

UNIVERSITÉ FERHAT ABBES



SÉTIF -1-

FACULTÉ DE MEDECINE



Thèse

Pour obtenir le grade de

Docteur en Sciences Médicales

Spécialité : **PNEUMO-PHTISIOLOGIE**

Facteurs pronostiques de survie du cancer bronchique primitif pris en charge au niveau du service de Pneumo-phtisiologie au CHU de Sétif

Présentée par

Docteur MAROUANI AMINA

Directeur de thèse

Professeur : MOUMENI ABDELHAK

JURY

- **BAOUGH LEILA**..... Présidente
Faculté de Médecine d'Alger

- **BENNANI MOHAMED ABDELLATIF**.....Membre
Faculté de Médecine d'Oran

- **GUEMACHE SOUAD**Membre
Faculté de Médecine de Sétif.

Année universitaire : 2019 -2020

Résumé :

- Le cancer bronchique est de longue date, la première cause de mortalité par cancer dans le monde. En effet malgré d'importantes avancées, tant dans le domaine de la prise en charge thérapeutique que dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la carcinogénèse, la survie des patients atteints de CBP reste médiocre.
- La prise en charge thérapeutique des patients atteints de CBP, est principalement fondée sur le type histologique de la tumeur et l'extension de la maladie au moment du diagnostic, déterminée par la classification TNM. Cependant les patients appartenant à un même stade TNM conservent toutefois une hétérogénéité pronostique importante, rendant donc nécessaire l'individualisation de facteurs pronostiques, et prédictifs d'efficacité et de toxicité des traitements afin de mieux améliorer la prise en charge thérapeutique des patients
- Nous avons réalisé une étude prospective portant sur 200 patients atteints de CBP. Notre objectif était d'étudier la survie de ces patients et d'analyser les différents facteurs pronostiques.
- Le sexe ratio H/F était de 11, l'âge médian au diagnostic était de 59,75 ans .55% étaient des fumeurs actifs, 27,5% des ex fumeurs et seulement 6% non fumeurs.
L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (46,5%),suivi du carcinome épidermoïde (41%) , carcinome à grande cellules (2,5%), CPC (4%) et les carcinomes indifférenciés dans 6 % des cas. 63,5% des patients étaient diagnostiqués au stade IV, 23% au stade IIIB /C , 8 % au stade IIIA et seulement 5,5% au stade II.
Le délai moyen d'orientation était de 24,12 jours, le délai moyen diagnostic de 19,6 jours et le délai thérapeutique de 17,35 jours.155 patients avaient reçu une chimiothérapie palliative, une réponse partielle a été objectivée dans 28,7 % des cas, une stabilité dans 22,8 % des cas et une progression dans 48,5 % des cas. La médiane de survie globale était de 13,72 mois, la survie à 1 an et à 2 ans était de 53% et 23% respectivement.
- Notre étude confirme les données de la littérature concernant les facteurs pronostiques. Parmi les variables qui ont été identifiées comme facteurs pronostiques éventuels, on retrouve :
 - Facteurs propres aux patients (l'âge, le sexe, le statut tabagique, les comorbidités, l'indice de performance status, l'indice de masse corporelle, la perte de poids de plus de 10%).
 - Facteurs propres à la tumeur (La taille de la tumeur, l'extension médiastinale ganglionnaire, l'extension locorégionale, le stade TNM, certains sites métastatiques (Os, foie, surrénale, poumon).
 - Facteurs biologiques (le taux de neutrophiles, le taux d'hémoglobine, le taux sanguin du LDH, la calcémie, la natrémie, la CRP et le taux d'albumine).
 - Facteurs histologiques (présence de mutation activatrice de l'EGFR).
 - Facteurs thérapeutiques (modalités thérapeutiques, toxicités engendrées par la chimiothérapie et la réponse à la chimiothérapie.)

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations	7
Liste des Figures	10
Liste des tableaux	11
Liste des graphiques	18
I. PREMIÈRE PARTIE : DONNÉES THÉORIQUES	
CHAPITRE I .INTRODUCTION	20
CHAPITRE II. ÉPIDÉMIOLOGIE	22
II.1.Incidence.....	22
II.1.1.Incidence du cancer du poumon dans le monde.....	22
II.1.2.Incidence du cancer du poumon en Afrique.....	24
II.1.3.Incidence du cancer du poumon en Europe.....	25
II.1.3.A : Incidence du cancer du poumon en France.....	25
II.1.4.Incidence du cancer du poumon en Algérie.....	26
II.2.Mortalité du cancer bronchique :.....	26
II.2.1.mortalité du cancer du poumon dans le monde.....	26
II.2.2.mortalité du cancer du poumon en Afrique.....	27
II.2.3.mortalité du cancer du poumon en Europe.....	27
II.2.4.mortalité du cancer du poumon en Algérie.....	27
CHAPITRE III. FACTEURS DE RISQUE	
III.1. Tabagisme actif.....	29
III.2. Tabagisme passif.....	29
III.3. Exposition professionnelle.....	30
III.4. Rayonnement ionisant	31
III.5. Exposition environnementale.....	31
III.6. Pollution domestique	32
III.7.Cannabis	32
III.8. Pathologies respiratoires associées.....	32
III.9. Hormones sexuelles.....	33
III.10. Habitudes alimentaires.....	33
III.11. Activité physique.....	33
CHAPITRE IV. CANCÉROGÉNÈSE	
IV.1.Généralités	34
IV.2. Les gènes impliqués dans la carcinogénèse.....	34
IV.3. Les étapes de la carcinogénèse.....	35
IV.4.Angiogénèse tumorale	36

CHAPITRE V. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

V.1. Segmentation moléculaire.....	37
V.2. Les altérations moléculaires	37
V.2.A. Epidermal growth factor receptor(EGFR).....	37
V.2.B. Les gènes de la famille Kirsten Rat Sar-coma virus (RAS).....	40
V.2.C. Human Epidermal Growth Receptor-2 (HER 2).....	40
V.2.D. Rearrangement Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase (ALK)	40
V.2.E. mutation du gène B-RAF.....	40
V.2.F. Voie de la phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K).....	41
V.2.G. Mesenchymal epithelial transition factor (MET).....	41
V.2.I. Proto-oncogene tyrosine –protein kinase ROS.....	41

CHAPITRE VI. MICRO-ENVIRONNEMENT TUMORAL

VI.1. Immunité anti-tumorale.....	42
VI.1.A. Inflammation chronique et cancer.....	42
VI.1.B. Le microenvironnement tumoral.....	42
VI.2. Les acteurs de la réponse immunitaire.....	43
VI.3. Les composants du microenvironnement tumoral.....	44

CHAPITRE VII. ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

VII.A. Cancer non à petites cellules.....	48
VII.A.1. Examen anatomopathologique sur prélèvement biopsique.....	48
VII.A.2. Prélèvement cytologique.....	49
VII.A.3. Nouvelle classification anatomo-pathologique	49
VII.3.A. Cancer bronchiolo-alvéolaire.....	49
VII.3.B. Adénocarcinome	49
VII.3.C. Carcinome épidermoïdes.....	51
VII.B. Carcinome à petites cellules.....	51

CHAPITRE VIII. ÉTUDE CLINIQUE

VIII.1. Circonstance de découverte.....	52
VIII.2. Signes cliniques	52
VIII.3. Étude para clinique	53
VIII.3.A. Radiographie du thorax	53
VIII.3.B. Scanner Thoracique	53
VIII.4. Confirmation diagnostique.....	53
VIII.5. Bilan d'extension.....	54
VIII.5.A. Évaluation de l'extension anatomique médiastinale de la tumeur (T).....	54
VIII.5.B. Évaluation de l'extension ganglionnaire médiastinale (N).....	54
VIII.5.C. Évaluation de l'extension métastatique	56
VIII.6. Classification TNM (8 ^{ème} édition).....	57

CHAPITRE IX. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

IX.1. Bilan préopératoire	59
IX.1.A. Bilan de résecabilité	59
IX.1.B. Bilan d'opérabilité	59
IX.1.B.1. Évaluation Clinique	60
IX.1.B.2. Évaluation Respiratoire.....	60
IX.1.B.3. Évaluation cardio-vasculaire.....	60
IX.2.A. Prise en charge thérapeutique des CBNPC.....	60
IX.2.A. Stades I/II cliniquement opérables.....	61
IX.2.B. Stades I/II cliniquement inopérables.....	61
IX.2.C. Stades localement avancés IIIA/IIIB/IIIC.....	61
IX.2.D. Formes métastatiques : stade IV.....	61
IX.2.D.1. Chimiothérapie	61
IX.2.D.2. Thérapie ciblée	61
IX.2.D.3. Traitement anti-angiogénique.....	63
IX.2.D.4. Immunothérapie.....	63
IX.2.B. Prise en charge thérapeutique des carcinomes à petites cellules	63
IX.2.C. Soins palliatifs	64

CHAPITRE X. FACTEURS PRONOSTIQUES

X.1. Facteurs pronostiques cliniques	65
X.1.A. Indice de performance status.....	65
X.1.B. Age	66
X.1.C. Sexe.....	66
X.1.D. Tabagisme et Comorbidités.....	66
X.2. Facteurs pronostiques biologiques.....	66
X.2.A. Les éléments figurés du sang.....	66
X.2.B. Ions : hypercalcémie, hyponatrémie.....	66
X.2.C. Chain reactive protein (CRP).....	67
X.2.D. Albumine.....	67
X.3. Facteurs pronostiques radiologiques.....	67
X.4. Facteurs pronostiques histologiques	67
X.5. Facteurs pronostiques moléculaires.....	68
X.6. Facteurs pronostiques métaboliques (TEP Scanner).....	69

II. DEUXIÈME PARTIE : MATÉRIELS ET MÉTHODES

II.I. Objectifs de l'étude.....	71
II.II. Patients et méthodes.....	72
II.II.A. Type et période d'étude.....	72
II.II.B. Recueil des données.....	72
II.II.C. Analyse des données.....	76
II.II.D. Cadre de l'étude.....	77

III. TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS	
III. I. Données démographiques	80
III.II. Données cliniques	87
III.III. Données radiologiques.....	97
III. IV. Confirmation diagnostique	98
III.V. Bilan d'extension.....	105
III.V.A. Répartition des tumeurs selon la taille	106
III.V.B. Répartition des atteintes ganglionnaires médiastinales.....	106
III.V.C. Répartition des patients selon l'atteinte locorégionale	107
III.V.D. Répartition des patients selon l'atteinte à distance	108
III.V.E. Répartition des patients selon le nombre de métastases.....	108
III.VI. Classification TNM.....	109
III.V.A. Répartition des patients selon le sexe	109
III.V.B. Répartition des patients selon le statut tabagique	109
III.VII. Données biologiques.....	112
III.VIII. Données sur les différents délais de prise en charge du CBP.....	115
III.VIII.A. Le délai d'accès au diagnostic	115
III.VIII.A.1. Le délai d'orientation du patient	115
III.VIII.A.2. Le délai diagnostique	116
III.VIII.B. Délai thérapeutique	116
III.VIII.C. Délai global.....	117
III.VIII.D. Étude de l'influence de certains facteurs sur les différents délais de PEC.....	117
III.IX. Données sur la prise en charge thérapeutique.....	122
III.IX.A. Modalités thérapeutiques	122
III.IX.B. Réponse à la chimiothérapie palliative.....	123
III.X. Toxicité de la chimiothérapie palliative.....	132
III.XI. Étude des toxicités selon les différents facteurs	132
III.XII. Évaluation après 4 cures de chimiothérapie	140
III.XIII. Données sur la qualité de vie.....	141
III.XIII.A. Échelle fonctionnelle.....	142
III.XIII.B. Échelle somatique.....	143
III.XIII.C. Évaluation globale de la qualité de vie.....	144
III.XIV. Données sur la survie	145
III.XIV.A. Survie globale.	145
III.XIV.B. Survie sans progression.....	146
III.XV. Étude de la survie selon différents facteurs.....	146
IV. QUATRIÈME PARTIE : COMMENTAIRES ET DISCUSSION	183
V. PERSPECTIVES	288
VI. CONCLUSION	292
VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	295
VIII. ANNEXES	313
IX. RÉSUMÉ	330

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **ACTH** : Adrénocorticotrope
- **ACCP** : American College of Clinical Pharmacy
- **ADH** : Antidiurétique hormone
- **ADKI** : adénocarcinome invasif
- **ADP** : Adénopathie
- **Afsset** : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
- **ALK** : Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase
- **ASA** : American Society of Anesthesiologists
- **ATS** : American Thoracic Society
- **BPCO** : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- **BTS** : British Thoracic Society
- **CALGB** : Cancer and Leukemia Group B
- **CBP** : Cancer broncho-pulmonaire
- **CBNPC** : Cancer bronchique non à petites cellules
- **CDDP** : Cisplatine
- **CIRC** : Comité International de Recherche sur le Cancer
- **COX** : Cyclo-Oxygénase
- **CK5** : Cytokératine 5
- **CK6** : Cytokératine 6
- **CRP** : C-Reactive Protein
- **GSTM1** : Glutathione S-transferase Mu
- **CTLA4** : Cytotoxique T lymphocyte antigène
- **EAGLE** : Environment And Genetics in Lung cancer Etiology
- **EBUS** : Endobronchial ultrasound
- **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group
- **EGFR** : Epidermal growth factor receptor
- **EML4** : Echinoderme microtubule-associated protein like 4

- **EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer
- **ErbB2 :** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- **ERS:** European Respiratory Society
- **ESMO:** European Society for Medical Oncology
- **ESTS:** European Society of Thoracic Surgery
- **EVA :** Échelle visuelle analogique
- **FACT:** Functional Assessment Cancer Treatment
- **FISH :** Fluorescence in situ hybridation
- **GTSM1 :** glutathione S-transférase M1
- **IASLC:** International Association for the Study of Lung Cancer
- **IARC:** International Agency for Research on Cancer
- **INCA :** Institut national du cancer
- **IPASS :** Iressa Pan-Asian Study
- **Inserm :** Institut national de la santé et de la recherche médicale.
- **IGF :** Insulin growth factor
- **ITK :** Inhibiteur de tyrosine kinase
- **K.RAS :** Kirsten Rat Sar-coma virus
- **LDH :** Lactate Déshydrogénase
- **NOS :** Not Otherwise Specified
- **NTP:** National Toxicological Program
- **NCI :** National cancer institute
- **OAHP :** Ostéoarthropathie hypertrophiant pneu Mique de Pierre –Marie
- **PAH :** Hydrocarbures aromatiques polycycliques
- **PI3 Kinase:** Phosphatidylinositol 3-kinase
- **PD1:** Programmed cell death-1
- **PTBA :** Ponction Trans-bronchique à l'aiguille
- **PTOA :** Ponction Trans-œsophagienne à l'aiguill.
- **QLQ C30 :** Quality of life Questionnaire cancer 30
- **QLQ LC13:** Quality of life Questionnaire lung cancer 13
- **RCRI:** Revised Cardiac Risk Index
- **RT-PCR :** Reverse transcription –polymerasechaine réaction
- **RR :** Risque relatif
- **RECIST:** Response evaluation criteria in solid tumors

- **RAND corporation** : Research and development corporation
- **SEER** : Surveillance, Epidemiology and End Results
- **SSP** : survie sans progression
- **SFNEP** : Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme
- **SUV** : Standardized uptake value
- **SLCSG**: Swedish Lung Cancer Study Group
- **SLCG** : Spanish lung cancer group
- **SFNEP** : Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme
- **SWOG** : Southwest Oncology Group
- **THC**: Tetrahydrocannabinol
- **BTS** : British Thoracic Society
- **TEP** : Tomographie par émission de positron.
- **TGF Alpha**: Transforming growth factor

LISTE DES FIGURES

- **Figure 1** : Incidence et mortalité dans le monde depuis 1980.
- **Figure 2** : Répartition du nombre total estimé de décès dans le monde chez les deux sexes en 2012.
- **Figure 3** : Évolution de la segmentation des CBNPC : de l’histologie à la biologie moléculaire.
- **Figure 4** : Les récepteurs de la famille her/erbb et ses ligands.
- **Figure 5** : Représentation des 3 phases de la réponse immunitaire anti tumorale.
- **Figure 6** : Microenvironnement tumoral.
- **Figure 7** : Adénocarcinome pulmonaire: HE, Muci carmin, CK7, TTF1.
- **Figure 8** : Carcinome épidermoïde.
- **Figure 9**: Carcinome à petites cellules (CPC).
- **Figure 10** : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier dans la population globale de l’étude.
- **Figure 11** : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier selon l’âge.
- **Figure 12** : Courbe de survie hommes/femmes selon la méthode de Kaplan-Meier.
- **Figure 13** : Courbe de survie non-fumeurs/fumeurs selon la méthode de Kaplan-Meier.
- **Figure 14** : Courbe de survie en fonction du nombre d’années de tabagisme selon la méthode de Kaplan-Meier.
- **Figure 15** : Survie globale en fonction du nombre paquets /années, selon la méthode de Kaplan Meier.
- **Figure 16** : Survie en fonction du délai de sevrage tabagique (courbe de Kaplan Meier).
- **Figure 17** : Courbe de Kaplan Meier : survie globale selon l’indice de Performance Status.
- **Figure 18** : Courbe de Kaplan Meier ; Survie selon l’indice de masse corporelle.
- **Figure 19** : Courbe de survie de Meier Kaplan selon les comorbidités.
- **Figure 20** : Courbe de survie en fonction du score de Charlson.
- **Figure 21** : Survie en fonction du délai d’orientation des patients (courbe de Kaplan Meier).
- **Figure 22** : Survie globale selon le délai diagnostique.
- **Figure 23** : Survie globale selon le délai de prise en charge thérapeutique.
- **Figure 24** : Survie selon la taille tumorale (courbe de Kaplan Meier).
- **Figure 25** : Survie en fonction de l’atteinte ganglionnaire médiastinale.
- **Figure 26** : Survie globale en fonction du stade TNM.
- **Figure 27** : Survie en fonction du type histologique.

LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau 1** : Définition T ; changement par rapport à la 7^{ème} édition.
- **Tableau 2** : Répartition des patients selon l'âge.
- **Tableau 3** : Répartition des patients selon le sexe.
- **Tableau 4** : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.
- **Tableau 5** : Répartition des patients selon l'âge et le sexe (moyenne et médiane).
- **Tableau 6** : Répartition des patients selon le tabagisme.
- **Tableau 7** : Répartition du tabagisme selon le sexe.
- **Tableau 8** : Répartition du tabagisme selon l'âge.
- **Tableau 9** : Répartition du tabagisme selon la durée du tabagisme.
- **Tableau 10** : Répartition du tabagisme en fonction de la quantité du tabac.
- **Tableau 11** : Répartition du tabagisme selon le délai de sevrage.
- **Tableau 12** : Répartition des patients selon la combustion traditionnelle.
- **Tableau 13** : Répartition des patients selon l'exposition professionnelle.
- **Tableau 14** : Répartition des patients selon le niveau socio-économique.
- **Tableau 15** : Répartition des patients selon les comorbidités.
- **Tableau 16** : Répartition des comorbidités selon le sexe.
- **Tableau 17** : Répartition des comorbidités en fonction de l'âge.
- **Tableau 18** : Score de Charlson selon le sexe.
- **Tableau 19** : Répartition des patients selon le stade BPCO.
- **Tableau 20** : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de cancer.
- **Tableau 21** : Répartition des patients selon le PS.
- **Tableau 22** : Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle.
- **Tableau 23** : Répartition des patients selon la perte de poids.
- **Tableau 24** : Caractéristiques des patients au moment du diagnostic du CBP.
- **Tableau 25** : Répartition des patients selon la symptomatologie d'appel.
- **Tableau 26** : Répartition des patients selon les signes généraux.
- **Tableau 27** : Répartition selon les signes en rapport avec l'extension métastatique.
- **Tableau 28** : Répartition selon les syndromes paranéoplasiques.
- **Tableau 29** : Répartition des patients selon l'aspect radiologique.

- **Tableau 30** : Répartition des aspects endoscopiques selon le sexe.
- **Tableau 31** : Répartition selon les résultats de l'examen cytologique.
- **Tableau 32** : Répartition selon les moyens de confirmation diagnostique.
- **Tableau 33** : Caractéristiques histologiques de la population globale.
- **Tableau 34** : Répartition des types histologiques en fonction de l'âge.
- **Tableau 35** : Répartition des types histologique selon le statut tabagique.
- **Tableau 36** : Répartition des tumeurs selon leur degré de différenciation.
- **Tableau 37** : Mutation activatrice de l'EGFR selon le sexe.
- **Tableau 38** : Caractéristiques histopathologies des tumeurs.
- **Tableau 39** : Taille de la tumeur en fonction du sexe.
- **Tableau 40** : Répartition des atteintes ganglionnaires en fonction du sexe.
- **Tableau 41** : Extension locorégionale de la tumeur selon le sexe.
- **Tableau 42** : Répartition des patients selon les sites métastatiques.
- **Tableau 43** : Répartition des patients selon le nombre de métastases.
- **Tableau 44** : Répartition des patients selon la classification TNM.
- **Tableau 45** : Répartition des stades TNM selon le statut tabagique.
- **Tableau 46** : Caractéristiques du CBNPC ; Comparaison hommes versus femmes.
- **Tableau 47** : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.
- **Tableau 48** : Répartition des patients selon le taux de leucocytes.
- **Tableau 49** : Répartition des patients selon la natrémie.
- **Tableau 50** : Répartition des patients selon la calcémie.
- **Tableau 51** : Répartition des patients selon le taux du LDH.
- **Tableau 52** : Répartition des patients selon le taux d'albumine.
- **Tableau 53** : Répartition des patients selon la chaîne réactive protéine (CRP).
- **Tableau 54** : Résumé des différentes anomalies biologiques.
- **Tableau 55** : Délai d'orientation du patient selon les valeurs de référence.
- **Tableau 56** : Délai diagnostic selon les valeurs de référence.
- **Tableau 57** : Délai thérapeutique selon les valeurs de référence.
- **Tableau 58** : Délai global de prise en charge selon les valeurs de référence
- **Tableau 59** : Délais de prise en charge selon l'âge.
- **Tableau 60** : Délais de prise en charge selon le sexe.
- **Tableau 61** : Délais de prise en charge (médianes et moyennes) selon le PS.
- **Tableau 62** : Délais de prise en charge selon le niveau socio-économique.
- **Tableau 63** : Délais de prise en charge selon le type histologique.

- **Tableau 64** : Délais de prise en charge selon la classification TNM.
- **Tableau 65** : Répartition selon les modalités thérapeutiques.
- **Tableau 66** : Répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie utilisé.
- **Tableau 67** : Réponse à la chimiothérapie chez les patients non opérables.
- **Tableau 68** : Réponse à la chimiothérapie selon le protocole utilisé.
- **Tableau 69** : Réponse à la chimiothérapie en fonction du nombre de cures reçus.
- **Tableau 70** : Réponse à la chimiothérapie selon le sexe.
- **Tableau 71** : Réponse à la chimiothérapie selon l'âge.
- **Tableau 72** : Répartition selon les comorbidités.
- **Tableau 73** : Répartition de la réponse tumorale selon le statut tabagique.
- **Tableau 74** : Répartition de la réponse selon l'indice de performance status.
- **Tableau 75** : Répartition des réponses à la chimiothérapie selon l'IMC.
- **Tableau 76** : Réponse à la chimiothérapie selon la perte de poids.
- **Tableau 77** : Réponse à la chimiothérapie selon les sites métastatiques.
- **Tableau 78** : Réponse à la chimiothérapie selon le nombre de métastases.
- **Tableau 79** : Réponse à la chimiothérapie en fonction du type histologique.
- **Tableau 80** : Réponse à la chimiothérapie selon le degré de différenciation de la tumeur.
- **Tableau 81** : Réponse thérapeutique selon le statut mutationnel.
- **Tableau 82** : Réponse à la chimiothérapie selon les délais de prise en charge.
- **Tableau 82** : Réponse à la chimiothérapie en fonction du bilan biologique.
- **Tableau 83** : Répartition des toxicités hématologique : Anémie.
- **Tableau 84** : Répartition des toxicités hématologiques : Neutropénie.
- **Tableau 85** : Répartition des toxicités hématologiques : Thrombopénie.
- **Tableau 86** : Répartition des patients selon les toxicités digestives : Vomissement.
- **Tableau 87** : Répartition des patients selon les toxicités digestives : Diarrhée.
- **Tableau 88** : Répartition des toxicités selon le sexe : Mucite.
- **Tableau 89** : Répartition des toxicités : Neuropathie.
- **Tableau 90** : Répartition des toxicités : Insuffisance rénale.
- **Tableau 91** : Toxicités médicamenteuses en fonction de l'âge et le sexe.
- **Tableau 92** : Répartition des toxicités selon le protocole de chimiothérapie.
- **Tableau 93** : Répartition des toxicités selon le nombre de cures de chimiothérapie reçus.
- **Tableau 94** : Répartition des toxicités selon les comorbidités et le P.
- **Tableau 95** : Répartition des toxicités selon la perte du poids.
- **Tableau 96** : Décision thérapeutique après la chimiothérapie de 1ère ligne.

- **Tableau 77** : Caractéristiques des patients concernant les délais de prise en charge et la prise en charge
- **Tableau 98** : Évaluation de la qualité de vie (échelle fonctionnelle).
- **Tableau 99** : Évaluation de la qualité de vie (échelle fonctionnelle) selon le sexe.
- **Tableau 100** : Évaluation de la qualité de vie (échelle fonctionnelle).
- **Tableau 101** : Évaluation de la qualité de vie (échelle fonctionnelle) selon le sexe.
- **Tableau 122** : Évaluation de la qualité de vie (état de santé globale).
- **Tableau 103** : Évaluation de la qualité de vie (état de santé globale) selon le sexe.
- **Tableau 104** : Survie globale selon le sexe.
- **Tableau 105** : Médiane et moyenne de survie.
- **Tableau 106** : Survie en fonction des différentes classes l'âge.
- **Tableau 107** : Survie à un an et à deux ans des patients, selon l'âge.
- **Tableau 108** : Médianes et moyennes de survie selon l'âge.
- **Tableau 109** : Survie en fonction du sexe.
- **Tableau 110** : Moyennes et médianes de survie selon le sexe.
- **Tableau 111** : Survie globale selon le statut tabagique.
- **Tableau 112** : Moyennes et médianes de survie en fonction du statut tabagique.
- **Tableau 113** : Survie en fonction de la durée du tabagisme.
- **Tableau 114** : Moyennes et médianes de survie selon le nombre d'années du tabagisme.
- **Tableau 115** : Survie en fonction du nombre paquets/années.
- **Tableau 116** : Moyennes et médianes de survie selon le nombre paquets /années (P/A).
- **Tableau 117** : Survie selon le délai de sevrage tabagique.
- **Tableau 118** : Moyennes et médianes de survie selon le délai de sevrage tabagique.
- **Tableau 119** : Survie globale selon le niveau socio-économique.
- **Tableau 120** : Moyenne et médiane de survie selon le niveau socio-économique.
- **Tableau 121** : Survie en fonction de l'indice de performance status.
- **Tableau 122** : Moyenne et médiane de survie selon l'indice de performance status.
- **Tableau 123** : Survie globale selon la perte de poids.
- **Tableau 124** : Moyenne et médiane de survie selon la perte de poids.
- **Tableau 125** : Moyenne et médiane de survie selon l'indice de masse corporelle.
- **Tableau 126** : Survie selon les comorbidités.
- **Tableau 127** : Moyenne et médiane de survie selon les comorbidités.
- **Tableau 128** : Taux de survie selon le score de charlson.
- **Tableau 129** : Médianes et moyennes de survie selon le score de Charlson.

- **Tableau 130** : Taux de survie globale selon le délai d'orientation du patient.
- **Tableau 131** : Taux de survie globale selon le délai diagnostique.
- **Tableau 132** : Taux de survie globale selon le délai thérapeutique.
- **Tableau 133** : Survie selon la taille tumorale.
- **Tableau 134** : Moyenne et médiane de survie selon la taille de la tumeur .
- **Tableau 135** : Survie en fonction de l'atteinte ganglionnaire médiastinale.
- **Tableau 136** : Moyenne et médiane de survie selon l'atteinte ganglionnaire.
- **Tableau 137** : Survie selon l'extension locorégionale.
- **Tableau 138** : Moyenne et médiane de survie selon l'extension locorégionale.
- **Tableau 139** : Survie selon les différents sites métastatiques.
- **Tableau 140** : Moyenne et médiane de survie selon les sites métastatiques.
- **Tableau 141** : Survie selon le nombre de métastases.
- **Tableau 142** : Moyenne et médiane de survie selon le nombre de métastases.
- **Tableau 143** : Survie globale selon le stade TNM.
- **Tableau 144** : Moyenne et médiane de survie selon le stade TNM.
- **Tableau 145** : Moyenne et médiane de survie selon le type histologique.
- **Tableau 146** : Survie à un an et à 2 ans selon le type histologique.
- **Tableau 147** : Moyenne et médiane selon le degré de différenciation tumorale.
- **Tableau 148** : Survie globale selon le degré de différenciation des tumeurs.
- **Tableau 149** : Moyenne et médiane de survie selon le statut mutationnel.
- **Tableau 150** : Taux de survie à un an et à deux ans selon le statut mutationnel.
- **Tableau 151** : Survie selon le taux d'hémoglobine.
- **Tableau 152** : Survie en fonction du taux de leucocytes.
- **Tableau 153** : Survie selon le taux de natrémie.
- **Tableau 154** : Survie globale en fonction de la calcémie.
- **Tableau 155** : Survie selon le taux d'albumine sérique.
- **Tableau 156** : Survie globale selon le taux d'LDH.
- **Tableau 157** : Survie globale selon la valeur de la CRP.
- **Tableau 158** : Survie globale selon les modalités thérapeutique.
- **Tableau 159** : Survie globale selon la réponse à la chimiothérapie.
- **Tableau 160** : Survie selon les toxicités hématologiques (Anémie).
- **Tableau 161** : Survie selon les toxicités hématologiques (Neutropénie).
- **Tableau 162** : Survie selon les toxicités hématologiques (Thrombopénie).

- **Tableau 163** : Survie selon les toxicités digestives (Diarrhées).
- **Tableau 164** : Survie selon les toxicités digestives (Vomissement).
- **Tableau 165** : Survie globale selon les toxicités neurologiques : Neuropathie.
- **Tableau 166** : Survie globale selon les toxicités rénales (Insuffisance rénale).
- **Tableau 167** : Survie globale selon les délais de prise en charge.
- **Tableau 168** : Moyenne et médiane de survie selon les délais de prise en charge.
- **Tableau 169** : Comparaison des différentes séries selon l'âge.
- **Tableau 170** : Répartition des patients selon le sexe.
- **Tableau 171** : Comparaison des séries selon le statut tabagique.
- **Tableau 172** : Comparaison des séries selon la durée du tabagisme.
- **Tableau 173** : Comparaison des séries selon le délai de sevrage tabagique.
- **Tableau 174** : Comparaison des séries selon les comorbidités.
- **Tableau 175** : Comparaison des séries selon la perte de poids.
- **Tableau 176** : Comparaison des séries selon le mode de découverte.
- **Tableau 177** : Répartition du PS selon les séries.
- **Tableau 178** : Répartition des signes respiratoires au moment du diagnostic dans les différentes séries.
- **Tableau 179** : Répartition des signes locorégionaux selon les différentes séries.
- **Tableau 180** : Moyens diagnostiques selon les séries.
- **Tableau 181** : Répartition des types histologiques selon les séries.
- **Tableau 182** : Schéma de la revue de la littérature concernant la distribution des mutations *EGFR*.
- **Tableau 183** : Répartition des stades TNM selon les séries.
- **Tableau 184** : Répartition des métastases selon les séries.
- **Tableau 185** : Modalités thérapeutiques selon les séries.
- **Tableau 186** : Comparaison des séries selon les modalités thérapeutiques.
- **Tableau 187** : Comparaison des séries selon le protocole de chimiothérapie.
- **Tableau 188** : Comparaison des séries selon la réponse à la chimiothérapie.
- **Tableau 189** : Réponse à la chimiothérapie selon le protocole utilisé.
- **Tableau 190** : Réponse à la chimiothérapie selon le statut mutationnel (littérature).
- **Tableau 191** : Toxicités en fonction du protocole de chimiothérapie.
- **Tableau 192** : Comparaison des séries selon le délai diagnostique.
- **Tableau 193** : Résultats de l'étude INCA concernant les délais de prise en charge.
- **Tableau 194** : Délai d'orientation selon les séries.
- **Tableau 195** : Facteurs influençant le délai d'orientation.

- **Tableau 196** : Comparaison des séries selon le délai diagnostic.
- **Tableau 197** : Facteurs influençant le délai diagnostic.
- **Tableau 198** : Comparaison des séries selon le délai de prise en charge thérapeutique.
- **Tableau 199** : Facteurs influençant le délai thérapeutique.
- **Tableau 200** : Comparaison des différentes recommandations concernant la prise en charge du CBP.
- **Tableau 201** : Comparaison des séries selon la survie.
- **Tableau 202** : Les principales études ayant analysé la différence de survie dans les 2 sexes.
- **Tableau 203** : Médiane de survie selon les tranches d'âge.
- **Tableau 204** : Taux de risque sur les décès associés au cancer du poumon.
- **Tableau 205** : La survie globale selon l'indice de performance status.
- **Tableau 206** : Comparaison des facteurs cliniques de survie selon les différentes séries.
- **Tableau 207** : Taux de survie à 1an et à 2ans selon les stades TNM.
- **Tableau 208** : Comparaison des facteurs scannographiques de survie selon les séries.
- **Tableau 209** : Médiane de survie selon les types histologiques.
- **Tableau 210** : Comparaison des facteurs histologiques de survie selon les séries.
- **Tableau 211** : Comparaison des facteurs biologiques de survie selon les séries.
- **Tableau 212** : Survie sans progression selon les protocoles de chimiothérapie.

LISTES DES GRAPHIQUES

- **Graphique 1 :** Estimated age-standardized incidence rates (world) in 2018, worldwide, both sexes, All ages (Globocan 2018).
- **Graphique 2 :** Estimated number of new cases in 2018, Worldwide, all cancers, both sexes, all ages.
- **Graphique 3 :** Répartition des patients par tranche d'âge, en pourcentages.
- **Graphique 4 :** Répartition selon le sexe.
- **Graphique 5 :** Répartition des patients selon le tabagisme.
- **Graphique 6 :** Répartition des patients selon le niveau socio-économique.
- **Graphique 7 :** Répartition des signes respiratoires selon le sexe.
- **Graphique 8 :** Répartition des signes locorégionaux selon le sexe.
- **Graphique 9 :** Répartition des types histologiques selon le sexe.
- **Graphique 10 :** Répartition selon la taille de la tumeur.

I. DONNÉES THÉORIQUES

INTRODUCTION

- Le cancer bronchique est de longue date, la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Avec une incidence mondiale estimée à plus de 2 millions en 2018 soit 11,6% du total des cancers et 1,7 millions de décès, soit 18,6 % du total des décès par cancer, il représente un problème majeur de santé publique [1].
- En effet malgré d'importantes avancées, tant dans le domaine de la prise en charge thérapeutique que dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la carcinogénèse, la survie des patients atteints de CBP reste médiocre [2]. Ce mauvais pronostic est essentiellement dû à un diagnostic tardif, aux limites des traitements actuels et à un fort potentiel métastatique.
- Il est clairement démontré que le tabac reste la principale cause du CBP, avec une relation dose -effet [3,4]. La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont les éléments principaux. Le tabagisme actif rend compte d'au moins 80% des cancers bronchiques actuellement, néanmoins d'autres facteurs sont reconnues depuis plusieurs décennies comme ; l'exposition au tabagisme passif [5,6], les expositions professionnelles ou domestiques [7], la pollution atmosphérique, l'alimentation [8], la combustion des huiles alimentaires et des produits de chauffage fossiles et certains virus.
- Certaines théories et/ou hypothèses apparaissent avec les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire. Le rôle des œstrogènes chez les femmes et les mécanismes liés à la biologie moléculaire font l'objet de nombreuses études [9]. Ces nouveaux concepts biologiques pourraient être impliqués dans la mise en œuvre de nouveaux traitements.
- Au niveau anatomo-pathologique, la répartition des différents types histologiques a considérablement changé durant ces dernières décennies, en effet dans les premières dizaines d'années qui ont suivi la connaissance du rôle du tabac dans la survenue des cancers bronchiques, c'est le type épidermoïde qui était le plus fréquent chez les fumeurs suivi du cancer bronchique à petites cellules [10]. Petit à petit, l'adénocarcinome a supplanté aux États-Unis le cancer épidermoïde [11, 12]. Ce phénomène est décalé d'une décennie en Europe. Cette évolution histologique est décrite par la suite dans tous les pays du monde [13].
- Ainsi la nouvelle classification du CBP est plus qu'une classification anatomopathologique, elle résulte d'un effort pluridisciplinaire combinant des caractéristiques cliniques, radiologiques, histopathologiques et moléculaires, dans le but de démembrer les catégories de tumeurs aux pronostics et aux profils moléculaires différents [14]. Cette nouvelle classification est pensée également en fonction des implications thérapeutiques qui en découlent et offre une classification plus précise et rigoureuse pour une meilleure prise en charge [14].

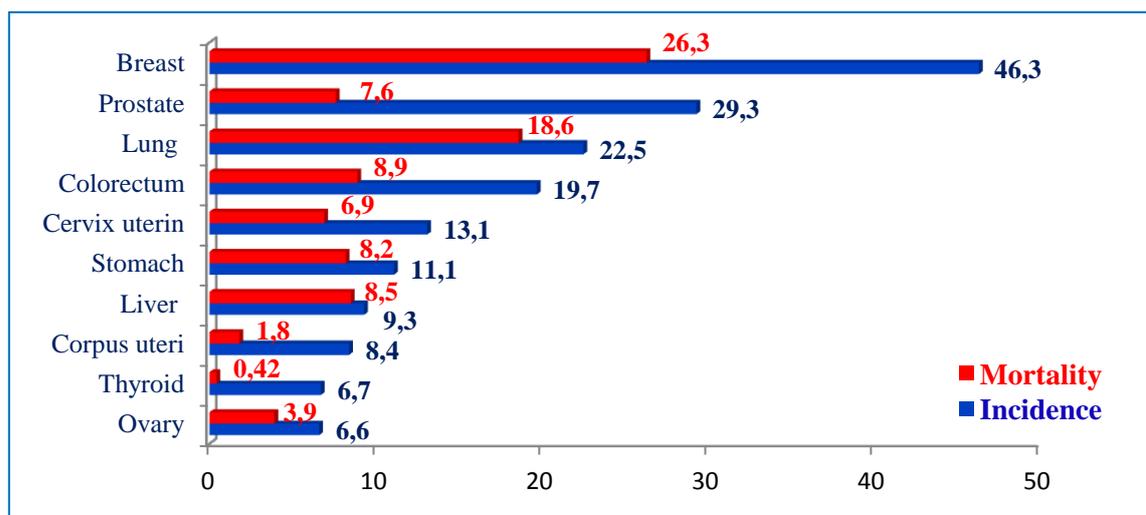
- Les progrès dans la connaissance de la biologie moléculaire des CBNPC ont complètement modifié la prise en charge et ont conduit au développement de nouvelles thérapeutiques plus rationnelles et ont permis d'initier le concept de traitement individuel selon certains marqueurs génétiques, en effet, les thérapies ciblées ont été développées grâce à la mise en évidence d'altérations moléculaires au sein des tumeurs pulmonaires [15].
- Actuellement l'immunothérapie via le blocage de check points, est l'une des principales avancées thérapeutiques en oncologie thoracique. Ces drogues peuvent être utilisées, seules ou en association avec des cytotoxiques, des thérapies ciblées ou même en double blocage (anti-CTLA4 et anti PDL1/PD1) [16].
- La prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif, est principalement fondée sur le type histologique de la tumeur et l'extension de la maladie au moment du diagnostic déterminée par la classification TNM. Cependant les patients appartenant à un même stade TNM conservent toutefois une hétérogénéité pronostique importante, rendant donc nécessaire l'individualisation de facteurs pronostiques, et prédictifs d'efficacité et de toxicité des traitements afin de mieux améliorer la prise en charge thérapeutique des patients [17, 18]. De nombreux auteurs ont ainsi cherché des facteurs pronostiques définis comme étant des variables corrélées à un critère d'évaluation utilisé pour prédire le futur du patient (survie, survie sans progression) indépendamment du traitement appliqué, à la différence, les facteurs prédictifs, sont des variables permettant de prédire l'efficacité d'un traitement [19, 20].
- Les principaux facteurs pronostiques reconnus dans les cancers bronchiques sont : l'âge, le sexe, l'indice de performance status, le stade d'extension TNM, le type histologique, d'autres sont d'ordre biologique et métabolique [20]. La recherche de ces facteurs fait évoluer le raisonnement d'une dimension collective (connaissance du rapport risque /bénéfice d'un traitement chez un groupe de patients) à la connaissance du risque individuel.
- Ce travail de thèse s'inscrit directement dans nos activités médicales quotidiennes concernant le diagnostic, la prise en charge thérapeutique et la détermination des facteurs pronostiques des CBP. Notre objectif principal a été d'étudier les facteurs pronostiques et prédictifs des CBP des patients diagnostiqués et pris en charge au niveau du service de Pneumologie au CHU de Sétif.
- Nous présenterons dans un premier temps les caractéristiques démographiques, radio-cliniques, histopathologiques et thérapeutiques de la population d'étude. Dans une seconde partie, nous exposerons les résultats de l'étude en fonction du sexe et du statut tabagique. Dans une troisième partie nous discuterons les facteurs influençant les différents délais de prise en charge ainsi que les facteurs prédictifs d'efficacité et de toxicité des traitements, et enfin nous allons effectuer une analyse de la survie de ces mêmes patients, notamment la survie à un an et à deux ans.

