrie) $>0$ , et il est de 2,168.

Le kurtosis (coefficient d'aplatissement) $>0$ , il est de 3,543 avec une distribution leptokurtique (pointue).



Cette inspection est confirmée par le box plot avec une médiane=

9394505,200 DA inférieure à la moyenne =10976337,12 DA.

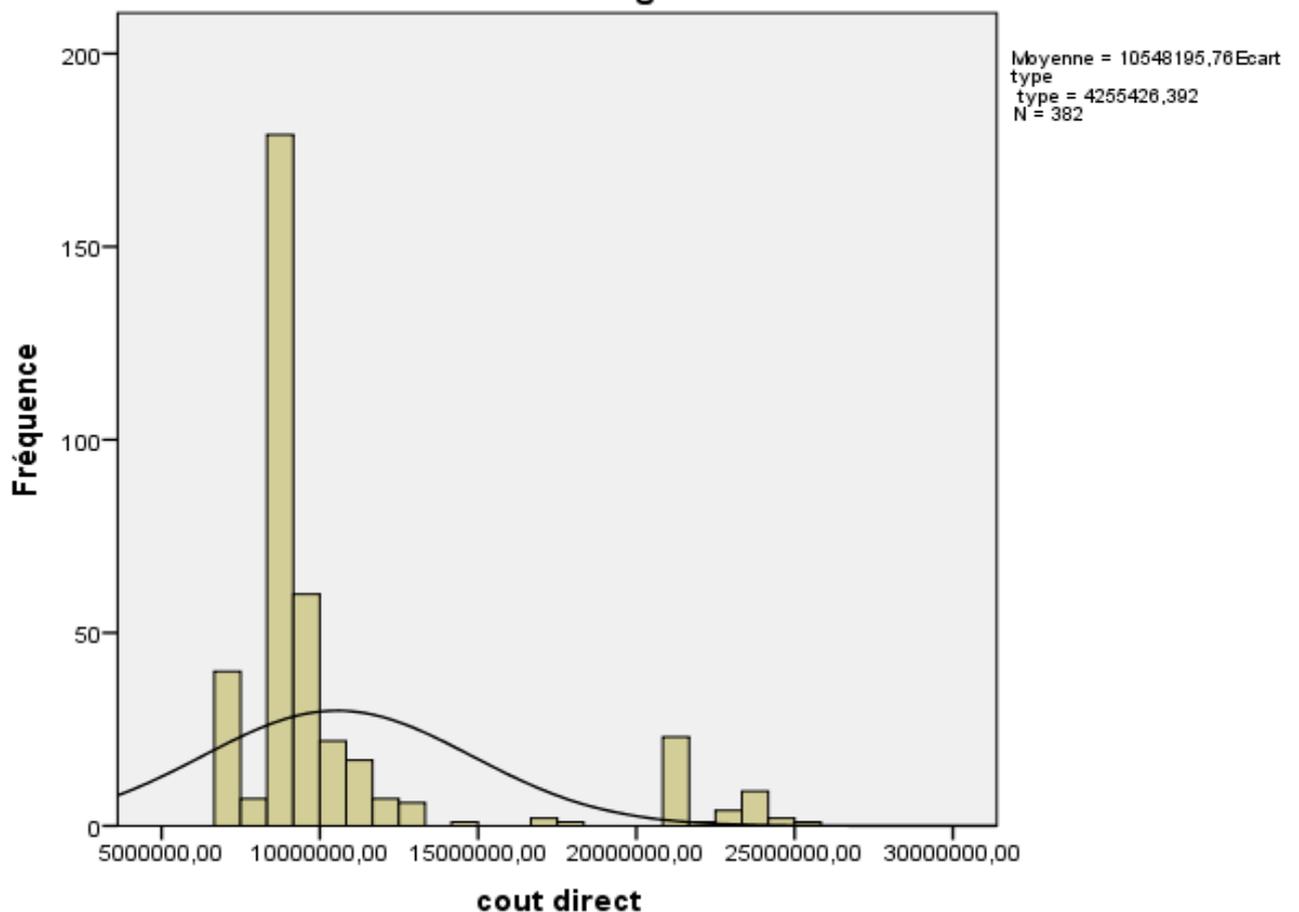
Avec une plage interquartile (50% au centre de notre distribution)= 2030639 DA

## Cout direct de la prise en charge

cout direct

N	Valide	382
	Manquant	0
Moyenne		10548195,76
Médiane		8970721,200
Ecart type		4255426,392
Asymétrie		2,240
Erreur standard d'asymétrie		,125
Kurtosis		3,758
Erreur standard de Kurtosis		,249
Minimum		6857075,69
Maximum		25690523,92
Somme		4029410779

Histogramme

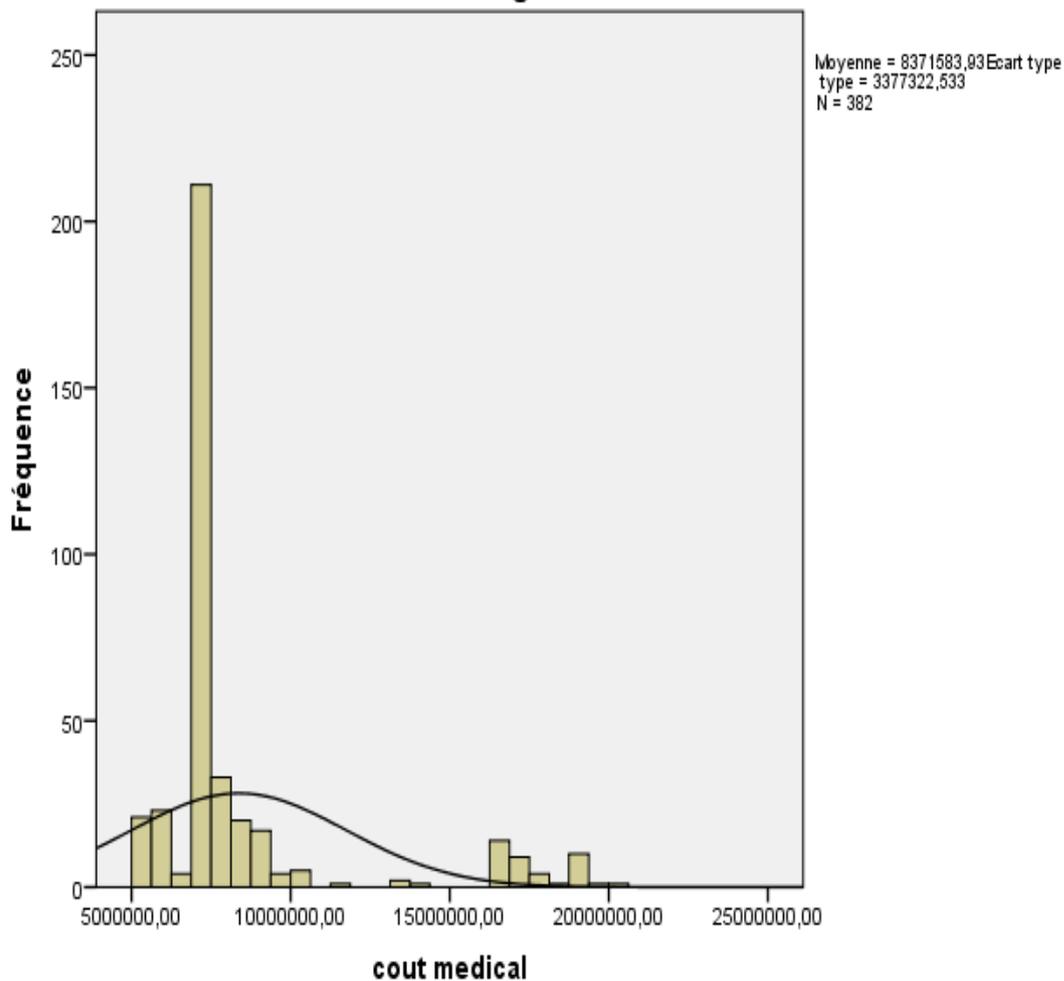


## Cout médical

cout medical

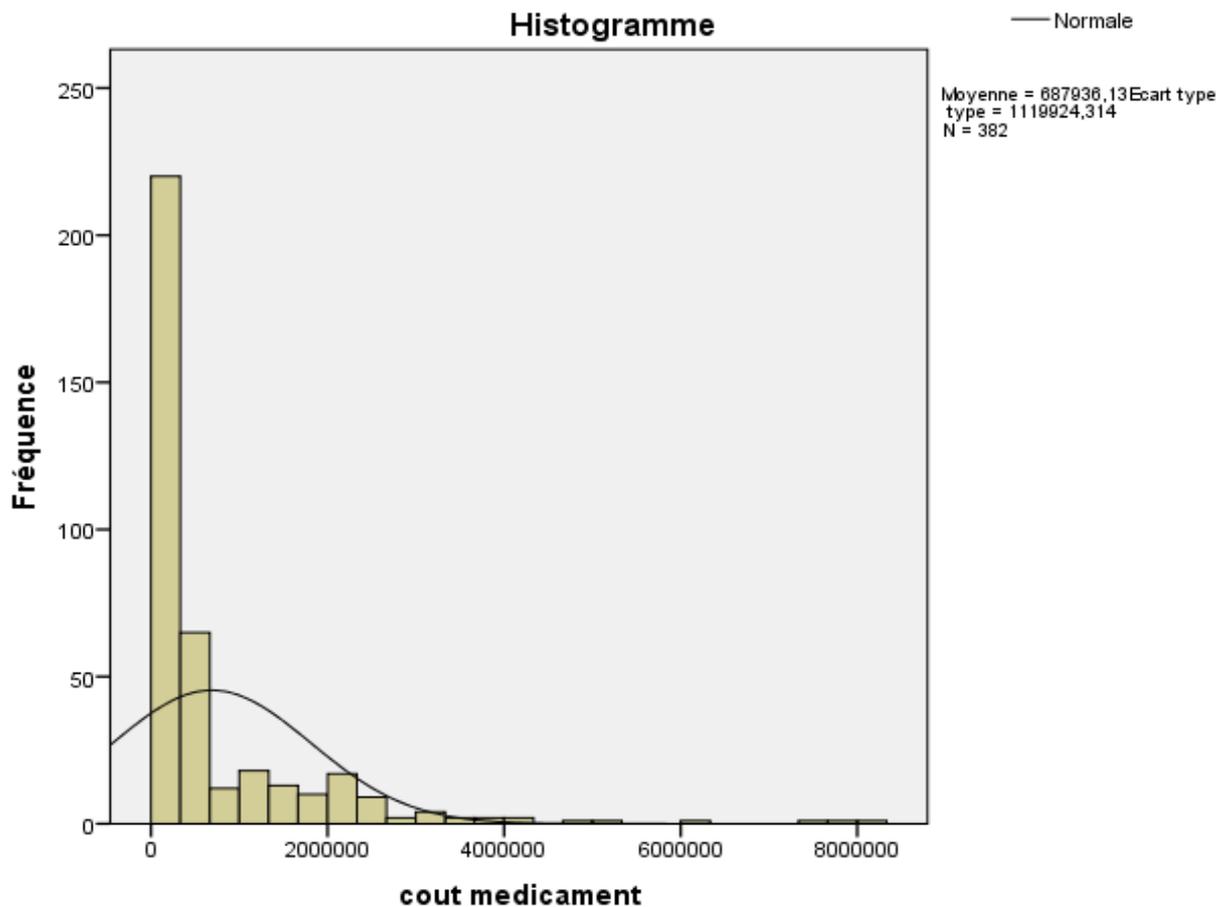
N	Valide	Manquant	
			382
			0
Moyenne			8371583,934
Médiane			7119620,000
Ecart type			3377322,533
Asymétrie			2,240
Erreur standard d'asymétrie			,125
Kurtosis			3,758
Erreur standard de Kurtosis			,249
Minimum			5442123,56
Maximum			20389304,70
Somme			3197945063

Histogramme

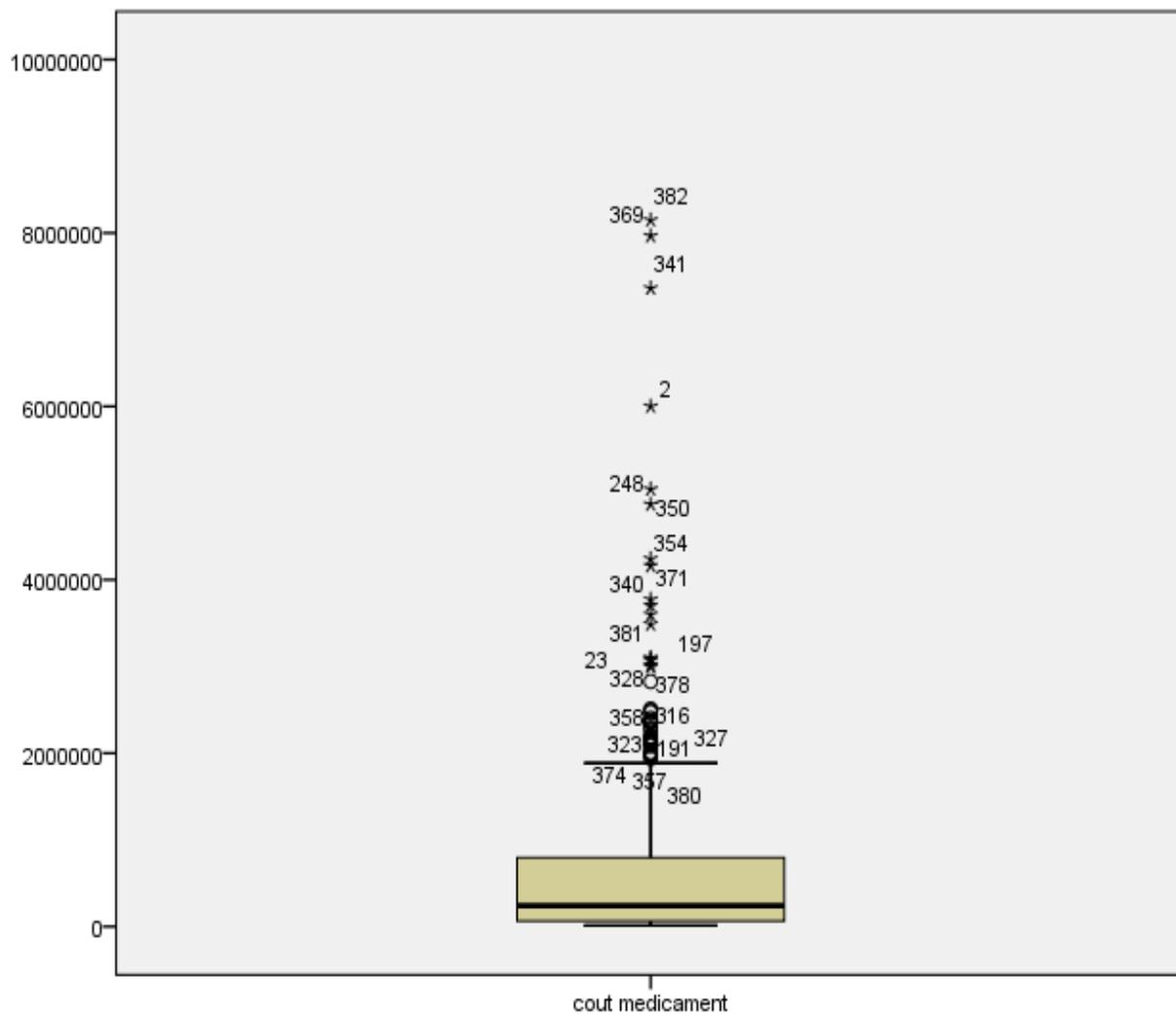


## Le cout des médicaments

		Statistiques	Erreur standard	
cout medicament	Moyenne	687936,13	57300,313	
	Intervalle de confiance à 95 % pour la moyenne	Borne inférieure	575271,68	
		Borne supérieure	800600,57	
	Moyenne tronquée à 5 %	521462,77		
	Médiane	242650,00		
	Variance	1,254E+12		
	Ecart type	1119924,314		
	Minimum	13100		
	Maximum	8148500		
	Plage	8135400		
	Plage interquartile	731800		
	Asymétrie	3,285	,125	
	Kurtosis	14,521	,249	



Le cout du médicament représente 6% du cout de la prise en charge totale.