ÉPIDÉMIOLOGIE

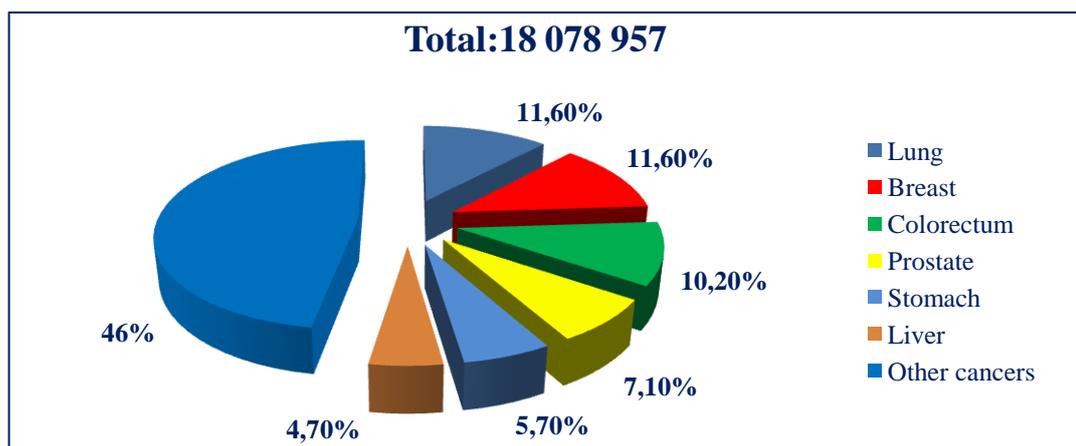
II.1. Incidence du cancer broncho-pulmonaire :

II.1.1. Incidence du cancer broncho-pulmonaire dans le monde :

- Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent dans le monde depuis plusieurs décennies. Il représente 11,6% de l'ensemble de cas de cancers qui ont été diagnostiqués en 2018 et représente un pourcentage de 18,6% de mortalité mondiale liée au cancer [1]. En effet avec une incidence mondiale de plus de 2 millions nouveaux cas par an, un taux standardisé sur l'âge (population mondiale) de 22,5 pour 100 000 habitants, et plus de 1,7 millions de morts chaque année, le CBP est devenu un enjeu majeur de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement et une des principales causes de mortalité [1].
- Le cancer broncho-pulmonaire est situé actuellement au troisième rang (en terme d'incidence), des cancers diagnostiqués dans le monde avec une incidence mondiale de 22,5 /100 000 habitants, après le cancer du sein (46,3 /100 000 habitants) et le cancer de la prostate (29,3 /100 000 habitants) [1].
- L'augmentation de l'incidence du CBP dans certains pays est due à plusieurs facteurs, notamment la croissance démographique et le vieillissement, ainsi qu'au développement social et économique. En revanche l'efficacité des efforts de prévention peut expliquer la diminution observée des taux d'incidences du cancer du poumon chez les hommes dans certains pays notamment en Europe du Nord et en Amérique (CIRC 2018).



Graphique 1 : Incidence et mortalité du cancer dans le monde, tous types, tous âges et tous sexes confondus (GLOBOCAN 2018).



Graphique 2 : Nombre de nouveaux cas de cancers en 2018, tous cancers confondus (Globocan 2018).

II.1.1. A. Disparités géographiques:

- Selon Globocan 2018, de larges disparités géographiques du cancer broncho-pulmonaire ont été observées dans le monde. En effet bien que l'incidence du CBP soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est relativement beaucoup plus élevée dans les pays en développement, faute de détection précoce et d'accès aux traitements [21].
- Chez l'homme, les taux d'incidence les plus élevés sont observés :
En Europe de l'est ; 49,3(H) / 11,9 (F), l'Europe centrale ; 53,5(H) / 10,4(F), l'Europe du sud -ouest ; 43,3(H) / 25,7(F), en Amérique du nord ; 39,1(H) / 30,7(F), Asie de l'est ; 47,2(H)/21,9(F) et l'Asie de l'ouest ; 38,8 (H) / 7,8(F).
- Les taux les plus faibles :
En Afrique centrale ; 9,4(H) / 3,4(F), Afrique de l'est ; 3,4(H) / 2,2(F), Afrique de l'ouest ; 1,7(H) / 1,1(F), en Amérique centrale ; 7,2 (H) / 4,5(F) et en Asie centrale ; 9,4(H) / 3,4(F).
- Chez la femme, les taux les plus élevés sont observés en Amérique du Nord et en Europe du Nord et de l'est et les taux les plus faibles en Afrique occidentale et centrale [1].

II.1.1. B. Disparités selon le sexe :

- L'incidence du cancer du poumon a augmenté de façon constante ces dernières années mais l'augmentation a été plus importante chez la femme avec pour conséquence une augmentation également très forte de la mortalité liée à ce cancer [22]. En revanche on note un net ralentissement de croissance chez les hommes avec une décroissance moyenne annuelle de 3,3 % du taux d'incidence standardisé à partir des années 2000 [22].

- Ces évolutions différentes sont essentiellement liées au principal facteur de risque de ce cancer, la consommation tabagique qui a baissé chez l'homme et a augmenté chez la femme [2].
- Actuellement, chez l'homme, le cancer broncho-pulmonaire se situe au premier rang des cancers avec 1,37 millions nouveaux cas (soit 14,5% du total des cancers) et une incidence de 31,5 /100 00 habitants, suivi par le cancer de la prostate (13,5%) et le cancer colorectal (10,9%). Chez la femme, il est au troisième rang avec 725 352 nouveaux cas (8,4% du total des cancers) et une incidence de 14,6 /100 000 habitants [1].

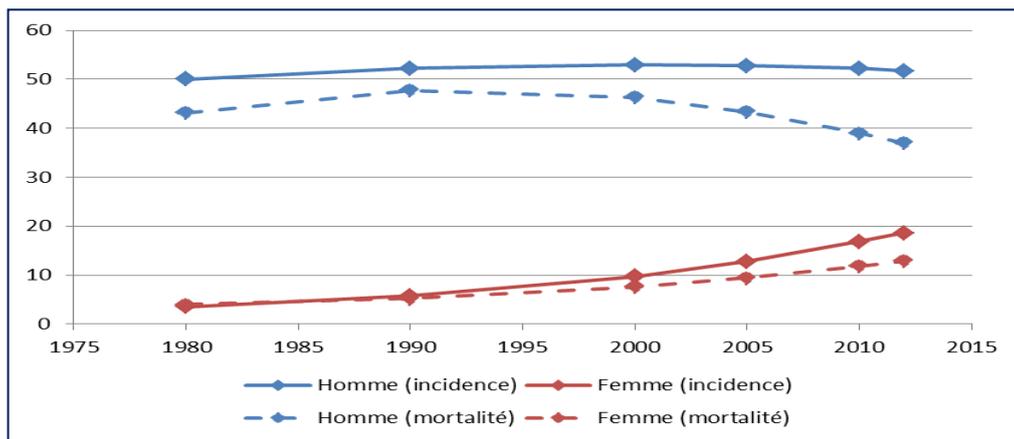


Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer bronchique dans le monde depuis 1980 (Globocan 2012).

II.1.2. Incidence du cancer broncho-pulmonaire en Afrique :

- Selon Globocan 2018, le cancer broncho-pulmonaire en Afrique représente 6 % de l'incidence mondiale, 7,5% de la mortalité mondiale et 4,1% de la prévalence mondiale [1].
- L'incidence ajustée par rapport à l'âge pour 100000 habitants confirme le faible poids du cancer broncho- pulmonaire africain dans l'épidémiologie mondiale : les 5 régions africaines sur les 21 régions du monde évaluées sont parmi les 8 dernières, le centre, l'est et l'ouest de l'Afrique étant les trois dernières [25,26].

II.1.2.A. Disparités géographiques :

- L'incidence du cancer bronchique est significativement plus importante pour le sud et le nord de l'Afrique [26].

- En Afrique du Sud :

Le cancer bronchique est au 4ème rang avec 8 239 nouveaux cas (17,3/100 000 habitants).

Chez l'homme, il est au deuxième rang des cancers avec 5512 nouveaux cas (28,2/100 000 habitants).

Chez la femme, il est au 4ème rang des cancers avec 2 727 nouveaux cas (9,7/100 000 habitants) [1].

- En Afrique du Nord :

L'incidence du CBP est estimée à 12/100 000 per chez les hommes et 2,2/100 000 habitants chez les femmes, tandis que dans l'ouest de l'Afrique, elle est estimée à 2,4/100 000 habitants dont 1,7 /100 000 habitants chez les hommes et 1,1/100 000 habitants chez les femmes [1].

- Au Maroc :

Le cancer du poumon est au troisième rang des cancers avec 6488 nouveaux cas (17,2/100 000 hab) Chez l'homme, il occupe la première place avec 5800 nouveaux cas (31,9/100 000 habitants), et chez la femme, il occupe la 8^{ème} place avec 688 nouveaux cas (3,5/100 000 habitants) [1].

- En Tunisie :

Le cancer du poumon est au deuxième rang des cancers avec 1909 nouveaux cas (13,9/100 000 hab) Chez l'homme, il occupe la première place avec 1728 nouveaux cas (26,5/100 000 habitants), et chez la femme, il occupe la 12^{ème} place avec 181 nouveaux cas (2,5/100 000 habitants).

II.1.3. Incidence du cancer du poumon en Europe :

- Selon Globocan, le cancer broncho-pulmonaire est le 4^{ème} cancer le plus fréquent dans l'union Européenne avec 309.589 cas, soit 12,2% du total des cancers. Il représente la 1^{ère} cause de mortalité, avec un total de 265 000 décès, soit 19,9% du total des cancers [24].
- En 2018, le taux d'incidence estimé du cancer du poumon par sexe /100 000 habitants et par zone géographique était de : Europe du sud 46.4(H) / 12.8(F), Europe de l'ouest 44 (H) / 20(F), Europe du nord 34.6(H) / 23.7(F), Europe centrale et orientale 53.5(H) / 10.4(F) [1, 27,28].
- Il existe une forte disparité d'incidence selon les pays, chez les hommes et les femmes. Chez les hommes, le risque de CBP est très élevé en Europe de l'est et centrale, alors que son incidence est plus faible dans le reste de l'Europe. Chez les femmes, le risque est élevé dans les pays d'Europe du nord notamment scandinave.

II.1.3.A. Incidence du cancer du poumon en France :

- Selon Globocan 2018, environ 47 133 nouveaux cas estimés en 2018, dont près de 32 199 cas (67 %) chez l'homme et 14 934 cas chez la femme. Le cancer du poumon se situe au 2[°] rang des cancers chez l'homme avec une incidence de 51,3/100 000 per après le cancer de la prostate (99/100 000 habitants) et au 3[°] rang chez la femme avec une incidence de 22,5/100 000 habitants après le cancer du sein (99,1/100 000 per) et le cancer colorectal (24,8/100 000 habitants).
- Parmi les pays de l'union européenne, la France présente le 11^{ème} taux d'incidence le plus élevé

chez l'homme et le 7^{ème} chez la femme, en effet, elle se situe au dessus de la moyenne européenne chez les hommes et dans la moyenne chez les femmes [29].

II.1.4. Incidence du cancer du poumon en Algérie :

- En Algérie, le cancer du poumon occupe une place de plus en plus importante dans les préoccupations sanitaires. En effet on a noté une progression constante de cette pathologie avec une incidence standardisée qui a pratiquement doublé passant de 11 à 20 pour 100 000 habitants en 25ans (de 1986 à 2010) [30].
- Malgré les efforts réalisés dans le domaine de cancérologie, son incidence ne cesse d'augmenter ;
- En 2015 : environ 3229 cas ont été diagnostiqués dont 2658 hommes et 571 femmes [25].
- En 2018 : le cancer du poumon est au 4^{ème} rang des cancers avec 3835 nouveaux cas (10,1/100 000 hab). Chez l'homme, il occupe la première place avec 3271 nouveaux cas (17,4/100 000 hab), et chez la femme, il occupe la 11^{ème} place avec 564 nouveaux cas (2,9/100 000 hab) [1].
- En Algérie comme dans les autres pays nord africains, l'incidence du cancer du poumon, en particulier chez les femmes, reste inférieure à celle observée dans d'autres pays en Europe, en Amérique du nord et en extrême orient [25].

II.2. Mortalité par cancer bronchique :

II.2.1. Mortalité dans le monde :

- Le cancer du poumon est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, son pronostic reste sombre malgré les avancées thérapeutiques (les chiffres d'incidence et de mortalité sont très proches), en effet le meilleur taux de survie à 5 ans est enregistré aux Etats-Unis (programme SEER) avec 15%. La survie moyenne est de 10% en Europe et de 8,9% dans les pays en voie de développement.
- Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer chez les hommes (22% soit environ un décès sur cinq) suivi pour l'incidence par le cancer du foie (10,2%) et le cancer de l'estomac (9,5%) et la deuxième cause de décès chez les femmes avec 576 060 décès (13,8%) après le cancer du sein (15%) [31].

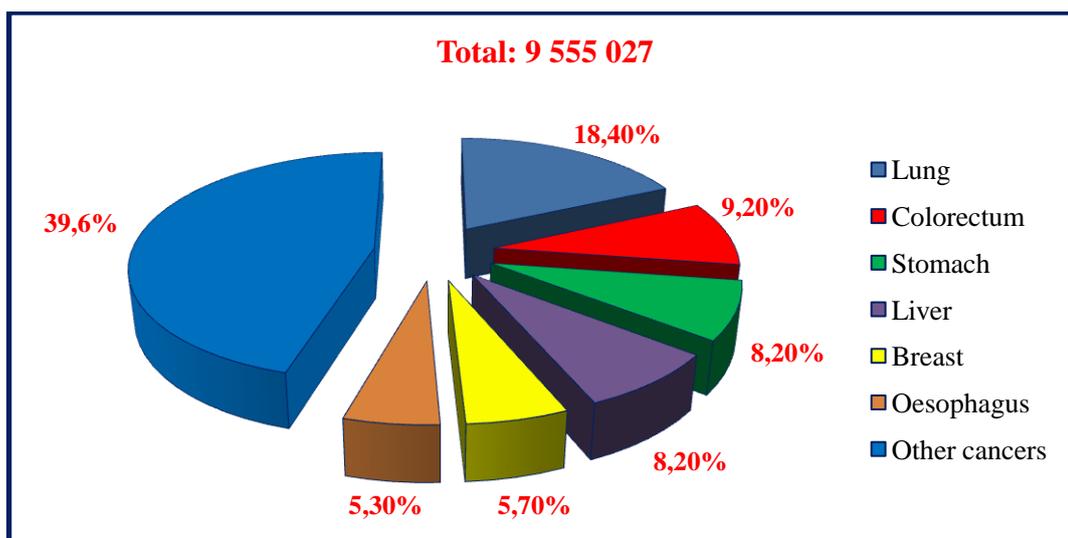


Figure 2 : Répartition du nombre total estimé de décès dans le monde chez les deux sexes (GLOBOCAN 2018).

II.2.2. Mortalité en Afrique :

- Selon Globocan 2018 : le cancer du poumon est toujours la première cause de mortalité par cancer en Afrique.

En Afrique du sud :

Le cancer du poumon est la troisième cause de décès par cancer avec 7770 décès (16,4/100 000 hab). Chez les hommes, il représente la deuxième cause de décès par cancer avec 5228 décès (27/100 000 hab) et chez les femmes il représente la troisième cause de décès par cancer avec 2542 décès (9/100 000 hab) [1].

Au Maroc :

Le cancer du poumon représente la deuxième cause de mortalité par cancer avec 6397 décès (17/100 000 hab) .Chez les hommes il représente la première cause de mortalité avec 5812 décès (32,1/100 000 habitants) et chez les femmes la sixième cause de mortalité par cancer avec 585 décès (3/100 000 habitants) [1].

En Tunisie :

Selon Globocan 2018, le cancer du poumon représente la première cause de mortalité par cancer avec 1822 décès (13,3/100 000 habitants) .Chez les hommes il représente la première cause de mortalité avec 1658 décès (25,5/100 000 habitants) et chez les femmes la huitième cause de mortalité par cancer avec 523 décès (2,7/100 000 habitants).

II.2.3. Mortalité en France :

- Selon Globocan 2018, le cancer du poumon représente la première cause de mortalité par cancer en France avec 37 459 décès (26,3/100 000 habitants) .Chez les hommes il représente la première cause de mortalité avec 26 156 décès (38,9/100 000 habitants) et chez les femmes il représente la deuxième cause de mortalité par cancer, avec 11 303 décès (15,3/100 000 habitants) après le cancer du sein (15,4/100 000 habitants)

II.2.4. Mortalité en Algérie :

- En Algérie, le cancer du poumon représente un véritable fléau. Selon Globocan 2018, il représente la deuxième cause de mortalité par cancer avec 3826 décès (10/100 000 habitants).
- Chez les hommes il représente la première cause de mortalité avec 3 303 décès (17,3/100 000 habitants) et chez les femmes il représente la septième cause de mortalité par cancer avec 523 décès (2,7/100 000 habitants).
- Il n'existe à l'heure actuelle aucune méthode reconnue pour le dépistage du cancer bronchique. Aux États Unis, le scanner faible dose est en cours d'évaluation comme moyen de dépistage [33,34]. Cependant, la meilleure arme pour lutter contre le développement du cancer des poumons reste la prévention, en agissant en particulier contre le tabagisme [32].

FACTEURS DE RISQUE

- Le cancer bronchique est au premier rang des cancers qui peuvent être prévenus, en effet, la plupart des causes sont environnementales, et sont bien identifiées mais il existe des facteurs de susceptibilité génétique et des variations individuelles aux cancérigènes pulmonaires.

III.1. Le tabagisme actif :

- Le tabagisme actif est considéré comme la première cause de mortalité évitable. Selon l'OMS, près de 6 millions de personnes meurent chaque année à cause du tabagisme, dont 600 000 par tabagisme passif, et il sera responsable de 10 millions de décès par an, l'année 2025 si la tendance actuelle se poursuit [34].
- La relation causale entre le cancer bronchique et tabac a été clairement démontrée dans une des premières grandes études épidémiologiques de cohortes dans les années 1950 et 1960 [35, 36, 37].
- La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont les éléments principaux, et la notion de paquets-Année tient compte de ces deux paramètres. Le risque relatif de développer un cancer bronchique chez le fumeur est de 23,9 par rapport à un non fumeur [27,38].
- Il n'y a pas de seuil minimal de consommation en dessous duquel la consommation tabagique ne présenterait pas un facteur de risque de cancer du poumon [39], l'élément déterminant pour le risque de carcinogénèse est plus la durée d'exposition au tabac que le nombre total de cigarettes fumées [40]. Le fait de commencer à fumer jeune accroît également le risque carcinogénique [41].
- Un bénéfice significatif de l'arrêt du tabac, augmente avec la durée de l'abstinence [42]. Néanmoins, les anciens fumeurs conservent un risque plus élevé de cancer du poumon comparé aux personnes du même âge n'ayant jamais fumé, même après une longue période d'abstinence.

III.2. Le tabagisme passif :

- L'effet du tabagisme passif a été mis en évidence dès 1981, par deux publications mettant en évidence un excès de risque chez les épouses de sujets fumeurs [43,5].
- En 1984, le tabagisme environnemental a été classé comme carcinogène par la US (Environmental Protection Agency). Et ce n'est qu'en 2004, qu'il a été reconnu comme cancérigène certain pour le poumon par l'international Agency For Research on Cancer (IARC) et le National Toxicological Program (NTP 2005) [37, 44]. Ainsi, il a été démontré qu'une personne exposée au tabagisme passif voit son risque de développer un cancer du poumon augmenté de 30% par rapport à un non-fumeur et que le tabagisme passif serait responsable de 6% des cancers bronchiques [45, 46,47].

III.3. L'exposition professionnelle :

- On estime actuellement qu'environ 15% des CBP chez l'homme sont dus à une exposition professionnelle. Chez la femme en revanche, l'exposition professionnelle ne concerne qu'environ 5% des cas [48].

III.3.A. Amiante :

- L'amiante est de loin le facteur de risque le plus fréquent pour les CBP d'origine professionnelle [49].
- Il existe un risque multiplicatif et synergique avec l'association tabac et amiante, En effet le tabac semble augmenter la pénétration des fibres d'amiante à travers la muqueuse bronchique et interférer avec la clairance des fibres. Le risque de cancer bronchique lié au tabac est multiplié par 10, celui de l'amiante par 3 à 4 et il y a un effet synergique avec un risque multiplié par 30 à 50 en cas d'exposition associée au tabac et à l'amiante [50].

III.3.B. Silice :

- En 1997, la silice a été classée comme cancérigène par le Comité International de Recherche sur le Cancer (CIRC).
- À partir de 30 études publiées entre 1966 et 2001. Kurihara et Wada (2004), ont rapporté un risque relatif de CBP lié à l'exposition à la silice de 1,32 (IC 95% '1,23-1,41') [51].
- Pelucchi et al (2006) procèdent à une revue de la littérature des études publiées depuis l'évaluation effectuée par le CIRC en 1996, ils ont pris en compte 45 études (28 études de cohortes, 15 études cas-témoins et 2 études de mortalité proportionnelle), ils ont calculé pour les études de cohorte un risque relatif de CBP chez les silicotiques de 1,69 (IC 95% '1,32-2,16'), tandis qu'il était de 1,19 (IC 95%'0,87-1,57') chez les non exposés [52].

III.3.C. Cadmium :

- Le cadmium et ses dérivés ont été classés par le CIRC dans le groupe 1 des agents cancérigènes certains pour l'homme en 1993 (IARC, 1993) [53,54].
- L'évaluation du CIRC s'est appuyée sur les données provenant de 7 cohortes indépendantes, concernant la fabrication de piles nickel-cadmium, l'industrie métallurgie en particulier les alliages cuivre-cadmium (au royaume uni et en suède), l'industrie de récupération du cadmium (Étas -unis) et des fonderies (Chine) - Le risque de CBP est observé dans les populations ayant eu les expositions les plus anciennes et des niveaux d'exposition cumulée les plus élevés, avec éventuellement association avec d'autres agents cancérigènes [55] .

III.3.D. Arsenic :

- L'arsenic est susceptible de contaminer les eaux souterraines, notamment dans les pays à faible revenu. L'ingestion d'eau contaminée entraîne le cancer bronchique par inhalation de vapeurs d'eau contaminée mais aussi par l'inhalation de pesticides ou le traitement du bois [56].
- Par ailleurs, le nickel, les dichlorométhyl éthers, les hydrocarbures aromatiques poly cycliques, etc. sont autant d'autres facteurs reconnus.

III.4. Rayonnement ionisant :

- L'estimation du risque de CBP associé à une exposition aux rayonnements ionisants nécessite le calcul de la dose délivrée aux poumons.
- Une étude de la cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki, a inclut plus de 86 000 personnes, pour les quelles, la dose a été estimée et a permis de mettre en évidence une augmentation du risque de décès par cancer du poumon après l'exposition avec un délai de latence moyen de l'ordre de 20 ans.
- Les mêmes résultats ont été constatés dans une étude internationale de 400 000 travailleurs de l'industrie nucléaire dans 15 pays. En effet cette étude a montré une augmentation du risque de décès par cancer bronchique avec l'exposition externe cumulée durant l'activité professionnelle.

III.5. Exposition environnementales :

III.5.A. Radon :

- Le radon représente le second facteur de risque de CBP après le tabac (57). Il a été classé cancérigène pulmonaire pour l'homme par le CIRC en 1987 et par l'IARC en 1988 [58].
- Le radon est un gaz radioactif incolore et inodore, naturellement présent dans l'environnement. Il est libéré dans l'air lors de la désintégration naturelle de l'uranium dans le sol et la pierre et pénètre dans l'organisme principalement avec l'air inhalé.
- Les effets de l'interaction entre l'exposition au radon et le tabagisme apparaissent plus additifs [59,60].

III.5.B. Pollution atmosphérique :

- La pollution atmosphérique est incriminée en milieu urbain par combustion des hydrocarbures, par la pollution par des métaux tels que : l'arsenic, le nickel, et le chrome et dans certaines régions par la combustion du bois et du charbon [61].

- L'expertise collective de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et de l'Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) rendue publique en octobre 2008, a démontré que la pollution atmosphérique, d'origine automobile et industrielle, est un facteur, certes mineur comparé au tabac, mais qui pourrait favoriser le CBP. Cette pollution est due à des gaz, comme le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) et les fumées de diesel [62].

III.6. Pollution domestique :

- La pollution de l'air intérieur est divisée en 4 classes : produits de combustion, substances chimiques, radon et substances biologiques.
- Le radon est le premier carcinogène domestique à l'origine de pollution intérieure, le radon 222 est un gaz inerte produit par le radium, il remonte du sol dans les maisons aux travers des fondations [63].
- Les sources de combustion incluent les produits de combustion des cuisinières et chauffages, surtout dans les pays en voie de développement.
- L'inhalation de vapeurs d'huiles de cuisine est un facteur de risque de cancer pulmonaire, selon certaines études chinoises, la cuisson de ces huiles de cuisine émet des HAP et induit donc des lésions de l'ADN provoquant ainsi une carcinogénèse bronchique [63].

III.7. Le cannabis :

- La fumée de cannabis est qualitativement identique au tabac mais elle contient deux fois plus d'hydrocarbures polycycliques. Les fumeurs de cannabis inhalent plus profondément, cela entraîne une inhalation de CO, cinq fois supérieure avec un joint, à celle obtenue avec une cigarette.
- Le rôle du cannabis dans la survenue du CBP est un sujet controversé [64].

III.8. Les pathologies respiratoires associées :

- Certaines études ont montré un lien entre cancer bronchique et certaines affections broncho-pulmonaires en particulier :
- Les antécédents personnels d'affections respiratoires, sont également un facteur de risque de cancer du poumon, en particulier les personnes atteintes de BPCO, d'asthme bronchique, d'emphysème pulmonaire, de fibrose pulmonaire, de silicose, de béryllose et de tuberculose [65].
- De même, les personnes qui ont déjà été atteintes d'un CBP ont davantage le risque de développer un deuxième cancer pulmonaire que la population générale.
- Par ailleurs, les antécédents familiaux de cancer du poumon augmentent également le risque de survenue de ce cancer [66,67].

III. 9. Facteurs génétiques :

- Seuls 10% à 20% des fumeurs auront un cancer bronchique, ce qui explique que les individus ont des susceptibilités différentes. Un locus de susceptibilité a été identifié sur le chromosome 6q23- 25 [13].
- D'autres explications du lien génétique du cancer bronchique pourraient être les mutations de la voie de l'EGFR, le polymorphisme des cytochromes p450(CYP1A1) et des glutathionne-S-transférase et la capacité de réparation de l'ADN [68].

III.10. Les hormones sexuelles :

- La prédominance des cancers du poumon chez les femmes parmi les non-fumeurs suggère un rôle hormonal. Les récepteurs aux œstrogènes sont souvent exprimés dans les tumeurs pulmonaires, particulièrement chez les femmes non tabagiques. En effet ces œstrogènes pourraient jouer le rôle de promoteurs tumoraux ou peuvent former des adduits avec l'ADN et induire de ce fait des mutations génétiques à l'origine d'adénocarcinomes [69,70].

III.11. Les habitudes alimentaires :

- En 2009, le rapport du World Cancer Research Fund, montre que les fruits et les dérivés caroténoïdes protégeraient du cancer bronchique. Les données sont moins convaincantes en ce qui concerne les légumes le bêta-carotène et le sélénium. De même, un régime riche en viande rouge et en graisse et l'apport de rétinol pourraient être des facteurs de risque du cancer bronchique [71].

III.12. Activité physique :

- L'activité physique semble être un facteur protecteur vis-à-vis du cancer bronchique. Une activité physique régulière peut diminuer le risque de cancer bronchique.
- Pour certains auteurs le risque de cancer bronchique, diminue de façon significative selon le statut tabagique, en effet ce risque diminue de manière linéaire avec l'augmentation de l'activité physique surtout chez les fumeurs et ex-fumeurs quel que soit le type histologique, mais ceci n'a pas été démontré chez les non-fumeurs [72].
- Pour d'autres auteurs, le risque de cancer bronchique diminue en fonction du niveau de l'activité physique, en effet dans une étude américaine, il a été démontré qu'il existe une association entre l'activité physique et le risque de cancer bronchique surtout chez les fumeurs et les ex-fumeurs ; ainsi une diminution de 23 % du risque a été observée pour les niveaux élevés d'activité physique, 21 % pour les niveaux intermédiaires et 29 % pour les niveaux très élevés [73].

CARCINOGENÈSE

IV.1. Généralités :

- L'homéostasie d'un tissu ou d'un organe, au sein d'une population cellulaire normale, nécessite un strict équilibre de la balance entre des gènes de prolifération favorisant la division cellulaire (proto-oncogènes) et les gènes antiprolifératifs (gènes suppresseurs de tumeurs) ralentissant la progression du cycle cellulaire et /ou l'apoptose [74].
- La carcinogénèse évolue en plusieurs étapes, impliquant d'une part une série de modifications chromosomiques et de mutations entraînant l'activation d'oncogènes, et d'autre part, des mutations induisant la perte de fonction d'anti-oncogènes, aboutissant à l'acquisition des propriétés fondamentales de la cellule cancéreuse [74,75].

IV.2. Les gènes impliqués dans la carcinogénèse :

- Les gènes clés impliqués dans ce phénomène sont en général les gènes régulant le cycle cellulaire, la sénescence, l'apoptose, la réparation, la différenciation et la migration cellulaire.
- Au cours des processus tumoraux, la capacité de prolifération cellulaire dépasse les besoins de renouvellement cellulaire. Cette prolifération cellulaire est normalement étroitement régulée par un double contrôle positif et négatif. La perte de ce contrôle de prolifération peut être liée soit à l'activation de facteurs positifs (oncogènes), soit à l'inhibition de facteurs négatifs (anti-oncogènes). De même la mort cellulaire par apoptose est étroitement régulée par des facteurs d'activation ou d'inhibition [76].

IV.2.A. Les proto-oncogènes :

- Les proto-oncogènes sont des gènes présents à l'état normal dans toutes les cellules normales, ils jouent un rôle clé dans la croissance et la différenciation cellulaire ou tissulaire et interviennent de façon négative sur la multiplication cellulaire empêchant ainsi la transmission d'altérations génétiques aux cellules descendantes en cas de lésions de l'ADN.
- Dans la cellule tumorale, la dérégulation de l'expression de ces gènes suite à des mutations, amplifications géniques, translocations chromosomiques ou à des altérations épigénétiques conduit à leur activation et leur transformation en oncogènes [77,78].

IV.2.B. Les oncogènes :

Il s'agit de protéines impliquées dans la cascade de transmission du signal, depuis le milieu extracellulaire jusqu'au noyau de la cellule. Certains oncogènes ont la capacité d'empêcher la mort cellulaire physiologique (apoptose), aboutissant à une prolifération cellulaire non contrôlée.

IV.2.C. Les gènes suppresseurs de tumeurs (les anti-oncogènes) :

- L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs est l'une des étapes les plus précoces de la carcinogénèse. Ces gènes exercent à l'état normale une fonction régulatrice négative sur la prolifération cellulaire.
- L'atteinte de ces gènes confère à la cellule un pouvoir prolifératif important conduisant à la formation d'une tumeur. Les gènes suppresseurs de tumeur les plus souvent impliqués sont P53, gène suppresseur Rb du rétinoblastome [79].

IV.2.D. Les gènes contrôlant l'apoptose :

- La mort cellulaire de type apoptotique est un phénomène actif correspondant à une réponse à une activation cellulaire spécifique, par liaison d'un ligand à un récepteur membranaire ou sous l'effet des radiations ionisantes ou de certains cytotoxiques, cette liaison entraîne la fragmentation du matériel chromatinien avec fragmentation de l'ADN et la formation des corps apoptotiques.

IV.2.E. Gènes de maintien de l'intégrité (care takers) :

- Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6.). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1). L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes) [79].

IV.3. Les étapes de la carcinogénèse :

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

IV.3.A. L'initiation :

- L'initiation est la première étape de la carcinogénèse, c'est un processus irréversible et rapide par lequel une lésion définitive du DNA est produite, et sera transmise aux cellules filles. Les molécules produisant cette initiation sont appelées génotoxiques, qui peuvent être endogènes ou exogènes [80].
- L'initiation est un événement relativement fréquent contre lequel existent des protections cellulaires multiples et puissantes [80].
- Après lésion du DNA, les enzymes de réparation vont être impliqués pour une transmission fidèle du DNA. Les mécanismes appelés conservatifs maintiennent l'intégrité de l'information génétique. En cas d'une agression massive, les systèmes conservatifs sont saturés, pouvant aboutir à la mort cellulaire.

Les systèmes fautifs suppléent au prix d'un manque de fidélité dans la transmission du code génétique.

IV.3.B. La promotion :

- La promotion est l'expansion clonale des cellules initialisées qui manifestent en général un taux de croissance accru. Cette étape contribue à l'augmentation du nombre de mutations génétiques de la cellule. Les lésions causées peuvent être réversibles quand l'exposition est faible. Par contre la présence chronique ou itérative de l'agent promoteur pendant cette phase peut conduire à des lésions précancéreuses qui persistent ou continuent à croître malgré l'interruption de l'exposition [81].

IV.3.C. La conversion :

- La conversion, est probablement l'étape la plus importante et correspond à la transformation proprement dite des cellules pré-néoplasiques en cellules malignes, due à l'accumulation de nouvelles mutations.

IV.3.D. La progression :

- La progression désigne la phase où une cellule maligne sous l'influence de nouvelles mutations génétiques, va être capable d'envahir de nouveaux tissus pour former des métastases [82].
- Il s'agit d'une multiplication des cellules malignes. La phase de promotion aboutit à la formation d'une tumeur bénigne. C'est la phase de progression que s'effectue la transformation de la tumeur bénigne en tumeur maligne.

IV.4. L'angiogénèse tumorale :

- Une des étapes les plus importantes pour la croissance tumorale, est le développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de l'endothélium de vaisseaux sanguins préexistants .
- En effet, une tumeur de moins de 1 à 2 mm de diamètre peut recevoir tous les nutriments par simple diffusion, mais la croissance tumorale ultérieure dépend du développement d'une vascularisation par néoangiogénèse .
- Cette néovascularisation, nécessaire à la poursuite de la croissance tumorale, assure l'approvisionnement de la tumeur en oxygène et en nutriments et fournit une voie de dissémination pour les métastases [83].

Le VEGF :

- Le VEGF est un des facteurs proangiogéniques les plus importants, indispensable pour le développement de nouveaux vaisseaux tumoraux.
- Au moins cinq membres de la famille des VEGF ont été identifiés, allant de VEGF-A à VEGF-E, où le VEGF-A apparaît comme ayant l'impact principal dans l'angiogénèse .

BILOGIE MOLÉCULAIRE

V.1 .Segmentation moléculaire :

- Les cancers pulmonaires se divisent en deux groupes : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC : 80% des cancers pulmonaires) et les cancers bronchiques à Petites Cellules (CPC : 20%).
- Au sein des CBNPC, l'analyse histologique permet de distinguer deux sous-types principaux : les carcinomes épidermoïdes (représente environ 34%) et les adénocarcinomes (représente 55%).
- Depuis une dizaine d'années nous sommes passés de cette simple dichotomie à la segmentation des CBNPC grâce à la découverte d'anomalies moléculaires contrôlant le développement tumoral, autrement appelées drivers oncogéniques.
- Les principaux gènes impliqués sont : EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, HER2, PI (Figure3).

V.2. Les altérations moléculaires :

- Les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier les principales voies de signalisation cellulaire impliquées dans l'oncogénèse pulmonaire et de mettre en évidence diverses anomalies génétiques (surexpression, amplification, mutation, réarrangement) responsables de la prolifération, l'angiogénèse et de la survie des cellules tumorales.

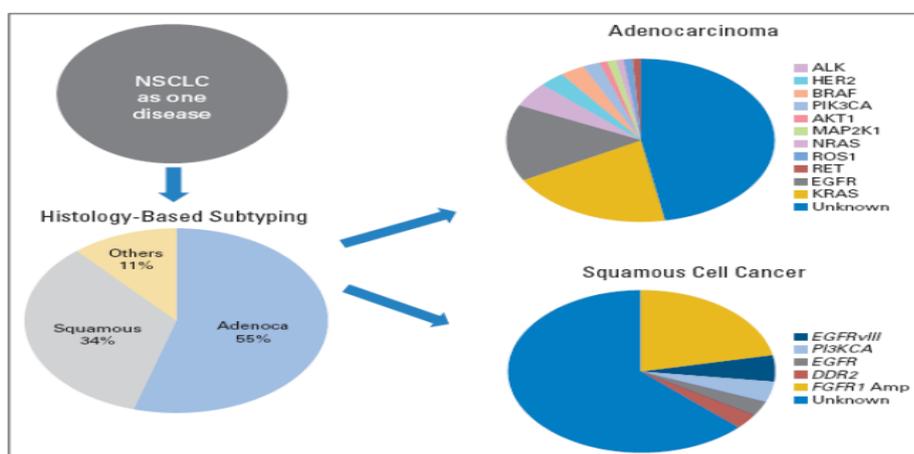


Figure 3 : Évolution de la segmentation des CBNPC : de l'histologie à la biologie moléculaire

V.2.A. EGER (Epidermal growth factor receptor):

V.2.A.1. Le récepteur de l'EGF :

- Le récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGF) appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase ; Human Epithelial growth factor Receptor (ErbB/Her), qui comprend 4 récepteurs : EGFR (ErbB1 ou Her1), ErbB2 (Her2/Neu), ErbB3 (Her3), ErbB4(Her4) [84].

- Le gène de l'EGFR est situé sur le bras court du chromosome 7, en position 7p12- 13 [85,86].
- L'EGFR est une protéine portant 3 domaines (Figure 4) :
- Un domaine extracellulaire NH2-terminal : site de liaison au ligand extracellulaire.
- Un domaine intracellulaire COOH-terminal contenant la poche à ATP.
- Un domaine trans-membranaire, qui permet au récepteur de rester ancré dans la membrane plasmique.

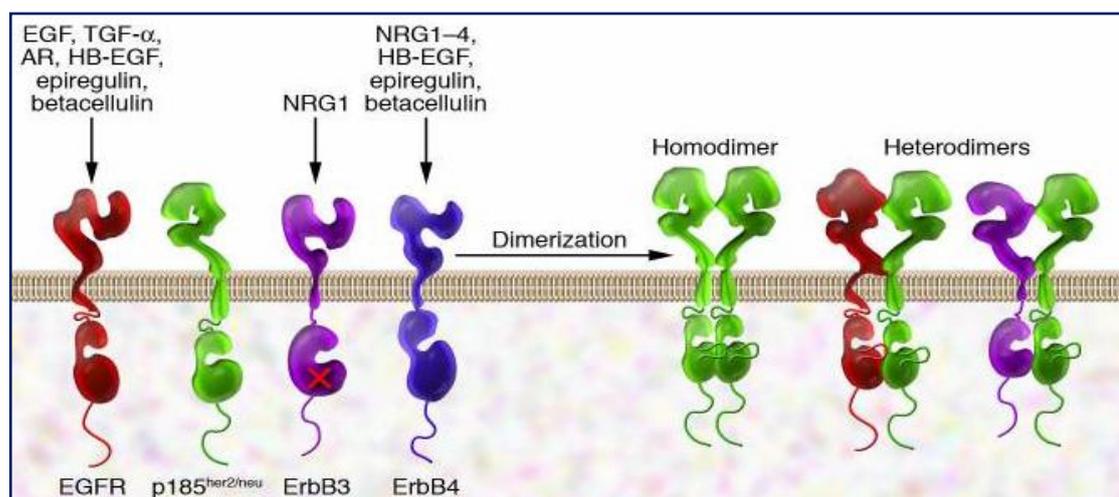


Figure 4 : Les récepteurs de la famille her/erbB et ses ligands

V.2.A.2. Activation du récepteur et sa voie de signalisation :

- En l'absence de ligand, le récepteur est sous forme monomérique, inactif. Lors de la fixation d'un ligand, par exemple : EGF (epidermal growth factor) ou TGF alpha (transforming growth factor), les récepteurs se dimérisent et deviennent actifs [88].
- L'activation du récepteur grâce à la dimérisation permet une autophosphorylation des résidus tyrosines du domaine intracellulaire ce qui permet l'activation de plusieurs voies de signalisation :
 - 1) Voie Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK)** régulant la prolifération, la migration et l'apoptose
 - 2) Voie du phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT**, favorise l'angiogenèse, stimule la prolifération cellulaire et entraîne l'expression de protéines anti-apoptotiques [89].
 - 3) Voie de la phospholipase C γ (PLC γ) et protéin kinase C**, aboutissant à la progression du cycle cellulaire
 - 4) Voie de signal transducer and activator of transcription (STAT)** qui régule la transcription de gènes essentiels à la survie et la prolifération.