La variable du cout des médicaments tend à montrer une distribution asymétrique positive leptokurtique.

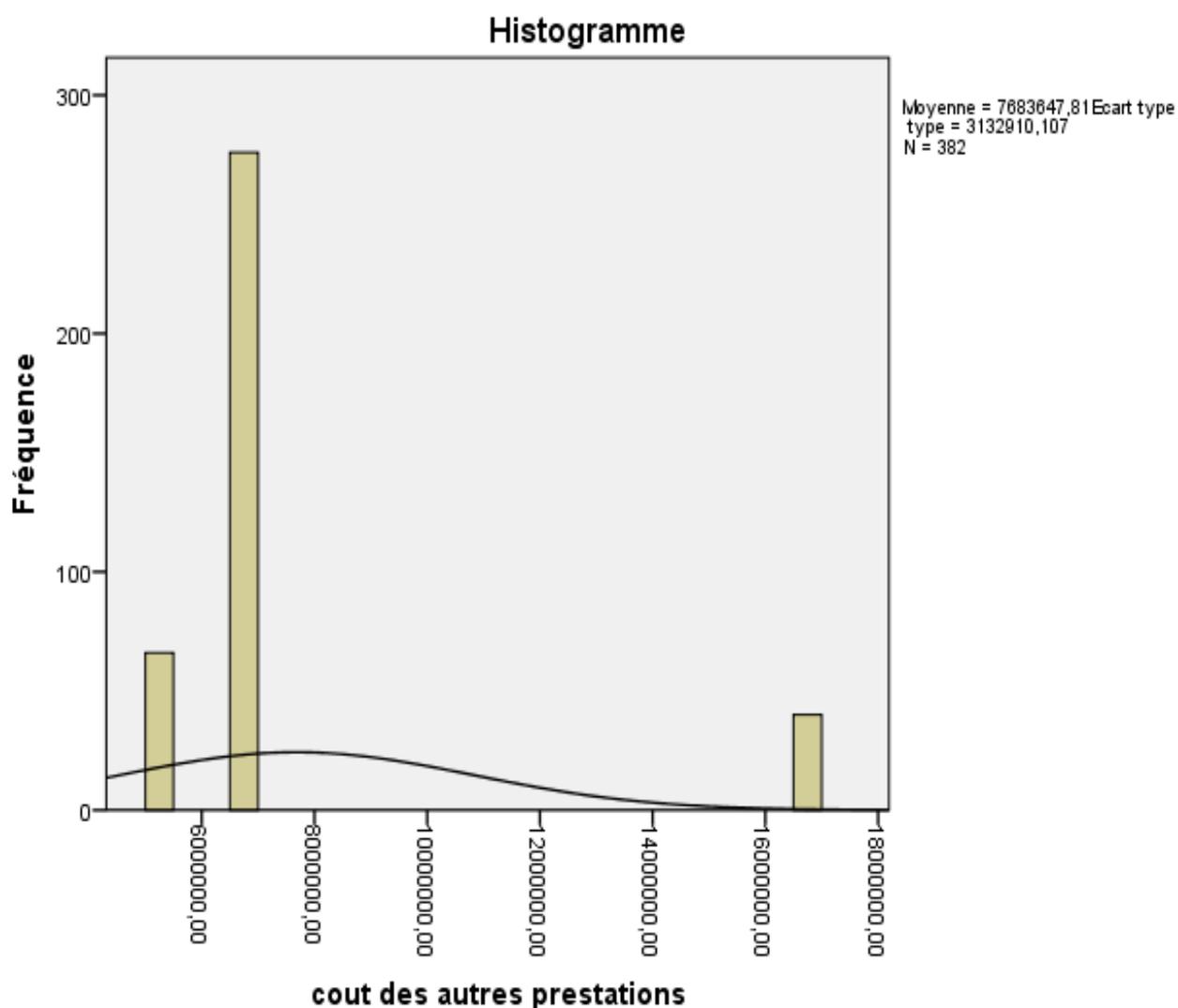
Et un écart type supérieur à la moyenne, donc hétérogénéité des valeurs du fait de l'indépendance des observations affectant la normalité.

Le cout du médicament ne peut pas être contrôlé car il dépend de la survie globale, du stade de la maladie, de l'histologie, de l'état général du patient, des effets secondaires du traitement qui génère la prescription d'autres médicaments.

## Cout des autres prestations

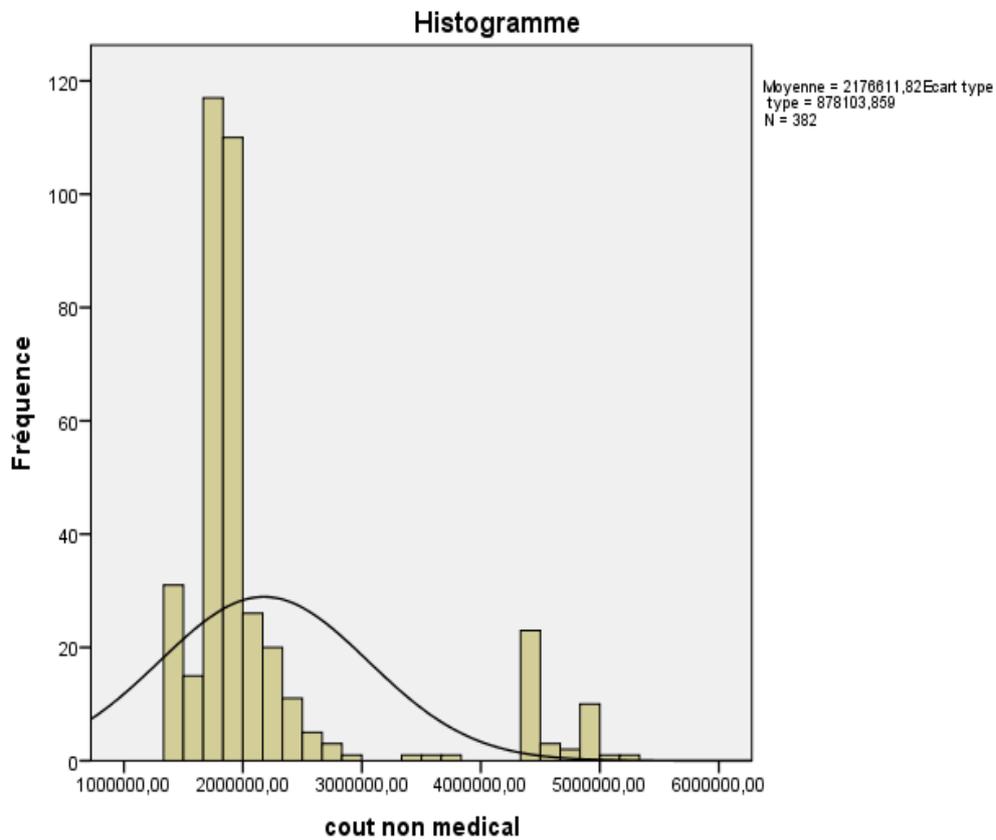
cout des autres prestations		
N	Valide	382
	Manquant	0
Moyenne		7683647,809
Médiane		6919620,000
Ecart type		3132910,107
Asymétrie		2,427
Erreur standard d'asymétrie		,125
Kurtosis		4,295
Erreur standard de Kurtosis		,249
Minimum		5423123,56
Maximum		16685304,70
Somme		2935153463

cout des autres prestations					
		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	5423123,56	66	17,3	17,3	17,3
	6919620,00	276	72,3	72,3	89,5
	16685304,70	40	10,5	10,5	100,0
Total		382	100,0	100,0	



## Cout non médical

cout non medical		
N	Valide	382
	Manquant	0
Moyenne		2176611,823
Médiane		1851101,200
Ecart type		878103,8586
Asymétrie		2,240
Erreur standard d'asymétrie		,125
Kurtosis		3,758
Erreur standard de Kurtosis		,249
Minimum		1414952,13
Maximum		5301219,22
Somme		831465716,4

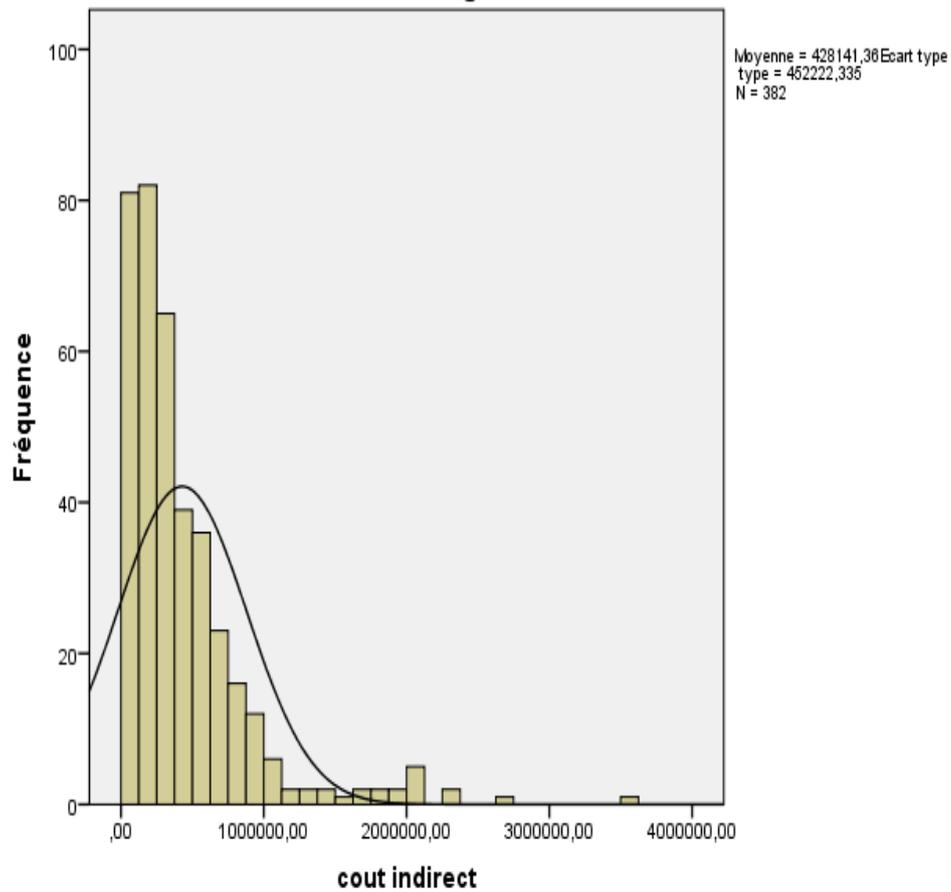


## Cout indirect

### Statistiques

cout indirect		
N	Valide	382
	Manquant	0
Moyenne		428141,3613
Médiane		300000,0000
Ecart type		452222,3351
Asymétrie		2,730
Erreur standard d'asymétrie		,125
Kurtosis		10,124
Erreur standard de Kurtosis		,249
Minimum		18000,00
Maximum		3500000,00
Somme		163550000,0

### Histogramme



## Corrélation entre l'efficacité du traitement en 1<sup>ère</sup> ligne et le cout total de la prise en charge

### Corrélations non paramétriques

Corrélations

			Cout total de prise en charge	Reponse thérapeutique 1ère ligne
Rho de Spearman	Cout total de prise en charge	Coefficient de corrélation	1,000	,470**
		Sig. (bilatéral)	.	,000
		N	382	382
	Reponse thérapeutique 1ère ligne	Coefficient de corrélation	,470**	1,000
		Sig. (bilatéral)	,000	.
		N	382	382

\*\* . La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

D'après la corrélation de Spearman La p value (seuil de signification) est < 5% on rejette l'hypothèse 0 et on accepte l'hypothèse alternative donc il existe une relation entre les deux variables cout total de prise en charge et traitement en première ligne avec un coefficient de corrélation moyenne positive bilatérale de 47%.

## Corrélation entre le cout total de la prise en charge et l'efficacité du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

			Cout total de prise en charge	reponse therapeutique 2ligne
Rho de Spearman	Cout total de prise en charge	Coefficient de corrélation	1,000	,465**
		Sig. (bilatéral)	.	,000
		N	382	382
	reponse therapeutique 2ligne	Coefficient de corrélation	,465**	1,000
		Sig. (bilatéral)	,000	.
		N	382	382

\*\* . La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

D'après la corrélation de Spearman La p value (seuil de signification) est < 5% on rejette l'hypothèse 0 et on accepte l'hypothèse alternative donc il existe une relation entre les deux variables cout total de prise en charge et traitement en 2ème ligne avec un coefficient de corrélation moyenne positive bilatérale de 46,5%. Dans les deux lignes de traitement et d'après les résultats de notre analyse de corrélation on déduit que plus le cout total de prise en charge augmente plus la réponse thérapeutique augmente.

## Comparaison des moyennes des couts totaux de prise en charge des patients en fonction de l'interaction des traitements des deux lignes

4. Reponse thérapeutique 1ère ligne ^ reponse therapeutique2ligne					
Variable dépendante: Cout total de prise en charge					
Reponse thérapeutique 1ère ligne	reponse therapeutique2ligne	Moyenne	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
				Borne inférieure	Borne supérieure
evaluation non faite	evaluation non faite	9198436,529	425691,296	8361328,760	10035544,30
	progression	a	.	.	.
	stabilisation	a	.	.	.
	reponse partielle	a	.	.	.
progression	evaluation non faite	10261684,62	525619,329	9228071,702	11295297,54
	progression	9315188,948	1675948,310	6019492,368	12610885,53
	stabilisation	11750845,67	1026304,548	9732651,924	13769039,41
	reponse partielle	15414186,39	1835909,389	11803931,67	19024441,10
stabilisation	evaluation non faite	11126577,76	494210,194	10154729,86	12098425,67
	progression	10758570,14	1451413,811	7904413,175	13612727,10
	stabilisation	13295073,68	941801,645	11443052,08	15147095,27
	reponse partielle	12058056,42	1185074,415	9727647,025	14388465,82
reponse partielle	evaluation non faite	12815578,25	693908,525	11451030,23	14180126,27
	progression	10312754,83	1237769,857	7878721,597	12746788,07
	stabilisation	12646669,99	725706,906	11219591,51	14073748,47
	reponse partielle	12615709,81	1237769,857	10181676,57	15049743,04
reponse complete	evaluation non faite	7670709,686	2902827,623	1962395,764	13379023,61
	progression	8377335,686	4105218,194	304560,719	16450110,65
	stabilisation	10291775,69	4105218,194	2219000,719	18364550,65
	reponse partielle	a	.	.	.

a. Cette combinaison de niveaux des facteurs n'étant pas observée, la moyenne marginale de la population correspondante n'est pas estimée.

Le cout le plus élevé a été observé dans la catégorie des patients ayant une stabilisation, ceci est dû au cout généré par le traitement de maintenance.

## Répartition des moyennes des couts totaux de prise en charge en prorata de la réponse thérapeutique

### Cout total de prise en charge \* Reponse thérapeutique 1ère ligne

Rapport			
Cout total de prise en charge			
Reponse thérapeutique 1ère ligne	Moyenne	N	Ecart type
evaluation non faite	9198436,529	93	2256720,312
progression	10760663,16	88	4340499,302
stabilisation	11584310,22	108	4481143,294
reponse partielle	12420806,62	89	4997598,726
reponse complete	8502632,686	4	1277039,236
Total	10976337,12	382	4288535,124

### Cout total de prise en charge \* reponse therapeutique2ligne

Rapport			
Cout total de prise en charge			
reponse therapeutique2ligne	Moyenne	N	Ecart type
evaluation non faite	10434761,09	260	4201231,611
progression	10145282,06	26	1541771,144
stabilisation	12582428,62	68	4629919,095
reponse partielle	12876443,46	28	4592144,298
Total	10976337,12	382	4288535,124

D'après les résultats du test de comparaison des moyennes des couts de prise en charge total des patients en fonction de la réponse thérapeutique dans les deux lignes de traitement , on constate que la (réponse partielle) a généré le cout le plus élevé .