V.2.A.3. Les altérations de la voie EGFR dans la carcinogénèse bronchique :

- Trois types d'altérations peuvent conduire à l'activation de la voie EGFR dans les cellules cancéreuses. Il s'agit des amplifications, des surexpressions et surtout des mutations. L'ensemble des altérations de la voie EGFR sont mutuellement exclusives [90].

V.2.A.3.1. Surexpression de l'EGFR :

- La surexpression d'EGFR est retrouvée dans environ 60 % des carcinomes épidermoïdes et 40 % des adénocarcinomes et des carcinomes indifférenciés à grandes cellules [83].
- La valeur pronostique de l'expression de l'EGFR dans le CBNPC n'est pas clairement démontrée. Cependant d'après Hirsch et al [91], la surexpression de l'EGFR retrouvées dans 60% des patients atteints de CBNPC serait associée à un plus mauvais pronostic.
- Elle serait également prédictive de résistance pour la radiothérapie, la chimiothérapie et les traitements hormonaux [92, 93], mais son expression ne serait pas corrélée au statut mutationnel EGFR [94].

V.2.A.3.2. Amplification du gène EGFR :

- L'amplification du gène EGFR (détectée en FISH ; hybridation fluorescente in situ) est retrouvée dans 30% des carcinomes épidermoïdes et dans 15% des adénocarcinomes [91,95].
- Cette amplification est souvent associée à une mutation activatrice du gène, mais elle peut être retrouvée sans mutation EGFR associée [94].L'augmentation du nombre de copies de gène EGFR est un marqueur moins sensible et moins spécifique, et sa recherche ne doit pas être réalisée en pratique courante pour sélectionner les patients à traiter par ITK [96].

V.2.A.3.3. Mutation de l'EGFR :

- Les mutations EGFR dans les CBP, ont été décrites en 2004 [97]. Les mutations les plus fréquentes sont constituées par les délétions en phase de l'exon 19 et par la mutation ponctuelle sur l'exon 21 (p.L858R) ; ces deux mutations représentent environ 85% des mutations EGFR.
- Les mutations EGFR sont essentiellement retrouvées dans les adénocarcinomes, Elles peuvent également être trouvées dans les contingents glandulaires des carcinomes adénosquameux et exceptionnellement dans les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules [98].
- Elles sont le plus souvent associées au sexe féminin, à l'absence de tabagisme et à la population asiatique.
- Les mutations de l'EGFR ont un impact pronostic, même en l'absence de traitement. En effet, les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR ont une survie spontanément plus longue que ceux porteurs d'un gène sauvage [99].

V.2.B. Les autres bio-marqueurs dans le cancer du poumon :

V.2.B.1. La famille RAS :

- Les gènes Ras (Kirsten Rat Sarcoma virus) appartiennent à la famille des petites protéines G possédant une activité GTPasique et codent pour une famille de protéines membranaires impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire. Il existe 3 gènes différents découverts en 1982, présentant 85% d'identité : kras (Kirsten Rat Sarcoma), muté dans 85% des cancers, n-ras (Neuroblastoma Rat Sarcoma) dans 15% des cas et h-ras (Harvey Rat Sarcoma) dans moins d'1% [100].
- Dans les CBP, Il s'agit de mutations somatiques décrites pour la 1^{ère} fois en 1984 [101].
- Elles surviennent de façon prédominante dans l'adénocarcinome, rarement dans le carcinome épidermoïde et jamais dans le cancer du poumon à petites cellules.
- Le statut K Ras est lié également au statut tabagique. Il a été démontré que ces mutations sont plus fréquentes chez les fumeurs que chez les non-fumeurs [102].

V.2.B.2. Human Epithelial growth factor Receptor HER 2 (erbB2) :

- Dans les cancers du poumon, environ 20% des adénocarcinomes présentent une surexpression de la protéine HER2, qui est mise en évidence par immuno-histochimie et environ 5 % des CBNPC ont une amplification du gène HER2 mise en évidence par FISH [103 ,104].
- Ces mutations HER2 semblent être exclusives des mutations KRAS et EGFR [105]. Elles sont plus fréquentes chez les femmes et chez les non fumeurs [106].

V.2.B.3. Réarrangement ALK« anaplastic lymphoma kinase »:

- Les altérations du gène ALK sont retrouvées dans 6,7% des CBNPC, il s'agit d'une inversion sur le bras court du chromosome 2 résultant en un gène de fusion ALK-EML4 [107, 108].
- Les caractéristiques cliniques des patients présentant un carcinome pulmonaire réarrangé ALK, sont le jeune âge et l'absence de tabagisme. Contrairement aux tumeurs mutées EGFR, les réarrangements de ALK ne semblent pas être plus fréquents chez les asiatiques ou chez les femmes.
- Ces mutations sont mutuellement exclusives des mutations EGFR, KRAS, HER2 et BRAF [109].

V.2.B.4. Voie de signalisation BRAF :

- Les mutations du gène BRAF interviennent dans environ 1 à 5 % des adénocarcinomes et < 1% des carcinomes épidermoïdes [110,111].Elles sont mutuellement exclusives de celles de l'EGFR et de KRAS. Différentes mutations ont été décrites : mutation V600E (30.8%), G469A (23.1%) et K601E (15.4%).
- La mutation BRAF V600E sembleraient plus fréquentes chez les femmes, dans le sous-type histologique lépidique et papillaire et chez les non fumeurs [111]. Par contre les mutations non-p.V600E sont retrouvées plutôt chez des patients fumeurs.

- Les mutations BRAF ne semblent pas avoir de valeur pronostique concernant la survie globale et la survie sans progression [110,111]. En revanche, si l'on distingue les mutations p.V600E aux mutations non-pV600E, les patients porteurs d'une mutation p.V600E ont des survies globale et sans progression plus mauvaises que les patients non mutés p.V600E [111].

V.2.B. 6.Voie de la Phosphatidyl -inositol 3-kinase (PI3-kinase) PI3K :

- Les mutations de ce gène ont été identifiées dans moins de 2% des cancers bronchiques non à petites cellules. Elles sont fréquentes dans les adénocarcinomes que les carcinomes épidermoïdes et peuvent survenir dans les tumeurs présentant une mutation pour l'EGFR [112].
- Elles sont des facteurs de résistance et de faible survie chez les patients traités par ITK. Ces anomalies sont également plus fréquentes chez les caucasiens, chez les fumeurs et sont associées à des mutations de K-ras. [113].

V.2.B. 7. Amplification de MET :

- Des amplifications et des surexpressions du gène MET peuvent s'observer dans les CBNPC dans 1-22% pour l'amplification et dans 20-80% pour la surexpression [114].
- Des mutations ponctuelles sont retrouvées dans 8 à 13 % des patients. Elle survient le plus souvent dans les adénocarcinomes.

V.2.B.8. Le gène ROS 1 :

- Le réarrangement de ROS1 est classiquement exclusif des autres mutations. Ce réarrangement est retrouvé chez environ 2% des CBNPC. Les patients présentant cette anomalie de ROS1 sont préférentiellement des ADK, des patients jeunes, non fumeurs et des patients asiatiques. Cette altération de ROS1 ne semble pas avoir de valeur pronostique.

V.2.B.9. La protéine p53 :

- La protéine p53 est un gène suppresseur de tumeur, localisé sur le bras court du chromosome 17.Ce gène est retrouvé muté dans 80% des CBPC, 70% des épidermoïdes, 60% des carcinomes à grandes cellules et 40% des adénocarcinomes. Les femmes ont plus de mutations de la protéine p53 [115].

V.2.B. 10. La protéine P16 :

- La protéine p16 est localisée sur le chromosome 9p21. L'inactivation de p16 est un phénomène fréquent et précoce dans l'oncogenèse pulmonaire. En effet, la perte d'un allèle est retrouvée dans 30 à 80% des dysplasies et le pourcentage augmente avec la progression tumorale [115].

MICRO-ENVIRONNEMENT TUMORAL

VI.1. Immunité anti- tumorale :

VI.1.A. Inflammation chronique et cancer :

- La réponse immunitaire fait intervenir deux systèmes de défense : la réponse innée non spécifique constituant la première ligne de défense et faisant intervenir les monocytes/macrophages et la réponse adaptative spécifique impliquant les réponses à médiation humorale et à médiation cellulaire dont les cellules NK, les polynucléaires et les lymphocytes B et T qui jouent un rôle primordial. .
- Pendant la carcinogénèse ; l'épithélium et le stroma subissent des altérations qui favorisent la prolifération cellulaire et l'apparition de mutations. Ces altérations tissulaires conduisent à une réaction inflammatoire chronique, favorisant la croissance tumorale par l'activation du stroma environnant et la néo-vascularisation. L'inflammation et la croissance tumorale forment un cercle vicieux se pérennisant l'une et l'autre [116].

VI.1.B. Le microenvironnement tumoral :

- En 2000, Douglas Hanahan et Robert Weinberg [88] , décrivaient les 6 caractéristiques majeurs des cellules tumorales permettant leur prolifération .Selon les auteurs, les 6 piliers du cancer étaient constitués par :
 - 1) L'indépendance des cellules tumorales vis-à-vis des signaux de croissance
 - 2) L'insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
 - 3) L'aptitude à échapper aux mécanismes induisant l'apoptose.
 - 4) L'immortalité cellulaire avec échappement à la sénescence.
 - 5) La capacité à induire l'angiogénèse.
 - 6) L'acquisition par les cellules cancéreuses d'un pouvoir invasif aboutissant à la formation de métastases.
- Ce n'est qu'en 2011, que ces mêmes auteurs identifient deux autres caractéristiques majeures des cellules cancéreuses : l'échappement au système immunitaire et la capacité de reprogrammation du métabolisme énergétique par les cellules tumorales. Ils mettent également en évidence deux facteurs favorisant les cancers : l'inflammation et l'instabilité génomique des tumeurs [89,117].

VI.2. Les acteurs de la réponse immunitaire :

VI.2.A. La réponse anti-immunitaire (théorie de 3 E : élimination/équilibre /échappement) :

- L'incidence élevée des cancers souligne l'impossibilité du microenvironnement immunitaire à contrôler cette maladie. Ce phénomène est dû aux mécanismes d'échappement que la tumeur développe et au rôle ambivalent pro- et anti-tumoral du système immunitaire.
- L'équipe de R.D. Schreiber a proposé, en 2002, la théorie de l'immuno-édition des tumeurs (ou théorie des 3E (figure 5), qui comprend 3 phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (118,119).
- Lors de la première étape d'élimination, les cellules tumorales sont reconnues et éliminées par les cellules du système immunitaire inné et adaptatif. Les cellules tumorales qui sont les moins immunogènes et/ou les plus résistantes à la lyse, émergent et survivent entrant dans une étape d'équilibre pendant laquelle le système immunitaire inné et adaptatif va contrôler la tumeur sans l'éliminer totalement. Cette phase peut durer plusieurs années.
- Les cellules tumorales qui ont réussi à échapper au système immunitaire, finissent par proliférer de manière incontrôlée et aboutissent à une tumeur cliniquement observable, c'est la phase d'échappement.

IV.2.B. Mécanismes d'échappement tumoral à l'immuno- surveillance :

Les mécanismes d'échappement des tumeurs concernent à la fois la réponse immune innée et adaptative. Il peut s'agir :

- D'une immuno-sélection : sélection au cours du temps des sous-clones tumoraux ayant acquis des mécanismes d'échappement à la réponse immune.
- D'une immuno-subversion (induction d'une tolérance spécifique).
- D'une faible immunogénicité des tumeurs (les antigènes tumoraux ne sont pas reconnus par le système immunitaire car ils ressemblent à des molécules du soi [118]).
- L'environnement tumoral peut diminuer le développement d'une réponse immunitaire efficace via la sécrétion de cytokines pro-tumorales et des facteurs immunosuppresseur [118].
- La tumeur peut exprimer des molécules inhibitrices de la réaction immunitaire anti tumorale comme PD-L1.
- Enfin, le stroma tumoral, lorsqu'il est composé par une structure fibrillaire dense et linéaire, peut empêcher le recrutement et la migration des cellules immunitaires au sein de la tumeur [118,119].

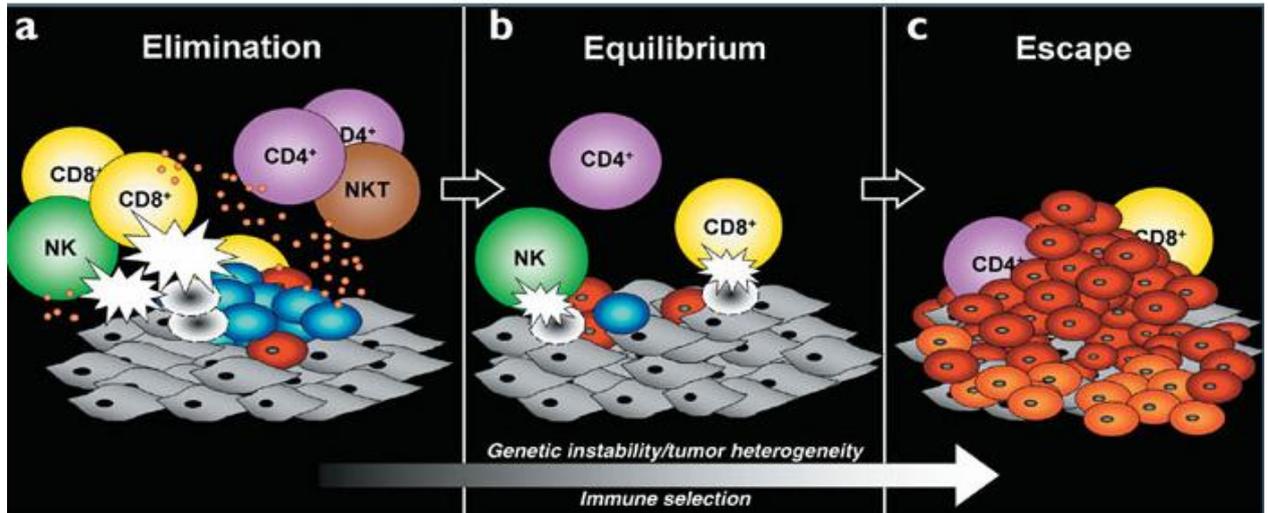


Figure 5 : Représentation des 3 phases de la réponse immunitaire anti tumorale (Dunn *et al.* 2002)

VI.3. Les composants de l'environnement tumoral :

- Ce microenvironnement est principalement composé d'éléments acellulaires de la matrice extracellulaire et d'une partie cellulaire (Figure 6).
- Tous ces composants interagissent entre eux via les facteurs de croissance, les cytokines et les molécules d'adhésion. Les interactions dynamiques entre les cellules épithéliales et stromales jouent un rôle essentiel dans les différents processus du développement du cancer, tels que l'adhésion, la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire.

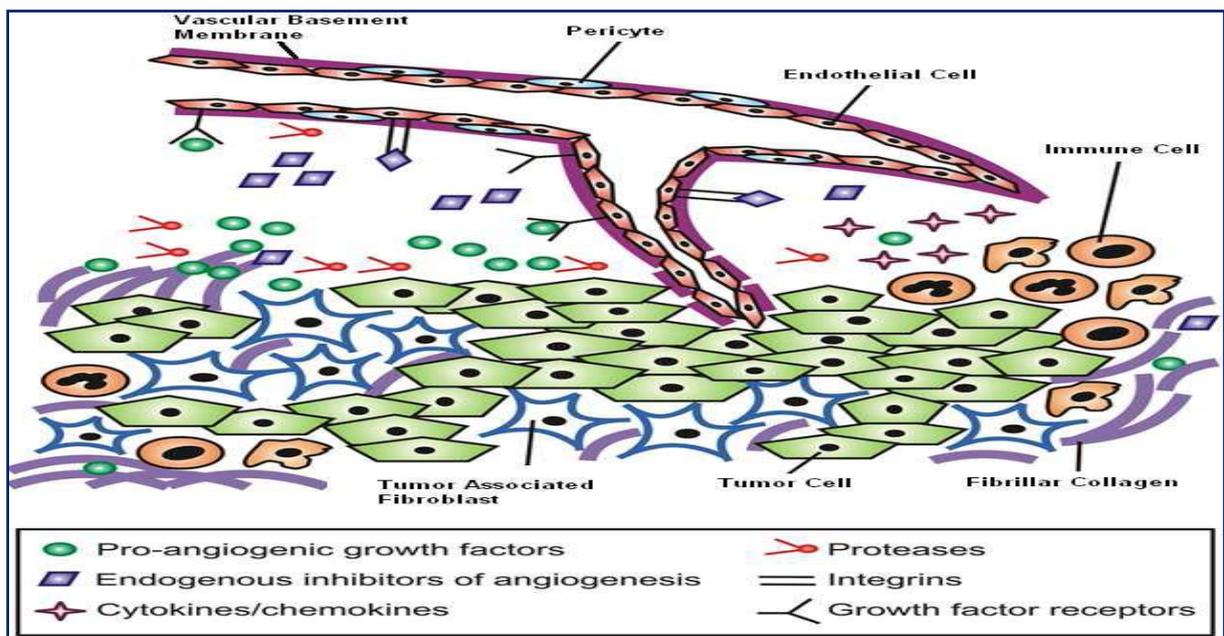


Figure 6 : Microenvironnement tumoral.

VI.3.A. Les différentes cellules du micro environnement tumoral :

VI.3.A.1. Les fibroblastes et les cellules endothéliales :

- Ils constituent la composante cellulaire la plus importante du microenvironnement tumoral.
- En effet, à l'état normal, le stroma contient un nombre réduit de fibroblastes normaux qui sont nécessaires au maintien de l'homéostasie épithéliale. Tandis que dans les états tumoraux, ces fibroblastes sont anormaux et ont le pouvoir d'initier et de promouvoir les altérations qui aboutiront à la formation de tumeurs par les cellules épithéliales. Ils permettent l'acquisition d'un phénotype invasif à des cellules tumorales [120].

VI.3.A.2. Les cellules dendritiques :

- Les cellules dendritiques immatures, ont la capacité de phagocyter les antigènes et de migrer vers les organes lymphoïdes où elles acquièrent leur maturité. Elles sont également retrouvées dans les structures lymphoïdes tertiaires, décrites dans le microenvironnement des tumeurs pulmonaires [121].

VI.3.A.3. Les macrophages associés aux tumeurs (MAT) :

- Dans les étapes initiales de la tumorigenèse, les macrophages dégradent la matrice extracellulaire, augmentant ainsi les capacités de migration, la pénétration dans les vaisseaux et les capacités d'invasion des cellules tumorales. Ils sont également impliqués dans le processus d'angiogenèse [122].

VI.3.A.4. Les neutrophiles infiltrant la tumeur :

- Le rôle des neutrophiles dans le développement des cancers reste controversé ; En effet certains auteurs ont démontré que les neutrophiles ont une fonction cytotoxique importante et sont considérés comme des effecteurs importants de l'immunité innée anti-tumorale, pour d'autres auteurs, les PNN jouent un rôle de pro tumoraux: ils libèrent des radicaux libres qui sont mutagènes, ils libèrent des cytokines pro-inflammatoires qui augmentent la capacité de migration des cellules tumorales. Ils participent aussi au processus d'angiogenèse par la production de VEGF et d'IL-8 [123].

VI.3.A.5. Les lymphocytes :

- Au niveau de certaines tumeurs la présence des lymphocytes immuno-régulateurs CD4+ et CD25+ (dits T régulateurs naturels) représentent jusqu'à 30% de l'infiltrat leucocytaire intra-tumoral.

a) Les lymphocytes T CD4+ :

- Les lymphocytes T CD4+ (ou lymphocytes auxiliaires « helper ») sont des cellules dont les principales fonctions sont de recruter et d'activer de nombreuses cellules immunitaires effectrices. Aussi, elles occupent une place centrale dans la mise en place des réponses cellulaires et humorales [121,122].

b) Les lymphocytes T CD8+ :

- Lorsque l'activation des lymphocytes T s'est établie, elle nécessite un rétrocontrôle par des signaux inhibiteurs afin d'empêcher une prolifération incontrôlée. Ces signaux inhibiteurs passent par des récepteurs inhibiteurs comme CTLA-4, PD1 [123].
- Dans les carcinomes pulmonaires, il a été montré que les cellules immunitaires intra tumorales pouvaient exprimer PD-1 et qu'environ 50% des CBNPC exprimaient PDL-1. La surexpression de PDL-1 a été décrite comme un des mécanismes d'échappement de la cellule tumorale au système immunitaire [123].

c) Les lymphocytes B :

- Les LB sont fréquemment retrouvés au sein des tumeurs [124], cependant leur rôle dans l'immunité anti-tumorale est très controversée, certains montrant un effet pro-tumoral et d'autre un effet anti-tumoral.

VI.3.A.6. Les mastocytes :

- Les mastocytes produisent des médiateurs lipidiques, des cytokines, des chimiokines ainsi que des facteurs angiogéniques tels que VEGF [125].
- Le rôle pro tumoral des mastocytes a été évoqué à partir de plusieurs études qui ont montré une association significative entre la densité des mastocytes mesurée par la densité de la tryptase, l'angiogénèse et le mauvais pronostic dans le CBNPC [125].

VI.3.B. La matrice extra cellulaire

La MEC est constituée de 3 types de molécules :

- Les fibres constituées de collagène ou d'élastine
- Des glycoprotéines jouant un rôle dans l'adhérence cellulaire (la fibronectine, la laminine, ...)
- Des polysaccharides très hydratés représentant le gel de remplissage de la matrice.
- Les activités de la MEC sont multiples ; elle isole les compartiments tissulaires, régule la

différenciation et la prolifération, l'adhésion, la migration et l'invasion des cellules et, enfin, assure le support et la communication cellulaires en fournissant les facteurs de croissances et les cytokines.

VI.4. Implications thérapeutiques :

- Les progrès effectués dans la compréhension de l'oncogénèse des cancers bronchiques ont permis de développer des thérapeutiques ciblant le système immunitaire :

Rôles des inhibiteurs de check points

- La cellule tumorale génère dans son environnement de nombreux antigènes, qui sont alors pris en charge par les cellules dendritiques et via le complexe d'histocompatibilité, présentés aux lymphocytes au sein des ganglions lymphatiques .Ces lymphocytes se multiplient, s'activent et rejoignent la circulation sanguine afin d'atteindre la tumeur[126].
- Deux mécanismes physiologiques visent à empêcher la réaction immunitaire de s'amplifier :
- Le premier utilise CTLA4 récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T, il régule l'activation des lymphocytes T (de façon précoce au niveau des ganglions lymphatiques).
- La deuxième voie est celle du PD1 (programed death protein) qui régule la fonction du TCD8 au moment de la phase effectrice dans les tissus, elle limite la réaction immunitaire et pourrait être impliquée comme CTLA4 au niveau de la phase précoce d'activation des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques.
- Cette interaction entre lymphocytes B et T est une cible thérapeutique intéressante.

Les inhibiteurs de PD-1, PDL1 ou CTLA4 (immunothérapie), ont révolutionné la prise en charge des patients ayant un cancer bronchique [126].

Rappels anatomo-pathologiques

- Dans la Classification OMS (2015), on distingue 2 types histologiques de cancer bronchique :le cancer non petites cellules et le cancer à petites cellules .

VII.A. Les cancers non à petites cellules :

- Parmi les CBNPC, on distingue les carcinomes épidermoïdes (environ 30% des cancers pulmonaires), les adénocarcinomes (environ 50%) et d'autres sous types plus rares tels que : les carcinomes à grandes cellules, les carcinomes adénoquameux, les carcinomes sarcomatoïdes et les tumeurs types glandes salivaires [127].
- L'importance de la séparation entre carcinomes épidermoïdes et non-épidermoïdes a été renforcé par la découverte en 2004 des mutations activatrices du gène EGFR(97), puis en 2007 des réarrangements du gène ALK et de leur caractère prédictif de la réponse à des thérapeutiques ciblées.

VII.A.1. Sur les prélèvements biopsiques :

- Afin de distinguer les carcinomes épidermoïdes des carcinomes non-épidermoïdes plus précisément des adénocarcinomes ,les éléments morphologiques sont suffisants pour poser un diagnostic si la tumeur est bien différenciée .Néanmoins ,dans un certain nombres de cas (si la tumeur est indifférenciée ou si le prélèvement est exigu), la seule morphologie en coloration standard ne permet pas de différencier entre les différents types histologiques d'où l'intérêt des méthodes immunohistochimiques [127]. Les principaux anticorps utilisés sont :

VII.A.1.A. TTF1 (Thyroid transcription factor 1):

- Il représente le meilleur marqueur pour les adénocarcinomes pulmonaires, il n'est quasiment jamais positif dans les carcinomes épidermoïdes [128] .Il montre une positivité nucléaire dans 75 à 85% des adénocarcinomes pulmonaires, dans la moitié des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, dans certaines tumeurs carcinoïdes et dans le CPC.

VII.A.1.B. P63 :

- Le P63 est un marqueur nucléaire, sensible et spécifique des carcinomes épidermoïdes [129], le marquage étant toujours diffus et intense, même lorsqu'il s'agit d'un carcinome peu différencié.
- Le p63 peut être exprimé dans 30% des adénocarcinomes pulmonaires, le marquage étant alors généralement focal et /ou de faible intensité.

VII.A.1.C. P40 :

- L'anticorps p 40 est aussi sensible que le p 63 pour le diagnostic des carcinomes épidermoïdes mais semble plus spécifique car il ne s'exprime que rarement dans les adénocarcinomes pulmonaires [130].

VII.A.1.D. Cytokératine CK5/CK6 :

- Dans les tissus normaux, la kératine 5/6 est principalement exprimée dans les épithéliums malpighiens. Dans les carcinomes épidermoïdes, la kératine 5/6 est un marqueur de différenciation à la fois sensible et spécifique [129].

VII.A.1.E. Protéine Napsin A :

- La protéine napsin A, est un marqueur qui est souvent positif dans les adénocarcinomes pulmonaires, sa spécificité est de 100% et sa sensibilité est de 60%. En revanche elle est toujours négative dans les CPC et rarement positive dans les carcinomes à grandes cellules [131,132].

VII.A.2. Prélèvement cytologiques :

- L'examen cytologique (aspiration, lavage ou brossage bronchique, liquide pleural, cyto-ponction ganglionnaire) est une technique relativement performante pour le diagnostic des carcinomes pulmonaires. Une immuno-cytochimie ainsi que des analyses de biologies moléculaires peuvent être réalisées sur ces prélèvements.

VII.A.3. Nouvelle classification anatomopathologique :

- Les pathologistes utilisent maintenant la réactualisation parue en 2015 de la classification internationale de 2004 [133]. Cette nouvelle classification ([Annexe1](#)) intègre de manière plus large l'utilisation de l'immuno-histochimie (IHC) et de la biologie moléculaire des tumeurs. Elle a été développée par un panel d'experts internationaux comprenant ; des pathologistes, des chirurgiens, des oncologues, des biologistes moléculaires et des radiologues, représentants de l'IASLC (Internationale Association for the Study of Lung cancer), de l'ATS (American Thoracic Society) et de l'ERS (European Respiratory Society).
- Les principales modifications proposées par la nouvelle classification sont :

VII.A.3.A. Le terme de carcinome bronchiolo-alvéolaire ne doit plus être employé.**VII.A.3.B. Les adénocarcinomes :**

- Ils représentent environ 50% de l'ensemble des CBNPC, se sont des tumeurs d'origine glandulaire qui possèdent des architectures variées.
- Il s'agit du type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les non-fumeurs et notamment chez la femme [133].
- Le principal marqueur "spécifique" de l'origine pulmonaire est l'antigène TTF1

(Thyroid Transcription Factor 1), aussi exprimé dans les tumeurs thyroïdiennes. Le surfactant et la napsine sont moins sensibles et moins spécifiques (figure 7).

- Dans cette nouvelle classification, les adénocarcinomes infiltrants sont classés en fonction de leur architecture prédominante avec 3 grades pronostiques :

A. Lésions de bas grade de malignité :

A.1.L'adénocarcinome in situ (AIS) :

A.2.L'adénocarcinome à invasion minime (AIM) :

Les AIS et les AIM, sont associés à un très bon pronostic avec une survie à 5 ans d'environ 100% si la lésion est réséquée en totalité [134].

B. Lésion de grade intermédiaire :

B.1. L'adénocarcinome à prédominance tubulaire (ou acinaire) :

B.2. L'adénocarcinome à prédominance papillaire.

B.3. Les adénocarcinomes infiltrants à prédominance lépidique.

La survie à 5 ans est estimée entre 86 et 90 % pour les stades I [13].

C .Lésion de haut grade de malignité :

C.1. L'adénocarcinome à prédominance micro-papillaire.

C.2 .L'adénocarcinome à prédominance solide.

C.3. L'adénocarcinome mucineux invasif (anciennement appelé brochiolo-alvéolaire mucineux) :

- Ces tumeurs sont souvent associées à un mauvais pronostic.

- Sur le plan biologie moléculaire, elles sont fortement associées aux mutations des gènes K.RAS.

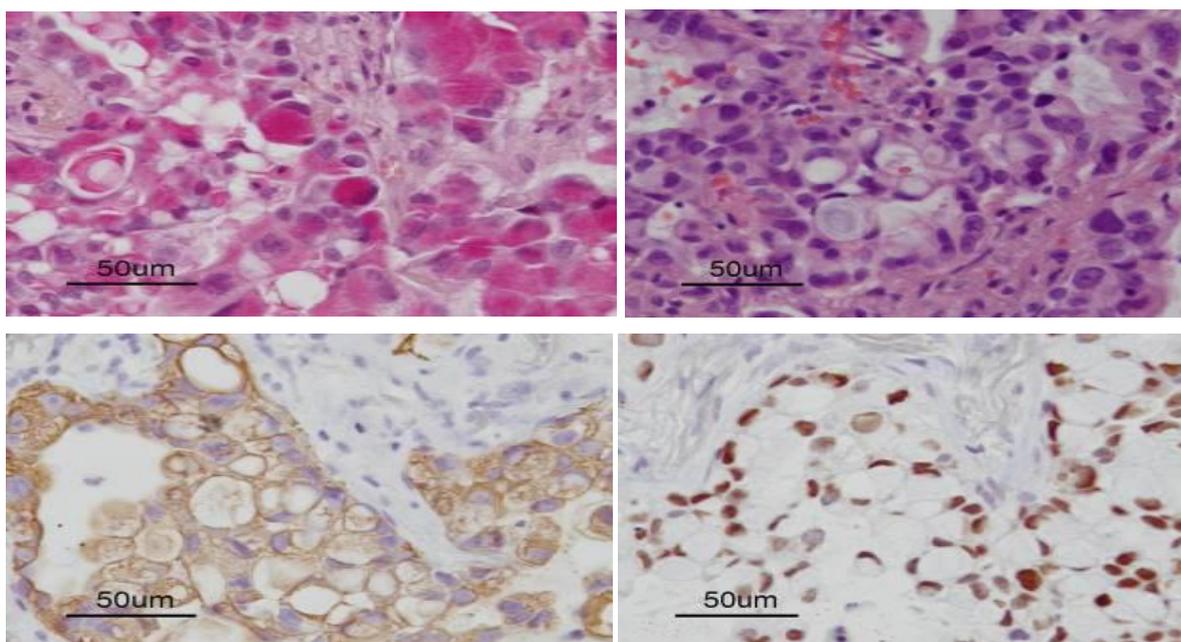


Figure 7 : Adénocarcinome pulmonaire : HE, Mucicarmin, CK7, TTF1.

VII.A.3.C. Carcinome épidermoïde :

- Il représente 20 à 30% des CBP, tous sexes confondus .Il est lié au tabagisme .Il est plutôt de localisation proximale et souvent diagnostiqué par biopsie bronchique.
- La différenciation épidermoïde est caractérisée par le phénotype : p63+ (ou p40+), CK 5/6+ et TTF1-.
- A la différence des adénocarcinomes, il n'y a pas de marqueur spécifique de l'origine pulmonaire des carcinomes épidermoïdes, mais des marqueurs négatifs peuvent parfois être utiles en cas de doute avec une tumeur d'autre (figure 8).

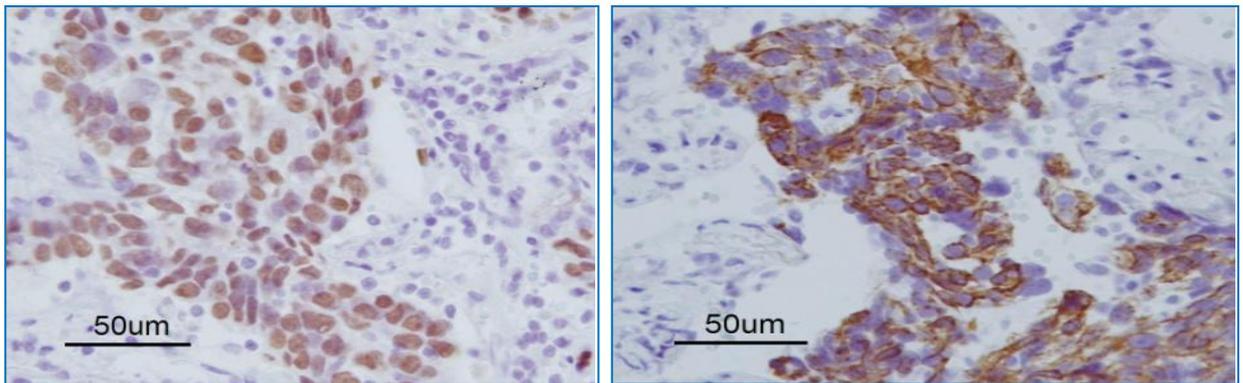


Figure 8 : Carcinome épidermoïde : CK7, CK5/6, P63.

VII.B. Le carcinome à petites cellules :

- Il représente 20% des cancers bronchiques. Les CPC sont des tumeurs développées à partir des cellules neuroendocrines qui sont dispersées à l'état normale dans tout l'épithélium bronchique .Les cellules sont petites avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique et des mitoses très nombreuses. L'immuno-histochimie est obligatoire pour prouver la différenciation épithéliale et pour démontrer la différenciation neuroendocrine (synaptophysine, CD56, chromogranine A).

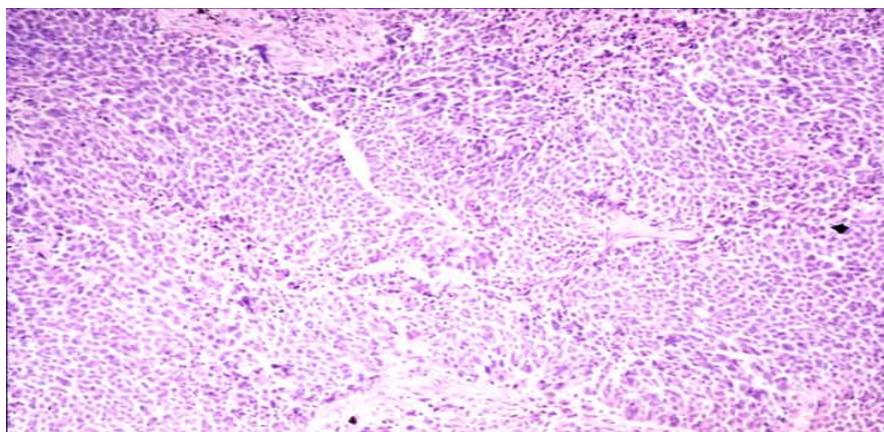


Figure 9 : Carcinome à petites cellules (CPC).

ÉTUDE CLINIQUE

- Le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire doit être évoqué devant la présence ou la persistance de symptômes respiratoires ou extra respiratoires non expliqués, en particulier chez un fumeur ou un ancien fumeur.

VIII.1. Circonstance de découverte :

- Dans l'immense majorité des cas, le CBP est évoqué devant la présence ou la persistance de symptômes respiratoires (toux, dyspnée, hémoptysie, douleur thoracique, etc. ...) en particulier chez un fumeur ou un ancien fumeur.
- D'autres signes peuvent également être révélateurs d'un cancer broncho-pulmonaire : des symptômes liés à la présence d'une ou de plusieurs métastases, des symptômes liés à l'extension locorégionale, une altération inexpliquée de l'état général, une maladie thromboembolique sans circonstance favorisante.
- Une découverte fortuite peut s'observer dans 10% des cas [136].

VIII.2. Symptomatologie clinique :

VIII.2.A. Signes généraux :

- Les signes généraux sont parfois mais pas toujours au premier plan : ces signes sont dominés par : l'asthénie, l'amaigrissement qui peut dépasser 5 ou 10kg par rapport au poids habituel, l'anorexie et l'altération de l'état général. Le dégoût du tabac est parfois noté par les patients fumeurs [137].

VIII.2.B. Signes respiratoires :

- Les symptômes thoraciques sont au premier plan dans une grande partie des cas [136 ,137].
- Il s'agit de signes d'appel qui peuvent s'exprimer isolément, mais le plus souvent associés entre eux.
- L'analyse de grandes séries de la littérature, permet de classer par ordre de fréquence 4 signes : la toux, l'hémoptysie, la douleur thoracique et la dyspnée.

VIII.2.C. Signes locorégionaux :

- Les symptômes extra respiratoires peuvent également être prévalent et conduire à la suspicion diagnostique de cancer broncho-pulmonaire. Il peut s'agir de : dysphonie, dysphagie, un syndrome de la veine cave supérieure ou un syndrome de Pancoast-Tobias.

VIII.2.D. Signes en rapport avec l'extension métastatique :

- L'atteinte métastatique est surtout localisée aux os, au foie, à la peau, au cerveau, aux méninges, aux adénopathies et aux surrénales.

Dans le carcinome non à petites cellules, 40 % à 50 % des cas ont des métastases au moment du diagnostic [137].

VIII.2.E. Syndromes paranéoplasiques :

- Les syndromes paranéoplasiques, sont présents dans environ 10 % des cas. Ces syndromes s'observent beaucoup plus dans le cancer à petite cellules [138].
- Les syndromes paranéoplasiques les plus fréquents sont : l'Ostéoarthropathie Hypertrophiante Pneumique de Pierre –Marie, le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH), le syndrome de Cushing, l'hyper-calcémie, la pseudo myasthénie de Lambert Eaton et le syndrome paranéoplasique neurologique [139, 140].

VIII.3. Étude para-clinique :

VIII.4.A. Radiographie thoracique :

- Elle reste l'examen de référence, elle complète l'examen clinique et oriente la poursuite du bilan.
- Les images suspectes sont les images à projection hilare ou juxta-hilaire, les opacités arrondies intra-parenchymateuses, les opacités systématisées rétractiles et les images cavitaires néoplasiques.
- Une radiographie normale n'élimine pas le diagnostic des cancers bronchique .Cette situation est estimée entre 4 et 18% des cas selon les séries de la littérature [141].

VIII.4.B. Scanner thoracique :

- La tomodensitométrie thoracique avec injection de produit de contraste est utile pour le diagnostic positif du cancer du poumon. Elle permet de préciser les caractéristiques de la tumeur :
- La taille, la topographie hilare, la densité tissulaire de la lésion, le rehaussement après l'injection du produit de contraste, les rapports avec les structures avoisinantes du thorax, de la plèvre et du médiastin.

VIII.4. Confirmation diagnostique

- La confirmation du diagnostic de cancer du poumon est anatomopathologique. Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques.

VIII.4.A. Endoscopie bronchique :

- La fibroscopie bronchique reste la pierre angulaire du diagnostic histologique de CBP.
- Les experts recommandent la réalisation d'une TDM thoracique avant la réalisation d'une endoscopie bronchique, et la réalisation de prélèvements multiples (4 à 5 biopsies, un brossage et une aspiration à visée cytologique) [137].