---

## Corrélation de l'analyse du cout avec la survie globale

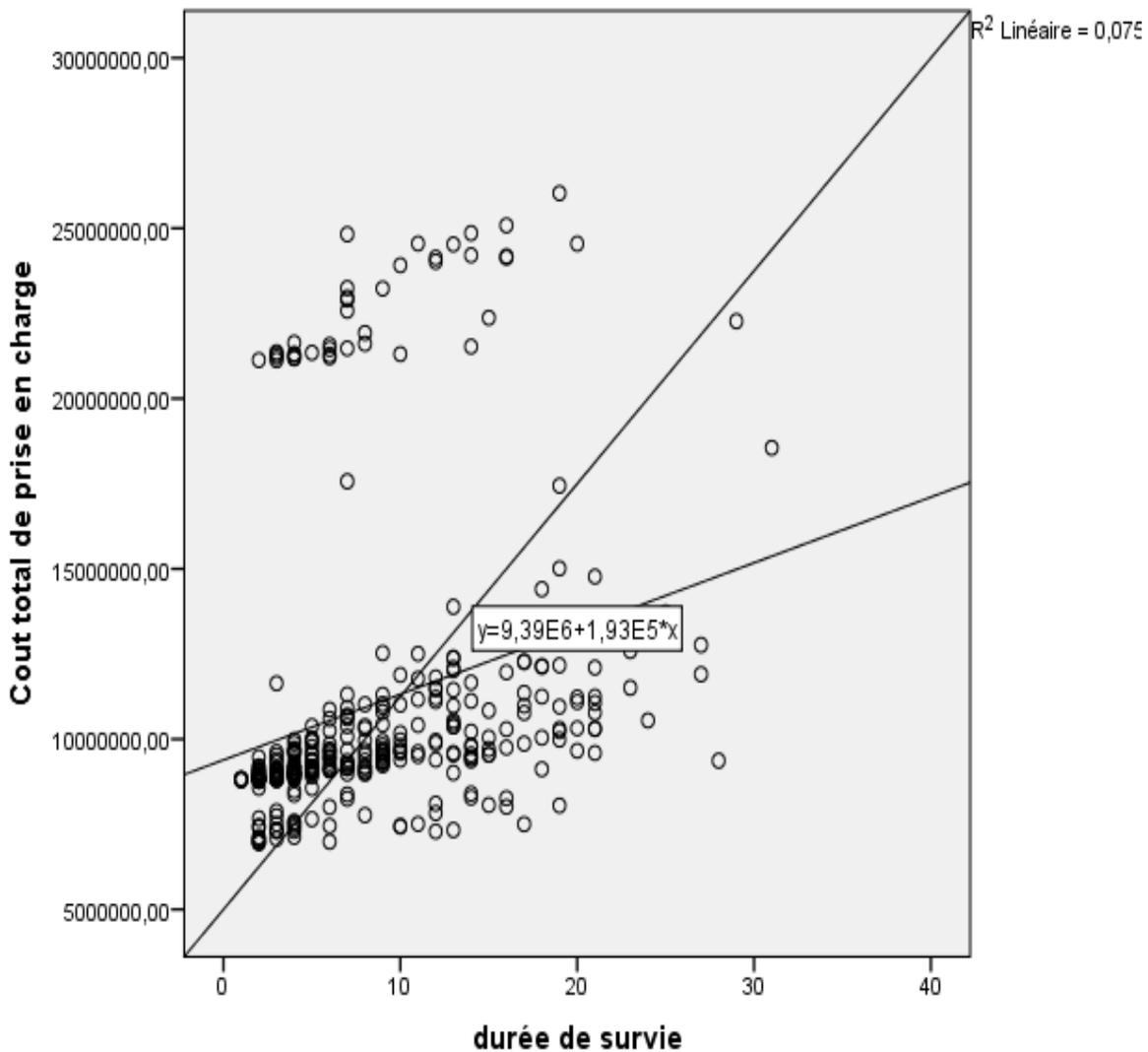
### Corrélations non paramétriques

Corrélations				
			Cout total de prise en charge	durée de survie
Rho de Spearman	Cout total de prise en charge	Coefficient de corrélation	1,000	,604**
		Sig. (bilatéral)	.	,000
		N	382	382
	durée de survie	Coefficient de corrélation	,604**	1,000
		Sig. (bilatéral)	,000	.
		N	382	382

\*\* La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

D'après les résultats de l'analyse de corrélation non paramétrique de Spearman, on constate que le seuil de signification  $< 5\%$  avec une  $p \text{ value} = 0$  donc on rejette l'hypothèse  $H_0$  ET ON ACCEPTE L'hypothèse alternative, donc il existe une relation entre le cout total de la prise en charge et la survie globale des patients.

Avec un coefficient de corrélation bilatéral moyen de 60,4% ce qui confirme l'hypothèse de mon projet (plus le cout total de prise en charge des patients augmente, plus la survie globale augmente).

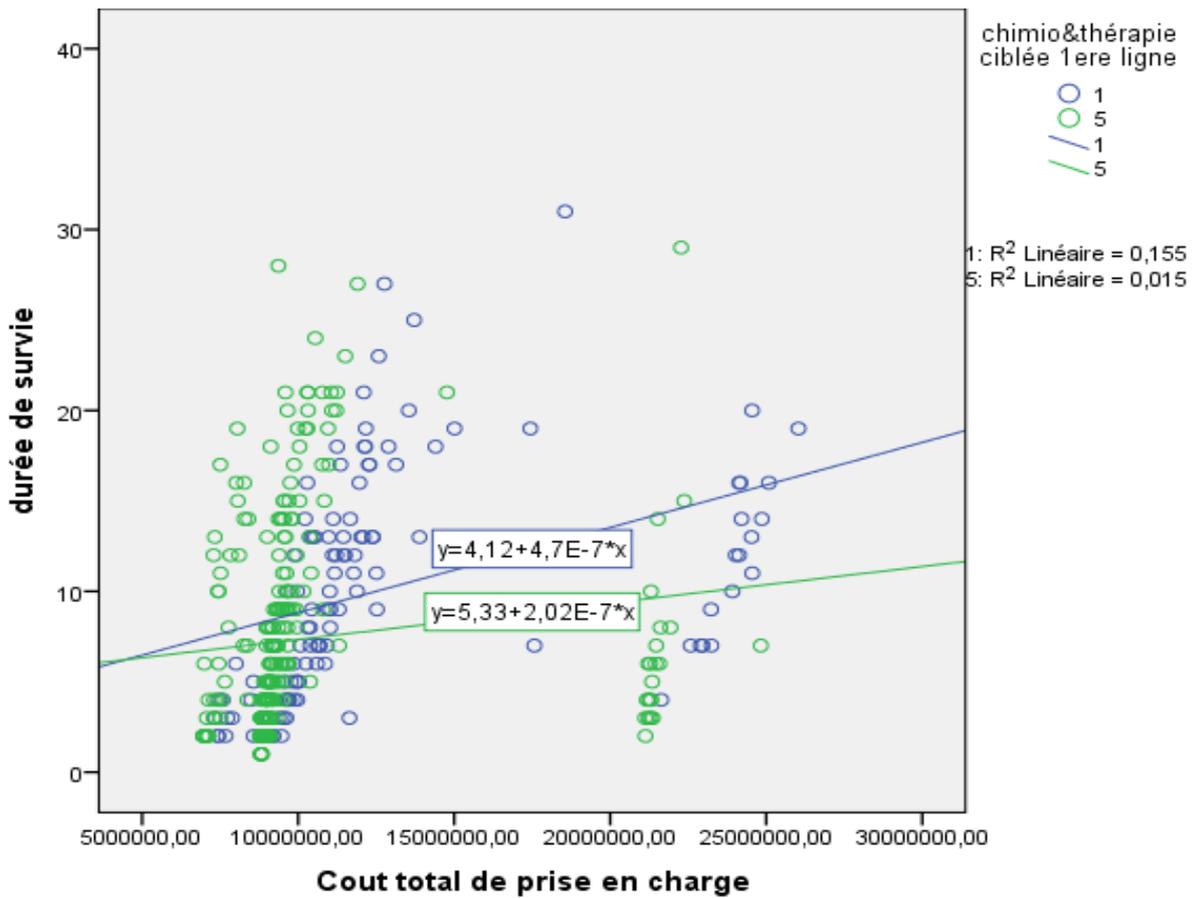


D

D'après le graphe de dispersion/points, nous soutenons les résultats de l'analyse de spearman.

Dans notre population d'étude Le traitement le plus prescrit en première ligne est le pemetrexed/bevacizumab

L'axe de régression linéaire des patients ayant reçu un traitement en première ligne par Bevacizumab/pemetrexed avec un R2 linéaire=0,155 est supérieur à celui des patients ayant reçu les autres traitements avec un R<sup>2</sup>=0,015.



Les dépenses engagées par l'administration du Bevacizumab/pemetrexed ont impliqué un cout plus important et une survie globale plus longue.

---

## **6/ Discussions des résultats**

### Analyse des paramètres épidémiologiques :

Age : dans notre étude la moyenne de l'âge est de 61,14 ans, avec des extrêmes : minimum=25ans et maximum=84ans.

L'âge médian est de 63ans et la majorité des patients ont entre 50 et 70 ans.

Ces résultats sont superposables à ceux décrits dans la littérature.

Les rares cas observés à un âge < 50 ans sont probablement dus à l'âge jeune du tabagisme.

Sexe : dans notre étude le cancer du poumon est plus fréquent chez l'homme, (330 vs 52) et le sex-ratio 6,34, ce résultat similaire avec la France.

L'augmentation de cette incidence est due au tabagisme.

### Tabagisme :

La moyenne de la consommation de tabac fumé est de 36,56 paquets/année avec des extrêmes variant entre 2 paquets /années et 120 paquets/années.

On a observé plus de cancer du poumon dans la catégorie de patient consommant 30 paquets/année, ceci laisse supposer que la quantité de tabac fumée n'est pas à elle seule le seul facteur de risque du cancer du poumon pour les patients de cette étude.

### Performance status :

Au moment de l'inclusion 59,4% des patients avaient un PS à 2.

28,5% avaient un PS à 1 et seulement 12% avaient un PS=0.

### Histologie :

-Carcinome non à petites cellules (CBNPC) 352 cas.

Adénocarcinome=255 cas.

Carcinome épidermoïde=84 cas.

Carcinome indifférencié= 13 cas.

-Carcinome à petites cellules=30 cas.

---

Dans notre série le CBNPC représente 92,14% de tous les cancers enregistrés contre 7,85% pour le CPC.

Ce résultat est différent de celui décrit dans la littérature (80% CBNPC vs 20% pour le CPC).

Et l'adénocarcinome bronchique est de loin la forme la plus fréquente des CBNPC elle représente 67% de l'ensemble des CBNPC.

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.

#### EGFR :

L'analyse de la mutation EGFR a été réalisée chez tous les patients présentant un adénocarcinome broncho-pulmonaire et on a observé 14 mutations vs 33 sans mutations.

159 blocs sont encore en cours d'étude.

49 blocs épuisés.

Ceci peut s'expliquer par le manque de plateau technique, et le manque de réactifs au moment de l'étude.

Ce qui s'est répercuté négativement sur la bonne prise en charge thérapeutique des patients, (les résultats sont parfois reçus après le décès du patient), retardant ainsi l'administration des Anti EGFR en première ligne de traitement.

Pour pallier à ce problème il serait judicieux de réaliser des biopsies pulmonaires de bonne qualité et en quantité suffisante afin de permettre une étude immuno histo chimique et de biologie moléculaire e.

Il faut aussi penser à former un personnel qualifié pour réaliser ces examens dans les différentes régions du pays.

---

### Etablissement de prise en charge :

Le plus grand pourcentage de patients a été enregistré au CAC de Batna avec un taux d'observation de 29,32% suivi par le CAC de Annaba, ensuite le CAC de Sétif puis le service d'oncologie médicale de Constantine et enfin celui de Chlef.

Ceci ne reflète en rien la fréquence du cancer broncho-pulmonaire dans ces régions.

On pourrait expliquer cela par le fait de la jeunesse de certains services d'oncologie médicale tel que celui de Chlef qui a vu le jour en 2014, et l'existence de deux services d'oncologie dans la même ville comme à Constantine et Sétif.

### Résidence :

Une concentration maximale du cancer pulmonaire a été observée à Annaba (62patients) suivi de Batna (55 patients), Sétif (42patients), et Chlef (39 patients).

Ceci s'explique probablement par les facteurs de risques présents dans ces régions, (Cimenterie d'el hadjar à Annaba, chalets d'habitation en amiante à Chlef, l'accident nucléaire de Béryl du 1er Mai 1962 qui a eu lieu à Tamanrasset laissant échapper un nuage radioactif qui a été poussé par le vent vers l'est du pays).

### Sites métastatiques :

Le cancer du poumon est un cancer ostéophile par excellence :

Les métastases osseuses sont les plus fréquentes suivies par les localisations pleuropulmonaires.

### Traitement symptomatique :

#### Traitement de la neutropénie (facteurs de croissance granocytaire) :

L'administration des traitements adjuvants comme les facteurs de croissance granocytaire en cas de neutropénies chimio-induite génère un cout supplémentaire

---

77 patients ont été traité par des taxanes dans les différentes lignes de traitement, cependant 40 patients uniquement ont reçu des facteurs de croissance granocytaires pour leurs neutropénie fébrile.

Il n'y a eu aucune administration préventive de facteurs de croissance granocytaires pour les protocoles connus pour provoquer une neutropénie tel les taxanes.

#### Traitement de l'anémie chimio-induite :

Dans notre étude 57 patients ont présenté une anémie suite à leur traitement ce qui a nécessiter l'adjonction d'agents stimulant l'érythropoïese par :

Eprex pour 28 patients avec une médiane de trois administrations.

Aranesp pour 28 patients avec une médiane d'une administration.

#### Traitement des métastases osseuses :

Parmi les 382 patients inclus dans l'étude 122 patients présentaient des métastases osseuses et pour lesquelles ils ont reçu un traitement par :

Acide zolédronique pour 95 patients, un total de 516 cures et une médiane de cinq cures /patient.

Denosumab pour 41 patients, un total de 202 cures et une médiane de 4 cures/patients.

Ces traitements symptomatiques couteux ont permis un contrôle de ces localisations osseuses, aucune aggravation n'a été constatée sous traitement.

#### Traitement spécifique :

##### Chimiothérapie :

\*En première ligne : 377 patients ont reçu une chimiothérapie, les protocoles les plus prescrits :

-Pemetrexed/platine pour l'adénocarcinome pulmonaire chez 148 patients.

-Gemcitabine/platine pour le carcinome épidermoïde pour 77 patients.

\*En phase de maintenance : 328 patients ont bénéficié d'une maintenance

-Par Pemetrexed pour l'adénocarcinome chez 148 patients

---

-Par gemcitabine pour le carcinome épidermoïde chez 7 patients

\*En deuxième ligne : 65 patients ont reçu une chimiothérapie

-Pemetrexed pour l'ADK chez 25 patients

-Docetaxel pour le carcinome épidermoïde chez 20 patients.

#### Thérapie ciblée :

\* en première ligne : 122 patients ont reçu une thérapie ciblée par :

-Bevacizumab pour 117 patients.

-Gefitinib pour 5 patients, alors que le nombre de cas ayant une mutation de l'EGFR =14.

\* en phase de maintenance : 117 patients ont eu une maintenance par bevacizumab

\*en deuxième ligne : 32 patients ont bénéficié d'une thérapie ciblée

-par erlotinib chez 27 patients.

Par gefitinib chez 5 patients.

D'après ces résultats on constate que le pemetrexed /bevacizumab est le protocole le plus prescrit pour les patients de notre étude.

#### Analyse de la réponse au traitement et de la survie :

##### Evaluation de la réponse thérapeutique :

\*en première ligne 289 patients étaient évaluable, 93 patients étaient décédés suite à leur maladie

Le contrôle tumoral est la somme des (RC+RP+MS)

Donc  $(4+89+108)=201$  qui représente 69%.

La réponse objective est la somme (RC+RP)

Donc  $(4+89)=93$  qui représente 32%.

\* en deuxième ligne 122 patients étaient évaluable.

On a obtenu un contrôle tumoral chez 96 patients =78%.

---

Et on a eu une réponse objective chez 28 patients = 22%.

D'après ces résultats on constate que le contrôle tumoral et la réponse objective sont meilleurs en première ligne qu'en deuxième ligne.

Il faut par conséquent utiliser toutes les ressources en première ligne pour obtenir de bonnes réponses thérapeutiques.

#### Maladie progressive :

Après la première ligne de traitement 88 patients avaient eu une progression de leur maladie vs 26 progressions après la deuxième ligne.