- L'écho endoscopie permet un meilleur staging et donc une meilleure prise en charge.
Pour les lésions périphériques, les biopsies et les brossages trans-bronchiques guidés par la scopie (sensibilité, 78%) ou des techniques plus modernes de prélèvement sous guidage électromagnétique sont possibles avec une sensibilité moins bonne que pour les lésions centrales [14].

VIII.4.B. Ponction-biopsie trans-pariétale :

- En cas de lésion pulmonaire périphérique, la rentabilité de la fibroscopie bronchique diminue de 63% pour les tumeurs de plus de 2cm, jusqu'à 34% pour les tumeurs de moins de 2 cm [142]. Dans ces conditions, c'est la biopsie trans-thoracique à l'aiguille sous contrôle scannographique qui permettra de réaliser des prélèvements tissulaires avec une sensibilité diagnostique de 90% [142].

VIII.4.C. Autres examens :

- Ponction-biopsie ou exérèse d'une lésion à distance : en cas de métastases à distance [143].
- Médiastinoscopie : pour les ganglions latéro-trachéaux et de la loge de Baret [143].
- Thoracoscopie : en cas d'épanchement pleural exsudatif.
- Vidéo-thoracotomie exploratrice à visée diagnostique.

VIII.5. Bilan d'extension :

- Ce bilan a pour objectif d'aboutir à une classification de l'extension de la tumeur, des ganglions et des éventuelles lésions extra thoraciques, résumées sous la forme d'un stade TNM clinique ou pathologique, qui servira de base pour la prise en charge thérapeutique.

VIII.5.A. Évaluation de l'extension anatomique médiastinale de la tumeur (définir le statut T)

VIII.5.A. La tomодensitométrie (TDM thoracique) :

C'est la technique de choix dans l'appréciation de l'extension locorégionale. Le scanner spiralé permet de préciser : la taille tumorale T (tumor), l'extension de la tumeur par contiguïté au médiastin, l'extension pariétale, l'extension pulmonaire homo ou controlatérale (lymphangite carcinomateuse, nodules parenchymateux) et l'évaluation de l'extension ganglionnaire N (Nodes) : homo ou controlatérales.

VIII.5.A.2. L'IRM thoracique :

L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut être utile pour apprécier :

- L'atteinte de la gouttière costo-vertébrale.
- L'atteinte des trous de conjugaison, et de l'espace péri-dural.

- L'extension vertébrale, vasculaire et nerveuse des tumeurs de l'apex.
- L'extension diaphragmatique.
- En cas d'extension pariétale, l'IRM offre une meilleure résolution en contraste que la TDM thoracique.

VIII.5. A.3. La fibroscopie bronchique :

- C'est un examen diagnostique, et également un moyen indirect de suspecter l'atteinte médiastinales (compression, infiltration ou bourgeonnement). La localisation anatomique de ces anomalies oriente la suite des examens.

VIII.5.B. Évaluation de l'extension ganglionnaire intra thoracique (définir le statut N)

- Le cancer du poumon est un cancer lymphophile dont les cellules tumorales peuvent emprunter les vaisseaux lymphatiques péri bronchiques et intra pulmonaire, la classification TNM propose une numérotation en stations des sites de nœuds lymphatiques avec sept zones anatomiques [144].

VIII.6.B.1. Le scanner thoracique avec injection de produit de contraste :

- C'est l'examen de première intention. Le critère essentiel est la taille du ganglion (la mesure du plus petit diamètre d'un ganglion semble la plus fiable). La sensibilité du scanner pour détecter l'envahissement médiastinal ganglionnaire est de 61% et la spécificité de 79% [145].

VIII.5.B.2. La tomographie par émission de positons (TEP) :

- La TEP possède une sensibilité (81%) et une spécificité (79%) élevées pour la détection des métastases médiastinales. Toutefois, elle génère un certain nombre de résultats faux positifs et par conséquent, toute lésion positive doit être confirmée par histologie, par une médiastinoscopie ou une échographie avec ponction trans-bronchique, si cela doit changer la prise en charge.
- Cet examen devient actuellement un examen indispensable dans le bilan d'extension locorégional des cancers bronchiques opérables, pour les patients relevant d'une radiothérapie curative et ceux présentant une métastase unique.

VIII.5.B.3. Médiastinoscopie :

- La médiastinoscopie est un acte chirurgical à faible morbidité (entre 0,5 et 1 % selon les séries publiées), elle permet d'explorer les adénopathies pré trachéales (stations 1/3), latéro-trachéales (stations 2R, 2L,4R, 4L) et sous carénaire antérieurs (station 7) . Sa sensibilité pour détecter l'envahissement ganglionnaire médiastinal métastatique est de 89% avec un taux de faux négatifs estimé à 10% [146] .

VIII.5.B.4. Écho-endoscopie bronchique :

- L'écho-endoscopie bronchique a considérablement élargi le champ de l'endoscopie dans la stadification médiastinale. Les EBUS-PTBA peuvent explorer les aires ganglionnaires : 2R, 2L, 4R, 4L, 7 ainsi que les régions hilaires peuvent être explorées et prélevées.
- L'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), en coopération avec l'European Respiratory Society (ERS) et l'ESTS (2015) recommandent l'exploration d'au moins trois stations ganglionnaires (4R, 4L et 7) et l'association de l'EUS à l'EBUS pour la stadification médiastinale des CBP [147].Lorsque l'association n'est pas possible, l'EBUS seule est préférée par rapport à l'EUS seule.
- Les recommandations de l'ESMO publiées en 2015 suggèrent de classer les tumeurs de stade III en trois groupes [148,149] :
 - Potentiellement résecable (minimal N2, une seule station envahie)
 - Non résecable (bulky N2 et/ou plusieurs stations envahies)
 - Potentiellement résecables avec un risque de résection incomplète (T3-T4 et tumeur de Pancoas-Tobias)

VIII.5.B.5. L'échographie endo-œsophagienne

- Les ponctions ganglionnaires sous écho- endoscopie œsophagienne (Endoscopie Ultrasound –Fine Needle Aspiration EUS-FNA) permet l'exploration et la ponction éventuelle d'adénopathies (station 4L), sous-carénaies (ganglion n°7), para-œsophagiennes (ganglions n°8 et 9) ou dans la fenêtre aorto-pulmonaire (ganglion n°5).Cette technique a une sensibilité de 83% et une spécificité de 90% [150 ,151].

VIII.5.B.6. Une thoroscopie gauche est possible pour explorer les chaînes ganglionnaires 5 et 6.

VIII.5.C. Évaluation de l'extension métastatique :

- La recherche de tous les sites métastatiques n'est pas forcément nécessaire chez le sujet avec déjà un ou plusieurs sites métastatiques.
- La recherche de la preuve histologique d'une lésion métastatique n'est justifiée que si celle-ci est unique et si cela peut modifier la stratégie thérapeutique.

VIII.5.C.1. L'atteinte pulmonaire :

- La radiographie thoracique et le scanner thoracique effectués dans le cadre du bilan locorégional permettent la recherche d'une éventuelle extension métastatique pulmonaire homo ou controlatérale. Seul pour un nodule isolé controlatéral non accessible à l'endoscopie, une confirmation histologique

s'impose justifiant une démarche complémentaire (ponction trans-thoracique guidée par TDM et/ou TEPscann.

VIII.5.C.2. Métastases cérébrales :

- Pour la détection de métastases cérébrales, l'IRM est plus sensible que la TDM cérébrale. En effet un scanner cérébral normal n'élimine pas l'existence de métastases cérébrales.
- L'ACCP suggère qu'une IRM (ou TDM si l'IRM est non disponible) crânienne soit faite de routine chez les patients atteints d'un CBP de stade III ou IV, même si l'évaluation clinique est négative [150]. L'ESMO recommande qu'une imagerie crânienne soit effectuée chez tous les patients admissibles à un traitement locorégional et rappelle que l'IRM est plus sensible que la TDM [152,153].

VIII.5.C.3. Métastases surrenaliennes :

- Lorsqu'un cancer du poumon est soupçonné, la TDM initiale doit inclure la région thoracique et la partie supérieure de l'abdomen, afin de permettre une visualisation des glandes surrenales et du foie [152,153].
- La TEP permet d'identifier les métastases surrenales et hépatiques avec plus d'exactitude que la TDM.

VIII.5.C.4. Métastases osseuses :

- La TEP scann est la méthode de choix pour la recherche de métastases osseuses ; elle est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse pour mettre en évidence les métastases osseuses du cancer bronchique.Elle peut être réalisée dans le cadre du bilan d'extension ou en cas de suspicion clinique de métastases osseuses.

VIII .6. Classification TNM :

- Le système de classification TNM des cancers a été inventé par un français Pierre Denoix, à la dernière guerre mondiale [154].Il a proposé de décrire les tumeurs selon leur extension locale (T), ganglionnaire (N) et métastatique dans d'autres organes (M).
- Aux États-Unis, l'American Joint Committee on Cancer Task Force on Lung Cancer(AJC) propose en 1973, un système de classification TNM avec un regroupement en stades pour les tumeurs pulmonaires basé sur l'analyse de la banque de données réalisée par Clift Mountain, un chirurgien thoracique du centre anti cancéreux [155].

- La classification TNM est une classification clinique, actuellement on est à la 8^{ème} édition (Annexe 2).
- En postopératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en P TNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

Tableau 1 : Définition T ; changement par rapport à la 7^{ème} édition

Element T	7ème édition	8ème édition
T Definition		
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b
> 2-3 cm	T1b	T1c
>3-4 cm	T2a	T2 a
>4-5 cm	T2 a	T2b
>5-7 cm	T2b	T3
>7 cm	T3	T4
Extension endobronchique < 2cm /caréne	T3	T4
Atélectasie complète ou partielle	T3	T2
Invasion diaphragmatique	T3	T4
Invasion de la plèvre médiastinale	T3	T4

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- La stratégie thérapeutique des patients présentant un CBP, doit reposer sur l'usage de référentiels et faire l'objet d'une discussion au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- L'arsenal thérapeutique comprend, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée et parfois l'immunothérapie.
- Un bilan pré-thérapeutique est fondamental avant la prise en charge thérapeutique, il permet d'identifier les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options thérapeutiques. Ce bilan comporte :

IX.1. Bilan préopératoire : ce bilan comporte :

IX.1.A. Bilan de résecabilité :

- Le bilan de résecabilité dépend du bilan d'extension locorégional, il doit dater de moins de 6 mois et doit comporter :
- Une TDM thoracique et une endoscopie bronchique pour l'évaluation du statut tumoral T [156].
- Une tomographie par émission de positon (TEP scan) et /ou médiastinoscopie ou écho-endoscopie bronchique, s'il ya une atteinte ganglionnaire médiastinale au TEP scan ; en effet en cas d'hyperfixation ganglionnaire médiastinale au TEP scan, la nature maligne de ces adénopathies doit être confirmée histologiquement ou cytologiquement [157]. Par contre si le TEP scan est négatif, une confirmation histologique n'est recommandée que si la tumeur est ≥ 3 cm, si la tumeur est centrale ou si l'adénopathie est classée N1 avec un petit axe ≥ 1 cm.

IX.1.B. Bilan d'opérabilité :

- La chirurgie est le traitement du CBP offrant la plus longue survie aux patients. Cependant cette chirurgie n'est pas dépourvue de risque de morbi- mortalité post opératoire liée à l'étendue de la résection mais surtout aux comorbidités et aux complications cardio-vasculaires. La mortalité opératoire se situe entre 3% pour une lobectomie et 6% pour une pneumonectomie. La chirurgie thoracique est également grevée d'une morbidité importante principalement respiratoire (20%) et cardio-vasculaire (10%)[158].
- Le bilan préopératoire doit donc permettre d'identifier les patients qui risquent de développer ces complications. L'évaluation de l'opérabilité repose sur :

IX.1.B.1. Évaluation clinique :

- L'identification des facteurs de risque de complications péri-opératoire est impérative, en effet l'interrogatoire permet de préciser des facteurs liés au patient, qui ont un impact important sur la survenue des complications tels que : l'état général (PS, Karnofsky), l'âge du patient, les comorbidités, l'état nutritionnel et les habitudes toxiques (Annexe 3,4).

IX.1.B.2. Bilan biologique :

Ce bilan doit comporter, une numération formule sanguine, un bilan rénal, un bilan hépatique, un ionogramme, une glycémie, un bilan inflammatoire, taux du LDH, une CRP et un bilan d'hémostase [159].

IX.1.B. 3. Évaluation de la fonction respiratoire :

- L'examen physique permet de rechercher les déformations thoraco-rachidiennes causes d'un éventuel dysfonctionnement (trouble ventilatoire restrictif), un bronchospasme, un encombrement bronchique et la recherche de signes d'insuffisance cardiaque ou vasculaire[160].
- L'évaluation de la fonction respiratoire a pour but de déterminer l'étendue de la résection pulmonaire, elle comporte : une spirométrie, une DLCO et une gazométrie artérielle (Annexe 5).
- La poursuite du bilan dépendra des résultats de ces tests .Il est même préconisé d'utiliser d'emblée la valeur post opératoire prédite (pop) qui tient en compte de l'extension de la résection que l'on envisage.

IX.1.B.4. Bilan cardio-vasculaire :

- L'évaluation du risque cardiovasculaire est la première étape du bilan fonctionnel avant toute chirurgie pulmonaire. L'appréciation du risque cardiovasculaire repose sur l'anamnèse, l'examen clinique, l'électrocardiogramme associé ou non à une échocardiographie [161].

IX.2. La prise en charge thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire :

- La prise en charge thérapeutiques des patients atteints de CBP est multidisciplinaire et dépend étroitement du stade et de l'extension de la maladie (Annexe 6).

IX.2.A. Prise en charge des CBNPC :

IX.2.A. A. Stades I et II cliniques, patient opérable :

- La base du traitement des CBNPC de stades I et II est la chirurgie d'exérèse, comportant un curage ganglionnaire complet [162, 163].La lobectomie reste le gold standard, tandis que la chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces [164]. La suite du traitement dépendra des résultats anatomo-pathologiques (Annexe 7).

IX.2.A.B. Stades I et II inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre :

- Si l'état général du patient le permet, une radiothérapie à visée curative est recommandée sous la forme d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs N0.
- En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histo-cytologique, une radiothérapie stéréotaxique peut être discutée en RCP, devant une lésion suspecte au scanner, évolutive et hypermétabolique au TEP scann.
- Si la radiothérapie stéréotaxique n'est pas possible, discuter d'une radiothérapie conventionnelle.
- Pour les stades IIB, l'indication de chimiothérapie associée à la radiothérapie sera discutée en RCP.

IX.2.A.C. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, IIIC) :

L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur. Les stades IIIB et IIIC sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers

IX.2.A.C.1. Stades III A résécables chez des patients médicalement opérables :

Deux attitudes peuvent être proposées :

- * Chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre indication.
- * Chirurgie première avec chimiothérapie postopératoire (association Cisplatine / Navelbine, 4 cycles).
En cas d'exérèse incomplète une radiothérapie postopératoire est réalisée (Annexe 8).

IX.2.A.C.2. Stades IIIA non résécable, IIIB et IIIC ou patients médicalement non opérables :

- L'association chimio-radiothérapie concomitante est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, peut être discutée) compte tenu de ses meilleurs résultats [165]. L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle est préconisée chez les patients PS > 1 et/ou âgés et/ou fragiles (Annexe 9).

IX.2.A. D. Formes métastatiques - stade IV :

- Le traitement des CBNPC de stade IV, repose sur un traitement systémique, chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie. Cette prise en charge thérapeutique dépend de multiples facteurs : en particulier, le type histologique, le stade tumoral, l'âge, l'état général du patient (PS), les comorbidités et l'existence ou non de drivers moléculaires (Annexe 10).

IX.2.A.D.1. La chimiothérapie :

- L'amélioration de la survie et de la qualité de vie apportée par la chimiothérapie par comparaison aux seuls soins de support, a été démontré par de nombreuses études [166 ,167] .
- La chimiothérapie standard est une bithérapie à base de sels de platine pour les patients PS 0 ou 1 et adaptée pour les PS 2 et chez les patients âgés de plus de 70 ans, associé à une drogue de troisième génération (Vinorelbine,Gemcitabine , Pemetrexed, Paclitaxel , Docetaxel) (Annexe 11 ,12).

Chimiothérapie de maintenance :

- Le concept de maintenance repose sur le maintien de la meilleure réponse obtenue au traitement initial.Cette maintenance de continuation doit être réservée à des patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine (Annexe 13) :
 - o Poursuite du Bevacizumab si cette molécule a été administrée au départ [168].
 - o Pemetrexed : dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs, après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pemetrexed.

IX.2.A.D.2. Thérapie ciblée :

- Jusqu'à la découverte de la mutation EGFR, le traitement de l'adénocarcinome bronchique reposait sur la chimiothérapie, principalement un doublet à base de platine en première ligne métastatique [169].
- Désormais ,les traitements par inhibiteurs de la tyrosine kinase (Erlotinib , Géfitinib ou Afatinib) peuvent être indiqués en première intention chez les patients qui présentent une mutation activatrice de l'EGFR .Ces traitements ont permis d'augmenter la médiane de survie (Annexe 14) .

IX.2.A.D.2.1.Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR :

- En cas de mutation activatrice de l'EGFR, il est recommandé de débiter la stratégie thérapeutique par Afatinib (40 mg/j), Erlotinib (150 mg/j) ou Gefitinib (250 mg/j).
- Ces molécules ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en termes de taux de réponse et de survie sans progression [170].

IX.2.A.D.2.2. Tumeur avec réarrangement d'ALK :

- Le Crizotinib, est un inhibiteur tyrosine kinase ciblant l'ALK, MET et ROS [171].
- Il est démontré que le Crizotinib (250mg x 2/j) en première ligne thérapeutique en cas d'adénocarcinome avec translocation ALK, est plus efficace que les chimiothérapies à base de sels de platine et Pemetrexed.

IX.2.A.D.2.3. Réarrangements de ROS1 :

- Le Crizotinib a obtenu son AMM dès la première ligne en cas de réarrangement de ROS1 [172].
- Le Ceritinib a une efficacité dans les réarrangements de ROS1, chez les patients non traités par TKI antérieurement. Une chimiothérapie, si elle est réalisée, doit être par un doublet à base de Pemetrexed.

IX.2.A.D.3. Traitement anti-angiogénique :

- L'angiogénèse joue un rôle crucial dans le développement tumoral [173]. Les cellules tumorales expriment de nombreux facteurs angiogéniques dont le VEGF (vascular endothelial growth factor).
- Le Bevacizumab, anticorps monoclonal recombinant tous les isotypes du VEGF-A et empêche sa fixation sur ses récepteurs au niveau des cellules endothéliales, bloquant leur prolifération et leur capacité de migration [174,169]. L'emploi du bévacizumab a été limité aux carcinomes non à petites cellules non épidermoïdes en raison d'un risque hémorragique élevé pour les cancers épidermoïdes et aux tumeurs n'envahissant pas les gros vaisseaux.

IX.2.A.D.4. Immunothérapie :

- L'immunothérapie via le blocage de check points, est l'une des principales avancées thérapeutiques en oncologie thoracique. Différentes molécules sont actuellement en développement à des stades avancés dans le cancer bronchique. Certains visent CTLA, récepteur exprimé à la surface des lymphocytes et qui régule l'activation des lymphocytes T (Ipilimumab, Trémélimumab), d'autres PD1 (programed death protein 1) qui régule la fonction des lymphocytes TCD8 au moment de la phase effectrice dans les tissus (Nivolumab et Pembrolizumab), d'autres visent PDL1 (MEDI 4736,MPDL 3280A) [174,175].

IX.2.B. Prise en charge du carcinome bronchique à petites cellules (CPC) :

- Stades localisés au thorax :

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

- Les stades métastatiques :

Les cancers métastatiques sont traités par chimiothérapie seule, par Cisplatine et Etoposide. Les combinaisons de Cisplatine avec d'autres chimiothérapies n'ont pas mis en évidence de meilleurs résultats. Les rechutes sont traitées en fonction du site de récurrence et du temps entre la réponse et la rechute. Peu de traitements sont efficaces dans cette situation.

IX.2.C. Traitement palliatifs :

- Les soins palliatifs sont définis par le World Health Organisation depuis 2011 « les soins palliatifs sont une approche pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches confrontés à des problèmes liés à une maladie grave, à travers la prévention ou le soulagement des souffrances, grâce à l'identification, l'évaluation rigoureuse de la douleur et d'autres problèmes physiques, psychosociaux et spirituels [176].
- Les soins palliatifs peuvent intervenir de manière précoce dans la trajectoire de la maladie, en conjonction avec les traitements anticancéreux ayant pour but de prolonger la vie.
- A côté des traitements chirurgicaux, radiothérapeutes, chimiothérapiques et biologiques, une grande part de la thérapeutique est directement fonction des symptômes ressentis par le patient :
- Thérapeutiques médicales : corticoïdes, antalgiques et notamment morphiniques.
- Radiothérapie palliative : osseuse, cérébrale.
- Chirurgie des métastases. Traitements mécaniques : désobstruction bronchique, laser, cryothérapie, thermo-coagulation, photo-chimiothérapie, mise en place de prothèses, curiethérapie endobronchique ...
- Prise en charge psychologique et sociale du patient et de sa famille.

FACTEURS PRONOSTIQUES

- La grande hétérogénéité tumorale des CBP au sein d'un même type histologique et d'un même stade anatomique rend compte de l'inadaptation fréquente des thérapeutiques utilisées et du caractère limité des progrès thérapeutiques enregistrés .L'identification de facteurs pronostiques définissant des groupes de patients à bas ou à haut risque et de facteurs prédictifs de l'effet d'une thérapeutique donné constitue une étape indispensable à l'optimisation des traitements existants [177] .
- Un facteur pronostique, est une caractéristique du patient ou de sa tumeur, il est défini comme une variable corrélée à un critère d'évaluation utilisé pour prédire le futur du patient (survie, survie sans progression) indépendamment du traitement appliqué, à la différence un facteur prédictif est une variable permettant de prédire l'efficacité d'un traitement, il définit donc l'effet du traitement sur la tumeur aidant ainsi à répondre sur la question du choix d'un traitement pour un patient un patient donné parmi les différents traitements disponibles [177].
- La recherche de facteurs prédictifs de l'efficacité ou de la toxicité d'un traitement fait évoluer le raisonnement d'une dimension collective (connaissance du risque bénéfice-toxicité d'un traitement chez un groupe de patients) à la connaissance du risque individuel.
- Depuis de nombreuses années des facteurs pronostiques cliniques et biologiques, radiologiques et histologiques ont été identifiés.

X.1. Facteurs pronostiques cliniques :

X.1.A. L'indice de performance :

- L'indice de performance status, évalue l'état clinique du patient ainsi que sa capacité à réaliser les activités quotidiennes, à l'aide de trois échelles : celle de Karnofsky, du «Eastern Cooperative Oncology Group» (ECOG) et de la «World Health Organisation» (WHO) [178].
- Le PS est le facteur pronostique clinique le plus reproductible, ainsi un indice de performance status OMS ≥ 2 , serait un facteur de mauvais pronostic surtout pour les cancers bronchiques de stade avancé.
- Sur le plan thérapeutique, le PS ne semble pas avoir une valeur prédictive de l'efficacité de la chimiothérapie, en revanche c'est un bon indicateur de la tolérance thérapeutique .Le PS constitue ainsi un critère majeur du choix de la chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC avancés [177].

X.1.B. L'âge :

- Le rôle de l'âge est controversé surtout dans les stades chirurgicaux .En revanche dans les stades métastatiques, il constitue un facteur pronostique péjoratif indépendant [178].
- L'âge élevé est également un facteur de moins bonne tolérance, notamment hématologique de la chimiothérapie des CBP avancés, conduisant à adapter celle-ci après 70ans et d'utiliser d'échelles d'évaluation gériatrique [178].

X.1.C. Le sexe :

- Le sexe féminin a émergé plus récemment comme facteur pronostique favorable. En effet, les femmes atteintes d'un CBP ont une survie globalement supérieure à celle des hommes atteints du même cancer : le sexe est donc considéré comme un facteur pronostique assez fiable [177].

X.1.D. Tabagisme et comorbidités :

- L'exposition au tabac devient l'un des principaux facteurs cliniques influençant les choix thérapeutiques dans le CBP avancé, de par ses significations pronostique et prédictive.
- Les patients tabagiques actifs ont un pronostic inférieur à celui des patients non-fumeurs ou ex-fumeurs, ceci tant pour les stades précoces que les stades avancés du CBP [179].
- L'absence d'exposition au tabac constitue également un facteur prédictif de l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie [180] .De même le degré d'exposition au tabac apparait être le facteur clinique le plus prédictif du bénéfice thérapeutique des EGFR-TKIs, tant en terme de réponse au traitement que de survie, s'expliquant par sa corrélation avec les mutations activatrices de l'EGFR [177].

X.2. Facteurs biologiques :**X.2.A. Éléments figurés du sang :**

- Il a été démontré que l'anémie, l'hyperleucocytose en dehors de toute infection ainsi que la thrombocytose sont trois facteurs de mauvais pronostique influençant négativement la survie, aussi bien dans les stades avancés que dans les stades précoces [181].

X.2.B. Ions :

- L'hypercalcémie, fréquemment associée à la dissémination osseuse ou à la présence d'un syndrome paranéoplasique, constitue un facteur péjoratif indépendant [181] Il en éventuellement de même pour une hyponatrémie, mais cette notion est plus controversée.

X.2.C. CRP (C - reactive protein) :

- Ce paramètre sanguin a été étudié chez des patients opérés et serait un facteur pronostique indépendant au sein des stades I et II. En effet, l'élévation de la CRP serait associée à volume tumoral important ainsi qu'à une propension aux embolies vasculaires. L'inflammation systémique serait également un facteur pronostique péjoratif en cas de CBP métastatique [182].

X.2.D. Albumine :

- Des concentrations sériques basses en albumine, reflet d'un catabolisme majoré, peuvent également être associées à une rechute précoce ainsi qu'à une moins bonne survie à long terme chez des patients opérés.
- L'inflammation systémique peut augmenter le catabolisme et amener un certain degré de dénutrition. Cette dernière entraîne une faible infiltration de la tumeur en cellules anti-tumorales (cellules dendritiques et lymphocytes T CD8+), via l'immunodépression qu'elle engendre [183].

X.2.E.D'autres facteurs biologiques :

- Parmi les paramètres biologiques évalués en routine, un taux élevé du LDH, une hypercoagulabilité (augmentation des D-dimères et thrombocytose), ainsi qu'un taux de fibrinogène sérique élevé sont corrélés à un mauvais pronostic dans les CBP [184].

X.3.Facteurs radiologiques :

- La stadification du CBP est le facteur pronostique le plus objectif et le plus reproductible [178].
 - Pour les stades chirurgicaux : La taille de la tumeur pourrait avoir un impact pronostique au de la de la classification elle même.
 - Pour les stades avancés : le stade de la maladie reste un facteur prépondérant dans ce groupe de patients, ainsi les patients avec tumeur stade IV ayant un pronostic plus péjoratif que ceux dont la tumeur à gardé une extension locorégionale.
 - Parmi les patients métastatiques, la présence d'un site isolé de dissémination serait favorable [185].
- La classification TNM pathologique (pTNM) se base sur l'histologie de la pièce de résection. Ces deux classifications donnent lieu à des pronostics différents, la pTNM étant la plus fiable.

X.4.Facteurs histologiques :

- Les marqueurs histologiques sont les facteurs pronostiques les plus performants, ils regroupent la classification TNM récemment actualisée en 2016 et la nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires décrite en 2015, par un regroupement d'experts internationaux de

l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), l'ATS (American Thoracic Society) et l'ERS (European Respiratory Society).

X.4.A. Type histologique :

- Le type histologique serait un facteur pronostique indépendant [178]. L'influence pronostique et prédictive du type histologique constitue une première approche d'individualisation thérapeutique en pratique clinique courante.
- La majorité des études montrent que les carcinomes épidermoïdes et les CPC ont le plus souvent un pronostic plus défavorable que les adénocarcinomes.
- Par ailleurs une nouvelle classification a été introduite par l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), l'ATS (American Thoracic Society) et l'ERS (European Respiratory Society), à propos des adénocarcinomes de stade précoce réséqués chirurgicalement. Celle-ci a l'avantage de sélectionner les patients dont le sous-type histologique est associé à un mauvais pronostic (adénocarcinomes solides, micropapillaires, mucineux invasifs et colloïdes), afin de les orienter vers une thérapie adjuvante [178].

X.4.B. Le degré de différenciation :

- Le degré de différenciation tumorale est également un facteur pronostique. Ainsi une différenciation élevée constitue un facteur favorable [178].

X.4.C. Infiltration pleurale et lympho-vasculaire :

- Comme en témoigne la huitième version de la classification TNM, l'invasion de la plèvre viscérale est un facteur de mauvais pronostic. En effet, elle est désormais considérée comme une dissémination métastatique et actuellement reclassée en stade «M1a».

X.5. Marqueurs moléculaires :

- L'impact pronostique et prédictif des altérations moléculaires survenant sur des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeur a été étudié dans de nombreuses séries.
- Parmi ces altérations moléculaires, figurent notamment le statut p53, les mutations KRAS et ALK, la surexpression de Ki67 ou encore l'expression d'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et de BCL-2 (B-Cell Lymphoma) (3). La surexpression de BCL-2 serait, un facteur pertinent de bon pronostic [185].

X.6.Les facteurs métaboliques :

- L'utilisation de la tomographie à émission de positons (TEP) est un outil indispensable tant au diagnostic qu'à la stadification du CBP. Outre l'implication de la TEP au staging, la valeur standardisée de fixation du 18F- fluorodésoxyglucose (SUVmax) au sein du site tumoral, représentative de l'activité métabolique de la tumeur, pourrait constituer un élément supplémentaire en termes de pronostic.
- La prédiction de la réponse au traitement et la corrélation avec la réponse histopathologique apparaissent mieux appréciée par la TEP-FDG que la réponse classiquement évaluée en tomodensitométrie par les critères de l'OMS ou du RECIST [178].
- Des études plus récentes suggèrent que les paramètres intégrant le volume tumoral à l'activité métabolique sont plus performants en termes de valeur pronostique. Ainsi, le «Metabolic Tumoral Volume» (MTV) et le «Total Lesion Glycolysis» (TLG) semblent mieux refléter la charge et l'agressivité tumorales et peuvent être considérés comme des facteurs pronostiques dans le CBP.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

II. Matériels et méthodes :

II.I. Les objectifs de l'étude :

- Nous avons réalisé cette étude afin de pouvoir identifier les différents facteurs pronostiques liés au cancer bronchique primitif, et surtout d'identifier les facteurs prédictifs thérapeutiques et les différents facteurs influençant les délais de prise en charge du CBP.
- Nous avons envisagé de manière systématique d'analyser les associations pouvant exister entre certains facteurs cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques, moléculaires, et thérapeutiques et d'évaluer la survie des patients à 1 et à deux ans et nous avons analysé l'influence de ces facteurs sur la réponse thérapeutique et les différents délais de prise en charge.

II.I.A.Objectif principal :

- Estimer la survie des patients atteints de cancer bronchique primitif à 1an et à 2 ans et étudier l'impact des facteurs pronostiques tels que : l'âge, le sexe, le niveau socio-économique, le statut tabagique, l'état général, la perte de poids, les comorbidités, les anomalies biologiques, le type histologique, les anomalies moléculaires, le stade TNM au moment du diagnostic, les modalités thérapeutiques ainsi que les différents délais de prise en charge sur la survie.

II.I.B.Les objectifs secondaires étaient :

1. Évaluer les différents délais de prise charge des patients atteints de CBP et d'étudier l'impact des différents facteurs : sociodémographiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques sur ces délais :
 - Délai d'orientation du patient (DO) : qui est le délai entre la première consultation chez un médecin généraliste et la première consultation chez un pneumologue.
 - Délai diagnostic (DD) : qui est le délai entre la première radiographie thoracique pathologique et le diagnostic histologique.
 - Délai thérapeutique (DT) : c'est le délai entre le diagnostic histologique et le premier traitement.
 - Délai global (DG) : qui est le délai entre la première consultation et le premier traitement spécifique.
2. Évaluer la réponse thérapeutique (réponse à la chimiothérapie) des patients atteints de cancers bronchique primitif (CBP) diagnostiqués et pris en charge au niveau du service de pneumologie (Unité d'oncologie thoracique) en fonction de certains facteurs :

Âge, sexe, statut tabagique, indice de Performance Status, comorbidités, sites métastatiques, nombre de métastases, type histologique, drogues utilisées, nombre de cures de chimiothérapie reçus, toxicités médicamenteuses, et du délai de prise en charge thérapeutique.

3- Évaluer la Qualité de vie des patients en se basant sur des Questionnaires standardisés.

II.II. Patients méthodes :

II.II.A. Type et période d'étude :

- Il s'agit d'une étude épidémiologique prospective mono-centrique, observationnelle, analytique, réalisée du premier janvier 2016 au 30 décembre 2018.
- L'accord préalable des différents médecins (Professeurs) en particulier ceux des services : Pneumologie, épidémiologie, anatomo-pathologie et radiologie, a été recueilli avant l'acquisition des données.
- Aspect éthique de l'enquête :
Avant de commencer cette étude, il a été nécessaire d'obtenir le consentement éclairé et écrit de tous les patients après leur information sur le déroulement et l'objectif de l'étude. Les données personnelles et l'exploitation des questionnaires ont été faites dans l'anonymat.

II.II.B. Recueil des données :

II.II.B.1. Population d'étude :

a) Collecte des cas

- La population d'étude est représentée par l'ensemble des cas incidents de CBP, histologiquement prouvés, diagnostiqués et pris en charge au niveau du service de Pneumologie au CHU de Sétif, durant une période de 3 ans, entre Janvier 2016 et Décembre 2018.
- Les échantillons tumoraux provenaient de biopsies bronchiques obtenues par fibroscopie bronchique, de ponctions-biopsies trans-pariétales scanno-guidées, de biopsies de sites métastatiques et de biopsie chirurgicale pulmonaire.
- La chimiothérapie a été délivrée dans l'unité d'oncologie thoracique au niveau du Service de Pneumologie au CHU de Sétif, la radiothérapie dans le service de radiolothérapie au centre anti cancéreux de Sétif, et le service de radiothérapie au CHU Mustapha Pacha, quant à la chirurgie, elle a été réalisée dans plusieurs services de chirurgie thoracique (Alger, Tizi Ouzou).
- Les différentes données de l'étude ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et par contact téléphonique.
- La cohorte des patients a été appelée à être suivie pendant une durée de 2 ans à partir de la date du diagnostic histologique.
- Pour les patients décédés, la date et la cause du décès ont été indiqués.
- Pour les patients perdus de vue, différentes mesures ont été mise en œuvre pour tenter de savoir si le

patient est décédé ou encore vivant (téléphone, adresse du patient).

b) Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude :

- Les patients âgés plus de 18 ans.
- Quelque soit le sexe (femmes et hommes).
- Les patients présentant un CBP histologiquement prouvé.
- Les patients diagnostiqués au service de Pneumologie au CHU de Sétif.
- Les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie au niveau de l'unité d'oncologie thoracique au service de pneumologie au CHU de Sétif.
- Les patients présentant un indice de performance status $PS \leq 2$.

c) Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude :

- Les patients diagnostiqués au niveau du service de pneumologie au CHU de Sétif, mais pris en charge dans une autre structure.
- Les patients diagnostiqués dans un autre service (les cas de cancers broncho- pulmonaires ayant eu une confirmation diagnostique dans une autre structure hospitalière).
- Les dossiers de patients incomplets n'ont pas été retenus (dossiers ne comportant pas un examen endoscopique, une preuve histologique ou un bilan d'extension).

II.II.B.2. Saisie des données :

a) Collecte des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons consulté :

1. Dossiers de malades :

Afin de collecter des données médicales (l'âge, le sexe, l'indice de performance status, l'indice de masse corporelle, la symptomatologie radio-clinique, les moyens diagnostiques, les types histologiques, le bilan d'extension, les stades TNM, les modalités thérapeutiques et les différents délais de prise en charge).

2. Registre de la consultation :

Afin de collecter des données concernant : la date de la première consultation au niveau du service de Pneumologie, le motif de consultation et le nombre de consultants.

3. Registre d'endoscopie bronchique :

Afin de connaître : les aspects macroscopiques des lésions, les types des prélèvements réalisés et le nombre de prélèvements bronchiques réalisés.

4. Registre de la chimiothérapie :

A permis de vérifier l'état général (PS) des patients, les protocoles de chimiothérapie utilisée, le nombre de cures reçus, la fréquence, la nature et la gestion des effets secondaires.

5. Questionnaire standardisé QLQ 30, LC13 (Annexe 15)

Afin de collecter les informations sur la qualité de vie (Par un entretien individuel ou par téléphone).

b) Fiche d'exploitation

- Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation remplie de façon complète. Cette fiche a permis d'analyser les données anamnestiques, cliniques para cliniques et thérapeutiques et évolutives.

- Les facteurs sociodémographiques :

L'âge au moment du diagnostic, le sexe, le niveau socioéconomique, et la Profession.

- Données sur la consommation de tabac :

- Elles ont été collectées avec un questionnaire standardisé. Tous les patients ont été classés selon leur statut tabagique (fumeur, ex-fumeur ≥ 10 ans, ex-fumeur < 10 ans et non-fumeur), leur consommation tabagique (âge de début, statut tabagique actuel, durée, dose cumulée en paquets /années, durée depuis le sevrage tabagique).

- Les patients ayant arrêté de fumer depuis plus de 1 an ont été considérés comme ex-fumeurs. Les patients qui ont fumé moins de 100 cigarettes dans leur vie ont été considérés comme des non-fumeurs. L'exposition au tabagisme passif a été aussi quantifiée chez les non-fumeurs et classée en non-exposés, exposés.

- Les données cliniques :

- Mode de détection du cancer ou motif de consultation, symptomatologie respiratoire et extra-respiratoire, les comorbidités, l'exposition à la combustion traditionnelle, le début de la symptomatologie et le nombre de consultations avant le diagnostic histologique.

- Les données radiologiques :

Les différents aspects radiologiques, le siège des lésions, le nombre de radiographies réalisées, les aspects scannographiques, et les résultats des autres examens radiologiques tels que : l'échographie abdomino-pelvienne, l'IRM thoracique, IRM cérébrale, la Scintigraphie osseuse et pour certains patients la tomographie par émission de Positons ou TEP Scan.

- Les moyens diagnostiques :

Fibroskopie bronchique, biopsie trans-pariétale scanno-guidée, biopsie d'un site métastatique,

médiastinoscopie ou thoracotomie exploratrice.

- Donnée sur le diagnostic histologique :

La date du prélèvement histologique ayant permis d'établir le diagnostic histologique, car c'est à partir de cette date qu'on a pu évaluer la durée de survie, le type histologique du CBP et le statut mutationnel des patients présentant un adénocarcinome.

- Données sur le stade de la maladie :

Bilan d'extension réalisé (TDM ou IRM cérébrale, scintigraphie osseuse, échographie abdominale, TEP scan), extension de la tumeur selon la classification TNM.

- Donnée sur la prise en charge thérapeutique :

- Modalités thérapeutiques : Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, soins palliatifs.
- Pour la chimiothérapie on a précisé : les drogues utilisées, protocoles de chimiothérapie, nombre de cures reçus, les effets secondaires ou toxicités, ainsi que le bilan biologique avant toute chimiothérapie.

- Données sur la réponse à la chimiothérapie :

La réponse à la chimiothérapie a été évaluée selon les critères RECIST en : Réponse complète, réponse partielle, stabilité, progression.

- Données sur l'évolution et le pronostic :

Survie globale (mois), survie sans progression (mois), taux de survie à 1an et taux de survie à 2 ans.

- Les dates des différentes étapes de prise en charge : pour chaque patient nous avons analysé :

- La date de la première consultation chez le médecin généraliste, la date de la première consultation chez le médecin spécialiste, le nombre de consultation avant la confirmation diagnostique, la date de la première preuve anatomo-pathologique obtenue et la date du traitement du cancer (chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie).

II.II.B.3. Les variables étudiées :

- Âge.
- Sexe : afin d'étudier les particularités du cancer bronchique chez la femme.
- Les habitudes toxiques (tabagisme actif, passif, non fumeurs).
- Les facteurs de risques (combustion traditionnelle, exposition professionnelle)
- Les comorbidités (Score de Charlson).
- L'état général (Performance Status).
- Symptômes cliniques (respiratoires, extra-respiratoires).
- L'imagerie thoracique (radiographie thoracique et tomodensitométrie thoracique, bilan d'extension)
- Résultats histologiques du premier prélèvement réalisé.