#### La survie globale:

La moyenne de SG est de 9,062 mois.

Cette survie diffère d'un centre à l'autre en fonction de l'âge, le sexe, le type histologique et le traitement administré.

L'adjonction de bévacizumab en 1<sup>ère</sup> ligne améliore significativement la moyenne de SG des patients elle varie entre 7 mois et 13 mois en fonction des centres.

En deuxième ligne le pemetrexed apporte un bénéfice en SG pour les patients ayant un ADK du poumon jusqu'à 21 mois dans le CAC de Batna.

L'erlotinib apporte des résultats encourageant en deuxième ligne pour tous les types histologiques avec un gain de survie de 29 mois (résultat obtenu à chlef).

#### Le cout de la prise en charge :

Le cout moyen de prise en charge total = 10976337,12

Le cout moyen des médicaments = 687936,13 qui représente 6% du cout total.

D'après l'analyse de spearman il ya une corrélation moyenne positive de 47% entre le cout du traitement et l'efficacité du traitement en 1<sup>ère</sup> ligne vs 46,5% en 2<sup>ème</sup> ligne.

Dans notre population d'étude Le traitement le plus prescrit en première ligne est le pemetrexed/bevacizumab et le cout efficacité de ce schéma est représenté sur

---

L'axe de régression linéaire des patients ayant reçu un traitement en première ligne par Bevacizumab/pemetrexed avec un  $R^2$  linéaire=0,155 qui est supérieur à celui des patients ayant reçu les autres traitements avec un  $R^2=0,015$ .

Par ailleurs les patients ayant un ADK bronchique métastatiques et localement avancés inopérables pourraient tirer profit de ce schéma qui offre un bon rapport cout/efficacité.

---

## **Conclusions :**

En Algérie l'incidence du cancer du poumon ne cesse d'augmenter reflétant l'augmentation de la consommation du tabac.

Il occupe la première position chez l'homme et la dixième position chez la femme.

En 2014 2992 nouveaux cas de cancer du poumon ont été enregistrés.

- Il occupe le premier rang chez les hommes (21%).

-Le taux brut d'incidence pour 100.000 habitants est de 14,9.

-Le taux d'incidence standardisé est de 22,7 pour 100.000.

-Cette incidence est cinq fois plus importante chez les hommes que chez les femmes.

Les courbes d'incidence et de mortalité sont superposables démontrant ainsi le pronostic effroyable de ce cancer.

L'âge médian chez les hommes est de 63 ans avec un sex-ratio de 6,34.

Le tabagisme étant le facteur de risque principal de ce cancer.

La prévalence du tabagisme actif chez les patients atteints de cancer bronchique varie entre 24% et 60%.

Parmi les fumeurs, 80% poursuivent le tabagisme après le diagnostic du cancer bronchique.

Quel que soit le stade du cancer, le sevrage permet d'améliorer la dyspnée, l'appétit et l'asthénie, ce qui se traduit par une meilleure qualité de vie.

La prévention de ce cancer demeure l'arrêt du tabac.

---

Dans notre étude l'adénocarcinome bronchique représente 66,75% de tous les cancers , ceci est probablement dû à la consommation de tabac blond et à l'utilisation de cigarettes avec filtre moins chargées en nicotine entraînant une inhalation plus profonde de la fumée de tabac qui atteint les bronchioles et les alvéoles ou se développe préférentiellement l'adénocarcinome bronchique.

Nos résultats soulignent la nécessité de continuer à mettre en place des politiques de lutte antitabac efficaces et ciblées dans toutes les régions du pays.

On a observé 14 mutations de l'EGFR, beaucoup de blocs étaient inappropriés pour l'étude du fait de la mauvaise qualité des blocs remis pour l'analyse et la majorité des résultats n'ont pas été remis du fait du retard de l'analyse par manque de plateau technique.

La prise en charge des patients ayant un cancer broncho-pulmonaire localement avancé inopérable ou métastatique a beaucoup évolué ces dernières années surtout depuis l'avènement des thérapies ciblées permettant des survies plus longues et un contrôle tumoral plus important aux dépens d'un cout plus important.

Les médicaments disponibles en Algérie au moment de l'étude :

- Anti angiogénique (Bevacizumab).
- Anti tyrosine-kinases (Géfitinib,Erltinib).
- Anti Rankl (Denosumab).

La prise en charge de ces patients ne peut être optimale que si tous les dossiers des patients sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence de toutes les compétences variées (oncologues, chirurgiens thoraciques, radiothérapeutes, radiologues, anatomopathologistes et pneumophtisiologues).

---

Les métastases osseuses représentent 31,9% occupe le premier rang en terme de fréquences les métastases pleuro-pulmonaires (20,4%).

Le traitement de ces métastases osseuses implique l'adjonction de biphosphonates et du dénosumab, générant ainsi un cout supplémentaire.

Les effets secondaires les plus fréquent étaient d'ordre hématologique à savoir l'anémie chimio-induite et la leuco-neutropénie.

On a observé un manque de prévention par facteurs de croissance granocytaire pour les protocoles à base de taxanes et dont l'effet secondaire majeur et la leuco-neutropénie qui peut conduire au décès du patient.

Les protocoles les plus utilisé en première ligne de traitement sont :

-le pemetrexed/platine pour l'adénocarcinome bronchique.

-le gemcitabine/platine pour le carcinome épidermoïde.

-le bévacizumab a été donné à 117 patients présentant un ADK bronchique à la dose de 7,5 mg/kg et a été associé aux différents protocoles dont le pemetrexed/platine était le plus prescrit.

On a observé une bonne tolérance du bévacizumab et aucun report de la cure n'a été enregistré..

Le géfitinib a été donné à cinq patients uniquement.

En deuxième ligne de traitement le pemetrexed était le protocole le plus utilisé pour l'adénocarcinome bronchique et le docetaxel était utilisé pour le carcinome épidermoïde.

L'utilisation du bévacizumab associé au pemetrexed/platine pour l'adénocarcinome bronchique en première ligne a confirmé l'efficacité de ce

---

schéma avec une moyenne de SG varie de 6 à 9 mois variant en fonction des établissements de prise en charge.

Ce résultat est presque similaire aux résultats de l'essai ECOG4599 qui démontre une moyenne de SG de 10,3mois pour le protocole paclitaxel/carboplatine bevacizumab.

Nous démontrons dans cette étude que les différents schémas utilisés obtiennent aussi des taux de réponses tout à fait acceptable par rapport aux données existantes : 32% en 1ère ligne vs 22% en 2ème ligne avec une maladie contrôlée dans 69% des cas en première ligne et 78% en deuxième ligne.

Par ailleurs ces cas métastatiques et localement avancés inopérables pourraient tirer profit de ces schémas qui offrent un bon contrôle de la maladie avec un moindre risque de toxicité.

Dans notre étude nous avons observé une corrélation positive moyenne de 39,5% des deux lignes de traitement sur la réponse thérapeutique (l'efficacité du traitement en première ligne influence positivement sur la réponse thérapeutique en deuxième ligne).

Cette corrélation pourrait être plus importante si on connaissait le statut EGFR avant le début du traitement.

Il faudrait penser à introduire précocement le bévacizumab en première ligne de traitement en cas d'adénocarcinome lorsqu'on ne dispose d'autres marqueurs.

La moyenne de survie globale dans notre étude est de 9,062 mois avec des extrêmes [8,267-9,857], il faudrait cependant disposer de toute la panoplie de diagnostic et de traitement dans l'espoir d'une amélioration de ce résultat.

Au moment de l'analyse des résultats (décembre 2018) on a observé 331 décès parmi 382 patients inclus dans l'étude.

---

Ceci témoigne du pronostic fatal de ce cancer.

Le cout le plus élevé avec une survie globale de 19 mois est de 26032523,92 DA ce qui est colossal en termes de dépense publique.

L'arrivée sur le marché de produits génériques et bio-similaire ainsi que l'accès précoce au diagnostic pourraient contribuer à baisser ce cout.

La santé n'a pas de prix

---

## **Recommandations :**

A la lumière des nombreuses carences constatées dans les régions de l'étude et certainement dans le reste des régions du pays nous proposons certaines recommandations que nous estimons nécessaires pour améliorer le pronostic du cancer bronchique dans notre région d'étude et dans notre pays.

- Il est nécessaire de définir les compétences du MG en oncologie.
- Optimiser la formation de tous les acteurs de la chaîne de soins dans le domaine de la cancérologie.
- Généraliser l'utilisation de la télémédecine
- Dynamiser la recherche dans le domaine de la cancérologie.
- instaurer des politiques efficaces de prévention et de détection précoce pour lutter contre cette maladie dévastatrice à travers le monde.
- mettre à la disposition des unités de pneumophysiologie des équipements d'endoscopie bronchique et transoesophagienne en quantité et en qualité suffisante afin d'accroître l'accès au diagnostic pour les patients les plus démunis.
- Formation des anatomopathologistes qui doivent intégrer dans leur pratique l'étude des marqueurs tels que PD1 et le statut EGFR.
- formation des radiologues dans l'interprétation et l'évaluation des examens TDM et IRM.
- Equiper les CHU d'un Pet Scan.
- Création de service anti douleur dans les différentes structures qui prennent en charge le patient cancéreux.

---

-Instaurer des réunions de concertations pluridisciplinaires pour la prise de la meilleure décision pour les patients, cette décision doit être enregistrée et intégrée dans le dossier du patient.

-création au sein des services d'oncologie médicale d'unités de soins palliatifs, ces unités ont pour objectifs d'assurer au patient cancéreux en phase terminale un ensemble de soins et un accompagnement sur le plan physique, psychique, social et moral durant le temps qui lui reste à vivre.

## **Références**

1. Moro-Sibilot, D., **Tumeurs du poumon, primitives et secondaires. 2010.**
2. INSERM. <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-du-poumon>. 2012.
3. INCa, ©Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules, C.R.r. Boulogne-Billancourt, Editor. 2010, Boulogne-Billancourt.
4. Abadjian. **Histopathologie des organes. 2006.**
5. Cotran, K., Collins, **Anatomie pathologique, bases morphologiques et physiopathologiques des maladies. 2000: Piccin.**
6. Travis, E.B., C.C. Harris, and H.K. Muller-Hermelink, eds, ed. **Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics, ed. L.I. Press. 2004. pp. 12-15.**
7. bishop. **an immunohistochemical vade mecum. 2010.**
8. Bishop, J.A., et al., **p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. Mod Pathol, 2011. 25(3): p. 405-15.**
9. de La Motte Rouge, T., et al., **[Clinical and molecular predictors of response to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer]. Ann Pathol, 2007. 27(5): p. 353-63.**
10. Reiter, J.L., et al., **Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms. Genomics, 2001. 71(1): p. 1-20.**
11. Carlson, J.J., et al., **Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol, 2009. 135(11): p. 1483-93.**
12. Mitsudomi, T. and Y. Yatabe, **Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. FEBS J. 277(2): p. 301-8.**
13. Jorissen, R.N., et al., **Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. Exp Cell Res, 2003. 284(1): p. 31-53.**
14. Ono, M. and M. Kuwano, **Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFR-targeting drugs. Clin Cancer Res, 2006. 12(24): p. 7242-51.**
15. Zhang, X., et al., **An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. Cell, 2006. 125(6): p. 1137-49.**
16. Suda, K., K. Tomizawa, and T. Mitsudomi, **Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR.**
17. Ruppert, A.M., et al., **[A simple view on lung cancer biology: The EGFR pathway]. Rev Mal Respir, 2011. 28(4): p. 565-77.**
18. Bronte, G., et al., **Driver mutations and differential sensitivity to targeted therapies: a new approach to the treatment of lung adenocarcinoma. Cancer Treat Rev, 2010. 36 Suppl 3: p. S21-9.**
19. Lemmon, M.A. and J. Schlessinger, **Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell, 2010. 141(7): p. 1117-34.**
20. Lacroix, L., et al., **[KRAS status versus EGFR status in lung cancer therapy]. Bull Cancer, 2009. 96 Suppl: p. S75-83.**

21. Sekido, Y., K.M. Fong, and J.D. Minna, Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1998. 1378(1): p. F21-59.
22. Brandt, B., et al., Mechanisms of egfr gene transcription modulation: relationship to cancer risk and therapy response. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(24): p. 7252-60.
23. Mok, T.S., et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 947-57.
24. Dahabreh, I.J., et al., Somatic EGFR mutation and gene copy gain as predictive biomarkers for response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2009. 16(1): p. 291-303.
25. Liang, Z., et al., Relationship between EGFR expression, copy number and mutation in lung adenocarcinomas. *BMC Cancer*, 2010. 10: p. 376.
26. Nakamura, H., et al., Survival impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax*, 2006. 61(2): p. 140-5.
27. Akimoto, T., et al., Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res*, 1999. 5(10): p. 2884-90.
28. Chen, Z., et al., Correlation of cisplatin sensitivity with differential alteration of EGFR expression in head and neck cancer cells. *Anticancer Res*, 2000. 20(2A): p. 899-902.
29. Li, A.R., et al., EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression. *J Mol Diagn*, 2008. 10(3): p. 242-8.
30. Hirsch, F.R., et al., Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2005. 23(28): p. 6838-45.
31. Tiseo, M., et al., Predictors of gefitinib outcomes in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): study of a comprehensive panel of molecular markers. *Lung Cancer*, 2009. 67(3): p. 355-60.
32. Hirsch, F.R., et al., Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(31): p. 5034-42.
33. Tsao, M.S., et al., Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*, 2005. 353(2): p. 133-44.
34. Pinter, F., et al., Epidermal growth factor receptor (EGFR) high gene copy number and activating mutations in lung adenocarcinomas are not consistently accompanied by positivity for EGFR protein by standard immunohistochemistry. *J Mol Diagn*, 2008. 10(2): p. 160-8.
35. Pirker, R., et al., EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol*, 2011. 13(1): p. 33-42.
36. Cheng, L., et al., Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol*, 2012. 25(3): p. 347-69.
37. Ohashi, K., et al., Induction of lung adenocarcinoma in transgenic mice expressing activated EGFR driven by the SP-C promoter. *Cancer Sci*, 2008. 99(9): p. 1747-53.

38. Mitsudomi, T. and Y. Yatabe, Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*, 2009. 277(2): p. 301-8.
39. Gazdar, A.F., Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*, 2009. 28 Suppl 1: p. S24-31.
40. Politi, K. and T.J. Lynch, Two Sides of the Same Coin: EGFR Exon 19 Deletions and Insertions in Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 2012. 18(6): p. 1490-2.
41. Yatabe, Y., EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev*, 2010. 29(1): p. 23-36.
42. Shigematsu, H. and A.F. Gazdar, Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*, 2006. 118(2): p. 257-62.
43. Tanner, N.T., et al., The role of molecular analyses in the era of personalized therapy for advanced NSCLC. *Lung Cancer*, 2011. 76(2): p. 131-7.
44. Ammerman, P.S., et al., Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov*, 2012. 1(1): p. 78-89.
45. Ji, H., et al., Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(20): p. 7817-22.
46. Simonetti, S., et al., Detection of EGFR mutations with mutation-specific antibodies in stage IV non-small-cell lung cancer. *J Transl Med*, 2010. 8: p. 135.
47. Brevet, M., M. Arcila, and M. Ladanyi, Assessment of EGFR mutation status in lung adenocarcinoma by immunohistochemistry using antibodies specific to the two major forms of mutant EGFR. *J Mol Diagn*, 2010. 12(2): p. 169-76.
48. An, S.J., et al., Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status. *PLoS One*, 2012. 7(6): p. e40109.
49. Greulich, H., et al., Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS Med*, 2005. 2(11): p. e313.
50. Kumar, A., et al., Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(10): p. 1742-51.
51. Gazdar, A.F., et al., Mutations and addiction to EGFR: the Achilles 'heel' of lung cancers? *Trends Mol Med*, 2004. 10(10): p. 481-6.
52. Cappuzzo, F., et al., Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2010. 11(6): p. 521-9.
53. Shepherd, F.A., et al., Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005. 353(2): p. 123-32.
54. Bell, D.W., et al., Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol*, 2005. 23(31): p. 8081-92.
55. Pao, W. and J. Chmielecki, Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 2010. 10(11): p. 760-74.
56. Rosell, R., et al., Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 958-67.
57. Cataldo, V.D., et al., Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med*, 2011. 364(10): p. 947-55.