- Type histologique.
- Le statut mutationnel du gène EGFR.
- Bilan biologique initial avant toute chimiothérapie.
- La qualité de vie (questionnaire de qualité de vie QLQ30, LC13).
- Les modalités thérapeutiques (chirurgie thoracique, radiothérapie, chimiothérapie)
- La réponse à la chimiothérapie : réponse objective, réponse partielle, stabilisation, progression.
- Évolution et taux de survie : survie globale, survie sans progression, taux de survie à 1 an et à 2 ans.
- Les délais de prise en charge du patient (délai global, délai d'orientation, délai diagnostic, délai d'accès au premier traitement).

II.II.C. Analyse des données :

II.II.C.1. Technique statistique :

- Les données ont été saisies et codées sur le logiciel Excel, l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 23.
- L'analyse statistique a consisté à décrire les variables qualitatives par un pourcentage (fréquence), les variables quantitatives par la moyenne, l'écart type et leurs valeurs minimales et maximales et la médiane.
- Pour mesurer l'association entre la survie, la réponse à la chimiothérapie, les délais de prise en charge des patients atteints de CBP et certaines caractéristiques des patients, le test du khi2 de Pearson a été utilisé (ce test mesure l'indépendance ou l'association entre 2 variables qualitatives).
- La survie globale et la survie sans progression ont été étudiées par les courbes de Kaplan-Meier et la significativité par un test Log rank.
- Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque le p (degré de signification) était inférieur à 0,05.

1/ Technique de statistique descriptive :

- Présentation tabulaire.
- Présentation graphique.
- Paramètre de réduction.

2/ Tests statistiques paramétriques :

- Écart réduit (moyenne et proportions).
- Khi-Carré (répartitions).

3/ Mesures d'associations épidémiologiques :

- Odds –ratio.
- Fraction étiologique du risque.

4/ Techniques d'analyse de la survie :

- Méthode actuarielle.
- Méthode de Kaplan-Mayer.
- Méthode de Cox.

5/ Technique de modélisation logistique :**II.II.C.2. Technique d'étude :**

Pour répondre aux objectifs cités ci-dessus, notre travail s'est déroulé en trois principales étapes :

- Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à décembre 2018. Les dates de décès ont été obtenues par les certificats de décès et les différents registres du service de Pneumologie (unité d'oncologie thoracique)
- Pour certains patients, il n'y avait pas de données de survie car, aucun suivi n'a pu être réalisé. Ces patients ont été considérés comme « perdus de vue ».
- Une première analyse a permis d'identifier les caractéristiques de la population d'étude (socio-démographiques, cliniques, radiologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives).
- Dans un second temps, une analyse, a été réduite aux non-fumeurs afin d'identifier les différences significatives entre les fumeurs et les non-fumeurs, selon leurs âges et leurs sexes.

Les comparaisons sont basées sur l'utilisation du test chi 2 de Pearson et de tests non paramétriques en fonction du nombre de patients (test de Fisher). Une régression logistique a été réalisée. Le seuil de significativité était de 5 %.

- Mêmes méthodes ont été appliquées pour analyser les caractéristiques des femmes et des sujets jeunes.
- Un troisième axe de recherche, a été l'analyse de la survie dans cette cohorte. Certains facteurs pronostiques sont connus pour intervenir sur la survie des patients atteints de cancer bronchique comme le performance status OMS, le stade TNM, l'âge. D'autres facteurs comme le sexe et le statut tabagique sont plus controversés. Il est certain que si le pronostic est différent entre les 2 sexes ou selon le statut tabagique, il faut se demander si les mécanismes de carcinogénèse ne sont pas différents entre hommes et femmes et entre fumeurs et non-fumeurs.

II.II.D. Cadre de l'étude :**a) Lieu d'étude :**

- Notre étude s'est déroulée dans le service de Pneumologie au CHU de Sétif.

b) Les moyens humains :

- Les compétences humaines à la réalisation de notre étude étaient disponibles, différents spécialistes (Épidémiologues, anatomopathologistes, radiologues, oncologues) ont été sensibilisés et étaient prêts à collaborer.

c) Personnel médical dans notre service :

- Six maitres assistants.
- Deux médecins spécialistes (assistants).
- 23 médecins résidents.

d) Le personnel para médical :

- Un chef de service, une secrétaire
- Deux psychologues et un kinésithérapeute.
- 10 infirmiers, 4 aides soignants et deux techniciens de radiologie.

e) Au niveau de la salle de chimiothérapie : sont affectés :

- Deux infirmiers expérimentés en oncologie thoracique.
- Un aide soignant, un psychologue.
- Deux médecins résidents (4eme année) et un maitre Assistant.

e) Moyens techniques :

- Tous les moyens diagnostiques (plateau technique) nécessaire à la réalisation de notre étude sont disponibles au niveau du CHU de Sétif.
- Notre service comporte plusieurs unités :
- Une unité de consultation
- Une salle d'observation.
- Unité d'hospitalisation : Coté homme (28lits s'hospitalisation)
Coté femme (26lits d'hospitalisation)
- Quatre salles de réanimation.
- Une unité d'exploration fonctionnelle.
(Spiromètre, un Plethysmographe, deux polygraphes, gazomètre, deux CPAP)
- Unité d'endoscopie bronchique (4 fibroscopes)
- Une pharmacie locale du service.
- Une unité de radiologie (appareil fixe et un appareil mobile)

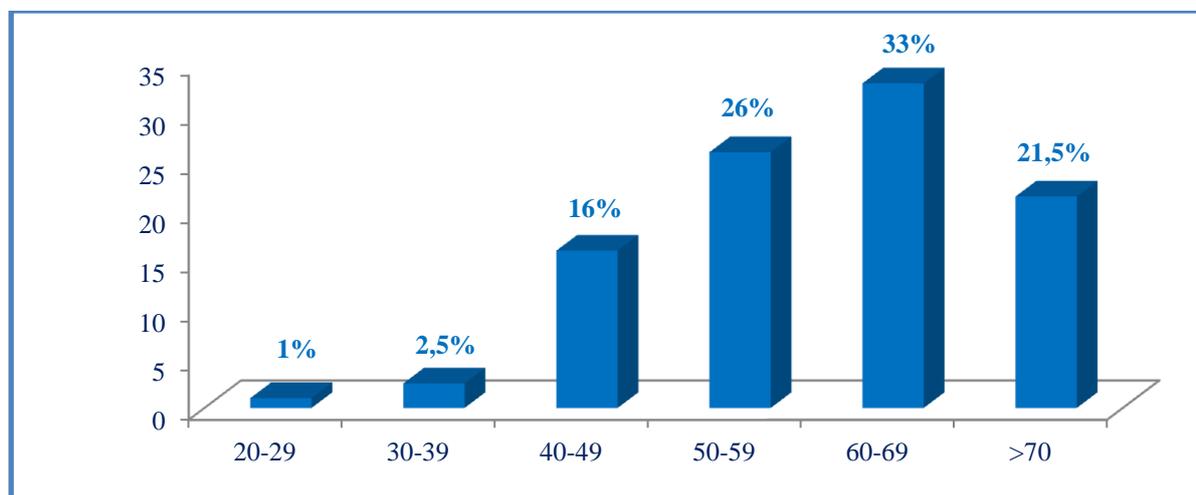
III. RÉSULTATS

III.I. Données démographiques :

- Sur la période d'étude, 235 patients atteints de CBP primitif étaient diagnostiqués au service de Pneumologie au CHU de Sétif, mais seulement 200 patients étaient inclus dans l'étude. Pour les 35 autres patients exclus, il s'agissait de :
 - 25 patients atteints d'un CBP, n'ayant pas reçu de chimiothérapie car leurs indices de performance status (PS) était à 3.
 - 05 patients dont leurs dossiers étaient incomplets.
 - Enfin, 05 patients avaient souhaité être pris en charge dans un autre établissement.

III.I.A. Répartition des patients selon l'âge :

- L'âge moyen de survenue d'un CBP est souvent tardif, il était dans notre série de 59,75 ans avec un écart-type de 9,9 ans et des extrêmes allant de 28 ans à 85 ans.
- Nous avons classé nos patients par tranches d'âge. La répartition dans ces tranches est représentée sur le graphique suivant (Graphique 3).
- La tranche d'âge comprise entre 50 et 70 ans constitue 59 % des cas.
- La survenue du CBP croit avec l'âge. On le retrouve avant 50 ans dans 19,5% des cas (2,6 % des patients étaient âgés < 40 ans) et après 70 ans dans 21,5% des cas.



Graphique 3 : Répartition des patients par tranche d'âge.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'âge.

Âge des patients	N	%
20-29	2	01
30-39	5	2,5
40-49	32	16
50-59	52	26
60-69	66	33
>70	43	21,5
Total	200	100

III.I.B. Répartition des patients selon le sexe :

- Dans notre série, une nette prédominance masculine a été constatée, 87 % des hommes contre 13% de femmes. Le sexe ratio (H/F) était de 11.66/1.

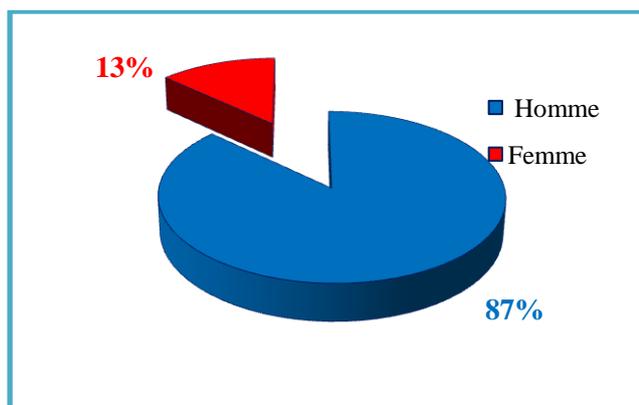


Tableau 3 : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage (%)
Homme	174	87
Femme	26	13
Total	200	100

Graphique 4 : Répartition des patients selon le sexe.

III.I.C. Répartition des patients selon l'âge et le sexe :

- Parmi les 200 patients de la population globale, 13,1 % étaient des femmes.
- Le CBP s'observe plus tardivement chez le sexe masculin par rapport au sexe féminin, en effet l'âge médian au moment du diagnostic était de 60 ans (avec un écart- type de 7,766 ans) pour les hommes, plus faible pour les femmes 57,2 ans (avec un écart-type de 10,766).
- Dans le groupe des 174 hommes, le CBP demeure peu fréquent avant 50 ans, il a été observé dans 16% des cas, et après 70 ans dans 23% des cas.
- Dans le groupe des 26 femmes, il a été observé dans 42,3% des cas avant 50 ans, et 11,53% après 70 ans.
- Sur le plan statistique, la répartition des âges entre les femmes et les hommes, n'a pas montré de

différences significatives ($p=0,155$).

- Nous avons fait le choix d'un âge seuil de 50 ans pour définir dans notre série, les sujets jeunes car c'est l'âge le plus souvent utilisé dans la littérature. Cet âge nous a permis également d'obtenir un nombre suffisant de patients jeunes ($n=39$) pour réaliser l'étude statistique.

Tableau 4 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe (moyenne et médiane).

Sexe	N	Moy (ans)	ET	Min (ans)	Max (ans)	Médiane (ans)	% du total
Homme	174	60,5	9,766	28	85	62	87
Femme	26	54,71	10,367	35	73	54	13
Total	200	59,75	9,999	28	83	62	100

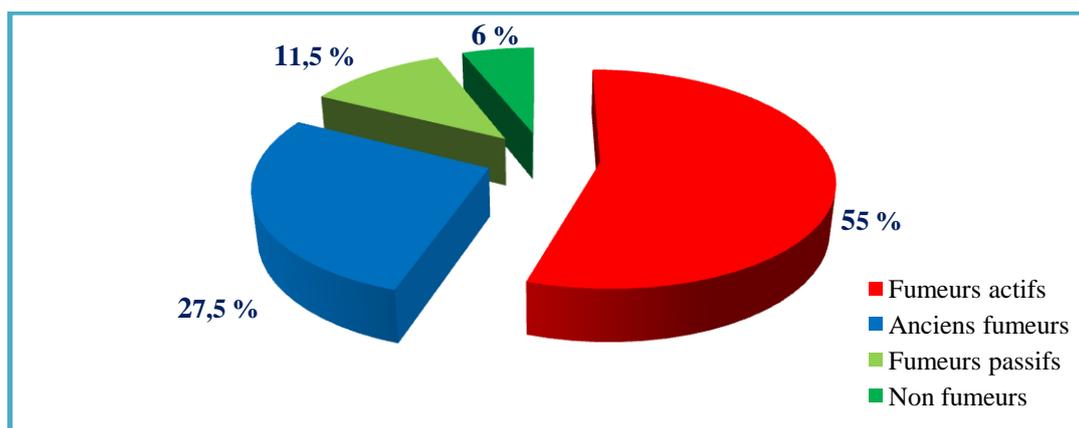
N : Effectif, Moy : moyenne, ET : écart- type, Min : minimum, Max : maximum

Tableau 5 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe ($p=0,155$).

Age	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
20-29	2	01	0	0	2	1
30-39	3	1,70	2	7,70	5	2,5
40-49	23	13,2	9	34,6	32	16
50-59	45	26	8	30,76	53	26,5
60-69	61	35	4	15,38	65	32,5
>70	40	23	3	11,53	43	21,5
Total	174	100	26	100	200	100

III.I.D. Le tabagisme :

- Dans notre série, le tabagisme a été retrouvée chez 165 patients, soit 82,5% (55% des fumeurs actifs et 27,5 % des anciens fumeurs), tous de sexe masculin avec une consommation tabagique moyenne de 20 paquets/année.
- La notion de tabagisme passif a été rapportée chez 23 patients (11,5 %) soit 14 femmes (52,9 %) et 9 hommes (5,3 %).



Graphique 5 : Répartition des patients selon le tabagisme

Tableau 6 : Répartition des patients selon le tabagisme

Tabagisme	Effectif (N)	%	% cumulé
Fumeurs actifs	110	55	55
Anciens fumeurs	55	27,5	82,5
Fumeurs passifs	23	11,5	94
Non fumeurs	12	6	100
Total	200	100	

III.I.D.1. Tabagisme en fonction du sexe :

- Dans notre série on a retrouvé :
- 17,5 % non fumeurs, parmi eux, les femmes étaient beaucoup plus représentées que les hommes, avec 26 femmes soit 74,28 % versus 9 hommes soit 25,72% des non fumeurs.
- 65,7% des non fumeurs ont été exposés au tabagisme passif (14 femmes et 9 hommes). En revanche 34,3% soit 12 patients non fumeurs (12 femmes) n’ont pas rapporté la notion d’exposition au tabagisme passif. Ces différences sont statistiquement significatives (p=0,001).

Tableau 7 : Répartition du tabagisme selon le sexe (p<0,001)

Tabagisme	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Fumeurs actifs	110	63,21	0	0	110	55
Anciens fumeurs	55	31,6	0	0	55	27,5
Fumeurs passifs	9	5,17	14	53,8	23	11,5
Non fumeurs	0	0	12	46,16	12	6
Total	174	100	26	100	200	100

III.I.D.2. Tabagisme selon l'âge des patients :

- Les non fumeurs étaient plus jeunes que les fumeurs actifs et les anciens fumeurs ; 57,13 % des non fumeurs (73,3 % des fumeurs passifs et 26,7 % des non fumeurs, non exposés au tabagisme passif étaient âgés de moins de 50 ans.
- La moyenne d'âge était de 51,4 ans pour les non fumeurs (47,20 ans pour les fumeurs passifs) versus 60,24 ans pour les fumeurs actifs et 64,08 pour les ex -fumeurs.
- Sur le plan statistique, une relation très significative est retrouvée entre le statut tabagique et l'âge des patients ($p < 0,001$).
- Selon les tranches d'âges, la prévalence la plus importante des fumeurs actifs a été retrouvée chez les hommes âgés entre 50 et 69 ans (67,26%).
- La prévalence des anciens fumeurs augmente également avec l'âge, elle était plus élevée chez les hommes de plus de 60 ans (63,63 % d'anciens fumeurs).

Tableau 8 : Répartition du tabagisme selon l'âge ($p < 0,001$).

Age	Tabagisme						Total	
	Fumeurs		Ex fumeurs		Non fumeurs			
	N	%	N	%	N	%	N	%
20-29	2	1,8	0	0	0	0	02	01
30-39	0	0	0	0	05	14,28	05	2,5
40-49	16	14,54	2	3,63	15	42,85	33	16,5
50-59	26	23,63	18	32,72	08	22,85	52	26
60-69	48	43,63	14	25,45	04	11,42	66	33
>70	18	16,36	21	38,18	03	8,57	42	21
Total	110	100	55	100	35	100	200	100

III.I.D.3. Tabagisme en fonction de la durée de consommation tabagique :

- Au moment du diagnostic, 61,8% (66,45% des fumeurs et 52,72 % des anciens fumeurs) avaient fumé plus de 20 ans avec une durée moyenne de 25 ans.
- Sur le plan statistique, aucun lien significatif n'a été retrouvé, entre le statut tabagique (fumeurs, ancien fumeurs) et la durée du tabagisme ($p = 0,183$).

Tableau 9 : Répartition selon la durée du tabagisme ($p=0,183$).

Durée (année)	Fumeurs		Ex-fumeurs		Total	
	N	%	N	%	N	%
<10	11	10	02	3,63	13	7,87
10-19	26	23,63	24	43,63	50	30,30
20-29	31	28,18	15	27,27	46	27,87
30-39	30	27,27	11	20	41	24,84
≥ 40	12	11	03	5,45	15	9,09
Total	110	100	55	100	165	100

III.I.D.4. Tabagisme en fonction du nombre paquets /années :

- La majorité de nos malades était de grands fumeurs, avec une consommation supérieure ou égale à 20 PA dans 64,3% des cas et une consommation moyenne estimée à 22 PA.
- La consommation du tabac était plus importante chez les fumeurs actifs par rapport aux anciens fumeurs (71,8% des fumeurs actifs et 49 % des anciens fumeurs avaient une consommation supérieure à 20P/A).
- L'association entre le risque de cancer du poumon et la quantité moyenne de cigarettes consommées était significative sur le plan statistique .Le risque augmentait avec la quantité de cigarettes consommées (Odds ratio : 2,7 « IC 95% :1,66-3,2 », $p=0,001$).

Tableau 10 : Répartition du tabagisme en fonction de la quantité du tabac ($p=0,001$).

Quantité (PA)	Fumeurs		Ex-fumeurs		Total	
	N	%	N	%	N	%
< 10	12	11	2	3,63	14	8,48
10-20	19	17,27	26	47,27	45	27,27
21-30	15	13,63	15	27,27	30	18,18
31-40	17	15,45	3	5,45	20	12,12
≥ 40	47	42,72	9	16,36	56	34
Total	110	100	55	100	165	100

III.I.D.5. Délai de sevrage tabagique :

- Le délai moyen de sevrage tabagique était de 15 ans.

- 60 % des patients avaient arrêté de fumer depuis plus de dix ans et uniquement 11% depuis moins de 5 ans.
- Après un arrêt de la consommation de cigarettes d’au moins dix ans, le risque de cancer bronchique n’a pas diminué de façon significative comparativement aux patients qui n’ont pas arrêté de fumer.

Tableau 11 : Répartition du tabagisme selon le délai de sevrage.

Délai de sevrage tabagique (ans)	N	%
< 5	06	11
5-9	16	29
10-14	16	29
15-19	11	20
≥ 20	06	11
Total	55	100

III.I.E. Combustion traditionnelle :

- 56 patients (28 %) ont subis la combustion traditionnelle, parmi eux 42 hommes (24,13 %) et 14 femmes (53,84 %).
- Sur le plan statistique, une relation étroite entre l’exposition à la combustion traditionnelle et le sexe a été mise en évidence (p=0,013) ; en effet les femmes étaient plus exposées à la combustion traditionnelle que les hommes.

Tableau 12 : Répartition des patients selon la combustion traditionnelle (p=0,013).

Combustion traditionnelle	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
CT(-)	132	75,86	12	46,15	144	72
CT(+)	42	24,13	14	53,84	56	28
Total	174	100	26	100	200	100

CT(-) : pas de combustion traditionnelle, CT(+) : présence de combustion traditionnelle

III.I.F. Exposition professionnelle :

- Seulement 25 patients (12,5%), ont rapporté la notion d’exposition professionnelle à l’amiante.
- Aucune différence statistiquement significative n’a été mise en évidence, entre les deux groupes hommes et femmes et entre l’exposition à un cancérigène professionnel et le statut tabagique.

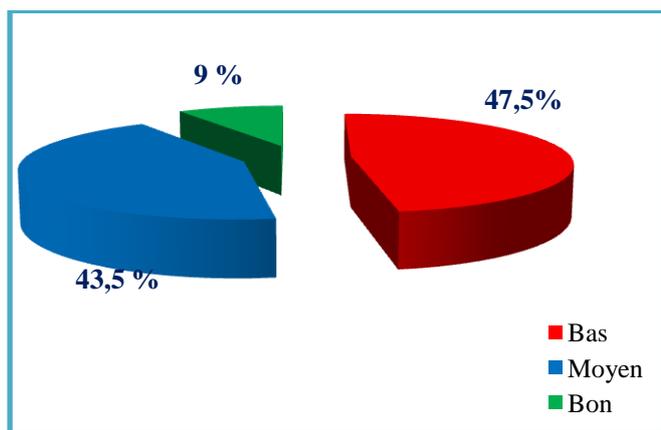
Tableau 13 : Répartition des patients selon l'exposition professionnelle (p=0,092).

Exposition professionnelle	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
EP0	149	85,63	26	100	175	87,5
EP1	25	14,36	0	0	25	12,5
Total	174	100	26	100	200	100

EP0 : pas d'exposition professionnelle, EP1 : présence d'exposition professionnelle

III.I.G. Niveau socio-économique :

- Globalement les couches socio-économiques défavorisées étaient les plus représentées, avec 95 cas soit 47,5%, et seulement 11 patients soit 8,5% des cas avaient un très bon niveau socio-économique.
- Nous avons constaté, une augmentation du risque relatif de cancer du poumon en fonction du niveau socio-économique. Néanmoins, ce risque était plus important chez les hommes (RR : 3,4 (IC95% : 2,8-4,1) que chez les femmes à catégorie socio-économique similaire (RR ; 1,9 (IC95% : 1,33-2,9) .



Graphique 6 : Répartition selon le NSE.

Tableau 14 : Répartition des patients selon le NSE

NSE	N	%
Bas	95	47,5
Moyen	87	43,5
Bon	18	9
Total	200	100

NSE : niveau socio-économique N : Effectif

III.II. Données cliniques :

III.II.A. Les comorbidités :

- 159 patients (79,5%) avaient une pathologie respiratoire, cardiaque ou autre concomitante.

III.II.A.1. Comorbidités en fonction du sexe :

- L'analyse des comorbidités selon le sexe, n'a pas montré une différence significative entre les deux groupes hommes et femmes. En effet, certes au moment du diagnostic, les hommes avaient plus de comorbidités par rapport aux femmes (81,6% versus 65,38% des femmes), mais cette différence entre les deux sexes, n'est pas statistiquement significative (p=0,113).

Tableau 15 : Répartition des comorbidités selon le sexe ($p=0,113$)

Co-morbidités	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Pas de comorbidité	32	18,40	9	34,61	41	20,5
Comorbidité	142	81,60	17	65,38	159	79,5
Total	174	100	26	100	200	100

III.II.A.2. Comorbidités selon l'âge :

- La fréquence des comorbidités était plus élevée dans le groupe des patients âgés de plus de 60 ans, en effet 111 patients (soit 95%) âgés de plus de 60 ans, avaient au moins une comorbidité au moment du diagnostic contre 48 patients (soit 57%) âgés de moins de 60 ans.
- Ces différences entre les deux groupes (moins de 60 ans et plus de 60 ans), ne sont pas statistiquement significatives ($p=0,001$).

Tableau 16 : Répartition des comorbidités en fonction de l'âge ($p=0,001$).

Patients ayant des comorbidités	Pas de comorbidité		Présence de Comorbidité		Total	
	N	%	N	%	N	%
<60	36	42,85	48	57	84	100
≥ 60	05	4,3	111	95	116	100
Total	41	21	159	79	200	100

III.II.A.3.Type de comorbidités :

On a retrouvé dans les antécédents :

- Une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), chez 64 patients (32 %).
- Un diabète chez 62 patients (31 %) et une cardiopathie ischémique (HTA) chez 40 patients (20%).
- Des séquelles de tuberculose pulmonaire ; ont été retrouvés chez 28 patients (15%)
- La fibrose pulmonaire, a été retrouvée chez 05 patients (2,5 %).

Tableau 17 : Répartition des patients selon les comorbidités (p=0,311).

Patients ayant des comorbidités	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
BPCO	57	32,75	7	27	64	32
Cardiopathie (HTA)	38	21,83	2	7,7	40	20
Diabète	54	31	8	30	62	31
Séquelles de TBC	22	12,64	6	23	30	15
Fibrose pulmonaire	5	2,87	0	0	5	2,5

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive, TBC : tuberculose

III.II.A.3. Score de Charlson :

- L'indice de charlson est un des scores de comorbidité, utilisé dans de nombreuses études cliniques en gériatrie. C'est un facteur prédictif de survie.
- Nos patients, étaient analysés en deux groupes (groupe à score ≤ 2 et groupe à score > 2) ; 277 patients soit 48,5 % (50% des hommes et 35,7 % des femmes) ayant une comorbidité avaient un score supérieur à 2 et 81 patients soit 51,5%, dont 50% des hommes et 64,3% des femmes avaient un score inférieur à 2. Sur le plan statistique, aucune relation significative n'est retrouvée entre, le score de Charlson et le sexe (p=0,339).

Tableau 18 : Score de Charlson selon le sexe (p=0,339)

Score de Charlson	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
≤ 2	71	50	11	64,7	82	51,5
> 2	71	50	6	35,29	77	48,5
Total	142	100	17	100	159	100

III.II.A.4. Répartition des patients selon la BPCO :

- 64 de nos patients (soit 30 %) dont 57 hommes (32,75%) et 7 femmes (27 %) ont présenté une BPCO.
- Parmi ces patients, 40,6% (40,5 % des hommes et 42,85% des femmes) avaient une BPCO stade IV.
- Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs (p=0,656).

Tableau 19 : Répartition des patients selon le GOLD (spirométrie) ($p=0,656$)

Stade BPCO	Homme		Femme		Total	
	N	%	N	%	N	%
Stade I	6	10,5	1	14,3	7	11
Stade II	8	14	2	28,6	10	15,62
Stade III	20	35	1	14,3	21	32,8
Stade IV	23	40,5	3	42,85	26	40,6
Total	57	100	7	100	64	100

III.II.B. Les antécédents familiaux de cancers :

- Les antécédents familiaux d'un autre cancer, ont été retrouvés chez 7 patients (3,5%), dont une femme et 6 hommes. Cette répartition selon le sexe n'est pas statistiquement significative ($p=0,640$).
- En revanche aucun antécédent personnel de cancer n'a été retrouvé dans notre série.

Tableau 20 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de cancer ($p=0,640$).

ATCD familiaux de cancer	Homme		Femme		Total	
	N	%	N	%		
Pas ATCD	168	96,5	25	96	193	96,5
Présence ATCD	06	3,5	01	3,8	07	3,5
Total	174	100	26	100	200	100

III.II.C. Indice de performance status (PS) :

- 79 % des patients (70 % des femmes et 80,5 % des hommes) avaient un PS à 1, 15,5 % des patients (16,6% des hommes et 7 % des femmes) un PS à 2 et seulement 5,5% des patients (2,87 % des hommes et 23 % des femmes) avaient un bon état général avec un PS à 0.
- Ces différences entre les deux sexes sont statistiquement significatives ($p=0,001$).

Tableau 21 : Répartition des patients selon le PS ($P=0,001$).

Performance Status	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
PS= 0	05	2,87	06	23	11	5,5
PS =1	140	80,5	18	70	158	79
PS =2	29	16,6	02	07	31	15,5
Total	174	100	26	100	200	100

III.II.D. Indice de masse corporelle IMC :

- L'indice de masse corporelle IMC (kg/m^2) calculé par le rapport : poids (kg)/taille² (m^2), est un indicateur estimant la corpulence.
- Le seuil de dénutrition proposé par l'OMS pour les sujets de moins de 65 ans, est un IMC inférieur à $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, pour les sujets âgés de plus de 70 ans, la haute autorité de santé propose un seuil de $20 \text{ kg}/\text{m}^2$.
- 24% de nos patients (24,7 % des hommes et 19,2% des femmes) avaient au moment du diagnostic un indice de masse corporelle $<20 \text{ kg}/\text{m}^2$ et 49 % des patients soit 49,4% des hommes et 46 % des femmes avaient un indice de masse corporelle normal.
- Sur le plan statistique, on n'a pas constaté un lien significatif entre l'indice de masse corporelle et le sexe ($p=0,656$)

Tableau 22 : Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle ($p=0,656$).

IMC	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
<20	43	24,7	05	19,2	48	24
20-24	86	49,4	12	46	98	49
≥ 25	45	25,8	09	34,6	54	27
Total	174	100	26	100	200	100

IMC : Indice de masse corporelle, N : Effectif

III.II.E. Perte de poids :

- La variation de poids chez les patients atteints de cancer bronchique est une donnée nécessaire.
- La perte de poids est définie par le rapport : Perte de poids (%) = $100 \times (\text{poids habituel} - \text{poids actuel}) / \text{poids habituel}$. La valeur seuil = baisse de 5% du poids en un mois ou de 10% en six mois.
- Ces définitions proviennent des recommandations professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) établies en Novembre 2012.
- Nous avons choisi comme critère de dénutrition un pourcentage de perte de poids de plus de 10%, car il est communément utilisé dans la majorité des études comme reflet de l'état nutritionnel et qu'il s'agit d'un paramètre facile à recueillir.
- Une perte de poids supérieure à 10% en six mois, a été retrouvée chez 36 % de nos patients (39,65% des hommes et 11,53% des femmes), en revanche 64 % des patients soit 60,34% des hommes et 88,45% des femmes avaient une perte de poids moins de 10.
- Ces différences entre les deux populations hommes et femmes sont statistiquement significatives, en

effet les hommes avaient perdu plus de poids par rapport aux femmes, durant les six mois précédant le diagnostic ($p=0,025$).

Tableau 23 : Répartition des patients selon la perte du poids ($p=0,025$).

Perte de poids	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
<10	105	60,34	23	88,45	128	64
≥ 10	69	39,65	03	11,53	72	36
Total	174	100	26	100	200	100

Tableau récapitulatif :

Caractéristique	Homme	Femme	Total	P value
Sexe				
Homme	87%	13 %	200 (100%)	-
Femme				
Age				
Moyenne (ans)	60 ans	57,2 ans	59,75 ans	p=0,155
<50 ans	16%	42,3%	19,5%	
>70 ans	23%	11,53%	21,5%	
Statut tabagique				
Fumeur actif	63,21%	0%	55 %	p<0,0001
Ancien fumeur	31,60%	0%	27,5%	
Non fumeur	0 %	46,16%	06%	
Fumeur passif	5,17%	53,8%	11,7%	
Durée du tabagisme				
Moyenne	25 ans	-	25 ans	p<0,001
Médiane	20 ans	-	20ans	
Nombre de paquets /années				
Moyenne	20P/A	-	20P/A	P<0,0001
Médiane	18 P/A	-	18P/A	
Durée de sevrage (année)				
Moyenne	15 ans	-	15 ans	p<0,001
Médiane	9 ans	-	9 ans	
Comorbidités				
Pas de comorbidité	18,4%	34,61%	20,5%	p=0,113
Présence de comorbidité	81,6%	65,38%	79,5%	
Score de charlson				
≤2	50%	64,3%	51,5%	p=0,339
>2	50%	35,7%	48,5%	
Performance status				
PS 0	2,87%	23 %	5,5%	p=0,001
PS 1	80,5%	70 %	79 %	
PS 2	16,6%	07%	15,5%	
Indice de masse corporelle				
IMC< 20	24,7%	19,2%	24 %	p=0,656
IMC ≥20	75,2%	80,6%	76 %	
Perte de poids				
< 10%	60,34%	88,45%	64 %	p=0,025
≥10%	39,65%	11,53%	36 %	

Tableau 24 : Caractéristiques des patients atteints de CBNPC au moment du diagnostic.
(Comparaison hommes vs femmes).

III.II.F. Circonstance de découverte :

- Le CBP est longtemps asymptomatique et la majorité de nos patients avait une maladie évoluée au moment du diagnostic .Les signes cliniques patents apparaissent généralement à un stade avancé de la maladie.
- La symptomatologie d'appel était marquée par la prédominance des signes respiratoires, chez 95%

des patients soit 96 % des hommes et 88,5 % des femmes, en revanche chez 05 % des patients (04 % des hommes et 11,5% des femmes), la découverte était fortuite.

- L'analyse des circonstances de découverte selon le sexe a montré que chez la femme (où le cancer bronchique est rare) est symptomatique dans 88,5% des cas. Chez l'homme le cancer bronchique est aussi symptomatique dans 96% des cas.
- Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,001$)

Tableau 25 : Répartition des patients selon la symptomatologie d'appel ($p=0,001$)

Circonstances de découverte	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Symptômes	167	96	23	88,5	190	95
Fortuite	07	04	03	11,5	10	05
Total	174	100	26	100	200	100

III.II.G. Signes généraux :

- Tous nos patients avaient présenté des signes généraux :
L'asthénie a été retrouvée chez 172 patients (85 %), l'anorexie chez 74 patients (37%), la fièvre sans foyer infectieux est fréquente au cours des CBP, retrouvée chez 11 patients (5,5%) et l'altération l'état général a été notée chez 22 patients (11%).
- L'analyse des signes généraux selon le sexe a montré que, les hommes étaient plus symptomatiques et leur état général était plus altéré au moment du diagnostic par rapport aux femmes (11,5% hommes versus 7,7 % femmes) .Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,024$).

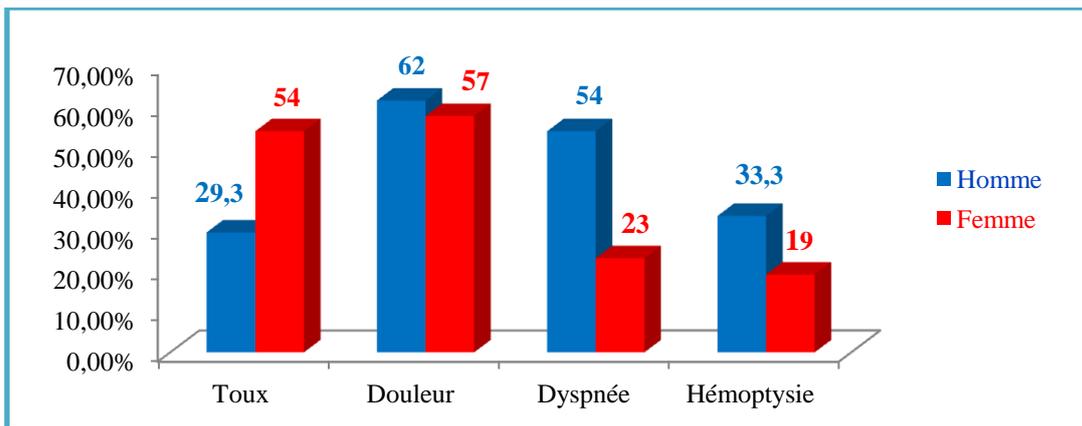
Tableau 26 : Répartition des patients selon les signes généraux ($p=0,024$).

Signes généraux	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Asthénie	152	87,35	20	77	172	85
Anorexie	69	39,6	05	19,23	74	37
Fièvre	06	3,5	05	19,23	11	5,5
AEG	20	11,5	02	7,70	22	11

III.II.H. Signes fonctionnels :

- Les signes fonctionnels respiratoires sont variables selon le degré de progression de la tumeur, ils sont non spécifiques et le plus souvent tard.

- Dans notre série, ces signes étaient dominés par la douleur thoracique (61 %), la dyspnée (50%), la toux (32,5 %) et l'hémoptysie qui a été retrouvée dans 31,5% des cas.
- L'analyse de la symptomatologie fonctionnelle en fonction du sexe a montré que :
Chez la femme : la toux (54%) et la douleur thoracique (57%) sont fréquentes.
Chez l'homme : la douleur (62%) et la dyspnée (54%) sont fréquent
- Ces différences entre les deux sexes sont statistiquement significatives ($p=0,042$).



Graphique 7 : Répartition des signes respiratoires selon le sexe ($p=0,042$).

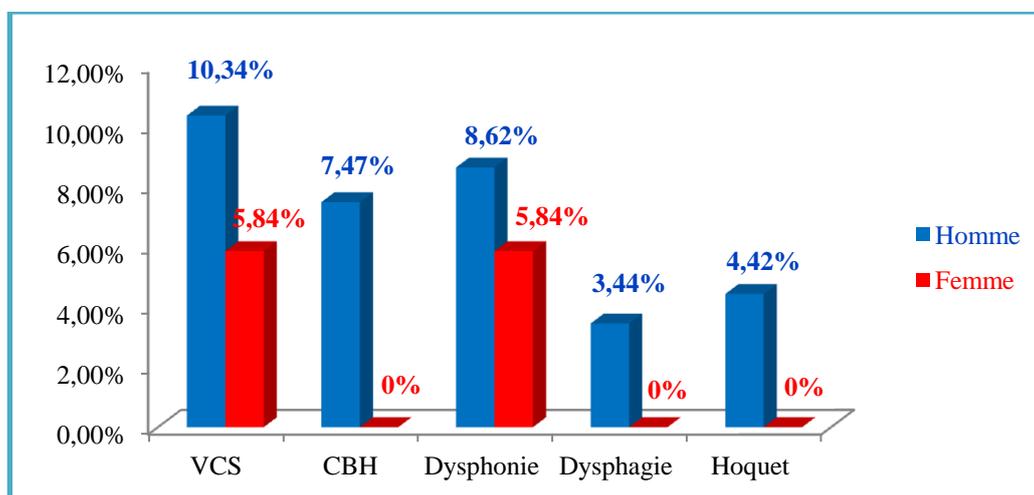
III.II.I. Signes en rapport avec l'extension locorégionale :

- Ces signes sont en rapport avec l'extension locorégionale du cancer, ils sont variables selon l'organe envahi par la tumeur.
Dans notre série :
 - Un syndrome cave supérieur (VCS) a été observé chez 13 patients (10 %).
 - Un syndrome de Claude Bernard Horner a été observé chez 9 patients (6,92%).
 - La dysphonie a été retrouvée chez 11 patients (8,46%) et la dysphagie chez 4 patients (3,07%).
- Cette symptomatologie était plus marquée chez les hommes par rapport aux femmes (35,5% versus 11,7% chez les femmes).
- Sur le plan statistique, cette différence entre les deux sexes n'est pas statistiquement significative ($p=0,186$).

Tableau 27 : Répartition selon l'extension métastatique ($p=0,033$).

Signes /extension métastatique	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Céphalées	40	23	0	0	40	20
Dlr osseuses	71	40,8	05	19,2	76	38
ADP périphériques	17	9,77	02	07,7	19	9,5
Nodules cutanés	2	1,14	0	0	02	01
Hépatomégalie	2	1,14	0	0	02	01
Aucun	42	24,2	19	73	63	30,5
Total	174	100	26	100	200	100

ADP : Adénopathie

**Graphique 8** : Répartition des signes locorégionaux selon le sexe ($p= 0,186$)**III.II.J. Signes selon l'extension métastatique :**

- 135 patients (67,5%), ont présenté des signes en rapport avec une extension métastatique :
- Des céphalées en rapport avec des métastases cérébrales, ont été retrouvées chez 40 patients (20% des cas)
- Des douleurs osseuses : retrouvées chez 76 patients soit 38% des cas.
- Des adénopathies périphériques chez 19 patients soit 9,5% et des nodules cutanés ont été retrouvés chez 02 patients soit 01% des cas.
- L'analyse selon le sexe a mis en évidence, une relation statistiquement significative entre les signes en rapport avec l'extension métastatique et le sexe ($p=0,033$), en effet les hommes avaient plus de signes en rapport avec l'extension métastatique par rapport aux femmes (55,76% versus 23,53% chez les femmes).

III.II.K. Syndrome paranéoplasique :

Concernant le syndrome paranéoplasique :

- L'hippocratisme digital : est fréquent au cours des CBP, retrouvé chez 105 patients (52,5%).
- L'ostéoarthropathie hypertrophiante de pierre marie a été retrouvée chez 4 patients soit 2% des cas.
- La gynécomastie unilatérale : rarement observée au cours des CBP, a été retrouvée chez 03 patients (1,5%).
- Le syndrome neurologique paranéoplasique, a été observé chez 06 patients (3%) et le syndrome dermatologique (Acanthosis Nigricans) paranéoplasique a été noté chez un 04 patients (04%).
- Dans notre série les hommes avaient présenté plus de syndromes paranéoplasiques par rapport aux femmes (69,55% versus 5,89% chez les femmes).
- Nos résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,001$).