58. Jackman, D.M., et al., Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(13): p. 3908-14.
59. Kobayashi, S., et al., EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2005. 352(8): p. 786-92.
60. Yun, C.H., et al., The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(6): p. 2070-5.
61. Pao, W., et al., Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*, 2005. 2(3): p. e73.
62. Engelman, J.A., et al., MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, 2007. 316(5827): p. 1039-43.
63. Bean, J., et al., MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(52): p. 20932-7.
64. Lee, Y.J., et al., Lung cancer in never smokers: change of a mindset in the molecular era. *Lung Cancer*, 2011. 72(1): p. 9-15.
65. Balak, M.N., et al., Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(21): p. 6494-501.
66. Bean, J., et al., Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(22): p. 7519-25.
67. Costa, D.B., To re-treat or not with gefitinib/erlotinib: This is the question for tyrosinekinase inhibitor-responsive lung cancers that progress. *Lung Cancer*, 2007. 57(2): p. 251-2.
68. Yokouchi, H., et al., Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 2007. 7: p. 51.
69. Oh, I.J., et al., Retreatment of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to gefitinib: A single-arm, open-label, phase II study. *Lung Cancer*, 2012.
70. Ghosh, G., et al., Properties of resistant cells generated from lung cancer cell lines treated with EGFR inhibitors. *BMC Cancer*, 2012. 12(1): p. 95.
71. Kozu, Y., et al., The usefulness of mutation-specific antibodies in detecting epidermal growth factor receptor mutations and in predicting response to tyrosine kinase inhibitor therapy in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2010. 73(1): p. 45-50.
72. Funabashi, K.S., et al., DNA extraction and molecular analysis of non-tumoral liver, spleen, and brain from autopsy samples: The effect of formalin fixation and paraffin embedding. *Pathol Res Pract*, 2012.
73. Greer, C.E., et al., PCR amplification from paraffin-embedded tissues. Effects of fixative and fixation time. *Am J Clin Pathol*, 1991. 95(2): p. 117-24.
74. Zhao, J., et al., A novel method for detection of mutation in epidermal growth factor receptor. *Lung Cancer*, 2011. 74(2): p. 226-32.
75. Yu, J., et al., Mutation-specific antibodies for the detection of EGFR mutations in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(9): p. 3023-8.

76. Ilie, M.I., et al., Usefulness of tissue microarrays for assessment of protein expression, gene copy number and mutational status of EGFR in lung adenocarcinoma. *Virchows Arch*, 2010. 457(4): p. 483-95.
77. Kawahara, A., et al., Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(12): p. 3163-70.
78. Kitamura, A., et al., Immunohistochemical detection of EGFR mutation using mutation-specific antibodies in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(13): p. 3349-55.
79. Der, C.J., T.G. Krontiris, and G.M. Cooper, Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982. 79(11): p. 3637-40.
80. DeClue, J.E., et al., Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell*, 1992. 69(2): p. 265-73.
81. Bos, J.L., The ras gene family and human carcinogenesis. *Mutat Res*, 1988. 195(3): p. 255-71.
82. Trahey, M. and F. McCormick, A cytoplasmic protein stimulates normal N-ras p21 GTPase, but does not affect oncogenic mutants. *Science*, 1987. 238(4826): p. 542-5.
83. Schaber, M.D., et al., Polyisoprenylation of Ras in vitro by a farnesyl-protein transferase. *J Biol Chem*, 1990. 265(25): p. 14701-4.
84. Avruch, J., et al., Ras activation of the Raf kinase: tyrosine kinase recruitment of the MAP kinase cascade. *Recent Prog Horm Res*, 2001. 56: p. 127-55.
85. Santos, E., et al., Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science*, 1984. 223(4637): p. 661-4.
86. Rodenhuis, S., et al., Mutational activation of the K-ras oncogene and the effect of chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the lung: a prospective study. *J Clin Oncol*, 1997. 15(1): p. 285-91.
87. Marchetti, A., et al., Bronchioloalveolar lung carcinomas: K-ras mutations are constant events in the mucinous subtype. *J Pathol*, 1996. 179(3): p. 254-9.
88. Kosaka, T., et al., Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res*, 2004. 64(24): p. 8919-23.
89. Shigematsu, H., et al., Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(5): p. 339-46.
90. Kosaka, T., et al., Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2009. 4(1): p. 22-9.
91. Mascaux, C., et al., The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*, 2005. 92(1): p. 131-9.
92. Loriot, Y., et al., Are RAS mutations predictive markers of resistance to standard chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*, 2009. 6(9): p. 528-34.
93. Eberhard, D.A., et al., Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): p. 5900-9.

94. Mao, C., et al., KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer*, 2009.69(3): p. 272-8.
95. Linardou, H., et al., Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*, 2008. 9(10): p. 962-72.
96. Filipits, M. and R. Pirker, Predictive markers in the adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2011. 74(3): p. 355-63.
97. Pao, W. and N. Girard, New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 2011. 12(2): p. 175-80.
98. Heinmoller, P., et al., HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res*, 2003.9(14): p. 5238-43.
99. Shigematsu, H., et al., Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*, 2005. 65(5): p. 1642-6.
100. Tomizawa, K., et al., Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer*, 2011. 74(1): p. 139-44.
101. Han, S.W., et al., Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(8): p. 2538-44.
102. Wang, S.E., et al., HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell*, 2006. 10(1): p. 25-38.
103. Cappuzzo, F., L. Bemis, and M. Varella-Garcia, HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006. 354(24): p. 2619-21.
104. Yousem, S.A., M. Nikiforova, and Y. Nikiforov, The histopathology of BRAF-V600E-mutated lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(9): p. 1317-21.
105. Scagliotti, G., et al., Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(11): p.1835-42.
106. Kang, S., A.G. Bader, and P.K. Vogt, Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102(3): p. 802-7.
107. Yamamoto, H., et al., PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res*, 2008. 68(17): p. 6913-21.
108. Ludovini, V., et al., Phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha and KRAS mutations are important predictors of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(4): p. 707-15.
109. Courtney, K.D., R.B. Corcoran, and J.A. Engelman, The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1075-83.
110. Engelman, J.A., et al., Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med*, 2008. 14(12): p. 1351-6.
111. Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007. 448(7153): p. 561-6.
112. Shaw, A.T., et al., Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung

cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*, 2009. 27(26): p. 4247-53.

113. Jokoji, R., et al., Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol*, 2010. 63(12): p. 1066-70.

114. Paik, J.H., et al., Clinicopathologic implication of ALK rearrangement in surgically resected lung cancer: A proposal of diagnostic algorithm for ALK-rearranged adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2011.

115. Wong, D.W., et al., The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*, 2009.

115(8): p. 1723-33.

116. Naoki, K., et al., The PCR-invader method (structure-specific 5' nuclease-based method), a sensitive method for detecting EGFR gene mutations in lung cancer specimens; comparison with direct sequencing. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16(4): p. 335-44.

117. Rodig, S.J., et al., Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(16): p. 5216-23.

118. Ou, S.H., et al., Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(5): p. 942-6.

119. Sasaki, T., et al., The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 2010. 46(10): p. 1773-80.

120. Costa, D.B., et al., Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small cell lung cancers with resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(21): p. 7060-7.

121. Eder, J.P., et al., Novel therapeutic inhibitors of the c-Met signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(7): p. 2207-14.

122. Brugger, W., et al., Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29(31): p. 4113-20.

123. Oxnard, G.R., et al., Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res*, 2010. 17(6): p. 1616-22.

124. Cancer du poumon, Bilan initial [Internet]. INCa; 2011 juin [cité 19 déc 2014]. (Recommandations et référentiels).

125. Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans le cancer bronchique primitif. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir*. 1997;14(Suppl.3):3S3-3S39. 126. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. juill 2009;34(1):17-41.

127. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e166S-90S.

128. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg*. juill 2010;90(1):199-203.

129. R Sanson-Fisher A Girgis A Boyes The unmet supportive care needs of patients with

130. cancer. Supportive Care Review Group. *Cancer* 2000 (88).

131. JM Borrás T Albrecht R Audisio Policy statement on multidisciplinary cancer care.

**Eur J Cancer 2014**

**132. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. J Natl Cancer Inst 2001;93:824-42.**

**133. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery :ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132(Suppl. 3):161S-77.**

**134. Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M, et al. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:694.**

**135. Licker M, Widikker I, Robert J, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: Impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. Ann Thorac Surg 2006;81:1830-7.**

**136. Toker A, Dilege S, Ziyade S, et al. Causes of death within 1 year of resection for lung cancer. Early mortality after resection. Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:515-9.**

**137. British thoracic society ; society of cardiothoracic surgeons of Great Britain and Ireland Working party. BTS guidelines : Guideline on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001;56:89-108.**

**138. Wyser C, Stulz P, Solè M, et al. Prospective evaluation of algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1450-6.**

**139. Bolliger CT, Koegelenberg CF, Kendal R. Preoperative assessment for lung cancer surgery. Curr Opin Pulm Med 2005;11:301-6.**

**140. J \*\* Vansteenkiste D De Ruyscher WEE Eberhardt Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013(24)**

**141. P \* Goldstraw J Crowley K Chansky 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)**

**142. S Peters The European thoracic oncology platform lungscape project. A way to bridge non-small cell lung cancer molecular characteristics and clinical data. Ann Oncol 2012 (23)**

**143. CF Mountain Surgery for stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. Cancer 1994 (73). A Auperin S Burdett T Le Chevalier C Le Pechoux JP Pignon Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer : Two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010 (375).**

**144. A Auperin S Burdett T Le Chevalier C Le Pechoux JP Pignon Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer : Two meta-analyses of individual patient data. Lancet 2010 (375).**

**145. R \* Stupp D Betticher Trimodality therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer : A curative approach. J Clin Oncol 2011 (29) .**

**146. PM Ravdin G Davis Prognosis of patients with resected non-small cell lung cancer: Impact of clinical and pathologic variables. Lung Cancer 2006 (52.)**

**147. R Arriagada B Bergman A Dunant Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004 (350) .**

**148. JY Douillard R Rosell M De Lena 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) .**

**150. for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'étude et**

de traitement des cancers bronchiques. *Cancer* 1999 (86) .

151.R Rosell J Gómez-Codina C Camps A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994 (330).

152. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986 (315) .

153. M Saynak DS Higginson DE Morris LB Marks Current status of postoperative radiation for non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010 (20).

154. M Erman L Moretti JC Soria Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2004 (14) .

155. BE Lally D Zelterman JM Colasanto Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006 (24).

156. V Rusch H Asamura H Watanabe The IASLC Lung Cancer Staging Project : A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009 (4).

157. DL Miller KG McManus MS Allen Results of surgical resection in patients with N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994 (57)

158. TE Sawyer JA Bonner PM Gould The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* 1997 (80).

159. T Ishida M Tateishi S Kaneko Surgical treatment of patients with nonsmall-cell lung cancer and mediastinal lymph node involvement. *J Surg Oncol* 1990 (43).

160. N Martini BJ Flehinger The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987 (67).

161. JF \* Vansteenkiste PR De Leyn GJ Deneffe Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: A study of 140 cases. Leuven Lung Cancer Group. *Ann Thorac Surg* 1997 (63) .

162. M Kara E Dikmen D Kili Prognostic implications of microscopic proximal bronchial extension in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002 (74).

163. L \*\* Moretti DS Yu H Chen Prognostic factors for resected non-small cell lung cancer with pN2 status : Implications for use of postoperative radiotherapy. *Oncologist* 2009 (14)

164. RJ Stephens DJ Girling NM Bleehen The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: A multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1996 (74) .

165. C \* Billiet H Decaluw é S Peeters Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival : A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014 (110) .

166. SM Keller S Adak H Wagner A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000 (343)

167. C. \*\* Le P échoux Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: A reassessment based on new data. *Oncologist* 2011 (16)

168. A. Sandler et R. Gray, M. Perry et al. « Paclitaxel–carboplatin alone or with

- bevacizumab for non-small cell lung cancer », *New England Journal of Medicine, Massachusetts Medical Society*, vol. 355, no 24, décembre 2006, p. 2542–2550(PMID 17167137, DOI 10.1056/NEJMoa061884
169. D.J. Raz et B. He, R. Rosell, D.M. Jablons, « Bronchioloalveolar carcinoma: a review », *Clinical Lung Cancer, Cancer Information Group*, vol. 7, no 5, mars 2006, p. 313–322 (PMID 16640802, DOI 10.3816/CLC.2006.n.012).
170. Depierre A. *Cancers broncho-pulmonaires, mise au point. Montrouge : Edition John Libbey ,2006 ; 212*
171. Dansereau S, Ferron D. *La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB ; Pharmactuel 2006 ; 39:135-142.*
172. Jean Trédaniel. *Thérapeutique biologique des cancers bronchiques primitifs. Le cancer du poumon. Issy les moulineaux: Édition Masson, 2004; 282-288..*
173. Samuelson P. *Economics: An Introductory Analysis. McGraw-Hill, 1948. Nombreuses rééditions et traduction française sous le titre L' économique, Paris, A. Colin, 1983, puis, en collaboration avec W. Nordhaus sous le titre Économie, Paris, Economica, 2000*
174. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 2e édition, Oxford University Press, 1997*
175. Eisenberg J. *Clinical economics: a guide to the economic analysis of clinical practices. JAMA 1989;262(20):2879-86*
176. Jönsson B, Horisberger B., Bruguera M, Matter L. *Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. A computerized decision model for Spain. Intern J Technol Assess health Care 1991, 7: 379-402*
177. Dranove D. *Measuring costs. In: Sloan F (ed.). Valuing health care – costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies. Cambridge: Cambridge University Press, 1995:61-76*
178. Koopmanschap M, Rutten F. *A practical guide for calculating indirect costs of disease. Pharmacoeconomics 1996;10(5):450-6*
179. Liljas B. *How to calculate indirect costs in economic evaluations. Pharmacoeconomics 1997;13(1):1-7*
180. Sloan F (ed.). *Valuing health care – costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.*
181. von Neumann J, Morgenstern O. *Theory of games and economic behaviour. 1944 Princetown University Press, Princetown, New Jersey*
182. The EuroQoL Group. *EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990; 16: 199-208*
183. Klarman H, Francis J, Rosenthal G. *Cost-effectiveness analysis applied to the treatment of chronic renal disease. Med. Care. 1968;6(1):48-54*
184. Weinstein M, Stason W. *Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. , New Eng. J. Med. 1977 Mar;296(13):716-21*
185. Mehrez A, Gafni A. *Quality-adjusted life-years, utility theory and health*

years equivalents. *Medical Decision Making* 1989;9:142-9

186. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T et al. WHO guide to cost-effectiveness analysis. World Health Organization, Geneva. 2003

187. Nord E, Richardson J, Macarounas-Kirchmann K. Social evaluation of health care versus personal evaluation of health states. *Int. J. Technology Assessment in Health Care* 1993;9(4):463-78

188. Robinson R. Costs and cost-minimisation analysis. *BMJ* 1993;307:726-8

189. Luce B, Elixhauser A (eds). Standards for socio-economic evaluation of health care products and services. Berlin: Springer, 1980

190. Drummond M. Issues in the conduct of economic evaluations of pharmaceutical products. *Pharmacoeconomics* 1994;6(5):405-411

191. Johannsson PO. Evaluating health risks. Cambridge university Press. Cambridge. 1995

192. Johannesson M. Theory and methods of economic evaluation of health care. Kluwer, Dordrecht. 1996

193. Olsen JA, Donaldson C. Helicopters, hearts and hips: using willingness-to-pay to set principles for public sector health care programmes. *Social Science and Medicine*. 1998 Jan;46(1):1-12

194. Cairns J. Discounting and health effects for medical decisions. In *valuing health care: costs, benefits and effectiveness of pharmaceuticals and medical technologies* (ed F.A. Sloan), pp, 123-45. Cambridge University Press, New York. 1992

195. Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. (ed.). *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press, New York. 1996

196. Butler J. Welfare economics and cost-utility analysis. In: Zweifel P, Frech H (eds). *Health economics worldwide*. Dordrecht: Kluwer 1990:143-57

197. Gerard K. Cost-utility in practice: a policy maker's guide to the state of the art. *Health Policy* 1992;21:249-79

198. Robinson R. Cost-utility analysis. *BMJ* 1993;307:859-62

199. Briggs A, Gray A. Using cost effectiveness information. *BJ* 2000;320-246

200. Gerard K, Mooney G. QALY league tables: handle with care. *Health Econ*. 1993;2:59-64

201. Fineberg HV. Decision trees: construction, uses, and limits. *Bulletin du cancer* 1980 ; 67 :395-404

202. Weinstein MC, Fineberg HV. *Clinical decision analysis*. Saunders, Philadelphia. 1980

203. B éresniak A, Duru G. *Economie de la Santé* 4 ème édition, 1997. Edition Masson

204. Rodríguez Barrios JM, Serrano D, Monleón T, Caro J. Discrete-event simulation models in the economic evaluation of health technologies and health products. *Gac Sanit*. 2008 Mar-Apr;22(2):151-61

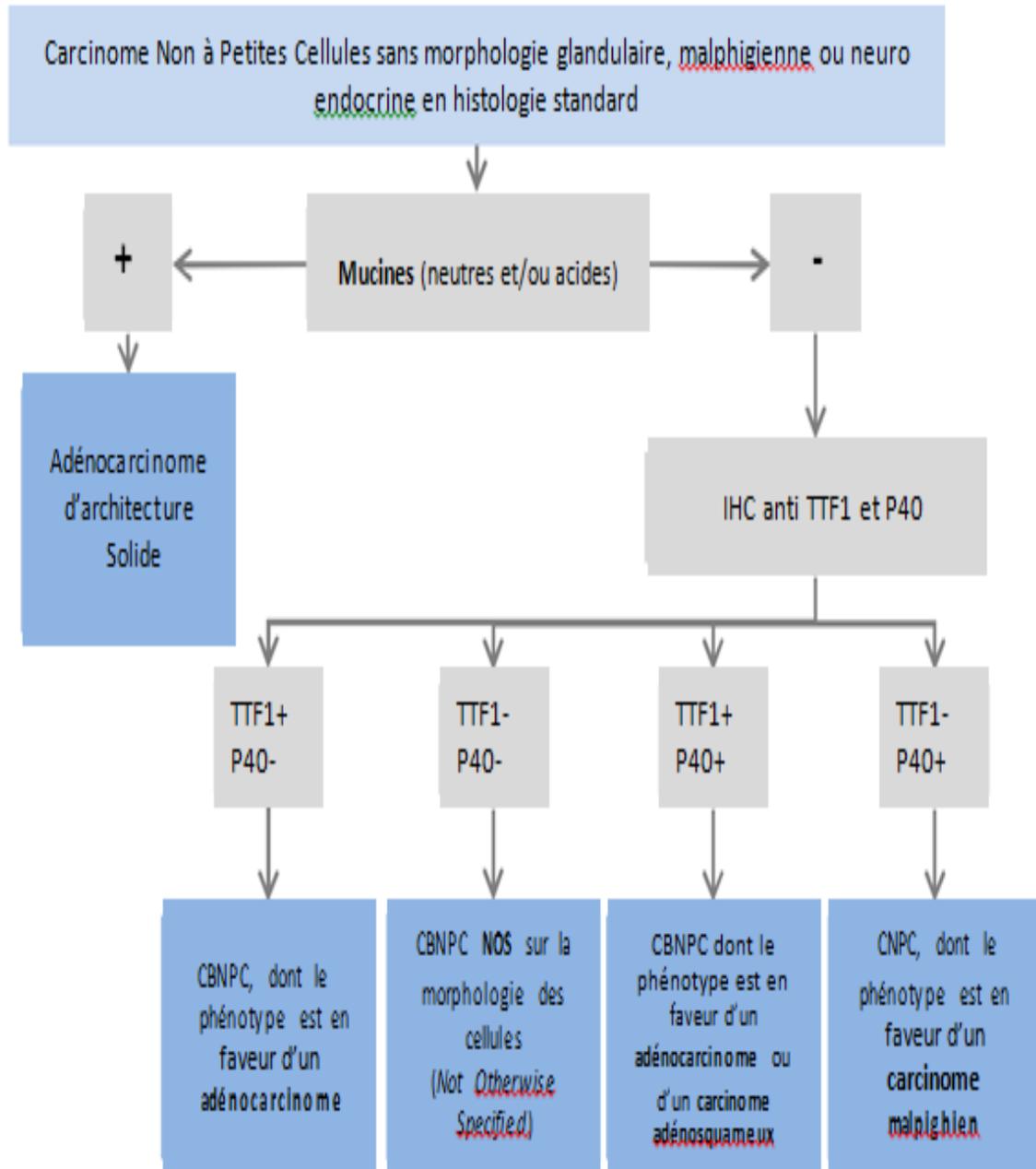
205. Tarn T, Smith M. Pharmacoeconomic guidelines around the world. *ISPOR Connections* 2004;10(4):5
206. Collège des économistes de la santé (CES). Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé : recommandations méthodologiques. Juillet 2003 [http://www.cesasso.org/docs/Guide Methodologique CES 2003.pdf](http://www.cesasso.org/docs/Guide_Methodologique_CES_2003.pdf). Acc ès le 3 mai 2009
207. Goetghebeur MM, Rindress D. Towards a European consensus on conducting and reporting health economic evaluations--a report from the ISPOR Inaugural European Conference. *Value Health*. 1999 Jul-Aug;2(4):281-7
208. EUROMET 2004: The Influence of Economic Evaluation Studies on Health Care Decision-Making. A European Study Volume 64 Biomedical and Health Research. Edited by: S. Eberhardt, C. Stoklossa and J.M. Graf von der Schulenburg. July 2005, 216 pp. ISBN:1-58603-529-0
209. <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf>. Acc ès le 2 mai 2009
210. Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001190
211. Olin J, Schneider L. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD001747
212. Birks J, Grinley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001191
213. Areosa Sastre A, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003154
214. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1154-66
215. [AlzheimerEurope](http://www.alzheimer-europe.org/?lm2=46D105432E15) <http://www.alzheimer-europe.org/?lm2=46D105432E15>. Acc ès le 16 août 2008.
216. Launois R. L'évaluation socio-économique : une discipline entre recherche clinique et études observationnelles. *Bulletin du cancer* 2003;90(1):97-2016. Annemans L, Aristides M, Kubin M. Real-life data: a growing need. *ISPOR Connections*. October 15, 2007.
217. Seixas BV, Seixas BV. Welfarism and extra-welfarism: a critical overview. *Cad Saúde Pública* 2017;33. doi:10.1590/0102-311x00014317.
218. Buchanan J, Wordsworth S. Welfarism versus extra-welfarism: can the choice of economic evaluation approach impact on the adoption decisions recommended by economic evaluation studies? *PharmacoEconomics* 2015;33:571-9. Doi:10.1007/s40273-015-0261-3.
219. Gafni A. Economic Evaluation of Health-care Programmes: Is CEA Better than CBA? *Environ Resour Econ* 2006;34:407-18. doi:10.1007/s10640-006-0008-x.

220. Zackova D, Klamova H, Dusek L, Muzik J, Polakova KM, Moravcova J, et al. Imatinib as the first-line treatment of patients with chronic myeloid leukemia diagnosed in the chronic phase: can we compare real life data to the results from clinical trials? *Am J Hematol* 2011;86:318–21. doi:10.1002/ajh.21942.
221. Verde PE, Ohmann C. Combining randomized and non-randomized evidence in clinical research: a review of methods and applications. *Res Synth Methods* 2015;6:45–62. doi:10.1002/jrsm.1122.
222. Roisin Adams, Susanne Schmitz, Oliver FitzGerald, Cathal Walsh, Michael Barry. Does Model Choice in Mixed Treatment Comparisons Affect the Decision in Economic Evaluations? n.d. <https://www.ispor.org/news/articles/Mar-Apr2011/Model-Choice-in-Mixed-Treatment-Comparisons.asp> (accessed October 26, 2017).
223. Bilcke J, Beutels P. Reviewing the cost effectiveness of rotavirus vaccination: the importance of uncertainty in the choice of data sources. *Pharmacoeconomics* 2009;27:281–97.
224. Lueza B, Mauguen A, Pignon J-P, Rivero-Arias O, Bonastre J, Group M-LC. Difference in Restricted Mean Survival Time for Cost-Effectiveness Analysis Using Individual Patient Data Meta-Analysis: Evidence from a Case Study. *PLOS ONE* 2016;11:e0150032. doi:10.1371/journal.pone.0150032.
225. Seferina SC, Ramaekers BLT, Boer M de, Dercksen MW, Berkmortel F van den, Kampen RJW van, et al. Cost and cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in the real world setting: A study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncotarget* 2017;8:79223–33. doi:10.18632/oncotarget.16985.
226. Khor S, Beca J, Krahn M, Hodgson D, Lee L, Crump M, et al. Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: a population-based analysis. *BMC Cancer* 2014;14:586. doi:10.1186/1471-2407-14-586.
227. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2007;10:326–35. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x.
228. HAS. Les comparaisons indirectes méthodes et validité n.d. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/rapport\\_de\\_synthese\\_comparaisons\\_indirectes\\_methodes\\_et\\_validite\\_juillet\\_2009](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/rapport_de_synthese_comparaisons_indirectes_methodes_et_validite_juillet_2009).
229. Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ, et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. *BMJ* 2011;343:d4909. doi:10.1136/bmj.d4909.
230. Song F, Altman DG, Glenny A-M, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326:472. doi:10.1136/bmj.326.7387.472.
231. INCa. Cancer du rein. n.d. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein> (accessed October 23, 2017).
232. Charles,T, Lindner, V, Matau, A, Roy, C, Lang,H. Cancer du rein. *Urologie* 2010.

- 233. Patard J-J, Pignot G, Escudier B, Eisen T, Bex A, Sternberg C, et al. ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: treatment of metastatic disease. Eur Urol 2011;60:684–90. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.017**
- 234. le système de santé publique en Algérie (évaluation 1974-1989 et perspectives) cahier du CREAD n 35-36 ,3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> trimestre .pages 97-109.**
- 235. économie de la santé: évolution et tendances des systèmes de santé-OCDE-europe de l'est-maghreb . Édition bahaeddine constantine.**
- 236. stratégies des multinationales et problématique pharmaceutique en Algérie, in transition et système de santé en Algérie.**
- 237. le système de santé Algérien dans la transition, santé décision management, vol .11 n 3-4/2008 , Hermes lavoisier , Paris.**

## Les annexes

## Annexe1



Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes indifférenciés.(D'après S. Lantuejoul)

## Annexe2

### CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015

Types et sous-types histologiques	Code ICDO
<b>TUMEURS EPITHELIALES</b>	
<b>Adénocarcinome</b>	8140/3
Adénocarcinome lépidique†	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micro papillaire†	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif Mucineux†	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux	
Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique†	8144/3
Adénocarcinome avec invasion minime†	
Non-mucineux	8250/2
Mucineux	8257/3
Lésions pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i> †	
Non mucineux	8410/2
Mucineux	8253/2
<b>Carcinome malpighien (ou épidermoïde)</b>	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant†	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant†	8072/3
Carcinome malpighien basaloidé†	8083/3
Lésion pré-invasive	
Carcinome malpighien <i>in situ</i>	8070/2
<b>Tumeurs neuroendocrines</b>	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Tumeur carcinoïde typique	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Lésion pré-invasive	
Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire	
Idiopathique	8040/0
<b>Carcinome à grandes cellules</b>	8012/3
<b>Carcinomes adénosquameux</b>	8560/3
<b>Carcinomes sarcomatoïdes</b>	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
<b>Autres carcinomes et carcinomes inclassés</b>	
Carcinome "lymphoepithelioma-like"	8082/3
Carcinome avec réarrangement NUT †	8023/3
<b>Tumeurs de type glandes salivaires</b>	
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Adénome pléomorphe	8940/0

**Papillomes**

Papillome malpighien	8052/0
Exophytique	8052/0
Inversé	8053/0
Papillome glandulaire	8260/0
Papillome mixte malpighien et glandulaire	8560/0

**Adénomes**

Pneumocytome sclérosant†	88320
Adénome alvéolaire	8251/0
Adénome papillaire	8260/0
Cystadénome mucineux	8470/0
Adénome des glandes muqueuses	8480/0

**Tumeurs méenchymateuses**

Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PEComes†	
Lymphangioléiomyomatose	9174/1
PECome bénin†	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PECome malin†	8714/3
Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique	8827/1
Lymphangiomatose diffuse pulmonaire	
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	8825/1
Hémangioendothéliome épithélioïde	9133/3
Blastome pleuropulmonaire	8973/3
Synovialo-sarcome	9040/3
Sarcome intimal de l'artère pulmonaire	9137/3
Sarcome myxoïde pulmonaire avec translocation EWSR1-CREB1 †	8842/3
Tumeurs myoépithéliales †	
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome myoépithélial	8982/3

**Tumeurs lymphohistiocytiques**

Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du MALT	9699/3
Lymphome diffus à grandes cellules	9680/3
Granulomatose lymphomatoïde	9766/1
Lymphome intravasculaire diffus à grandes cellules †	9712/3
Histiocytose pulmonaire Langerhansienne	9751/1
Maladie d'Erdheim-Chester	9750/1

**Tumeurs d'origine ectopique**

Tumeurs germinales	
Tératome, mature	9080/0
Tératome, immature	9080/1
Thymome intra pulmonaire	8580/3
Mélanome	8270/3
Méningiome, NOS	9530