Tableau 28 : Répartition selon les syndromes paranéoplasiques ($p=0,001$).

Syndrome paranéoplasique	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Hippocratisme digital	101	58	04	15,38	105	52,5
OAHP	04	2,29	0	0	04	02
Neuropathie	05	2,85	02	7,68	06	03
Cutané	08	4,6	0	0	08	04
Gynécomastie	03	1,72	0	0	03	1,5
Aucun	53	30,45	16	94,11	69	34,5
Total	174	100	26	100	200	100

Sd : Syndrome, OAHP : Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de pierre marie

III.III. Données radiologiques :**III.III.A. Radiographie Thoracique :**

- C'est la première étape permettant une orientation diagnostique. Dans notre série, la radiographie et la TDM thoracique sont les principales explorations radiologiques réalisées chez tous nos patients.
- 69 de nos patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique avant leur orientation chez un médecin spécialiste. Cette radiographie a été réalisée dans un délai moyen de 14 jours.
- L'imagerie thoracique a retrouvé, une opacité hilare dans 33% des cas, une opacité périphérique dans 24 % des cas, et dans 22,5% il s'agissait d'une atélectasie. À ces différents aspects radiologiques, une pleurésie était associée dans 18% des cas.
- L'analyse des aspects radiologiques selon le sexe a montré que les opacités hilaires et les atélectasies étaient les deux aspects radiologiques les plus fréquents chez les hommes (36,2 % versus 11,53% chez

les femmes pour les opacités hilaires et 24,1 % versus 11,53 % pour les atélectasies), tandis que les femmes ont présenté beaucoup plus des opacités périphériques (42,3 % versus 21,26 % pour les hommes). Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,005$).

Tableau 29 : Répartition des patients selon l'aspect radiologique.

Image radiologique	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Op Hilaire	63	36,2	03	11,53	66	33
Atélectasie	42	24,1	03	11,53	45	22,5
Opacité périphérique	37	21,26	11	42,3	48	24
Condensation	17	9,7	09	34,6	26	13
Image mixte	15	8,62	0	0	10	05
Total	174	100	26	100	200	100

III. IV. Confirmation diagnostique :

III.IV.A Les moyens histologiques du diagnostic :

III.IV.A.1. Fibroscopie bronchique :

- La fibroscopie bronchique est l'examen de première intention, elle a été réalisée systématiquement chez tous nos patients.
- Elle était pathologique dans 52,4% des cas, révélant essentiellement, un bourgeon tumoral dans 20,5 % des cas, une sténose tumorale dans 17,5% des cas, une infiltration de la muqueuse bronchique dans 11,5% des cas et un aspect de compression extrinsèque dans 3% des cas.
- L'analyse des aspects endoscopiques selon le sexe a montré, que les hommes avaient beaucoup plus des lésions proximales type bourgeon endoluminal (23% versus 3,84% pour les femmes) et sténose tumorale (19,54 % versus 3,84 % pour les femmes), tandis que les femmes avaient présenté le plus souvent un aspect inflammatoire (77% versus 35,6% pour les hommes).
- Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p= 0,022$).
- La biopsie bronchique pour étude anatomopathologique et l'aspiration bronchique pour étude cytologique ont été réalisées de manière systématique chez tous les patients.
- Ces deux examens endoscopiques ont permis de confirmer le diagnostic de cancer bronchique chez 50,76% de nos patients.
- Dans notre étude, les résultats du premier prélèvement histologique réalisé ont permis de poser le diagnostic de CBP dans 62,4 % des cas. Dans 37,6 %, les résultats étaient non concluants nécessitant

la réalisation d'une deuxième biopsie bronchique avec une étude immuno- histochimique pour confirmer l'origine pulmonaire primitive de la tumeur.

Tableau 30 : Répartition des aspects endoscopiques selon le sexe ($p=0,022$).

Aspect endoscopique	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Bourgeon	40	23	01	3,84	41	20,5
Infiltration	22	12,64	01	3,84	23	11,5
Sténose	34	19,54	01	3,84	35	17,5
Compression extrinsèque	06	3,5	0	0	06	3
Inflammation	62	35,6	20	77	82	41
Normal	10	5,74	03	11,53	13	6,5
Total	174	100	26	100	200	100

b) Cytologie Bronchique :

- L'aspiration bronchique à la recherche de cellules malignes a été réalisée d'une manière systématique chez tous nos patients, elle a permis d'objectiver la présence des cellules malignes chez 37 patients soit 18,5% (17,8% des hommes et 23 % des femmes).

Tableau 31 : Répartition selon les résultats de l'examen cytologique.

Cytologie bronchique	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Positive	31	17,8	06	23	37	18,5
Négative	143	82,1	20	77	163	81,5
Total	174	100	26	100	200	100

III.IV.A.2. Ponction biopsie transpariétale à l'aiguille :

-La biopsie trans-pariétale scanno-guidée a été réalisée chez tous les patients présentant une lésion périphérique accessible et dont la fibroscopie bronchique n'était pas contributive, elle a permis de confirmer le diagnostic chez 91 patients soit 45,5%.

III.IV.A.3. Biopsie pleurale :

- Dans notre série, la biopsie pleurale à l'aveugle a permis d'établir le diagnostic chez 37 patients soit 18,5 % des cas.

III.IV.A.4. Biopsie d'un site métastatique :

- La biopsie d'un site métastatique à distance a permis de poser le diagnostic chez 13 patients soit 6,5 % (une biopsie ganglionnaire chez 10 patients, une biopsie d'une lésion pariétale chez un patient et une exérèse chirurgicale d'une métastase cérébrale unique chez 02 patients).

III.IV.A.5. Chirurgie exploratrice :

- La chirurgie exploratrice à visée diagnostique a été réalisée chez 03 patients soit 1,5 % des cas.
- En résumé, la confirmation anatomo-pathologique a été obtenue par biopsie bronchique chez 101 patients (50,76%), par ponction transpariétale thoracique sous contrôle tomodensitométrique chez 91 patients (45,5%), par biopsie d'un site métastatique accessible dans 15 % des cas (18,5% par biopsie pleurale et 6,5 % par biopsie d'un autre site métastatique) et chez 3 patients (1,5 %) le diagnostic a été apporté par l'exérèse chirurgicale de la tumeur.

Tableau 32 : Répartition selon les moyens de confirmation diagnostique (**p=0,103**).

Moyens diagnostiques	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
BB	94	54	07	27	101	50,76
BTP	72	41,37	19	73	91	45,5
BSM	25	14,36	05	19,23	30	15
Thoracotomie	03	1,72	0	0	03	1,5

BB : biopsie bronchique, BTP : biopsie trans -pariétale, BSM : biopsie d'un site métastatique

III.IV.B. Type histologique :

- Dans notre étude nous avons adopté la classification de l'OMS 2015 .De la répartition (Tableau 33), il apparait clairement que l'aspect histologique était dominé par l'adénocarcinome. En effet parmi les types histologiques, 93 adénocarcinomes (46,5 %), 82 carcinomes épidermoïdes (41%), 5 carcinomes à grandes cellules (2,5%), 8 CPC (4%) et 12 carcinomes indifférenciés (NOS) (6 %) ont été rapportés.

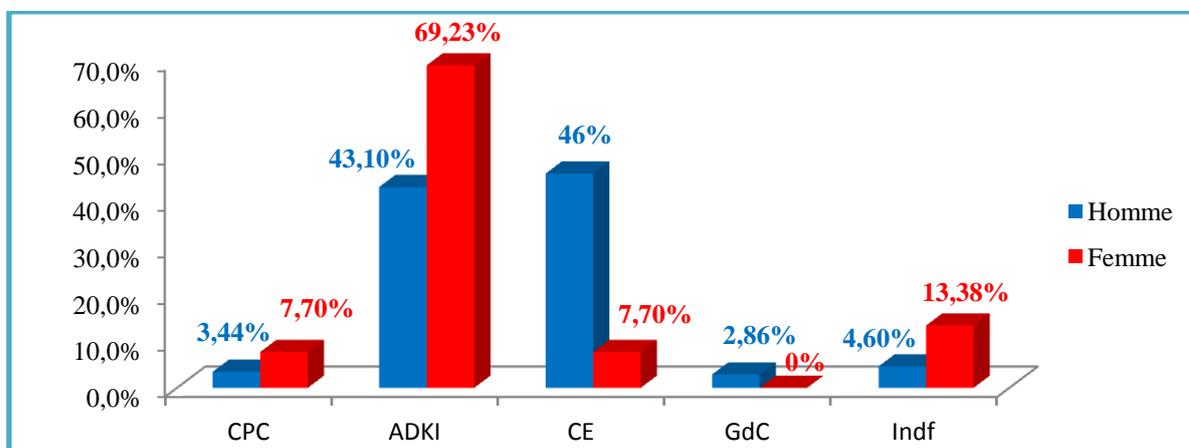
Tableau 33 : Caractéristiques histologiques de la population globale

Type histologique	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
ADK	75	43,1	18	69,23	93	46,5
CE	80	46	02	7,7	82	41
GdC	05	2,87	0	0	05	2,5
CPC	06	3,44	02	7,7	08	4
NOS	08	4,6	04	15,38	12	6
Total	174	100	26	100	200	100

ADK: Adénocarcinome, CE : carcinome épidermoïde , GdC : carcinome à grandes cellules ,CPC :carcinome à petites cellules, NOS : Not Otherwise Specified.

III.IV.B.1.Type histologique selon le sexe :

- La répartition par type histologique était différente chez les hommes et les femmes .En effet, plus de la moitié des cas féminins étaient des adénocarcinomes (69,23%), 7,70% des carcinomes épidermoïdes, 7,7% des CPC et 13,38 % des carcinomes indifférenciés (NOS) .Chez les hommes, 43,1 % étaient des adénocarcinomes, 46% des carcinomes épidermoïdes, 3,44% CPC et dans 4,6% des carcinomes indifférenciés.
- Cette différence entre les deux sexes sont statistiquement significatives ; $p < 0,011$.

**Graphique 9** : Répartition des types histologiques selon le sexe ($p=0,011$)

III.IV.B.2.Type histologique selon l'âge :

- En analyse uni variée, les résultats ont montré que les patients jeunes (patients âgés de moins de 50 ans) avaient plus d'adénocarcinomes (74,35% versus 39,75% chez les patients âgés de ≥ 50 ans). Quant au carcinome épidermoïde, il a été retrouvé surtout chez les sujets âgés de plus de 50 ans (47,82% versus 12,82% chez les sujets de moins de 50 ans).

- L'analyse des différents types histologiques en fonction des tranches d'âges, n'a pas mis en évidence une relation statistiquement significative entre le type histologique et l'âge ($p=0,116$).

Tableau 34 : Répartition des types histologiques en fonction de l'âge ($p=0,116$).

Age des patients	Type histologique										Total	
	ADK		CE		GdC		CPC		NOS		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
20-29	02	1,98	0	0	0	0	0	0	0	0	02	01
30-39	05	4,95	0	0	0	0	0	0	0	0	05	2,5
40-49	22	23,76	05	6,1	0	0	2	25	3	25	32	16
50-59	27	29,70	17	20,73	2	40	4	50	3	25	53	26
≥ 60	37	39,6	60	73,1	3	60	2	25	6	50	108	54,5
Total	93	100	82	100	5	100	8	100	12	100	200	100

III.IV.B.3. Type histologique selon le statut tabagique :

- L'analyse des types histologique selon le statut tabagique a montré que, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les non-fumeurs (68,5%) que chez les fumeurs actifs (51,8%) et les anciens fumeurs (21,8%), alors que le carcinome épidermoïde était plus fréquent chez les fumeurs actifs et les ex-fumeurs (43,63% chez les fumeurs actifs, 56,3% chez les anciens fumeurs versus 9,57% chez les non fumeurs).
- Cette relation entre le type histologique et le statut tabagique est statistiquement significative ($p=0,001$). L'Odds -Ratio de l'existence d'un adénocarcinome *versus* les autres types histologiques, chez les non-fumeurs était de 2.2 [IC : 1.3-3.6] par rapport aux ex-fumeurs et de 2.7 [IC : 1.6-4.7] par rapport aux fumeurs actifs.
- L'analyse par type histologique a montré que, la durée de consommation, la quantité de cigarettes consommées et le délai de sevrage tabagique étaient les trois paramètres dont les effets, variaient significativement avec le type histologique .En effet :
- On a retrouvé une association négative entre l'histologie de type adénocarcinome et l'importance de la consommation tabagique ($p < 0.0001$) et la durée du tabagisme ($p < 0.0001$) : la quantité de cigarettes consommées ainsi que la durée de consommation étaient plus faibles pour les adénocarcinomes que pour les carcinomes épidermoïdes , et une association positive entre l'histologie de type adénocarcinome et la durée du sevrage tabagique ($p=0.0129$), en effet pour les ex-fumeurs, le délai de sevrage était en moyenne plus important chez les patients présentant des adénocarcinomes.

Tableau 35 : Répartition des types histologique selon le statut tabagique (**p=0,001**)

Type histologique	Statut tabagique des patients						Total	
	Fumeurs		Ex- fumeurs		Non fumeurs			
	N	%	N	%	N	%	N	%
ADK	57	51,8	12	21,8	24	68,5	93	46,5
CE	48	43,63	31	56,3	03	9,57	82	41
GdC	0	0	05	9	0	0	05	2,5
CPC	02	1,8	03	5,45	03	9,57	08	4
NOS	03	2,72	04	7,27	05	37,14	12	6
Total	110	100	55	100	35	100	200	100

III.IV.B.4. Degré de différenciation des tumeurs :

- L'analyse histologique des prélèvements selon le degré de différenciation tumorale a retrouvé :
- Une tumeur faiblement différenciée dans 109 cas (54,5%).
- Une tumeur bien différenciée dans 40 cas (20%).
- Une tumeur moyennement différenciée dans 38 cas (19 %) et une tumeur indifférenciée dans 13 cas soit 6,5%. Sur le plan statistique, il n'a pas été mis en évidence un lien significatif entre le degré de différenciation de la tumeur et le sexe ($p=0,458$).

Tableau 36 : Répartition des tumeurs selon leur degré de différenciation (**p=0,458**).

Degré de différenciation	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grade 1	37	21,27	03	11,53	40	20
Grade 2	92	52,87	17	64,38	109	54,5
Grade 3	35	20,11	03	11,53	38	19
Grade 4	10	5,74	03	11,53	13	6,5
Total	174	100	26	100	200	100

G1 : Bien différencié, G2 : Faiblement différencié, G3 : Moyennement différencié, G4 : indifférencié

III.IV.C. Biologie moléculaire : recherche de mutation activatrice de l'EGFR :

- Au sein de notre population, parmi les 67 prélèvements adressés pour testing EGFR, la recherche des mutations activatrices de l'EGFR, n'a pu être réalisée en raison de l'insuffisance en matériel tumoral dans 21 cas, soit dans 31,18% des cas.
- Sur les 46 échantillons où l'analyse a été réalisée, il a été détecté 6 mutations du gène EGFR, soit 13 % de mutations dont une femme (10%) et 5 hommes (8,77%), et de ce fait ils ont bénéficié d'une thérapie ciblée à base de GEFITINIB. Chez 40 patients (87%) cette mutation était absente.
- L'analyse du statut mutationnel des patients présentant un adénocarcinome selon le sexe n'a pas révélé un lien statistiquement significatif entre les deux sexes ($p=0,123$). Par contre ces mutations étaient plus fréquentes chez les jeunes ($p<0.001$), les non-fumeurs ($p<0.001$) et les tumeurs de stade avancé ($p=0.0014$).

Tableau 37 : Mutations activatrices de l'EGFR selon le sexe ($p=0,123$)

Mutation EGFR	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Positive	05	8,77	01	10	06	13
Négative	34	59,66	06	60	40	59,7
Résultat invalide	18	31,57	03	30	21	31,34
Total	57	100	10	100	67	100

Tableau récapitulatif :

Caractéristique	Homme (%)	Femme (%)	Population globale	P value
Moyens diagnostiques				
-Cytologie bronchique				p=0,103
Positive	17,8%	23 %	18,5%	
Négative	82,1%	77 %	81,5 %	
-Biopsie bronchique	54%	27%	50,76%	
-BTP	41,37%	73%	45,5%	
-Biopsie d'un site métastatique	14,36%	19,23%	15%	
-Thoracotomie	1,72%	0%	1,3%	
Type histologique				p=0,011
-ADK	43,1%	69,23%	46,5%	
-CE	46%	7,7%	41%	
-GdC	2,87%	0%	2,5%	
- CPC	3,4%	7,7%	4%	
-NOS	4,6%	15,38%	6 %	
Degré de différenciation				p=0,458
Grade 1	21,27%	11,53%	20%	
Grade 2	52,87%	64,38%	54,5%	
Grade 3	20,11%	11,53%	19 %	
Grade 4	5,74%	11,53%	6,5%	
Mutation EGFR				p=0,123
Positive	8,77%	10%	13%	
Négative	59,66%	60%	59,7%	
Invalide	31,75%	30%	31,18%	

Tableau 38 : Caractéristiques histo-pathologiques des tumeurs.**III.V. Bilan d'extension :**

- L'objectif du bilan d'extension est de distinguer les formes localisées des formes disséminées permettant ainsi de guider la prise en charge thérapeutique et d'approcher le pronostic du patient.
- La fibroscopie bronchique a objectivé, l'atteinte des cordes vocales chez 05 patients (2,5%).
- La TDM thoracique a objectivé, des adénopathies médiastinales chez 172 patients (86%), des métastases pulmonaires chez 36 patients (18%), des métastases surrenaliennes chez 32 patients (16%), hépatiques chez 26 patients (13%) et cardiaque chez 1 patient (0,5%).
- La biopsie pleurale a permis de confirmer l'extension pleurale du processus tumoral chez 37 patients soit 18,5 % des cas.
- La pleuroscopie n'a pas pu être réalisée pour des raisons de non disponibilité et non accessibilité.
- L'échographie abdominale a été réalisée systématiquement chez tous nos patients, elle a permis d'objectiver des métastases hépatiques chez 24 patients (12%).

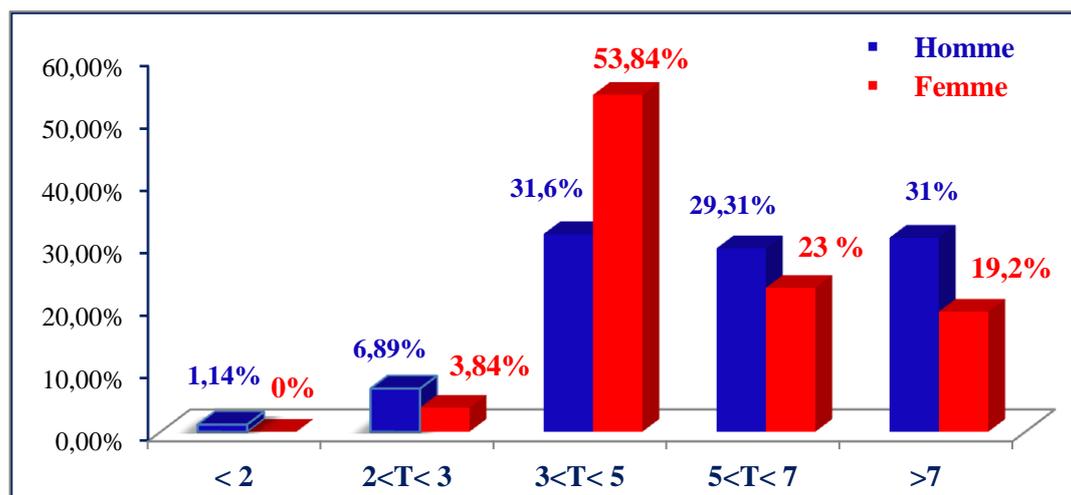
- La TDM et l'IRM cérébrale, ont permis de détecter des métastases cérébrales chez 19 patients soit 9.5% des cas.
- La scintigraphie osseuse a été réalisée chez tous nos patients, elle a permis de détecter des métastases osseuses chez 83 patients (41,5%).
- La tomographie par émission de positons (TEP scan) a été réalisée uniquement chez 21 patients.

III. V.A. Répartition des tumeurs selon leur taille (cm) :

- 105 hommes (60,31%) et 11 femmes (42,23%), avaient une tumeur dont le plus grand diamètre > 5 cm. 31% des hommes et 19,23% des femmes avaient une tumeur dont la taille est > 7 cm, en revanche seulement 1% des patients dont 1,14% hommes avaient une tumeur ≤ 2 cm.
- Sur le plan statistique, on n'a pas constaté une différence significative entre les deux sexes (p=0,534) .

Tableau 39 : Taille de la tumeur en fonction du sexe (p=0,534)

Taille (cm)	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
T ≤ 2	02	1,14	0	0	02	01
2 < T ≤ 3	12	6,89	01	3,84	13	6,5
3 < T ≤ 5	55	31,6	14	53,84	69	34,5
5 < T ≤ 7	51	29,31	06	23	57	28,5
T > 7	54	31	05	19,23	59	29,5
Total	174	100	26	100	200	100



Graphique 10 : Répartition selon la taille de la tumeur.

III.V.B. Répartition des atteintes ganglionnaires médiastinales :

- L'atteinte ganglionnaire médiastinale N2, a été retrouvée chez 110 patients (55 %), dont 54,6 % des hommes et 57,69 % des femmes et l'atteinte controlatérale N3, chez 55 patients (27,5%) dont 28,16 % des hommes et 23 % des femmes.
- En revanche seulement 28 patients (14 %), soit 25 hommes (14,36 %) et 3 femmes (11,53%) n'ont pas présenté une extension ganglionnaire médiastinale au moment du diagnostic.
- Sur le plan statistique, on n'a pas noté une différence significative entre les deux sexes ($p=0,867$).

Tableau 40 : Répartition des atteintes ganglionnaires en fonction du sexe ($p=0,867$)

Atteinte ganglionnaire	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
N0	25	14,36	03	11,53	28	14
N1	05	2,87	02	7,69	07	3,5
N2	95	54,6	15	57,69	110	55
N3	49	28,16	06	23	55	27,5
Total	174	100	26	100	200	100

III. V.C. Extension locorégionale de la tumeur :

- 60% de nos patients soit 64,37% des hommes et 30,40 % des femmes ont présenté une extension locorégionale , essentiellement pulmonaire , médiastinale , pariétale, vasculaire et rachidienne dans respectivement 18%, 17% ,18 % , 13,5 % et 1,5% des cas .
- Sur le plan statistique, un lien significatif entre l'extension locorégionale et le sexe, a été mis en évidence ($p=0,015$), en effet les hommes avaient au moment du diagnostic plus d'extension locorégionale (64,4 %) que les femmes (30,4%, $p=0,015$).

Tableau 41 : Extension locorégionale de la tumeur selon le sexe ($p=0,015$).

Extension locorégionale	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Pariétale	32	18,4	04	15,38	36	18
Vasculaire	25	14,36	02	7,69	27	13,5
Médiastinale	34	19,54	0	0	34	17
Rachidienne	03	1,72	0	0	03	1,5
Pulmonaire	34	19,54	02	7,69	36	18
Aucune	62	35,63	18	69,2	80	40

III.V.D. Extension à distance :

- Au moment du diagnostic, 135 patients soit 67,6% dont 126 hommes (72,5 %) et 9 femmes (35,3%) étaient déjà au stade métastatique. Les patients pouvaient présenter une métastase mais également plusieurs à différents sites.
- Les sites les plus fréquents étaient : osseux (41,5%), pulmonaires (18%), pleurales (18,5%), surrenaliens (16 %), cérébrales (15,5%) et hépatiques (13 %).
- L'analyse de l'extension métastatique selon le sexe a montré que les hommes avaient au moment du diagnostic plus de métastases (72 ,41%) que les femmes (34,61%). Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Tableau 42 : Répartition des patients selon les sites métastatiques.

Site métastatique	Hommes		Femmes		Total		P value
	N	%	N	%	N	%	
Cérébrale	31	17,8	0	0	31	15,5	p=0,059
Osseux	80	46	3	11,5	83	41,5	p=0,008
Hépatique	23	13,21	3	11,53	26	13	p=0,863
Surrénalien	29	16,67	3	11,53	32	16	p=0,598
Pulmonaire	34	19,54	2	7,69	36	18	p=0,233
Pleurale	31	17,8	6	23	37	18,5	p=0,553
Ganglionnaire	3	1,72	0	0	3	1,5	p=0,497

III.V.E. Répartition selon le nombre de métastases :

- 64 patients soit 47,4% ,dont 60 hommes (47,6%) et 4 femmes (44,5 %) avaient une seule métastase, 26 patients soit 19,25 % dont 22 hommes(19%) et 2 femmes (22,5 %) avaient deux métastases et 45 patients (33,5%) dont 42 hommes (33,4 %) et 3 femmes (33,3%) avaient plus de deux métastases.
- L'analyse selon le sexe n'a pas montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients (p=0,992).

Tableau 43 : Répartition des patients selon le nombre de métastases ($p=0,992$).

Nombre de métastases	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
1	60	47,6	4	44,5	64	47,4
2	24	19	2	22,5	26	19,25
> 2	42	33,4	3	33,3	45	33,5
Total	126	100	9	100	135	100

III.VI. Classification TNM :

- Dans notre étude, le stade le plus fréquent était le stade IV, retrouvé dans 67,5 % des cas, le stade III a représenté 27% des cas et le stade II 5,5% des cas .Aucun patient n'a été diagnostiqué au stade I.

III.VI.A. Distribution des stades TNM selon le sexe des patients :

- L'analyse des différents stades TNM en fonction du sexe, a mis en évidence une différence statistiquement significative entre les deux sexes ($p<0,001$), en effet, les hommes étaient diagnostiqués à des stades plus avancés (72,41%) que les femmes (34,61%).

Tableau 44 : Répartition des patients selon la classification TNM ($P<0,001$).

Stade TNM	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
IIA	2	1,15	0	0	2	1
IIB	9	5,17	0	0	9	4,5
IIIA	14	8	2	7,8	16	8
IIIB	14	8	14	53,84	28	14
IIIC	9	5,17	1	3,85	10	5
IVA	8	4,6	0	0	8	4
IVB	118	67,81	9	34,61	127	63,5
Total	174	100	26	100	200	100

III.VI.B. Distribution des stades TNM selon le statut tabagique :

- L'analyse des stades TNM des tumeurs selon le statut tabagique a montré que les stades IV, étaient plus fréquents chez les fumeurs (69%) et les ex-fumeurs (77,8%) que chez les non fumeurs (30,4%). Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,001$).
- Cette tendance persistait après ajustement sur le type histologique, l'âge et le sexe (Odds Ratio des non-fumeurs par rapport aux ex-fumeurs et fumeurs actifs était de 2.4 [IC : 1.3-4.3])

Tableau 45 : Répartition des stades TNM selon le statut tabagique ($p=0,001$)

Stade TNM	Fumeurs actifs		Anciens fumeurs		Non fumeurs		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
IIA	2	1,8	0	0	0	0	2	1
IIB	6	5,45	3	5,45	0	0	9	4,5
IIIA	11	10	1	1,8	4	11,42	16	8
IIIB	9	8,18	3	5,45	16	45,71	28	14
IIIC	6	5,45	0	0	4	11,42	10	5
IVA	2	1,8	5	9	1	2,87	8	4
IVB	74	67,27	43	77,18	10	28,57	127	63,5
Total	110	100	55	100	35	100	100	100

Tableau récapitulatif :

Caractéristiques	Homme	Femme	Total	P value
Taille tumorale				
- T _≤ 2	1,14%	0%	1 %	p=0,534
- 2<T _≤ 3	6,89%	3,84%	6,5 %	
- 3<T _≤ 5	31,6%	53,84%	34,5%	
- 5<T _≤ 7	29,31%	23 %	28,5%	
- >7	31%	19,23%	29,5%	
Atteinte ganglionnaire				
- N0	14,36%	11,56%	14%	p=0,867
- N1	2,84%	7,69%	3,5%	
- N2	54,6%	57,68%	55 %	
- N3	28,16%	23 %	27,5%	
Extension locorégionale				
- Pariétale	18,4%	15,38%	18 %	p=0,015
- Vasculaire	14,36%	7,69%	13,5%	
- Médiastinale	19,5%	0%	17%	
- Rachis	1,72%	0%	1,5%	
- Pulmonaire	19,54%	7,69%	17,5%	
- Aucune	35,03%	69,2%	40%	
Sites métastatiques				
- Cérébrale	17,8%	11,8%	15,5%	p=0,059
- Os	46%	11,54%	41,5%	p=0,008
- Foie	13,21%	11,54%	13 %	p=0,863
- Surrénale	16,67%	11,54%	16 %	p=0,598
- Poumon	19,54%	7,69 %	18 %	p=0,233
- Plèvre	17,8%	23%	18,5%	p=0,553
- Ganglion	1,72%	0%	1,5%	p=0,497
Nombre de métastases				
- 1	47,6%	44,5%	47,4%	p=0,992
- 2	19%	22,5%	19,2%	
- >2	33,4%	33,3%	33,5%	
Stade TNM				
- IIA	1,15%	0%	1%	p=0,001
- IIB	5,17%	0%	4,5%	
- IIIA	8%	7,8%	8 %	
- IIIB	8%	53,84%	14%	
- IIIC	5,17%	3,84%	5 %	
- IVA	4,6%	0%	4%	
- IVB	67,81%	34,61%	63,5%	

Tableau 46 : Caractéristiques du CBP de notre série ; Comparaison hommes vs femmes.

III.VII. Les données biologiques :

-Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique comprenant :

Une numération formule sanguine, un bilan rénal, ionogramme, une glycémie, un bilan hépatique, dosage de la calcémie, dosage de l'albuminémie, dosage du taux du LDH et une CRP.

III.VI.A .Taux d'hémoglobine :

- Une anémie hypochrome, a été retrouvé chez 76 patients soit 38 %, dont 71 hommes (40,8%) et 5 femmes (19,23%). L'analyse selon le sexe n'a pas montré, une différence statistiquement significative entre les deux sexes ($p=0,061$).

Tableau 47 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine (**P=0,061**)

Taux d'hémoglobine	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
<12g/dl	71	40,8	05	19,23	76	38
≥ 12 g/dl	103	59,2	21	80,76	124	62
total	174	100	26	100	200	100

III.VII.B. Taux de leucocytes

- 64 patients soit 32 % dont 58 hommes (33,6%) et 6 femmes (23 %) ont présenté une hyperleucocytose, et 136 patients soit 68 % dont 116 hommes (66,6%) et 20 femmes (76%) avaient un taux de leucocytes normal .Sur le plan statistique il n'a pas été mis en évidence de différences significatives entre l'hyperleucocytose et le sexe ($p=0,186$).

Tableau 48 : Répartition des patients selon le taux de leucocytes (**P=0,185**).

Taux de leucocytes	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
$<10^4$	116	66,6	20	76	136	68
$\geq 10^4$	58	33,6	06	23	64	32
Total	174	100	26	100	200	100

III.VII.C. Natrémie

- Dans notre série, une hyponatrémie a été retrouvée chez seulement 38 patients soit 19 % des cas (38 hommes soit 21,83%).Les femmes avaient toutes un bilan correct au moment du diagnostic. Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,032$).

Tableau 49 : Répartition des patient selon la natrémie (**P=0,032**)

Natrémie	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
<135meq/l	38	21,83	0	0	38	19
≥135meq/l	136	78,1	26	100	162	81
Total	174	100	26	100	200	100

III.VII.D. Calcémie :

- 30 patients soit 15% dont 25 hommes (14,36 %) et 5 femmes (19,23 %) ont présenté une hypercalcémie.
- L'analyse selon le sexe n'a pas montré un lien statistiquement significatif entre les deux groupes d'étude femmes et hommes (p=0,714).

Tableau 50 : Répartition des patients selon la calcémie (**P=0,714**)

Calcémie	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
<104	149	85,6	21	80,76	170	85
≥104	25	14,36	05	19,23	30	15
Total	174	100	26	100	200	100

III.VII.E. Taux de LDH

- 33 patients soit 16,5% dont 28 hommes (16 %) et 5 femmes (19,23%) ont présenté un taux élevé du LDH (>450UI). Sur le plan statistique on n'a pas noté une différence significative entre les deux groupes hommes et femmes (p=0,858).

Tableau 51 : Répartition des patients selon le taux de LDH (**P=0,858**)

Taux de LDH	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
<450	146	84	21	80,76	167	83,5
≥450	28	16	05	19,23	33	16,5
Total	174	100	26	100	200	100

III.VI.F. Taux d'Albumine

- Les indicateurs de référence de dénutrition dans cette étude sont ; une valeur basse de l'indice de masse corporelle et une hypo-albuminémie.

- L'hypo albuminémie est définie comme un taux sérique d'albumine inférieur à 35 g/l.
- Une hypo-albuminémie a été retrouvée chez 55 de nos patients soit 27,5% dont 49 hommes (28,16%) et 6 femmes (23,07 %).
- Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs ($p=0,681$).

Tableau 52 : Répartition des patients selon le taux d'albumine (**P=0,681**)

Taux d'Albumine	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
<35	49	28,16	06	23,07	55	27,5
≥35	125	71,83	20	76,92	145	72,5
Total	174	100	26	100	200	100

II.VI.G. CRP (protein reaction chain)

- Une CRP positive en dehors de tout processus infectieux, a été retrouvée chez 47 patients dont 45 hommes soit 25,7% et 2 femmes soit 5,9% .Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux sexes ($p=0,071$).

Tableau 53 : Répartition des patients selon la CRP (**P=0,07**).

CRP	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Positive	45	25,86	02	7,69	47	23,5
Négative	129	74,13	24	92,30	153	76,5
Total	174	100	26	100	200	100

Tableau récapitulatif des différentes anomalies biologiques retrouvées chez nos patients :

- Après analyse des bilans biologiques de nos patients, il ressort que les hommes ont présenté plus de perturbations biologiques que les femmes.

Tableau 54 : Résumé des différentes anomalies biologiques.

Bilan	Hb	Gb	Calcémi e	Natrémie	ALB	LDH	CRP
pathologique	< 12 g/dl	$\geq 10^4$ /mm ³	≥ 104 g/l	<135meq/l	<32g/l	≥ 450 UI /l	CRP+
Homme	40,8%	33,6%	14,36%	21,83 %	28,16 %	16 %	25,86 %
Femme	19,23%	23%	19,23%	0%	23,07 %	19,23 %	7,69 %
Total %	38 %	32 %	15 %	19 %	27,5%	16,5 %	23,5 %
P	p=0,119	p=0,297	p=0,991	p=0,068	p=0,904	p=0,862	p=0,135

Hb : hémoglobine, Gb : globules blancs, ALB : albumine, CRP : protein reactive chain

III.VIII. Données sur les différents délais de prise en charge :

- Un de nos objectifs secondaires était, d'évaluer les différents délais de prise en charge du CBP :
- Le délai d'orientation du patient D1 (temps entre la première consultation chez un médecin généraliste et celle d'un médecin spécialiste), le délai diagnostique D2 (temps entre la première anomalie détectée à la radiographie thoracique et le diagnostic histologique), le délai thérapeutique D3 (le délai entre le diagnostic histologique et la mise en route du traitement) et le délai principal ou global de prise en charge D4 (délai entre la première anomalie radiologique et le premier traitement).
- Ces délais étaient analysés en fonction de plusieurs facteurs :
Âge, sexe, PS, niveau socio-économique, stade TNM, nombre de radiographies réalisées, le résultat initial et la fréquence des explorations réalisées et le type histologique.

III.VII.A. Le délai d'accès au diagnostic : comporte

III.VII.A. 1. Le délai d'orientation du patient (D1) :

- Dans notre étude, le délai moyen entre la première consultation chez le médecin généraliste et celle du médecin spécialiste était en moyenne de 24,12 jours. Le délai médian était de 22 jours.
- Chez 47 patients (23,5%), ce délai était moins de 14 jours et chez 153 patients (76,5%), il était supérieur à 14 jours.
- Selon la valeur de référence internationale définie, seulement le ¼ de nos patients avait un délai d'orientation inférieur ou égal à 14 jours.

Tableau 55 : délais d'orientation des patients selon les valeurs de référence.

Délai d'orientation	Fréquence	Pourcentage	Total
<14jours	47	23,5%	23,5%
≥ 14 jours	153	76,5%	76,5%
Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
24,12	22	3 jours	60 jours

III.VIII.A.2. Le délai diagnostic (D2) :

- Le temps écoulé entre la première radiographie thoracique pathologique et le diagnostic histologique était en moyenne de 19,60 jours, avec une médiane de 20,50 jours. 48 patients soit 24 %, ont obtenu la confirmation histologique dans un délai moins de 14 jours et pour 152 patients soit 76 %, le diagnostic a été confirmé dans un délai moyen de 20 jours.
- Selon la valeur de référence internationale, 27,78% des patients avaient un délai inférieur ou égal à 14 jours.

Tableau 56 : Délai diagnostic selon les valeurs de référence

Délai diagnostic	Fréquence	Pourcentage	Total
<14jours	48	24%	24%
≥ 14 jours	152	76 %	76 %
Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
19,60	20,50	9 jours	43 jours

III.VIII.B. Délai de prise charge thérapeutique (D3) :

- Le délai entre la confirmation histologique et la prise en charge thérapeutique était en moyenne de 17,35 jours avec une médiane de 14 jours.
- Chez 103 patients soit 51,5%, ce délai était moins de 14 jours et chez 97 patients soit 48,5%, le délai thérapeutique était ≥ 14 jours.
- Selon la valeur de référence internationale, la moitié de nos patients avaient un délai inférieur ou égal à 14 jours.

Tableau 57 : Délai thérapeutique selon les valeurs de référence.

Délai thérapeutique	Fréquence	Pourcentage	Total
<14jours	103	51,5	51,5
≥ 14 jours	97	48,5	48,5
Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
17,35	14	3 jours	54 jours

III.VIII.C. Délai global de prise en charge :

- La durée globale de prise en charge entre la première consultation avec le médecin généraliste et le début du premier traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie ou soins palliatifs) était de 69 jours en moyenne, avec une médiane à 56,5 jours. Parmi ces patients, au moins 25% avaient un délai de 56 jours et dans moins de 75% des cas, ce délai était de 75 jours.
- Selon la valeur de référence internationale, seulement 12,5% des patients avaient un délai inférieur ou égal à 42 jours.

Tableau 58 : Délai global de prise en charge selon les valeurs de référence.

Délai de PEC	Fréquence	Pourcentage %
≤ 42 jours	25	12,5
>42 jours	175	87,5
Total	200	100

III. VIII. E. Étude de l'influence de certains facteurs sur les différents délais diagnostiques :**III. VIII.E.1. Délai de prise en charge en fonction de l'âge :**

- L'analyse des différents délais de prise en charge en fonction de l'âge, n'a pas montré une différence significative concernant le délai d'orientation et le délai diagnostique, en revanche le délai thérapeutique était significativement influencé par l'âge des patients, en effet ce délai était plus court pour les patients âgés de 60 ans et plus (14 jours versus 22,06 pour les patients âgés de < 60 ans avec une médiane de 12,5 jours versus 21,75jours, engendrant donc un retard significatif de 8,06 jours par rapport au premier groupe).

Tableau 59 : Délais de prise en charge (médianes et moyennes) selon l'âge.

Délais de prise en charge (jours)		Age des patients		Total
		< 60 ans	> 60 ans	
Délai 1 (p=0,105)	Moyenne	26,19	22,66	24,12
	Médiane	23,86	19,5	21,78
Délai 2 (p=0,451)	Moyenne	19,76	19,34	19,60
	Médiane	20,13	20,45	20,23
Délai 3 (p=0,005)	Moyenne	22,06	14	17,35
	Médiane	21,75	12,50	14,20

III. VIII. E.2. Délais de prise en charge en fonction du sexe :

- Le délai moyen d'orientation ainsi que celui du diagnostic étaient pratiquement similaires pour les deux sexes, par contre le délai thérapeutique était plus court chez les hommes (délai moyen de 16,66 jours avec une médiane de 13,92 jours) comparé aux femmes (délai moyen de 21,88 jours avec une médiane de 27 jours). Cette analyse n'était pas significative sur le plan statistique.

Tableau 60 : Délais de prise en charge (moyennes et médianes) selon le sexe.