*†nouveaux termes ou termes modifiés depuis la classification OMS 2004*

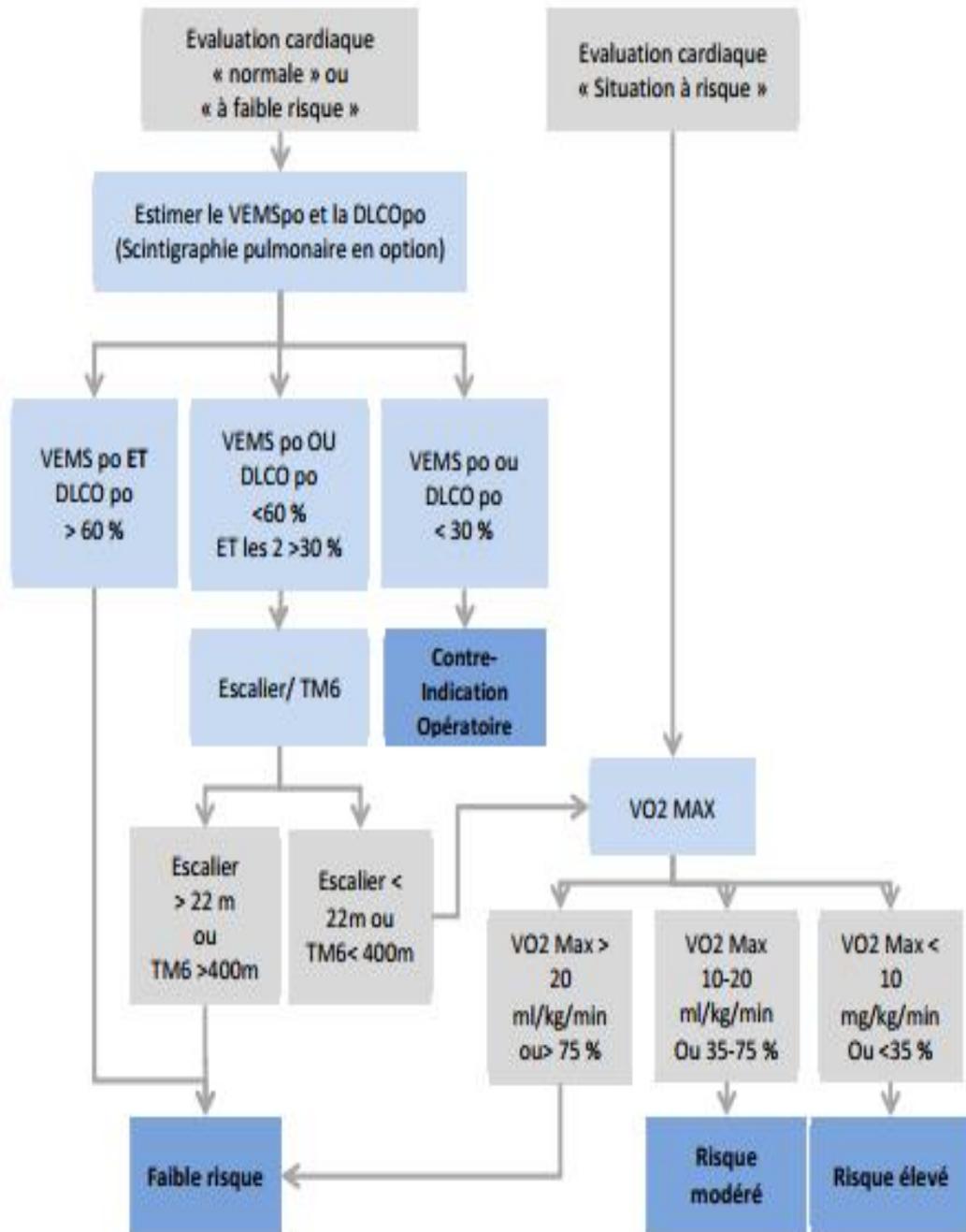
Terminologie sur biopsies/cytologies	Morphologies/colorations spéciales	Classification OMS 2015 sur pièces Opératoires
Adénocarcinome (décrire les architectures)	Morphologie d'adénocarcinome	Adénocarcinome Architecture : Lépidique Acinaire Papillaire Solide Micro papillaire
Adénocarcinome avec architecture lépidique (si pur, préciser que sur petits prélèvements, on ne peut exclure à un adénocarcinome invasif)		Adénocarcinome avec invasion minimale, adénocarcinome <i>in situ</i> , adénocarcinome invasif avec architecture lépidique
Adénocarcinome invasif mucineux (décrire les architectures ; utiliser le terme d'adénocarcinome mucineux avec architecture lépidique si architecture lépidique pure sur petits prélèvements)		Adénocarcinome invasif mucineux
Adénocarcinome colloïde		Adénocarcinome colloïde
Adénocarcinome fœtal		Adénocarcinome fœtal
Adénocarcinome de type entérique		Adénocarcinome de type entérique
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un adénocarcinome	Pas de morphologie d'adénocarcinome mais IHC TTF1 (napsine A) positive	Adénocarcinome d'architecture solide
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	Morphologie évidente (ponts d'union, kératinisation)	Carcinome malpighien (ou épidermoïde)
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un carcinome malpighien	Carcinome non à petites cellules avec p40 positif	Carcinome malpighien
Carcinome non à petites cellules sans spécification ("NSCC-NOS »)	Absence de morphologie glandulaire, malpighienne ou NE ; P40 et TTF1 négatifs, marqueurs NE négatifs ou TTF1 et P40 positifs	Carcinome à grandes cellules
Carcinome à petites cellules	Morphologie et expression marqueurs NE et TTF1	Carcinome à petites cellules
Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE : carcinome NE à grandes cellules possible	Marqueurs NE positifs	Carcinome NE à grandes cellules
Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE, mais sans confirmation par IHC : suspicion de Carcinome NE à grandes cellules	Marqueurs NE négatifs	Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE, mais sans confirmation par IHC : suspicion de Carcinome NE à grandes cellules
Carcinome non à petites cellules avec contingents glandulaire et malpighien : suspicion de carcinome adénosquameux		Carcinome adénosquameux si chaque contingent glandulaire et malpighien représente plus de 10%
Carcinome non à petites cellules avec contingent à cellules géantes ou fusiformes (mentionner si un contingent glandulaire ou malpighien est aussi présent)		Carcinome sarcomatoïde pléomorphe, à cellules géantes et/ou fusiformes

**Terminologie pour les adénocarcinomes, carcinomes malpighiens et carcinomes non à petites cellules sur biopsies et cytologies en comparaison à celle sur pièces opératoires (d'après (34,35))**

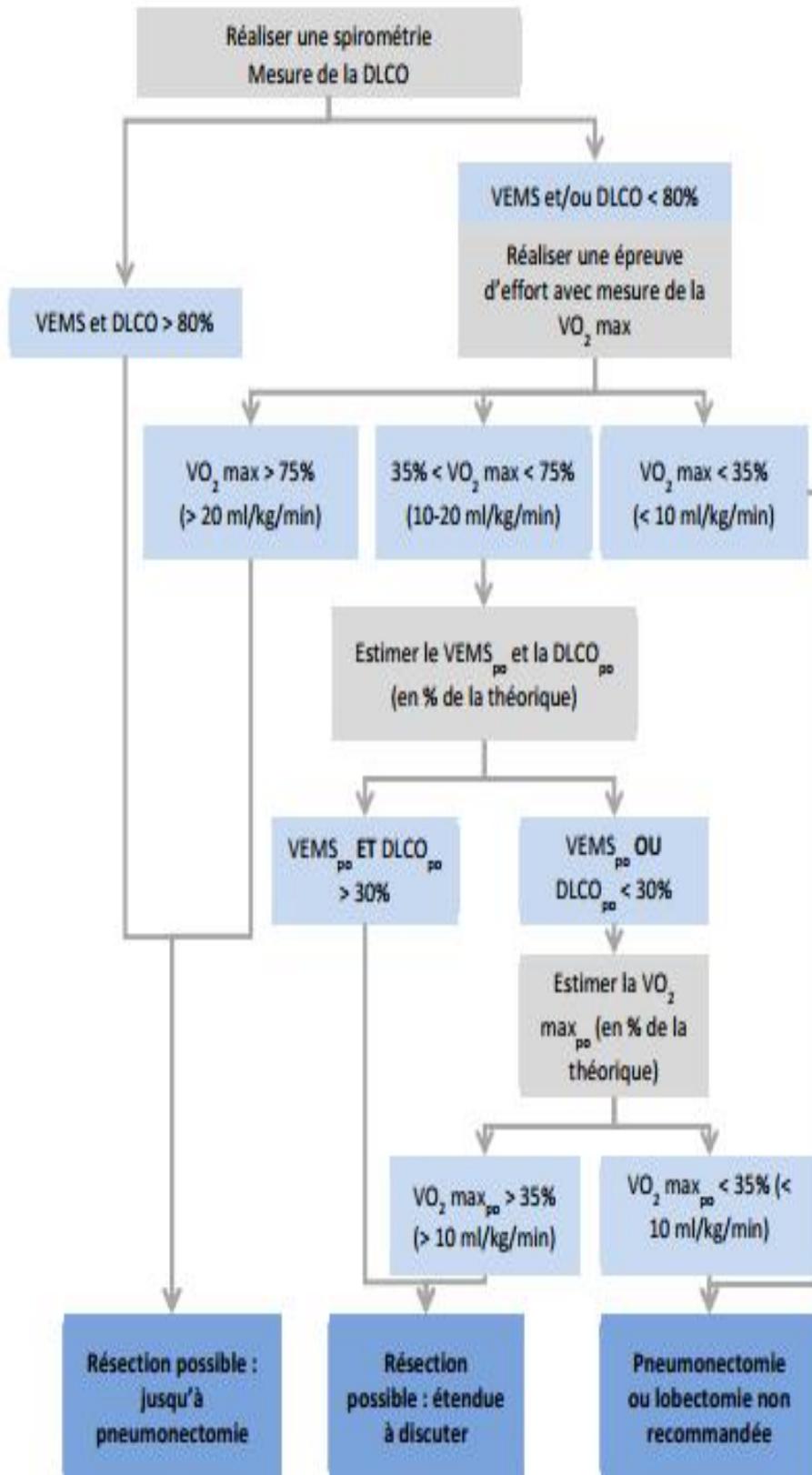
Sous-type	Critères diagnostiques
<b>Adénocarcinome <i>in situ</i> (AIS)</b>	<p>Petite tumeur ≤ 3 cm</p> <p>Adénocarcinome isolé</p> <p>Architecture <u>lépidique</u> pure</p> <p>Absence d'invasion <u>stromale</u>, vasculaire ou pleurale</p> <p>Absence d'architecture invasive (acinaire, papillaire, micro papillaire, solide, colloïde, de type intestinal, foetal ou <u>mucineux</u> invasif)</p> <p>Pas de dissémination <u>endoalvéolaire</u></p> <p>Cellules le plus souvent non <u>mucineuses</u> (<u>pneumocytes</u> type II ou cellules de Clara), rarement <u>mucineuses</u> (cellules cylindriques avec noyau basal et abondant mucus <u>intracytoplasmique</u> et parfois des aspects de cellules à gobelet)</p> <p>Atypies nucléaires absentes ou discrètes</p> <p>Parois alvéolaires fibreuses ou riches en fibres élastiques, notamment dans les AIS non <u>mucineux</u></p>
<b>Adénocarcinome avec invasion minime (MIA)</b>	<p>Petite tumeur ≤ 3 cm</p> <p>Adénocarcinome isolé</p> <p>Architecture <u>lépidique</u> prédominante</p> <p>Invasion ≤ 0,5 cm (dans ses grandes dimensions et par foyer)</p> <p>Composante invasive (à mesurer) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1) foyer d'architecture acinaire, papillaire, micro papillaire, solide, colloïde, foetal ou <u>mucineux</u> invasif</li> <li>○ 2) infiltration tumorale, suscitant une réaction du stroma</li> </ul> <p>Diagnostic de MIA exclu si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1) invasion des vaisseaux lymphatiques, sanguins ou de la plèvre</li> <li>○ 2) nécrose tumorale</li> <li>○ 3) dissémination aérienne (STAS)</li> </ul> <p>Cellules non <u>mucipares</u> (<u>pneumocytes</u> de type II ou cellules de Clara), plus rarement <u>mucineux</u></p>

Critères diagnostiques pour l'adénocarcinome *in situ* et l'adénocarcinome avec invasion minime (d'après (68,69))

### Annexe 3



Recommandation ACCP avant chirurgie



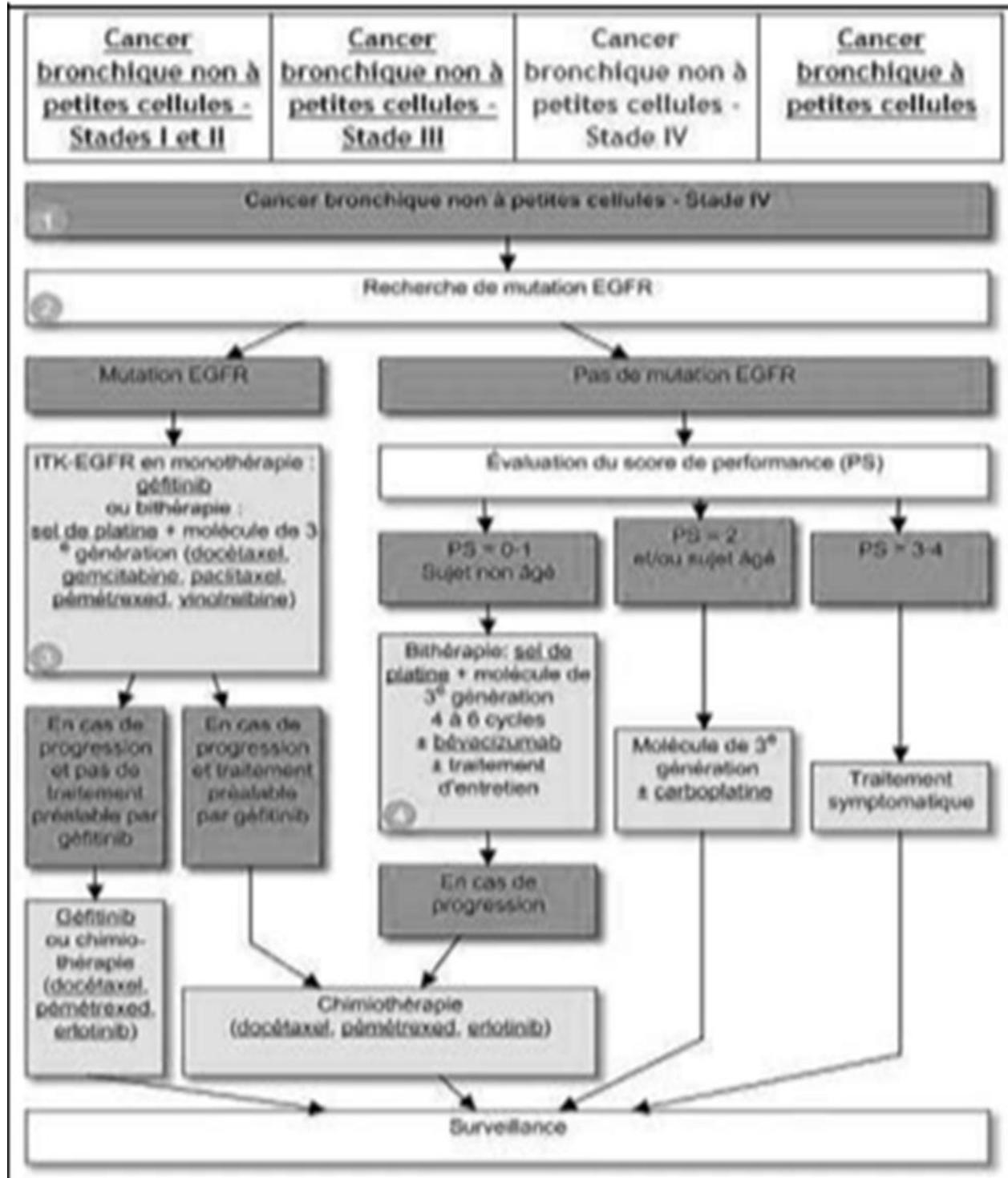
## Annexe 4

<b>Les alkylants = médicaments induisant des modifications covalentes de l'ADN.</b>	
Moutardes azotés	Cyclophosphamide
<u>Organoplatines</u>	Carboplatine Cisplatine
<b>Les intercalants = médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN.</b>	
Inhibiteurs de la <u>Topoisomérase I</u>	<u>Irinotécan</u>
Inhibiteurs de la <u>topoisomérase II</u>	<u>Anthracycline : doxorubicine</u> <u>Epipodophylotoxines : etoposide</u>
<b>Les anti métabolites = médicaments agissant sur la biosynthèse de l'ADN</b>	
Antagonistes pyrimidiques	Gemcitabine
<b>Les poisons du fuseau = médicaments interagissant avec la tubuline.</b>	
Inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline ( <u>vinca-alcaloïdes</u> ).	Vincristine Vinorelbine
Inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline ( <u>taxanes</u> ).	Docetaxel Paclitaxel

## Annexe 5

Drogues	Présentation	Mode d'administration	Posologie	Effets secondaires Majeurs
<b>Carboplatine</b>	Flacon 50, 150, 450, 600 mg	Perfusion IV de 15 mn à 60 mn	AUC 6	Anémie, leucopénie, thrombopénie Paresthésies
<b>Cisplatine</b>	Flacon 10, 25, 50 mg	Perfusion 30 mn à 180 mn	70 à 120 mg/m <sup>2</sup>	Digestifs, rénaux auditives
<b>Cyclophosphamide</b>	Flacon 200, 500, 1000 et 2000mg	Perfusion 30 mn à 2 heures	500 à 4g/m <sup>2</sup>	Leucopénie, thrombopénie, alopecie cystite hémorragique
<b>Docetaxel</b>	Flacon 20 et 80 mg	Perfusion 1 heure	75 mg/m <sup>2</sup>	Anémie, leucopénie thrombopénie Hypersensibilité, alopecie
<b>Doxorubicine</b>	Amp 10 et 50 mg	IV ou intratubulaire	40 à 75 mg/m <sup>2</sup>	Cardiotoxicité Alopecie Anémie, thrombopénie, leucopénie Nausées, vomissements
<b>Etoposide= VP16</b>	Flacon 100, 200, 500 et 1000 mg	Perfusion 1 à 2 heures	50 à 150 mg/m <sup>2</sup>	Leucopénie, thrombopénie Allergie, hypotension
<b>Gemcitabine</b>	Flacon de 200mg et 1 gr	Perfusion IV de 30 mn	1250 mg/m <sup>2</sup> J1 et J8	Thrombopénie Nausées/ vomiss
<b>Paclitaxel</b>	Flacon 30, 100 et 300 mg	Perfusion IV 3 heures	175 mg/m <sup>2</sup> J1	Leucopénie Hypersensibilité Nausées/vomiss
<b>Pemetrexed</b>	Flacon 500 mg	Perfusion IV de 10 mn	500 mg/m <sup>2</sup> J1	Leucopénie, anémie Nausées/ vomiss
<b>Vincristine</b>	Flacon de 1 et 2 mg	Iv ou intra tubulaire stricte 1 mn	1,4 mg/m <sup>2</sup> < 2 mg DT J1	Veinite Alopecie Hypersensibilité
<b>Vinorelbine</b>	Flacon 10 et 50 mg	IV stricte	20 à 30 mg/m <sup>2</sup> J1 et J8	Leucopénie Nausées/vomissements Alopecie
<b>Vinorelbine</b>	Gélule 20 et 30 mg	Orale	60 mg/m <sup>2</sup> J1 et J8	Leucopénies Douleurs abdominales

## Annexe 6



Arbre décisionnel de prise en charge des CBNPC de stade IV selon l'ONCOLOR [16]

## Annexe 7

**Questionnaire** : Impact socio- économique de la prise en charge du cancer du poumon dans la région de l'est Algérien et celle de la wilaya de Chlef

1. numéro patient.....
- 2.établissement hospitalier.....
  1. (S éif) 2. (Constantine) 3. (Annaba) 4. (Batna) 5. (Chlef).
3. âge.....
4. sexe.....
  - 1(masculin) 2(f éminin).
5. wilaya.....
6. profession.....
  1. (employeur) 2. (Fonctionnaire) 3. (sans profession)
  4. (non d éclar é) 5. (Femme au foyer).
7. date de première consultation.....
8. date de dernière consultation.....
9. histologie.....
  1. (ad énocarcinome) 2. (Carcinome epidermoide)
  3. (carcinome indiff érencie) 4. (Carcinome a petite cellules).
10. statut EGFR.....
  1. (mut é) 2. (Non mut é)
  3. (en cours ou non fait) 4. (Bloc épuis é).
11. tabagisme nombre paquets année.....
12. site métastatique.....
  1. (os) 2. (Surr énale) 3. (cerveau) 4. (Poumon)
  5. ((foie) 6. (Plusieurs sites)
13. traitement de première ligne.....
14. nombre de cures de première ligne.....
15. traitement de maintenance.....

16. nombre de cures de maintenance.....
17. traitement de deuxième ligne.....
18. nombre de cures de deuxième ligne.....
19. acide zoledronique nombre.....
20. denosumab nombre.....
21. eprex nombre.....
22. darbepoetine nombre.....
23. facteurs de croissance granocytaire nombre.....
24. évaluation première ligne.....
- 1(progression)      2(stabilisation)      3(réponse partielle)
- 4(réponse complète)      5(évaluation non faite).
25. évaluation deuxième ligne.....
- 1(progression)      2(stabilisation)      3(réponse partielle)
- 4(réponse complète)      5(évaluation non faite).
26. revenu mensuel.....
- Employeur (100000dinars)      fonctionnaire (50000dinars)      Non-déclaré(30000)
- sans-profession(18000)      femme au foyer(18000).
27. statut de vie.....
1. (vivant)      2. (Perdu de vue)      3. (déclaré).
28. durée de suivi en mois.....
29. cout direct de la maladie.....
30. cout médical.....
31. cout médicaments.....
32. cout des autres prestations.....
33. cout non médical.....
34. cout indirect.....
35. cout de prise en charge globale.....

## Annexe8

### Indice de performance ou Performance status (PS) Echelle de l'OMS

0	Maintien de toutes les activités sans restriction
1	Diminution de l'activité physique mais possibilités d'accomplir des <u>travaux</u> légers ou sédentaires
2	Capacité de se prendre en charge et reste debout plus de 50% de <u>la</u> journée mais incapacité d'effectuer un travail.
3	Capacité de prise en charge limitée, patient couché ou assis plus <u>de</u> 50% de la journée
4	Incapacité totale de se prendre en charge, patient couché ou <u>assis</u> 100% de la journée (Moribond)
5	Décès

## Annexe 9

### Critères d'évaluation de la toxicité CTC/NCI 3.0

#### CTC/NCI 3.0

<b>Toxicité hématologique</b>					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hémoglobine (g/dL)	<LLN - 10	<10 - 8.0	<8.0 - 6.5	<6.5	Décès
Leucocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	<LLN - 3.0	<3,0 - 2.0	<2.0 - 1.0	<1.0	Décès
Neutrophiles ( $10^3/\text{mm}^3$ )	<LLN - 1.5	<1.5 - 1.0	<1.0 - 0.5	<0.5	Décès
Plaquettes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	<LLN - 75	<75 - 50	<50 - 25	<25	Décès

<b>Toxicité digestive</b>					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit	☹ de l'alimentation orale sans perte de poids Ni déshydratation	☹ des aliments et des liquides oraux réhydratation $\geq 24$ h	Pronostic vital en jeu	Décès
Vomissements	1 épisode/24h	2 a 5 épisodes/24h Réhydratation IV<24h	$\geq 6$ épisodes/24h réhydratation IV $\geq 24$ h	Pronostic vital en jeu	Décès
Diarrhée	📖 <4 selles/J	📖 de 4 a 6 selles/j	📖 >7 selles/j	Collapsus	Décès
Stomatite	Douleur et érythème	Erythème et Ulcération Alimentation solide possible	Symptômes et alimentation solide ou liquide impossible	Symptômes et pronostic vital en jeu	Décès

### Toxicité neurologique

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neuropathie périphérique	Paresthésies et/ou baisse des ROT	Paresthésies sévères et/ou affaiblissement Modéré	Paresthésies Intolérables et/ou 📞 importante de la force Motrice	Paralyisie	Décès

### Toxicité métabolique

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Bilirubine	>ULN - 1.5xULN	> 1.5 - 3.0xULN	>3.0 - 10xULN	>10xULN	-
Transaminases	>ULN - 2.5xULN	>2.5 - 5.0xULN	>5 - 20xULN	>20xULN	-
Phosphatases alcalines	>ULN - 2.5xULN	>2.5 - 5.0xULN	>5.0 - 20xULN	>20xULN	-
Créatinine sg	>ULN - 1.5xULN	>1.5 - 3.0xULN	>3.0 - 6.0xULN	>6.0xULN	Décès
Protéinurie	1+ (<3g/l)	2ou3+ (3-10g/l)	4+ (>10g/l)	Syndrome néphrotique	Décès

### Autres toxicités

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hémorragies	Légère	Modérée	Moyenne	Sévère et pronostic vital en jeu	Décès
HTA	Asymptomatique et 📏 de >20 mmHg (diastolique) ou	Symptomatique et 📏 >20 mmHg	Nécessite plus d'un anti HTA	Pronostic vital en jeu	Décès

## Annexe 10

### Critères RECIST version 1.1

#### Evaluation de la réponse tumorale (Nouveaux critères RECIST v 1.1)

“New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)”  
E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij ; Eur J Cancer , 45 ( 2009 ) 228 –247.

#### Lésions à l'inclusion:

Les lésions et les ganglions sont classés individuellement comme étant mesurable ou non mesurable. Maladie mesurable

Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, au moins une de ses dimensions doit pouvoir être mesurée de façon précise (la dimension la plus longue, dans le plan de la prise de mesures, devra être rapportée).

Pour être mesurables, les lésions doivent présenter une mesure minimum de

- ◆  $\geq 10$  mm au scanner (pour autant que la largeur de bande du CT-scan soit d'au maximum 5 mm)
- ◆  $\geq 10$  mm par examen clinique (mesurable par pied à coulisse) (les lésions qui ne peuvent être mesurées précisément doivent être répertoriées comme étant non-mesurables)
- ◆ 20 mm par radiographie (=X-ray) du thorax
- ◆ Pour qu'un ganglion lymphatique malin soit considéré pathologique et mesurable, celui-ci doit présenter un plus petit axe  $\geq 15$  mm (le plus petit axe étant l'axe perpendiculaire à la plus grande dimension du ganglion). Seule la longueur de ce plus petit axe sera rapportée tant à l'entrée que durant le suivi.

#### Maladie non-mesurable

Toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre  $< 10$  mm au scanner ou les ganglions lymphatiques dont le plus petit axe est  $\geq 10$  mm et  $< 15$  mm) ainsi que les lésions réellement non-mesurables : maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques.

Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière (cf commentaires ci-dessous).

## **Lésions cibles**

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe. La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est  $\geq 15$  mm.

C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

## **Lésions non-cibles**

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non -cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

## **Critères de réponse au traitement :**

### **Lésions cibles :**

**Réponse complète (RC) :** Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension  $< 10$  mm dans leur plus petit axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient  $< 10$  mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la «somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe  $< 10$  mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension  $< 10$  mm dans son plus petit axe.

**Réponse partielle (RP) :** Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

**Progression (PD) :** Augmentation  $\geq 20$  % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm. Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considéré(e) comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

### **Lésions non-cibles**

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm. Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

### **Réponse globale :**

<b>Lésions cibles</b>	<b>Lésions non-cibles</b>	<b>Nouvelle lésion</b>	<b>Réponse globale</b>
RC	RC	Non	= <b>RC</b>
RC	Non RC/Non PD	Non	= <b>RP</b>
RC	Non évalué	Non	= <b>RP</b>
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	= <b>RP</b>
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	= <b>SD</b>
Pas tous évalués	Non PD	Non	= <b>Non-évaluable</b>
PD	Indifférent	Oui ou non	= <b>PD</b>
Indifférent	PD	Oui ou non	= <b>PD</b>
Indifférent	Indifférent	Oui	= <b>PD</b>

### **Commentaires relatifs à la mesurabilité des lésions à l'entrée**

#### **Lésions osseuses :**

◆ L'imagerie par scintigraphie osseuse, PET-scan et « plain films » ne sont pas considérées comme étant adéquates pour la mesure des lésions osseuses. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées pour confirmer la présence ou la disparition de lésions osseuses

◆ Les lésions osseuses de type lytique ou de type métastatique-ostéoblastique, qui contiennent une composante identifiable de tissus mous, peuvent être considérées comme des lésions mesurables, pour autant qu'elles puissent être mesurées par des techniques d'imagerie cross-sectionnelle de type CT ou IRM, et que la composante de tissus mous remplissent les conditions de mesurabilité indiquées plus haut.

#### **Lésions kystiques :**

◆ Les lésions qui correspondent au diagnostic de simple kyste par radiographie ne sont pas considérées comme des lésions malignes (ni mesurables, ni non-mesurables)

◆ Les lésions kystiques de type malin peuvent être prises en compte comme lésion mesurable pour autant qu'elles remplissent les critères de mesurabilité définis plus haut.

Cependant, si le patient présente d'autres lésions non kystiques, celles-ci seront préférentiellement choisies comme lésion cible.

**Lésions préférentiellement traitées localement :**

◆ Les lésions situées dans une région préférentiellement irradiée ou ayant reçu une autre thérapie loco-régionale ne sont en général pas considérées comme étant mesurables, à l'exception des lésions ayant progressé depuis le traitement local. Le protocole de l'étude doit détailler les conditions spécifiques permettant de considérer de telles lésions comme étant mesurables.

## Annexe 11

<b>Tx</b>	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.
<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> 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).
<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
<b>T1a</b>	≤ 1cm
<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins</b> , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm
<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de 7 cm ou moins</b> , ou associée à un( <b>des</b> ) <b>nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe</b> , 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.
<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> ou associée à un( <b>des</b> ) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) 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.
<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
<b>M1</b>	Existence de métastases :
<b>M1a</b>	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
<b>M1b</b>	1 seule métastase dans un seul site métastatique
<b>M1c</b>	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

## Annexe12

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

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

## **Résumé :**

Le cancer du poumon est un problème de santé publique en raison de sa fréquence et de sa gravité.

En Algérie l'incidence est en augmentation constante et tend à rejoindre l'incidence des pays industrialisés, le tabac étant le facteur de risque majeur de ce type de cancer.

L'avènement des thérapies ciblées onéreuses et le développement des techniques de biologie moléculaire ont amélioré nettement le pronostic du cancer bronchique.

Le défi actuel est d'avoir une grande efficacité avec un coût moindre.

La prise en charge du cancer pulmonaire nécessite une approche multidisciplinaire.

Dans notre étude nous avons évalué le coût et l'efficacité des différents protocoles utilisés dans le traitement du cancer pulmonaire.

Les objectifs de l'étude sont l'évaluation de la réponse thérapeutique, le calcul de la survie globale et le calcul du coût total de la prise en charge.

382 patients inclus dans cinq centres (Sétif, Annaba, Batna, Constantine et Chlef) durant la période allant du 01 janvier 2016 au 31 décembre 2017.

330 hommes, 52 femmes

L'évaluation après la première ligne de traitement a permis un contrôle tumoral de 69% et 78% après la deuxième ligne avec des taux de réponses objectives de 32% VS 22%.

Avec une corrélation moyenne de 39,5% entre les deux lignes.

La moyenne de survie globale est de 9,062 mois.

La moyenne du coût total de la prise en charge est de 10976337,12 DA.

Le Cancer représente un fardeau économique considérable, pourtant sa détection précoce générerait des économies substantielles tandis que le respect des recommandations en matière de soins ne coûterait pas plus cher à l'Etat.

Mots clés : Le cancer pulmonaire, thérapies ciblées, coût de la prise en charge, efficacité, survie globale.

**Summary :**

Lung cancer is a public health problem because of its frequency and severity.

In Algeria incidence is increasing steadily and tends to reach the incidence of industrialized countries, tobacco is the major risk factor for this type of cancer.

The advent of expensive targeted therapies and the development of molecular biology techniques have significantly improved the prognosis of bronchial cancer.

The current challenge is to have high efficiency with a lower cost.

The management of lung cancer requires a multidisciplinary approach.

In our study we evaluated the cost and effectiveness of different protocols used in the treatment of lung cancer.

The objectives of the study are the evaluation of the therapeutic response, the calculation of overall survival and the calculation of the total cost of care.

382 patients included in five centers (Sétif, Annaba, Batna, Constantine and Chlef) during the period from 01January2016 to 31December2017.

330 men, 52 women.

The evaluation after the first line of treatment allowed a tumor control of 69% and 78% after the second line.

With an average correlation of 39.5% between the two lines.

The average overall survival is 9,062 months.

The average total cost of care is 10 976 337.12 DA.

Cancer represents a significant economic burden, yet early detection would generate substantial savings, while adherence to care recommendations would not cost the state more.

Author: Dr. Rifka Siham Braikia

Assistant Professor of Medical Oncology

EHS CPMC of Algiers

Thesis Director: Professor Assia Bensalem

Department of Medical Oncology

EHS Didouche Mourad Constantine

ملخص

سرطان الرئة هو مشكلة صحية عامة بسبب تواترها وشدتها في الجزائر ، يزداد معدل الإصابة بشكل مطرد ويميل إلى الوصول إلى البلدان الصناعية ، ويشكل التبغ عامل الخطر الرئيسي لهذا النوع من السرطان .

وقد أدى ظهور العلاجات الموجهة باهظة الثمن وتطوير تقنيات البيولوجيا الجزيئية إلى تحسن كبير في تشخيص سرطان الشعب الهوائية .

يتمثل التحدي الحالي في تحقيق كفاءة عالية بتكلفة أقل .

تتطلب إدارة سرطان الرئة اتباع نهج متعدد التخصصات .

في دراستنا قمنا بتقييم تكلفة وفعالية البروتوكولات المختلفة المستخدمة في علاج سرطان الرئة .

أهداف الدراسة هي تقييم الاستجابة العلاجية ، حساب البقاء الكلي وحساب التكلفة الإجمالية للرعاية .

382 مريضاً من خمسة مراكز ( سطيف ، عنابة ، باتنة ، قسنطينة ، الشلف ) خلال الفترة من 01 يناير 2016 إلى 31 ديسمبر 2017 .

330 رجل و 52 امرأة

سمح التقييم بعد السطر الأول من العلاج بمراقبة الورم بنسبة 69 % و 78 % بعد السطر الثاني .

مع متوسط الارتباط بين 39.5 % بين الخطتين .

متوسط البقاء العام هو 9,062 شهراً .

يبلغ متوسط التكلفة الإجمالية للرعاية 10 976 337.1 دج

يمثل السرطان عبئاً اقتصادياً كبيراً ، إلا أن الكشف المبكر من شأنه أن يولد وفورات كبيرة ، في حين أن الالتزام بتوصيات الرعاية لن يكلف الدولة أكثر .

مدير الأطروحة : الأستاذة بن سالم آسا

المؤلف برايكية رفقة سهام

مصلحة طب الاورام

مصلحة طب الاورام

مستشفى ديدوش مراد

مركز بيار و ماري كوري الجزائر