Délais de prise en charge		Homme	Femme	Total
Délai 1 (p=0,970)	Moyenne	24,5	21,59	24,12
	Médiane	21,57	22,33	21,78
Délai 2 (p=0,186)	Moyenne	19,43	20,71	19,60
	Médiane	20,15	21,25	20,23
Délai 3 (p=0,359)	Moyenne	16,66	21,88	17,35
	Médiane	13,92	27	14,20

III.VIII.E.3. Délai de prise en charge en fonction du Performance status (PS) :

- L'analyse des différents délais selon l'indice de performance status, a montré que le délai d'orientation était significativement plus court chez les patients ayant un PS à 2 (délai moyen de 14,85 jours et une médiane de 12,25 jours) comparés à ceux ayant un PS à 1 (délai moyen d'orientation de 26,65 jours et une médiane de 23,65 jours), tandis que le délai diagnostic était plus court chez les patients avec un PS à 1, comparés à ceux qui avaient un PS à 2 (17,45 jours en moyenne versus 23,95 jours chez les patients présentant un PS à 2). Cette analyse était très significative sur le plan statistique.
- Concernant le délai thérapeutique, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes PS 0 / 1 et PS2 (p=0,706).

Tableau 61 : Délais de prise en charge (moyennes et médianes) selon le PS

Délais de prise en charge		Performance Status			Total
		PS0	PS1	PS2	
Délai 1 (p=0,001)	Moyenne	13,43	26,65	14,85	24,12
	Médiane	12	23,62	12,25	21,78
Délai 2 (p=0,021)	Moyenne	25,71	18,34	23,95	19,60
	Médiane	23	18,71	23,50	20,23
Délai 3 (p=0,706)	Moyenne	21,14	17,44	15,55	17,35
	Médiane	27	14,10	14	14,20

III.VIII.E.4. Délais de prise en charge en fonction du niveau socio-économique :

- L'analyse des différents délais de prise en charge selon le niveau socio-économique, n'a pas montré de différences significatives entre les différentes catégories socio-économiques. En effet le délai moyen d'orientation, de diagnostic et thérapeutique étaient presque similaires quelque soit le niveau socio-économique (résultats rapportés dans le tableau 62).

Tableau 62 : Délais de prise en charge (médianes et moyennes) selon le niveau socio-économique

Délais de prise en charge		Niveau socio-économique						Total	
		Bas		Moyen		Bon			
		N	%	N	%	N	%		
Délai 1 (p=0,212)	<14	17	17,89	27	31	3	16,6	47	23,5
	≥14	78	82,10	60	69	15	83,3	153	76,5
Délai 2 (p=0,251)	<14	23	24,21	21	24,13	4	16,6	48	24
	≥14	72	75,78	66	75,86	14	83,3	152	76
Délai 3 (p=0,632)	<14	50	52,63	42	48,27	11	61	103	51,5
	≥14	45	47,36	45	51,72	7	39	97	48,5
Total		95	100	87	100	18	100	200	100

III.VIII.E. 5. Délais de prise en charge en fonction des symptômes et du nombre de radiographies thoraciques réalisées :

- Symptomatologie respiratoire :

L'influence des symptômes est surtout retrouvée pour l'hémoptysie et la toux chronique ; le groupe de patients ayant l'hémoptysie comme signe d'appel, avaient consulté précocement (délai d'orientation était de 9 jours) avec une différence significative de 08 jours par rapport aux patients ne présentant pas d'hémoptysie (p=0,032). Par ailleurs les patients qui présentaient une toux chronique, avaient consulté

tardivement (délai d'orientation était de 28 jours) par rapport aux patients ne présentant pas ce symptôme avec une différence significative de 11 jours ($p=0,001$).

-Nombre de radiographies thoraciques et la présentation radiologique :

- Le caractère répétitif de la radiographie du thorax, avait une influence significative sur le délai d'orientation avec un retard de 15 jours ($p=0,035$), en comparant les patients ayant bénéficié d'une seule radiographie du thorax ($D1=14$ jours) par rapport à ceux ayant bénéficié de deux radiographies ou plus ($D1= 25$ jours).Selon la présentation radiologique, le délai diagnostic était significativement plus long pour les lésions périphériques, comparativement à la localisation centrale ($p=0,001$).

III.VIII.E. 6. Délais de prise en charge en fonction du type histologique :

- Dans notre série ,après analyse des différents délais de prise en charge selon le type histologique ,nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre les différents types histologiques et les délais : d'orientation et thérapeutique (délai d'orientation ; $p=0,086$, délai thérapeutique ; $p=0,348$) , quant au délai diagnostic , il était plus long chez les patients ayant présenté un adénocarcinome (délai moyen de 24,20 jours versus 17,19 jours pour le carcinome épidermoïde ,16,67 jours pour le carcinome à grandes cellules ,18,1 jours pour les CPC et 18,88 jours pour les carcinomes indifférenciés) . Cette analyse est statistiquement significative ($p=0,002$)

Tableau 63 : Délais de prise en charge selon le type histologique (médianes et moyennes)

Délais de prise en charge		Type histologique					Total
		ADK	CE	GdC	CPC	NOS	
Délai 1 ($p=0,086$)	Moyenne	25,89	23,34	22,33	16,7	19,13	24,12
	Médiane	22,80	21,50	22,33	17	13 ,50	21,78
Délai 2 ($p=0,002$)	Moyenne	24,20	17,19	16,67	18,1	18,88	19,60
	Médiane	23	16,75	15	16,8	19,5	20,23
Délai 3 ($p=0,348$)	Moyenne	13,40	15,94	13,33	12,8	19,75	17,35
	Médiane	9	15,83	12,78	13,4	20	14,20

III.VIII.E.7. Délais de prise en charge en fonction du nombre d'endoscopies bronchiques réalisées :

- Le nombre de fibroscopies bronchiques réalisées et les résultats non concluants du premier prélèvement histologique , influençaient significativement le délai diagnostic, en effet, les patients dont le premier résultat de la biopsie était non concluant avaient un retard significatif de 17 jours pour aboutir au diagnostic de certitude (délai diagnostic = 36 jours), par rapport à ceux dont le résultat initial était

concluant (délai diagnostic =19 jours). Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,003$).

III.VIII.E. 8. Délais de prise en charge en fonction du stade TNM :

- Dans notre série, on n'a pas constaté de différences significatives entre les différents stades TNM et le délai d'orientation du patient ($p=0,115$), par contre le délai diagnostic était plus court pour les cancers de stades II, III (délai moyen de 18,5 jours pour les stades II et 18,9 jours pour les stades IIIA) comparé aux stades IV (délai moyen de 20,4 jours ; $p=0,003$).
- Pour la prise en charge thérapeutique, ce délai était significativement plus court chez les patients présentant des cancers stades IV (délai moyen de 11,95 jours versus 28,33 jours pour les stades II et 35,40 jours pour les stades IIIA ($p=0,001$)).

Tableau 64 : Délais de prise en charge (médianes et moyennes) selon le stade TNM.

Délais de prise en charge		Stade TNM				Total
		II	IIIA	IIIB/C	IV	
Délai 1 $p=0,115$	Moyenne	22,67	24,7	27,22	22,49	24,12
	Médiane	24	23,33	25,5	18,80	21,78
Délai 2 $p=0,003$	Moyenne	18,5	18,90	20,39	20,40	19,60
	Médiane	18	19	19,40	21	20,23
Délai 3 $p=0,001$	Moyenne	28,33	35,40	30,29	11,95	17,35
	Médiane	28	31,50	30	11,75	14,20

III.VIII.E.9. Facteurs influençant le délai global de prise en charge :

- Le délai global de prise en charge, depuis la première visite chez le médecin généraliste jusqu'au traitement était significativement associé avec :
- Les facteurs sociodémographiques : Age (0,045), sexe ($p=0,014$)
- Les signes d'appels cliniques (hémoptysie, toux chronique et douleur thoracique) présentés par les patients ($p=0,005$).
- Le nombre de radiographies thoraciques réalisées, avant la consultation spécialisée ($p=0,045$).
- Le délai d'orientation du patient D1 ($p=0,02$).
- Le moyen de prélèvement histologique ($p=0,03$).
- Les résultats de la première procédure histologique réalisée ($p=0,03$)
- Le délai diagnostic D2 ($p=0,065$).
- Le type histologique ($p=0,004$).
- Le stade TNM ($p=0,005$).
- Le délai d'accès au traitement D3 ($p=0,045$).

III.IX. Données sur la prise en charge thérapeutique :

III.IX.A. Modalités thérapeutiques : nôtre prise en charge thérapeutique a consisté à une :

III. IX .A.1. Chirurgie :

- Seulement 11 patients soit 5,5 % (47,1% des patients ayant présenté un CBNPC stade I et II) ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Cette chirurgie a été associée à un traitement adjuvant à base de radiothérapie chez 6 patients soit 54,5% des cas opérés et d'une chimiothérapie adjuvante chez 5 patients soit 45,5 % des cas opérés.

III.IX.A.2.Radiothérapie :

- Une radiothérapie adjuvante a été réalisée chez 6 patients soit 54,5 % des cas opérés.
- Aucun patient n'a bénéficié d'une radiothérapie exclusive.
- La radiothérapie cérébrale palliative a été réalisée chez 24 patients soit 12 % des patients.

III.IX.A.3. Association radio-chimiothérapie :

L'association radio-chimiothérapie a été indiquée chez 34 patients soit 17 %, dont 61,8 % des patients ayant des tumeurs localement avancées IIIA inopérables, stade IIIB ou stade IIIC.

III.IX.A.4.Chimiothérapie :

- Une chimiothérapie néo-adjuvante à base de Cisplatine + Navelbine, a été administrée chez 06 patients soit 3% des cas.
- Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 05 patients soit 2,3% des cas.
- La chimiothérapie palliative a été indiquée chez 155 patients soit 77,5 %, parmi eux 131 patients (65,5%) avaient bénéficié d'une chimiothérapie seule et 24 patients d'une radiothérapie palliative associée. Le nombre moyen des cures était en moyenne de 03 cures.
- Les protocoles utilisés étaient à base de :
 - Cisplatine + Pemetrexed + Bevacizumab chez 11 patients (5,5%)
 - Carboplatine +Pemetrexed chez 26 patients (13,1%)
 - Cisplatine +Pemetrexed chez 59 patients (29,5 %) .
 - Carboplatine + Gemcitabine chez 25 patients (12,5%).
 - Cisplatine + Gemcitabine chez 31 patients (15,5%).
 - Cisplatine+ Navelbine chez 23 patients (11,5%), Carboplatine + Navelbine chez 8 patients (4%).
 - Navelbine en monothérapie chez 9 patients (4,5%).
 - Cisplatine + Etoposide chez 8 patients (4%).

Tableau 65 : Répartition selon les modalités thérapeutiques (**P=0,060**).

Modalités thérapeutique	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
CHR+CTC+RT	06	3,45	0	0	6	3,2
CHR+CTC	05	2,87	0	0	5	2,3
CTC+RT	23	13,21	11	42,3	34	17
CTC	117	67,2	14	52,9	131	65,5
CTC RTP	23	13,2	01	5,9	24	12
Total	174	100	26	100	200	100

CHR : Chirurgie, CTC : Chimiothérapie, RT : Radiothérapie, RTP : Radiothérapie palliative.

Tableau 66 : Répartition des patients selon le protocole de chimiothérapie utilisé (**p=0,005**)

Protocole de chimiothérapie	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
CDDP+Pem+Bev	11	6,32	0	0	11	5,4
CBCDA+Pem	15	8,62	11	42,3	26	13,1
CDDP+Pem	55	31,60	12	46,15	59	29,5
CBCDA+GMZ	25	14,36	0	0	25	12,5
CDDP+GMZ	31	17,81	0	0	31	15,5
CBCDA+VNB	08	4,60	0	0	08	04
CDDP+VNB	21	12,06	02	7,70	23	11,5
VNB	08	4,60	01	3,85	09	4,5
CDDP+VP16	06	3,44	02	7,7	08	04
Total	174	100	26	100	200	100

Pem : Pemetrexed, Bev : Bévacicumab, GMZ : Gemcitabine, VNB : Vinorelbine, VP16 :Etoposide.

III.VIII.B. Réponse à la chimiothérapie palliative :

- L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie palliative a été faite après 2 ou 4 cures, chez les 131 patients (65,5 %), qui ont reçu une chimiothérapie palliative seule et les 24 patients (12%) qui ont reçu une chimiothérapie palliative associée à une radiothérapie palliative.
- Cette évaluation était basée essentiellement sur des critères morphologiques scanographiques selon des règles communes à toutes les tumeurs solides établies par l'OMS (Annexe 23).
- Selon les résultats du bilan d'évaluation, le patient sera dit, selon les critères OMS, en réponse complète (disparition complète de toutes les lésions cibles), en réponse partielle (diminution de plus de 50%),

stable (diminution de moins de 50% ou augmentation de moins de 25%) ou en progression (augmentation de plus de 25%).

Tableau 67 : Réponse à la chimiothérapie chez les patients non opérables.

Réponse tumorale	Fréquence	Pourcentage (%)
Partielle	45	29
Stabilité	35	22,58
Progression	75	48,38
Total	155	100

III.IX.B.1. Réponse à la chimiothérapie en fonction du protocole utilisé :

- En première ligne de traitement métastatique de nos patients, les différents protocoles ont montré des résultats très proches en termes d'efficacité.
- Sur le plan statistique, la comparaison des différents protocoles, n'a pas retrouvé de différences significatives en termes d'efficacité ($p=0,144$).
- En effet, un contrôle de la maladie (réponse partielle et stabilité) a été obtenu dans 75% des protocoles (Cisplatine –Pemetrexed –Bévacizumab), 66,7% des protocoles (Vinorelbine), 62,2% des protocoles (Cisplatine –Gemcitabine) et 60 % des protocoles (Cisplatine – Vinorelbine), en revanche, la progression tumorale a été objectivée dans 66,7% des protocoles (Carboplatine –Gemcitabine) et 47,1% des protocoles (Carboplatine – Pemetrexed).
- Pour les carcinomes non épidermoïdes, le Pemetrexed était souvent associé au sel de platine en première ligne du fait d'un rapport activité /toxicité favorable, de l'absence de l'alopecie induite et de la possibilité de poursuivre le traitement par une maintenance par le Pemetrexed.
- L'adjonction du Bévacizumab à la chimiothérapie a permis d'augmenter la réponse thérapeutique et la survie sans progression.
- Pour les carcinome épidermoïdes : le traitement consistait à un doublet associant Cisplatine ou Carboplatine à la Vinorelbine , la Gemcitabine , le Docetaxel ou le Paclitaxel .Il n'y avait aucun traitement de maintenance disponible pour les carcinomes épidermoïdes, néanmoins la poursuite d'une monothérapie par Gemcitabine chez les patients répondeurs à un traitement d'induction à base de sel de platine –Gemcitabine était possible.

Tableau 68 : Réponse à la chimiothérapie selon le protocole utilisé (p=0,144)

Protocole	Réponse à la CTC						Total	
	Partielle		Stabilité		Progression			
	N	%	N	%	N	%	N	%
CDDP+Pem+Bev	3	50	2	33,4	1	16,7	6	100
CBCDA+Pem	9	34,61	5	19,23	12	46,15	26	100
CDDP+Pem	14	39,5	5	14	16	46,5	35	100
CBCDA+GMZ	3	13,04	4	17,4	16	69,5	23	100
CDDP+GMZ	8	32	8	32	9	36	25	100
CBCDA+VNB	0	0	0	0	8	100	8	100
CDDP+VNB	5	33,4	4	26,7	6	40	15	100
VNB	0	0	6	66,7	3	33,3	9	100
CDDP+VP16	3	37,5	1	12,5	4	50	8	100
Total	45	28,7	35	22,8	75	48,5	155	100

III.IX.B.2. Réponse à la chimiothérapie selon le nombre de drogues utilisées :

- Neuf patients ont reçu une chimiothérapie à base de Navelbine en mono thérapie, chez ces patients un contrôle de la maladie (réponse partielle + stabilité) a été obtenu dans 66,7 % des cas .Ces résultats étaient proches à ceux observés chez les patients ayant reçu une bithérapie.
- Sur le plan statistique nous avons objectivé, un bénéfice plus significatif en termes de réponse thérapeutique en faveur de la bithérapie (p=0,05).
- Chez les patients présentant une mutation de l’EGFR : le taux de réponse thérapeutique et la survie sans progression étaient supérieurs avec le GÉFITINIB à celui obtenu avec une chimiothérapie (p<0,001).

III.IX.B.3. Réponse en fonction du nombre de cures reçus :

- L’efficacité de la chimiothérapie était supérieure dans le groupe de patients ayant reçus 4 cures que celui des patients ayant reçus 2 cures, en effet le contrôle de la maladie (réponse partielle + stabilité) a été obtenu chez 62,3% des patients ayant reçus 4 cures versus 40% chez les patients ayant reçus deux cures de chimiothérapie. Ces différences sont statistiquement significatives (p=0,025).

Tableau 69 : Réponse à la chimiothérapie en fonction du nombre de cures reçus (P=0,025)

Réponse à la chimiothérapie	Nombre de cures de chimiothérapie							
	2 cures		3 cures		4 cures		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Partielle	3	20	5	14,7	37	35	45	29
Stabilisation	3	20	3	8,82	29	27,3	35	22,6
Progression	9	60	26	76,5	40	37,7	75	48,4
Total	15	100	34	100	106	100	155	100

III.IX.B.4. Réponse à la chimiothérapie en fonction du sexe :

- L'analyse de la réponse à la chimiothérapie selon le sexe a montré des résultats très proches dans les deux groupes hommes et femmes en termes d'efficacité thérapeutique.
- En effet l'évaluation thérapeutique après 4 cures de chimiothérapie, a montré que la réponse était partielle chez 29,5% des hommes et 25 % des femmes et que la progression tumorale a été objectivée chez 48,92 % des hommes et 43,7% des femmes.
- Sur le plan statistique on n'a pas noté une différence significative entre les deux sexes ($p=0,758$). Mais d'une manière générale, les femmes avaient une meilleure réponse aux traitements et une meilleure survie quelque soit le traitement, le stade TNM ou l'histologie.

Tableau 70 : Réponse à la chimiothérapie selon le sexe ($p=0,758$)

Réponse	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Partielle	41	29,5	4	25	45	28,7
Stabilité	30	21,58	5	31,25	35	22,8
Progression	68	48,92	7	43,75	75	48,5
Total	139	100	16	100	155	100

III.IX.B.5. Réponse à la chimiothérapie en fonction de l'âge :

- L'analyse de la réponse tumorale selon l'âge a montré que les patients âgés de 60 ans et plus présentaient plus de progression tumorale que ceux âgés de moins de 60 ans (56% versus 30,4% chez les patients âgés < 60 ans). Un contrôle de la maladie (réponse partielle + stabilité) a été noté chez 32 patients (69,6%) âgés de < 60 ans et 48 patients (44%) âgés de 60 ans et plus.
- Sur le plan statistique, ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,043$).

Tableau 71 : Réponse à la chimiothérapie selon l'âge.

Réponse tumorale	Age des patients					
	<60		≥ 60		Total	
	N	%	N	%	N	%
Partielle	21	45,6	24	22	45	28,7
Stabilisation	11	24	24	22	35	22,8
Progression	14	30,41	61	56	75	48,5
Total	46	100	109	100	155	100

III.IX.B.6. Réponse à la chimiothérapie en fonction des comorbidités :

- Parmi les 155 patients qui ont reçu la chimiothérapie, nous avons constaté que les patients ayant des comorbidités, avaient présenté plus de progression tumorale que ceux sans comorbidités (53,4% versus 15 % chez les patients n'ayant pas des comorbidités). Un contrôle de la maladie (stabilité + réponse partielle) a été objectivé chez 88,5% patients sans comorbidités et 46,7% patients avec comorbidités. Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,037$).

Tableau 72 : Répartition selon les co-morbidités ($p=0,037$)

Réponse	Co-morbidités					
	Pas de comorbidité		Présence de comorbidité		Total	
	N	%	N	%	N	%
Partielle	9	45	36	26,7	45	28,7
Stabilité	8	40	27	20	35	22,8
Progression	3	15	72	53,4	75	48,5
Total	20	100	135	100	155	100

III.IX.B.9. Réponse en fonction du tabagisme :

- Dans notre série, les fumeurs, les anciens fumeurs et les non fumeurs ont présenté une progression tumorale dans 50,2%, 49% et 35% respectivement. Par contre un contrôle de la maladie (réponse partielle + stabilité) a été objectivé chez 49,4% des fumeurs, 51 % chez les anciens fumeurs et 65% chez les non fumeurs.
- Sur le plan statistique, on n'a pas constaté un lien significatif entre le statut tabagique et la réponse à la chimiothérapie ($p=0,292$).

Tableau 73 : Répartition de la réponse tumorale selon le statut tabagique ($p=0,292$)

Réponse	Tabagisme						Total	
	Fumeurs		Ex fumeurs		Non fumeurs			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Partielle	27	32,7	9	17,67	9	45	45	28,7
Stabilité	14	16,7	17	33,3	4	20	35	22,8
Progression	43	51,2	25	49	7	35	75	48,5
Total	84	100	51	100	20	100	155	100

III.IX.B.8.Réponse en fonction du PS :

- 60% des patients avec un PS à 2, 45,8 % avec un PS à 1 et 40% avec un PS 0, ont présenté une progression tumorale, par contre un contrôle de la maladie (réponse partielle + stabilité) a été objectivé beaucoup plus dans le groupe des patients avec PS 0 (60% versus 54,2% et 40% dans les deux groupes PS1 et PS 2 respectivement).
- Sur le plan statistique, un lien significatif entre l'état général du patient et la réponse à la chimiothérapie a été mis en évidence ($p=0,033$).

Tableau 74 : Répartition de la réponse selon l'indice de performance status ($p=0,033$)

Réponse à la CTC	PS						Total	
	PS0		PS1		PS2			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Partielle	3	60	36	30	6	20	45	28,7
Stabilité	0	0	29	24,2	6	20	35	22,8
Progression	2	40	55	45,8	18	60	75	48,5
Total	5	100	120	100	30	100	155	100

III.IX.B.9.Réponse en fonction de l'IMC :

- Un contrôle de la maladie (réponse partielle +stabilité) a été objectivé chez 42,55 % de nos patients dont l'IMC était $<20\text{kg}/\text{m}^2$, 52,7 % chez les patients avec un IMC entre 20 et $24\text{kg}/\text{m}^2$ et 61,75% chez les patients en surpoids dont l'IMC était $>25\text{kg}/\text{m}^2$.
- Une progression tumorale a été objectivé chez 57,44% des patients avec $\text{IMC}<20\text{kg}/\text{m}^2$ versus 47,29% et 38,23% dans les deux groupes (IMC : $20\text{-}24\text{kg}/\text{m}^2$ et $\text{IMC}\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$) respectivement.
- Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs ($p=0,441$).

Tableau 75 : Répartition des réponses à la chimiothérapie selon l'IMC ($P=0,441$).

Réponse à la CTC	IMC						Total	
	<20		20-24		≥ 25			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Partielle	12	25,53	19	25,67	14	41,17	45	28,7
Stabilité	8	17,02	20	27,02	7	20,58	35	22,8
Progression	27	57,44	35	47,29	13	38,23	75	48,5
Total	47	100	74	100	34	100	155	100

III.IX.B.10. Réponse en fonction de la perte de poids :

- Dans notre étude, nous avons constaté que la perte de poids plus de 10% , rapportée chez 69 patients soit 34,61% des cas , était associée à une progression tumorale significative sur le plan statistique (p=0,004) : (66,7% versus 33,72 % chez les patients dont la perte de poids était inférieure à 10%), et qu'un contrôle de la maladie (réponse partielle +stabilité) a été objectivé chez 66% des patients avec une perte de poids de < 10% et 33,34% chez les patients dont la perte de poids était > 10%.
- L'analyse de ces résultats a montré, qu'il existait un lien statistiquement significatif entre la perte de poids et la réponse à la chimiothérapie (p=0,004).

Tableau 76 : Réponse à la chimiothérapie selon la perte de poids (p=0,004).

Réponse à la CTC	Perte de poids					
	<10%		≥10%		Total	
	N	%	N	%	N	%
Partielle	31	36	14	20,3	45	28,7
Stabilité	26	30,23	9	13,04	35	22,8
Progression	29	33,72	46	66,7	75	48,5
Total	86	100	69	100	155	100

III.IX.B.11. Réponse en fonction du site métastatique et le nombre de métastases :

- L'analyse de la réponse thérapeutique selon les sites métastatiques n'a pas montré une relation significative entre la réponse tumorale et les sites métastatiques (p=0,063).

Tableau 77 : Réponse à la chimiothérapie selon les sites métastatiques

Site métastatique	Réponse à la chimiothérapie								P
	Partielle		Stabilité		Progression		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Cérébrale	7	22,6	8	25,8	16	51,61	31	100	0,709
Osseux	19	22,89	19	22,89	45	54,2	83	100	0,403
Hépatique	2	7,69	9	34,61	15	57,9	26	100	0,062
Surrénalien	8	25	7	21,87	17	53,12	32	100	0,818
Pulmonaire	6	16,67	7	19,44	23	63,88	36	100	0,066
Pleurale	8	21,67	8	21,67	21	56,75	37	100	0,501
GG	1	33,3	1	33,3	1	33,3	03	100	0,852

III.IX.B.11. Réponse à la chimiothérapie en fonction du nombre de métastases :

- Une analyse plus fine de la réponse tumorale selon le nombre de métastases a montré, qu'un contrôle de la maladie (réponse partielle + stabilité) a été objectivé chez 36 patients (52,25%) ayant une seule métastase, 13 patients (30,73%) ayant 2 métastases et 14 patients (42,2%) ayant plus de 2 métastases. En revanche une progression tumorale a été objectivée beaucoup plus dans le groupe de patients ayant plus de deux métastases (62,2% versus 43,9% pour les patients ayant une seule métastase).
- Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs ($p=0,234$).

Tableau 78 : Réponse à la chimiothérapie selon le nombre de métastases ($p=0,234$).

Réponse à la CTC	Nombre de métastases							
	1		2		> 2		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Partielle	24	37,5	8	11,5	3	17,7	35	26
Stabilité	12	18,75	5	19,23	11	24,5	28	20,74
Progression	28	43,75	18	69,2	26	57,78	72	53,34
Total	64	100	26	100	45	100	135	100

III.IX.B.12. Réponse tumorale selon le type histologique :

- L'analyse de la réponse thérapeutique selon le type histologique, n'a pas mis en évidence une différence significative entre les différents types histologiques en termes d'efficacité thérapeutique ($p=0,242$), en effet, un contrôle de la maladie (stabilité +réponse partielle), a été obtenu dans 55,22% en cas d'adénocarcinome, 46,03 % en cas de carcinome épidermoïde, 60% pour les carcinomes à grandes cellules ,50% pour les CPC et 62,5% pour les carcinomes indifférenciés.

Tableau 79 : Réponse à la chimiothérapie en fonction du type histologique ($p=0,242$).

Type histologique	Réponse de la CTC						Total	
	Partielle		Stabilité		Progression			
	N	%	N	%	N	%	N	%
ADK	24	35,82	13	19,4	30	44,77	67	43,22
CE	16	25,4	13	20,63	34	54	63	40,64
GdC	0	0	3	60	2	40	5	3,22
CPC	4	50	0	0	4	50	8	5,16
Indf	1	12,5	6	50	5	37,5	12	7,74
Total	45	28,7	35	22,8	75	48,5	155	100

III.IX.B.13. Réponse en fonction du degré de différenciation de la tumeur :

- L'analyse de la réponse à la chimiothérapie selon le degré de différenciation tumorale, n'a pas révélé un lien statistiquement significatif entre la réponse thérapeutique et le degré de différenciation tumorale ; en effet un contrôle de la maladie (stabilité +réponse partielle) a été obtenu dans 75 % en cas de tumeurs bien différenciées (Grade 1) et 72,7% des tumeurs indifférenciées (grade 4), tandis que la progression tumorale a été objectivée dans 25% des tumeurs grade 1 et 48,5% des tumeurs grade 4 .

Tableau 80 : Réponse à la chimiothérapie selon le degré de différenciation de la tumeur ($p=0,076$)

Degré de différenciation	Réponse de la CTC						Total	
	Partielle		Stabilité		progression			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Grade 1	12	50	6	25	6	25	24	100
Grade 2	20	23,2	18	21	48	55,81	86	100
Grade 3	11	32,35	5	14,7	18	53	34	100
Grade 4	2	18,2	6	54,5	3	27,3	11	100
Total	45	28,7	35	22,8	75	48,5	155	100

III.IX.B.13. Réponse à la chimiothérapie selon le statut mutationnel EGFR :

- Dans notre série, le taux de réponse à la chimiothérapie était supérieur avec la thérapie ciblée(GÉFITINIB) qu'avec la chimiothérapie. En effet, un contrôle de la maladie (réponse partielle + stabilité) a été objectivé dans 83,33% des patients avec testing EGFR positif et 50,81% pour les patients dont le testing EGFR était négatif , en revanche une progression tumorale a été retrouvée beaucoup plus dans le groupe de patients avec testing EGFR négatif (49,1 % versus 16,7% pour les patients dont le testing EGFR était positif).Sur le plan statistique, un lien significatif a été retrouvé entre la présence de mutation activatrice de l'EGFR et la réponse à la chimiothérapie ($p=0,030$).

Tableau 81 : Réponse thérapeutique selon le statut mutationnel ($P=0,030$).

Statut mutationnel	Réponse à la CTC /Thérapie ciblée						Total	
	Partielle		Stabilité		Progression			
	N	%	N	%	N	%	N	%
NF	13	14,77	31	35,22	44	50	88	100
F(+)	05	83,33	0	0	01	16,7	06	100
F(-) ou invalide	27	44,26	4	6,55	30	49,1	61	100
Total	45	28,7	35	22,8	75	48,5	155	100

III.IX.B.15. Réponse en fonction du délai de la prise en charge thérapeutique :

- L'analyse de la réponse à la chimiothérapie en fonction du délais de prise en charge thérapeutique a montré , que le contrôle de la maladie (réponse partielle + stabilité) a été obtenu chez 61,85% des patients dont la chimiothérapie a été commencé rapidement dans les 14 jours suivant le diagnostic ,et 46% des patients dont la prise en charge était au delà de 14 jours, alors que la progression tumorale a été objectivée dans 38,2% des patients du groupe 1 versus 54% dans le groupe 2 . Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs ($p=0,281$).

Tableau 82 : Réponse à la chimiothérapie selon les délais de prise en charge (**P=0,281**).

Délai thérapeutique	Réponse à la CTC						Total	
	Partielle		Stabilité		progression			
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 14 jours	20	36,4	14	25,45	21	38,2	55	35,64
≥ 14 jours	25	25	21	21	54	54	100	64,35
Total	45	28,7	35	22,8	75	48,5	155	100

III.X. Toxicités de la chimiothérapie :

- Les effets indésirables relevés, sont ceux pouvant entraîner une perturbation (annulation, report, modification de dose) dans la réalisation de la cure de chimiothérapie.
- Ces effets ont été classés selon leur gravité d'après la classification OMS (Annexe 16).
- Sur le plan hématologique, nous avons relevé la survenue d'aplasie, d'anémie, de neutropénie et de thrombopénie.
- Sur le plan digestif, les effets retenus, sont l'apparition de nausées, de vomissements et de diarrhées. D'autres effets secondaires ont été observés tels que : la neuropathie, les effets cutanés (notamment avec la thérapie ciblée) et l'insuffisance rénale.

III.X.A. Toxicités hématologiques :**a) Toxicité type anémie :**

- Sur le plan hématologique, la toxicité la plus souvent retrouvée était l'anémie. Elle était de grade 1-2 dans 55,5% des cas et dans 14,9% des cas elle était grave de grade 3.
- L'analyse selon le sexe n'a pas montré une différence significative entre les deux groupes femmes et hommes ($p=0,327$).

Tableau 83 : Répartition des toxicités hématologique : anémie ($p=0,327$)

Anémie	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grade 0	38	27,33	8	50	46	29,7
Grade 1	47	33,8	2	12,5	49	31,7
Grade 2	34	24,46	3	18,75	37	23,8
Grade 3	20	14,38	3	18,75	23	14,9
Total	139	100	16	100	155	100

b) Neutropénie :

- La neutropénie était moins fréquente que l'anémie, 74 patients (47,5 %) avaient une neutropénie dont 37,6% de grade 1, 6,9% de grade 2 et seulement 3% de grade 3. Aucune différence significative n'a été mis en évidence entre les deux populations de l'étude femmes et hommes ($p=0,062$).

Tableau 84 : Répartition des toxicités hématologiques : neutropénie ($P=0,062$)

Neutropénie	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grade 0	73	52,5	8	50	81	52,5
Grade 1	52	37,4	6	37,5	58	37,6
Grade 2	9	6,47	2	12,5	11	6,9
Grade 3	5	3,6	0	0	5	3
Total	139	100%	16	100%	155	100%

c) Thrombopénie :

- La thrombopénie était de grade 1-2, retrouvée chez 32 patients (20,8 %) et de grade 3 chez 14 patients (8,9%). Aucun patient n'a présenté une aplasie médullaire.

- Sur le plan statistique on n'a pas constaté une relation significative entre la thrombopénie et le sexe ($p=0,716$).

Tableau 85 : Répartition des toxicités hématologiques : thrombopénie (**P=0,716**).

Thrombopénie	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grade 0	96	69	13	81,25	109	70,3
Grade 1	24	17,26	3	18,75	27	17,8
Grade 2	5	3,6	0	0	5	3
Grade 3	14	10,07	0	0	14	8,9
Total	139	100	16	100	155	100

III.X.B. Toxicités digestives :**a) Vomissements :**

- Dans notre étude ,87 patients soit 86,3% ont présenté des vomissements dont 75,4% des cas étaient de grade 1-2 (76,25 % des hommes et 68,75% des femmes) et seulement 10,9% (11% des hommes et 12,5 % des femmes) étaient de grade 3.
- Sur le plan statistique nous n'avons pas constaté de différences significatives entre la fréquence, le grade de toxicité et le sexe (p=0,605).

Tableau 86 : Répartition des patients selon les toxicités digestives : vomissement (**p=0,605**)

Vomissements	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grade 0	18	13	3	18,75	21	13,54
Grade 1	57	41	3	18,75	60	38,7
Grade 2	49	35,25	8	50	57	36,7
Grade 3	15	11	2	12,5	17	10,9
Total	139	100	16	100	155	100

b) Diarrhée :

- La diarrhée n'était pas fréquente, en effet 25 % des patients dont 25,21 % des hommes et 18,75 % des femmes ont présenté une diarrhée de grade 1-2 et seulement 3 patients (2,2 %) ont présenté une diarrhée de grade 3/4.
- Aucun lien statistiquement significatif n'a été mis en évidence entre les deux groupes hommes et femmes (p=947).

Tableau 87 : Répartition des patients selon les toxicités digestives : diarrhée ($p=0,947$).

Diarrhée	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grade 0	101	72,67	13	81,25	114	73,54
Grade 1	29	20,86	3	18,75	32	20,65
Grade 2	6	4,35	0	0	6	4,31
Grade 3	1	0,75	0	0	1	0,70
Grade 4	2	1,45	0	0	2	1,45
Total	139	100	16	100	155	100

c) Mucite :

- 46,6% des patients ont présenté une toxicité type mucite, 39,35 % était de grade 1, 3,22 % de grade 2 et 4% de grade 3. La mucite était plus fréquente chez les femmes par rapport aux hommes (68,75% des femmes versus 43,8 % chez les hommes), mais sur le plan statistique, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs ($p=0,300$).

Tableau 88 : Répartition des toxicités selon le sexe : mucite ($p=0,300$)

Mucite	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grade 0	78	56	5	31,25	83	53,5
Grade 1	51	36,6	10	62,5	61	39,35
Grade 2	5	3,6	0	0	5	3,22
Grade 3	5	3,6	1	6,25	6	4
Total	139	100	16	100	155	100

III.X.C. Neuropathie :

- La neuropathie était peu fréquente par rapport aux autres toxicités, elle a été observée seulement chez 10,09 % des cas. Dans 3,87 % des cas elle était de grade 1, dans 3,22% de grade 2 et seulement 03 patients ont présenté une neuropathie grade 4.

Tableau 89 : Répartition des toxicités : neuropathie (p=0,445)

Neuropathie	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grade 0	127	91,3	14	87,5	141	91
Grade 1	6	4,31	0	0	6	3,87
Grade 2	3	2,15	2	12,5	5	3,22
Grade 3	3	2,15	0	0	3	2
Total	139	100	16	100	155	100

III.X.D. Insuffisance rénale :

- L'insuffisance rénale est une complication majeure de la chimiothérapie, elle n'a été observée que chez 20,65% des patients, elle était de grade 1 dans tous les cas.

Tableau 90 : Répartition des toxicités : insuffisance rénale (p=0,445).

Insuffisance rénale	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Grade 0	112	80,8	11	68,75	123	79,35
Grade 1	27	19,45	5	31,25	32	20,65
Total	139	100	16	100	155	100

III.XI. Étude des toxicités selon certains facteurs :**III.XI.A. Toxicité en fonction de l'âge et du sexe :**

- Dans notre série, le pourcentage des effets indésirables était plus important chez les patients âgés de plus de 60 ans et les femmes, mais cette analyse n'est pas statistiquement significative.

Tableau 91 : Toxicités médicamenteuses en fonction de l'âge et le sexe.

Toxicités	Grade	Age			Sexe		P
		<60	≥60	P	Homme	Femme	
Anémie	G1 /G2	55,1%	40%	0,996	78,3%	30%	0,327
	G3	13,8%	15,3%		14,3%	20%	
Neutropénie	G1/G2	48,3%	43%	0,157	44%	50%	0,917
	G3	0%	4,2%		3,3%	0%	
Thrombopénie	G2/G2	27,6%	28,1%	0,276	20,9%	9,9%	0,683
	G3	10,3%	8,3%		20%	0%	
Vomissement	G1/G2	79,3%	73,6%	0,837	75,9%	70%	0,605
	G3	6,9%	12,5%		11%	10%	
Diarrhée	G1/G2	27,6%	41,6%	0,423	25,3%	20%	0,910
	G3/G4	3,4%	1,4%		2,2%	0%	
Mucite	G1/G2	34,5%	45,9%	0,558	40,7%	60%	0,301
	G3	3,4%	4,2%		3,3%	10%	
Toxicité rénale	G1	39%	41%	0,330	19,45%	31,25%	0,445

III.XI.B. Toxicité en fonction du protocole de chimiothérapie :

- Nous avons constaté dans notre série, que le risque toxique était comparable entre les différentes molécules, mais avec des toxicités qualitativement différentes. En effet, la majorité des toxicités grades 3 et 4 ont été observés essentiellement avec les protocoles comportant la Vinorelbine.
- Le Pemetrexed semblait moins hématotoxique par rapport aux Gemcitabine et à la Vinorelbine, par contre il n'a pas été mis en évidence de différences statistiquement significatives entre les deux drogues de sels de platines (Cisplatine et Carboplatine), mais habituellement le Carboplatine était mieux toléré.

Tableau 92 : Répartition des toxicités selon le protocole de chimiothérapie.

Protocole	Toxicités						
	Anémie G3/4	Neutropénie G3/4	Thrombopénie G3/4	Vmt G3/4	Diarrhée G3/4	Mucite G3/4	Neuropathie G3/4
CDDP+Pem+Bev	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
CBCDA+Pem	17,6%	5,9%	0%	17,6%	0%	11,8%	0%
CDDP+Pem	10,7%	0%	10,7%	7,1%	3,6%	3,6%	0%
CBCDA+GMZ	13,3%	0%	6,7%	13,3%	0%	0%	6,7%
CDDP+GMZ	31,3%	0%	6,3%	12,5%	0%	6,3%	0%
CBCDA+VNB	40%	0%	0%	20%	0%	0%	0%
CDDP+VNB	0%	10%	30%	0%	10%	0%	10%
VNB	0%	16,7%	16,7%	16,7%	0%	0%	0%
CDDP+VP16	18,3%	14%	12,5%	11%	0%	1,2%	0%
Total	14,9 %	3%	8,9%	10,9%	2%	4%	2%

III.XI.C. Toxicité en fonction du nombre de cures reçus :

- 106 patients (68,3%) ont reçu 4 cures de chimiothérapie, 34 patients (21,8%) ont reçu 3 cures et seulement 15 patients (9,9%) ont reçu deux cures. Concernant la toxicité, il n'a pas été mis en évidence de relation significative sur le plan statistique entre, la survenue de toxicités et le nombre de cures reçus.

Tableau 93 : Répartition des toxicités selon le nombre de cures de chimiothérapie reçus

Toxicités	Grade	Nombre de cures				P
		2 cures	3 cures	4 cures	Total	
Anémie	G1 /G2	60%	73,7%	52,2%	55,5%	p=0,144
	G3	0%	4,8%%	20,3%	14,9%	
Neutropénie	G1/G2	50%	38,1%	46,3%	44,5%	p=0,412
	G3	10%	4,8%	1,4%	3%	
Thrombopénie	G2/G2	20%	19,1%	21,7%	20,8%	p=0,940
	G3	10%	9,5%	8,7%	,8,9%	
Vomissements	G1/G2	90%	57,2%	79,7%	75,2%	p=0,056
	G3	0%	19%	10,1%	10,9%	
Diarrhée	G1/G2	20%	29,1%	27,5%	24,8%	p=0,912
	G3	0%	0%	1,4%	1%	
Mucite	G1/G2	40%	42,9%	43,5%	42,6%	p=0,911
	G3	0%	4,8%	4,3%	4%	
Rénale	G1	0%	3,4%	4,8%	12,4%	P=0,331

III.XI.D. Toxicité en fonction du PS et les comorbidités :

- L'analyse des toxicités selon les comorbidités, n'a pas montré une relation significative entre les comorbidités et la survenue de toxicités médicamenteuses, en effet la fréquence des toxicités était presque similaires entre les deux groupes de patients (avec et sans comorbidités).
- Les toxicités étaient majeures dans le groupe de patients en PS 2, mais sur le plan statistique aucun lien statistiquement significatif n'a été mis en évidence entre la survenue de toxicités médicamenteuse et le PS.

Tableau 94 : Répartition des toxicités selon les co-morbidités et le PS.

Toxicités		Comorbidités			PS		
		+	-	p	PS 0/1	PS 2	p
Anémie	G1 /G2	60,2%	23,1%	p=0,08	59,2%	9,8%	p=0,536
	G3	13,6%	23,1%		14,8%	3,7%	
Neutropénie	G1/G2	44,3%	46,2%	p=0,927	44,4%	11,1%	p=0,400
	G3	3,4%	0%		3,70%	0%	
Thrombopénie	G2/G2	19,3%	30,8%	p=0,515	22,2%	3,7%	p=0,417
	G3	9,1%	7,7%		8,6%	2,4%	
Vomissement	G1/G2	76,2%	69,3%	p=0,900	76,5%	17,2%	p=0,290
	G3	10,2%	15,4%		11,1%	2,4%	
Diarrhée	G1/G2	23,9%	30,8%	p=0,244	28,4%	2,4%	p=0,196
	G3/G4	2,2%	0%		1,23%	0%	
Mucite	G1/G2	47,4%	23,1%	p=0,444	43,2%	9,8%	p=0,960
	G3	3,4%	7,7%		3,7%	1,23%	
Rénale	G1	13,65%	7%	P=0,340	9,6%	11%	P=0,360

III.XI.E. Toxicités en fonction de la perte du poids :

- 69 patients (44,6%) avaient une perte de poids de plus de 10% et étaient considérés comme dénutris, ces derniers ont présenté plus fréquemment des toxicités hématologiques (anémie grade 3,4 et thrombopénie grade 3,4) que les patients à état nutritionnel conservé.
- Sur le plan statistique, aucun lien significatif n'a été mis en évidence entre la perte de poids et les différentes toxicités à la chimiothérapie (résultats rapportés dans le tableau 95).

Tableau 95 : Répartition des toxicités selon la perte de poids.

Toxicités	Grade	Perte de poids		
		<10%	≥10%	P
Anémie	G1 /G2	50%	62,2%	p=0,412
	G3	19,6%	8,9%	
Neutropénie	G1/G2	65%	3,6%	p=0,118
	G3	44,4%	2,2%	
Thrombopénie	G2/G2	21,5%	20%	p=0,914
	G3	8,9%	8,9%	
vomissement	G1/G2	75%	75,6%	p=0,912
	G3	12,5%	8,9%	
Diarrhée	G1/G2	32,1%	15,6%	p=0,124
	G3/G4	1,8%	2,2%	
Mucite	G1/G2	37,5%	48,8%	p=0,512
	G 3	5,4%	2,2%	

III.XII. Évaluation après 4 cures de chimiothérapie :

- Après la chimiothérapie de première ligne, une réponse partielle était observée dans 28,7% des cas, une stabilité dans 22,8% des cas et une progression tumorale dans 48,5% des cas.
- 61 patients soit 39,35%, ont bénéficié d'une chimiothérapie de maintenance, 43 patients soit 27,7%, une chimiothérapie de deuxième ligne (patients ayant présentés une progression tumorale) et 51 patients soit 32,9 % un simple traitement symptomatique pour une altération profonde de l'état général contre indiquant une chimiothérapie de deuxième ligne.

Tableau 96 : Décision thérapeutique après la chimiothérapie de 1^{ère} ligne.

Décision thérapeutique	Fréquence	Pourcentage (%)
CTC de maintenance	61	39,35
CTC de 2ème ligne	43	27,75
Traitement palliatif	51	32,9
Total	155	100

Tableau 97 : Caractéristiques de la population d'étude (délais de prise en charge et traitement).

Caractéristiques	Homme	Femme	Total	P value
Délai de prise en charge				
-Délai d'orientation				
Moyenne	24,50	21,59	24,12	p=0,970
Médiane	21,57	22,33	21,78	
-Délai diagnostic				
Moyenne	19,43	20,71	19,60	p=0,186
Médiane	20,15	21,25	20,33	
-Délai thérapeutique				
Moyenne	16,66	21,88	17,35	p=0,359
Médiane	13,92	27	14,20	
Modalités thérapeutiques				
-CHR+CTC+RT	3,45%	0%	3,2%	p=0,060
-CHR+CTC	2,87%	0%	2,3%	
-CTC+RT	13,21%	42,3%	17 %	
-CTC+RTP	13,2%	5,9%	12 %	
- CHC seule	67,2%	52,9%	65,5%	
Réponse à la chimiothérapie				
-Partielle	29,50%	25 %	28,7%	p=0,750
-Stabilité	21,58%	31,25%	22,8%	
-Progression	48,92%	43,75%	48,5%	
Toxicités				
-Anémie (grade 3/4)	14,38%	18,75%	14,9%	p=0327
-Neutropénie (grade 3/4)	3,60%	0%	3%	p=0,062
-Thrombopénie (grade 3/4)	10,07%	0%	8,9%	p=0,716
-Vomissements (grade 3/4)	11%	12,5%	10,9%	p=0,605
-Diarrhée (grade 3/4)	2,20%	0%	2,15%	p=0,947
-Mucite (grade 3/4)	3,60%	6,25%	4%	p=0,300
-Neuropathie (grade 3/4)	2,15%	0%	2%	p=0,445

III. XIII. Données sur la qualité de vie :

- La majorité des auteurs estime que chez les patients atteints de CBP, la qualité de vie correspond à quatre dimensions essentielles :
- La dimension physique : capacité physique, autonomie, gestes de la vie quotidienne.
- La dimension psychologique : émotivité, anxiété, dépression...
- La dimension somatique : douleur, asthénie, sommeil...
- La dimension sociale : environnement familial, professionnel et amical, participation à des activités de loisirs, vie sexuelle.
- Les deux principaux questionnaires dans le domaine de la cancérologie validés en français sont le FACT (Functional Assessment Cancer Treatment), développé en Amérique du nord, et le QLQ-C30 de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) en Europe.
- L'EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer), est une échelle spécifique composée de 30 items ,qui permet de mesure de la qualité de vie des patients

atteints de cancer, il comporte cinq dimensions relatives à l'activité (physique, professionnelle et loisirs, cognitive, émotionnelle et sociale), trois dimensions relatives aux symptômes (fatigue, douleur, nausées et vomissement) et six items indépendants.

- Le malade étant le meilleur juge, ces auto-questionnaires constituent donc l'instrument de choix de la mesure de la qualité de vie et l'évaluation peut être réalisée en trois temps ; avant, pendant ou après le traitement.

III.XIII.A. Échelle fonctionnelle :

- Dans notre étude, la qualité de vie était satisfaisante sur certaines dimensions (activité physique, fonctionnement cognitif et le fonctionnement social).
- Nous avons également constaté que la qualité de vie des patients s'est nettement améliorée après la chimiothérapie.

Tableau 98 : Évaluation de la qualité de vie (échelle fonctionnelle).

Évaluation (%)	TEMPS 1		TEMPS 2		TEMPS 3	
	MOY	ET	MOY	ET	MOY	ET
Activité physique	79,81%	13,12	80,52%	12,90	81,30%	12,68
Activité professionnelle	76%	13,11	75%	13	71%	12,24
Fonction émotionnelle	69,92%	10,43	72,96%	10,68	74,68%	10,37
Fonctionnement cognitif	73,12%	11,64	78,20%	10,39	79,33%	10,32
Fonctionnement social	73,35%	11,24	77,09%	9,55	77,11%	12,35
Moy ; moyenne, ET ; écart-type						

Échelle fonctionnelle selon le sexe :

- L'estimation subjective de l'état de santé varie de manière significative selon le sexe. La moyenne retenue est à 67 % pour les deux sexes (le patient qui avait un score supérieur à 67%, était considéré comme un patient ayant une bonne qualité de vie).
- L'analyse de la qualité de vie en fonction du sexe a montré que, la qualité de vie était meilleure chez les femmes par rapport aux hommes et que cette qualité de vie s'est améliorée considérablement après la chimiothérapie pour les deux sexes.
- Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,020$).

Tableau 99 : Évaluation de la qualité de vie (échelle fonctionnelle) selon le sexe (**P=0,020**)

Évaluation		Temps 1		Temps 2		Temps 3	
		MOY	ET	MOY	ET	MOY	ET
Activité physique	H	78,79	13,51	79,42	13,27	80,11	13,04
	F	86,59	7,38	87,76	6,69	89,24	5,42
	T	79,81	13,12	80,52	12,90	81,30	12,68
Fonction émotionnelle	H	69,47	12,67	72,53	10,96	74,41	10,44
	F	72,94	7,41	75,82	8,316	76,53	10,00
	T	69,92	10,41	72,96	10,68	74,68	10,37
Fonctionnement cognitif	H	72,48	11,80	78,02	10,47	78,98	10,38
	F	77,41	9,72	79,47	10,11	81,71	9,923
	T	73,12	11,64	78,21	10,40	79,33	10,32
Fonctionnement social	H	72,55	11,58	76,38	9,61	76,19	12,67
	F	78,71	6,69	81,82	7,85	83,29	7,41
	T	73,35	11,24	77,12	9,55	77,12	12,35

H : Homme, F : Femme, T : total

III.XIII.B. Échelle somatique :

- Les échelles symptomatiques ont permis une estimation subjective de l'état de santé des patients, en se basant sur l'évaluation de cinq dimensions, dont chaque une, a été analysé par plusieurs items.

Tableau 112 : Évaluation de la qualité de vie (échelle fonctionnelle).

Évaluation	Temps 1		Temps 2		Temps 3	
	MOY	ET	MOY	ET	MOY	ET
Douleur thoracique	21,53	8,20	20,79	6,29	20,63	6,66
Trouble du sommeil	29,50	6,24	25,10	5,66	20,34	4,56
Dyspnée	25,05	6,65	21,56	5,74	21,36	6,09
Toux	46,83	10,02	39,13	10,97	38,22	10,02
Autres douleurs	2,57	1,79	2,45	1,78	2,3	1,68

Échelle somatique selon le sexe :

- L'analyse de la symptomatologie physique selon le sexe a montré que le score de qualité de vie s'abaisse progressivement pour les individus de sexe masculin et s'élève pour les individus de sexe féminin, en effet, les hommes ont présenté un niveau de qualité de vie moins élevé par rapport aux femmes.

Tableau 100 : Évaluation de la qualité de vie (échelle fonctionnelle) selon le sexe

Évaluation	Temps 1		Temps 2		Temps 3	
	MOY	ET	MOY	ET	MOY	ET
Douleur thoracique	21,52	8,20	20,79	6,29	20,62	6,66
H	22,14	8,32	21,11	6,32	20,95	6,71
F	17,47	6,16	18,71	5,83	18,45	6,08
T	21,53	8,20	20,79	6,29	20,62	6,66
Trouble du sommeil	28,05	7,65	22,56	5,60	21,20	6,11
H	26,57	6,67	22,91	5,13	22,70	7,04
F	23,65	4,62	12,29	6,64	20,12	6,17
T	28,05	7,65	22,56	5,60	21,20	6,11
Dyspnée	25,05	6,65	21,56	5,74	21,36	6,09
H	25,57	6,67	21,91	5,63	21,7	6,04
F	21,65	5,62	19,29	6,13	19,12	6,1
T	25,05	6,65	21,56	5,74	21,36	6,09
Toux	46,83	10,04	39,13	10,97	38,21	10,02
H	47,72	9,54	39,89	10,8	39,11	9,67
F	40,90	11,45	34,06	11,07	32,35	10,61
T	46,83	10,04	39,16	10,97	38,22	10,01
Fatigue	19,52	8,15	20,02	6,29	21,62	7,66
H	20,60	8,32	21,76	7,32	20,95	6,71
F	17,47	7,16	18,71	6,80	18,45	6,08
T	19,52	8,15	20,02	6,29	21,62	7,66
Autres douleurs	2,58	1,79	2,45	1,78	2,45	1,68
H	2,63	1,9	2,49	1,83	2,34	1,74
F	2,24	0,66	2,24	1,39	2,12	1,29
T	2,58	1,79	2,45	1,78	2,45	1,68

III. XIII. C. Évaluation globale de la qualité de vie :

- Le statut globale de nos patients a été évalué grâce à L'EVA, correspondant à une échelle visuelle analogique, elle donne une estimation individuelle subjective de l'état de santé à l'aide d'une échelle graduée à la manière d'un thermomètre de 0 (pire état de santé) à 100 (meilleur état de santé).
- L'échelle visuelle analogique était en moyenne 67+/- 24,9 avec des extrêmes allant de 16,7 à 100.

Tableau 101 : Évaluation de la qualité de vie (état de santé globale)

Évaluation	Temps 1		Temps 2		Temps 3	
	MOY	ET	MOY	ET	MOY	ET
État de sante globale	59,31	9,71	66,17	10,78	68,08	11,20
Moy : moyenne, ET : écart-type						

État de sante selon le sexe :

Tableau 102 : Évaluation de la qualité de vie (état de santé globale) selon le sexe

État de sante globale	Temps 1			Temps 2			Temps 3		
	N	MOY	ET	N	MOY	ET	N	MOY	ET
H	174	58,89	10,06	113	66,15	11,11	113	68,06	11,610
F	26	62,12	7,09	17	66,35	8,58	17	68,24	8,243
Total	200	59,32	9,71	130	66,18	10,78	130	68,08	11,201

- L'évaluation de l'état globale de santé varie de manière significative selon le sexe (la moyenne retenue est à 67 pour les deux sexes), cette moyenne est estimée à 58,89 pour les individus de sexe masculin au premier temps, à 66,15 au deuxième temps et à 68 au troisième temps.
- Ces résultats étaient presque similaires à ceux observés chez les femmes.

III.XIV. Données sur la survie :

III.XIV.A. Survie globale :

- Sur le plan évolutif, en utilisant la méthode de Kaplan Meier, la moyenne de survie globale tous stades confondus était de 13,72 mois (12,75 - 15,12). La survie à 1 an et à 2 ans était de 53% et 24% respectivement.

Tableau 103 : Survie globale selon le sexe ($p=0,033$)

Survie globale	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1an	84	48,2	10	38,46	94	47
À 1 an	90	51,75	16	61,53	106	53
À 2 ans	38	21,83	10	38,46	48	24
Total	174	87	26	13	200	100

Tableau 104 : Médiane et moyenne de survie.

Survie globale	Moyenne	Médiane	Écart type	Intervalle de confiance de la différence à 95%	
				Inf	Sup
200	13,72 (12,751- 15,126)	12 (10,661- 13,339)	6,514	12,58	14,85

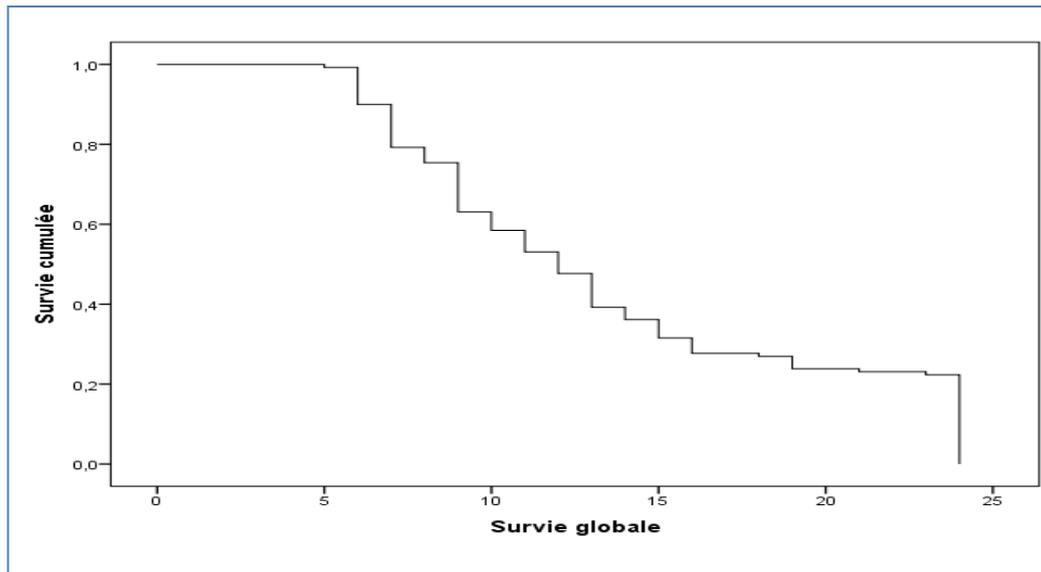


Figure 10 : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier dans la population globale de l'étude.

III.XIV.B. Survie sans progression :

- La médiane de survie sans progression de nos patients, était de 7,49 mois. 32,2% des patients ne présentaient pas de signes de progression tout au long de leur maladie.

III. XV.C. Analyse des facteurs pronostiques et prédictifs :

- Les facteurs pronostiques associés au cancer bronchique définis comme des éléments mesurés avant le traitement et caractérisant le patient ou sa maladie, sont des facteurs associés à l'évolution de la maladie et devraient permettre de prédire le devenir d'un malade ou d'un groupe de malades, il faut faire la distinction entre un facteur pronostique uni-varié, mis en évidence par l'étude de la seule association entre le facteur potentiel et le critère d'évaluation qui est dans notre étude la survie globale, la survie à 1an et la survie à 2 ans et le facteur pronostique indépendant qui garde sa valeur lorsqu'il est pris en considération de manière conjointe à d'autres facteurs.
- Un facteur pronostic prédictif permet de déterminer quel traitement peut être donné, souvent les deux sont associés.

III.XV.C.1. Survie en fonction de l'âge :

- Nous avons constaté que, l'âge avait un impact sur la survie de nos patients, en effet selon la courbe de Kaplan Meier, les taux de survie à un an et à deux ans, étaient supérieurs dans le groupe des patients âgés < 60 ans (79,12% et 42,6% respectivement versus 31,2% et 10,5% pour les patients âgés > 60 ans).
- En analyse uni variée, la médiane de survie, était de 18 mois dans le groupe des patients âgés <60 ans et 9 mois dans le groupe des patients âgés de 60 ans et plus.

- Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p < 0,001$) (figure11).

Tableau 105 : Survie à un an et à deux ans des patients, selon l'âge ($p < 0,001$).

Survie globale	Age des patients				Total	
	< 60 ans		≥ 60 ans			
	N	%	N	%	N	%
<1 an	19	20,87	75	68,8	94	47
À 1an	72	79,12	34	31,20	106	53
À 2 ans	20	22	5	4,58	48	24
Total	91	45,5	109	54,5	200	100

Tableau 106 : Médianes et moyennes de survie selon l'âge

Age	Moyenne				Médiane		
	Moyenne (mois)	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane (mois)	Intervalle de confiance	
			inf	sup		inf	sup
<60	17,81	6,149	16,175	19,455	18	14,799	21,201
≥ 60	10,80	5,057	9,666	11,940	9	7,998	10,002
global	13,715	6,514	12,596	14,835	12	10,661	13,339

Inf : Borne inférieure, Sup : Borne supérieure

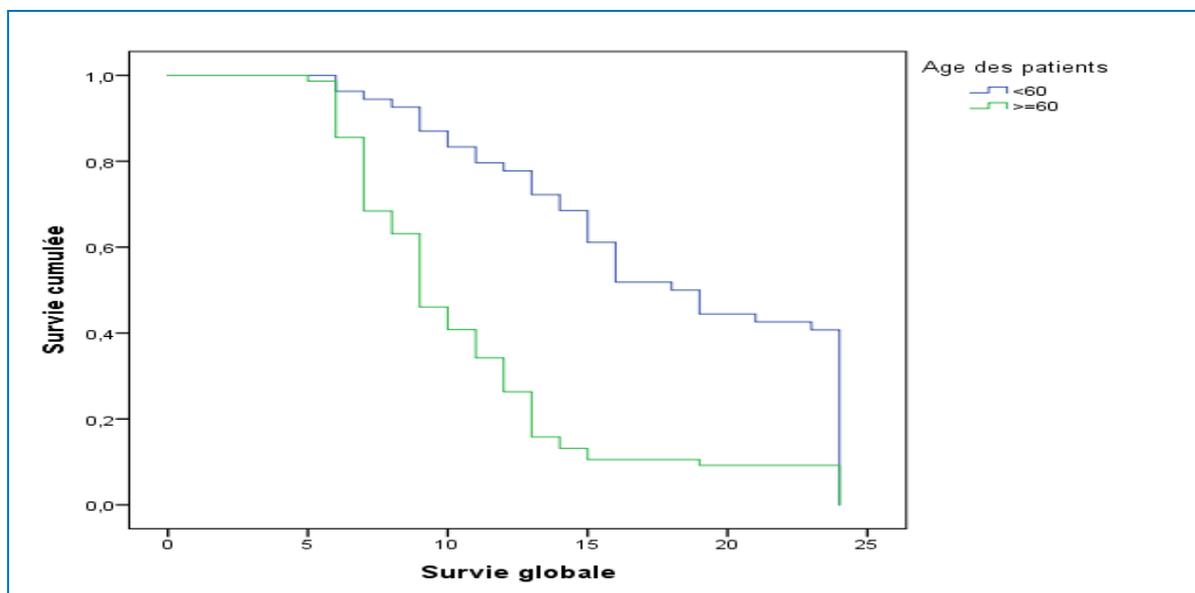


Figure 11 : Diagramme de survie globale Kaplan-Meier selon l'âge.

III.XV.C.2. Survie en fonction du sexe :

- L'analyse de la survie selon le sexe, a montré que les femmes avaient une meilleure survie globale par rapport aux hommes, en effet la médiane de survie chez les femmes était de 19 mois avec une

moyenne de 18 ,05 mois. Pour les hommes la médiane de survie était de 11 mois avec une moyenne de 13,06 mois. Cette différence de survie entre hommes et femmes est significative sur le plan statistique (p=0.033) (figure 12).

Tableau 107 : Survie en fonction du sexe (p=0,033)

Survie globale	Homme		Femme		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1 an	89	51,14	5	19,23	94	47
À 1an	85	48,85	21	80,76	106	53
À 2 ans	36	20,68	10	38,46	48	24
Total	174	87	26	13	200	100

Tableau 108 : Moyennes et médianes de survie selon le sexe

Sexe	Moyenne				Médiane		
	Moyenne (mois)	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane (mois)	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
H	13,06	6,326	11,895	14,228	11	9,356	12,644
F	18,05	6,240	15,093	21,025	19	12,277	25,723
global	13,71	6,514	12,596	14,835	12	10,661	13,339

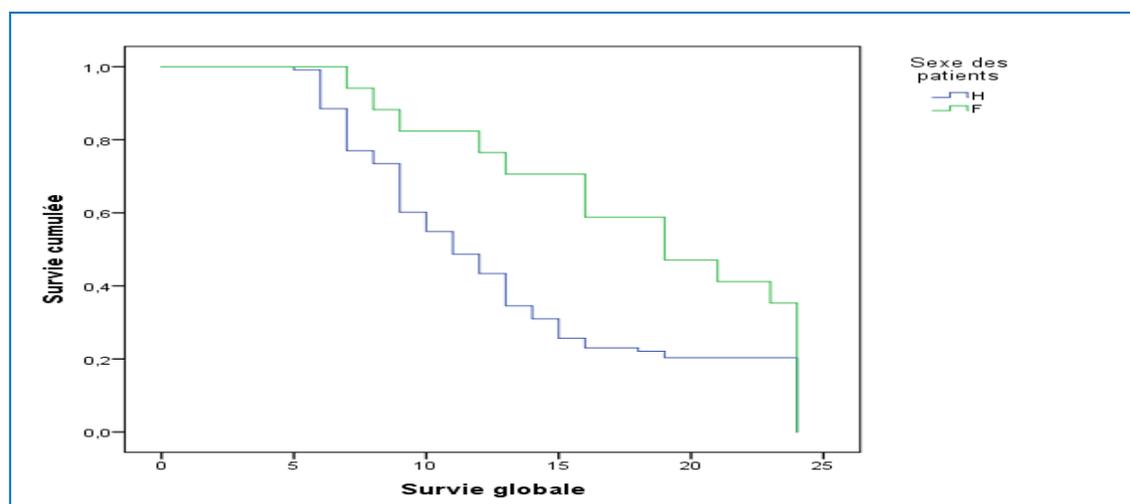


Figure 12 : Courbe de survie hommes/femmes selon la méthode de Kaplan-Meier.

III.XV.C.3. Survie en fonction du tabagisme :

- La médiane et les taux de survie à un an et à 2 ans, semblaient meilleurs chez les non fumeurs par rapport à ceux observés chez les ex-fumeurs et les fumeurs actifs .En effet, pour les non-fumeurs, la

médiane de survie était de 21 mois, les taux de survie à un an et à 2 ans étaient de 85,71% et 48,57% respectivement. Pour les fumeurs actifs et ex-fumeurs, la médiane de survie était de 12 mois et 10 mois, le taux de survie à un an était de 51% et de 36,4% et à deux ans de 22,75% et 11% respectivement.

- Cette différence de survie en fonction du statut tabagique est statistiquement significative (p=0,002)

Tableau 109 : Survie globale selon le statut tabagique (p=0,002).

Survie globale	Le statut tabagique						Total	
	A		AF		NF			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1an	54	49	35	63,65	5	14,28	94	47
À 1an	56	51	20	36,4	30	85,71	106	53
À 2ans	25	22,75	6	11	17	48,57	48	24
Total	110	100	55	100	35	100	200	100

Tableau 110 : Moyennes et médianes de survie en fonction du statut tabagique.

Sexe	Moyenne				Médiane		
	Moyenne (mois)	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane (mois)	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
FA	13,239	6,807	11,757	14,722	12	9,941	14,059
AF	11,330	5,833	9,575	13,092	10	8,399	11,601
NF	18,913	5,230	16,486	21,337	21	14,426	27,575
Global	13,71	6,910	12,596	14,835	12	10,661	13,339

FA : fumeurs actifs, AF : anciens fumeurs, NF : non fumeurs

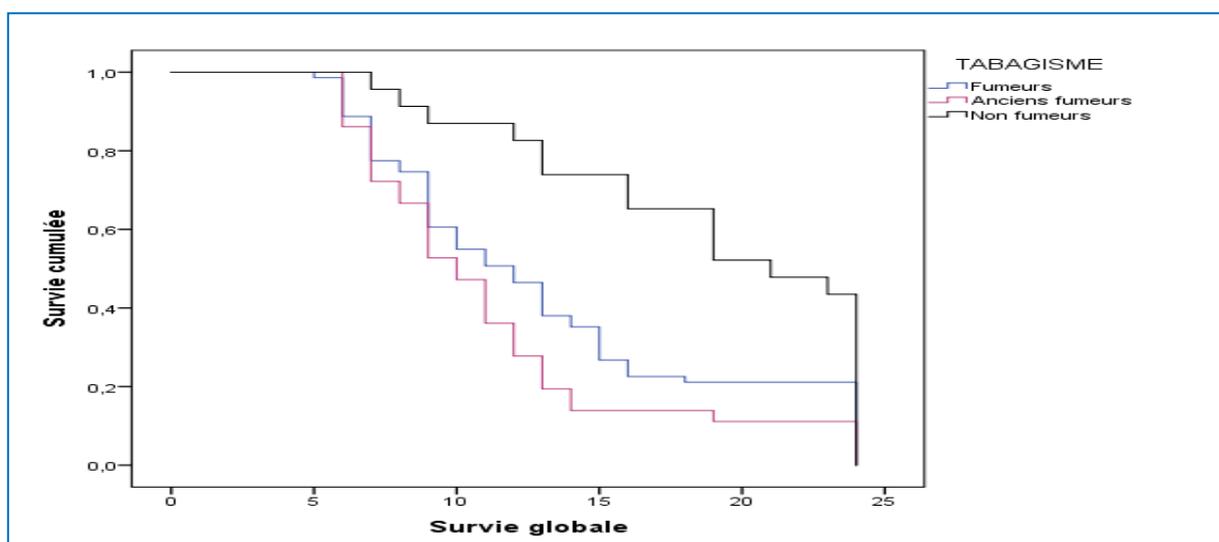


Figure 13 : Courbe de survie (non fumeurs/fumeurs) selon la méthode de Kaplan-Meier.

a) Survie en fonction de la durée du tabagisme :

- Les taux de survie à un an et à deux ans, ainsi que la médiane de survie étaient meilleurs chez les patients ayant fumé moins de dix ans par rapport à ceux ayant fumé plus de dix ans.
- Sur le plan statistique, la différence entre la survie et la durée du tabagisme était presque au seuil de significativité ($p=0,005$).

Tableau 111 : Survie en fonction de la durée du tabagisme ($p=0,005$).

Durée (année)	Taux de survie						Total	
	<1an		A 1an		A 2ans		N	%
	N	%	N	%	N	%		
<10	0	0	13	100	6	46	13	100
10-19	20	40	30	60	12	24	50	100
20-29	29	63	17	37	8	17,4	46	100
30-39	26	63,4	15	36,6	4	9,75	41	100
>40	14	93	1	6,67	0	0	15	100
Total	89	54,2	76	45,8	30	18,7	165	100

Tableau 112 : Moyennes et médianes de survie selon le nombre d'années du tabagisme

Nbre d'années	Moyenne				Médiane		
	Moyenne	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
<10	19,5	4,840	16,146	22,854	16	11,011	20,989
10-19	13,8	6,598	11,567	16,069	12	10,593	13,407
20-29	12	5,471	10,042	13,958	10	8,211	11,789
30-39	11,1	5,659	8,940	13,291	9	6,011	11,989
≥40	8,7	2,791	6,970	10,430	9	7,512	10,488
Total	13,598	6,101	11,422	13,754	11	9,405	12,595

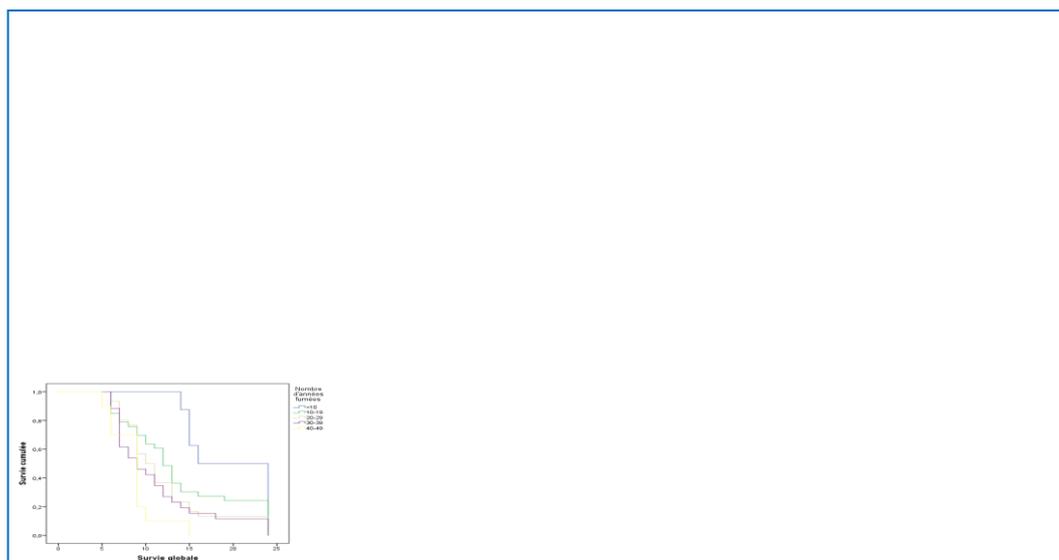


Figure 14 : Courbe de survie en fonction du nombre d’années de tabagisme selon la méthode de Kaplan-Meier.

b) Survie en fonction du nombre de paquets années (P/A) :

- En analysant la survie globale selon le nombre de paquets / années, nous avons constaté que la médiane de survie, les taux de survie à un an et à deux ans, étaient meilleurs chez les patients dont la consommation tabagique était inférieure à dix paquets /années, par rapport à ceux dont la consommation était supérieure à dix paquets /années.
- Ces résultats sont statistiquement significatifs (p=0,007).

Tableau 113 : Survie en fonction du nombre paquets/années (p=0,007).

Nombre PA	Taux de survie						Total	
	<1an		A 1an		A 2ans		N	%
	N	%	N	%	N	%		
<10	2	14,28	12	85,71	9	64,28	14	100
10-20	24	53,33	21	46,67	6	13,34	45	100
21-30	14	46,67	16	53,34	6	20	30	100
31-40	9	45	11	55	4	20	20	100
>40	40	71,42	16	28,56	4	7,14	56	100
Total	89	54,2	76	45,8	30	18,7	165	100

Tableau 114 : Moyennes et médianes de survie selon le nombre paquets /années P/A

Nbre P/A	Moyenne				Médiane		
	Moyenne	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
<10	20,1	6,274	16,012	24,210	24	20,678	24
10-20	12,6	6,021	10,395	14,778	11	9,688	12,312
21-30	13	5,840	10,414	15,559	12	9,820	14,180
30-39	13	6,151	9,656	16,344	13	7,270	18,730
≥40	10,3	4,841	8,780	11,943	9	7,980	9,637
Total	12,6	6,101	11,422	13,754	11	9,405	12,595

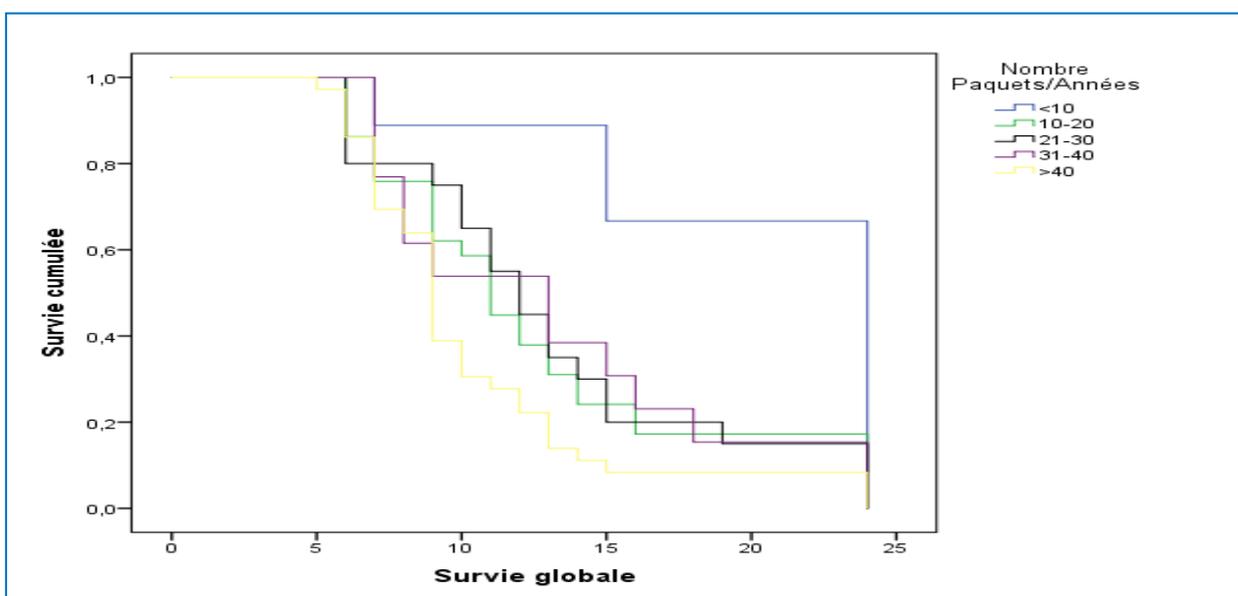


Figure 15 : Survie globale en fonction du nombre P /A, selon la méthode de Kaplan Meier

c) Survie en fonction du délai de sevrage :

- La médiane de survie et les taux de survie à un an et à deux ans, étaient supérieurs chez les patients ayant arrêté de fumer depuis plus de 5 ans, comparativement à ceux dont le délai de sevrage tabagique était inférieur à 5 ans (résultats rapportés dans les tableaux 129,130).
- Sur le plan statistique, ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs (p=0,494).

Tableau 115 : Survie selon le délai de sevrage tabagique (p=0,494).

Délai de sevrage	Taux de survie						Total	
	<1 an		À 1 an		À 2 ans			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<5	5	83,3	1	16,67	0	0	6	100
5-9	7	43,75	9	56,25	3	18,75	16	100
10-14	11	68,75	5	31,25	3	18,75	16	100
15-20	5	45,5	6	54,5	2	18,20	11	100
>20	4	66,67	2	33,35	1	16,67	6	100
total	32	58,3	23	41,7	9	16,7	55	100

Tableau 116 : Moyennes et médianes de survie selon le délai de sevrage tabagique

Délai de sevrage	Moyenne				Médiane		
	Moyenne	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
<5	8,1	2,673	6,163	10,123	8	6,829	9,17
5-9	12,8	6,121	10,192	15,427	12	8,411	15,588
10-14	12,4	6,145	9,800	15,057	11	10,153	11,847
15-20	13	6,519	9,768	16,366	12	8,281	15,719
≥20	12,5	7,764	9,120	17,880	7	4,921	9,079
Total	12,2	6,167	10,839	13,688	11	9,590	12,490



Figure 16 : Survie en fonction du délai de sevrage tabagique (courbe de Kaplan Meier)

III. XV.C.4. Survie en fonction du niveau socio- économique :

- Le pourcentage des patients décédés ne dépendait pas de leur niveau socio-économique.
- Les médianes et les taux de survie à un an et à deux ans étaient très proches chez tous les patients quel que soit leurs niveau socio-économique.
- Ces différences ne sont pas statistiquement significatives ($p=3,382$).

Tableau 117 : Survie globale selon le niveau socio-économique ($P=0,382$).

Survie globale	Niveau socio-économique						Total	
	Bas		Moyen		Bon			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 an	52	54,73	36	41,4	6	33,34	94	47
≥1 an	43	45,26	51	58,62	12	66,67	106	53
≥2 ans	23	24,68	21	24,13	4	22,22	48	24
Total	95	100	87	100	18	100	200	100

Tableau 118 : Moyenne et médiane de survie selon le niveau socio-économique.

NSE	Moyenne				Médiane		
	Moyenne	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
Bas	13,4	6,633	11,682	15,125	11	9,299	12,701
Moyen	14,4	6,565	12,414	15,682	13	10,696	15,304
Bon	13,4	6,072	9,866	17,043	13	8,954	17,046
Total	13,7	6,514	12,596	14,835	12	10,661	13,339

NSE : Niveau socio-économique

III.XV.C.5. Survie en fonction de l'indice de performance status (PS) :

- La survie des patients ayant un PS à 0 était supérieure à celle des patients à PS1 et PS 2 .La médiane de survie était respectivement de 21 mois versus 13 mois et 8 mois, le taux de survie à deux ans était de 45,45% versus 26% et 6,45% .Cette différence de survie en fonction du PS est significative sur le plan statistique ($p=0,003$).

Tableau 119 : Survie en fonction de l'indice de performance status ($p=0,003$).

Survie globale	PS						Total	
	PS0		PS1		PS2			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1an	0	0	69	43,67	25	80,65	94	47
A 1an	11	100	89	56,3	6	19,35	106	53
A 2ans	5	45,45	41	26	2	6,45	48	24
Total	11	100	158	100	31	100	200	100

Tableau 120 : Moyenne et médiane de survie selon l'indice de performance status.

PS	Moyenne				Médiane		
	Moyenne	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
PS 0	20	4,243	16,857	23,143	21	15,868	26,132
PS 1	14,1	6,515	12,842	15,372	13	11,692	14,308
PS 2	9,5	4,236	7,643	11,357	8	6,247	9,753
Total	13,7	6,514	12,596	14,835	12	10,661	13,339

PS : performance status

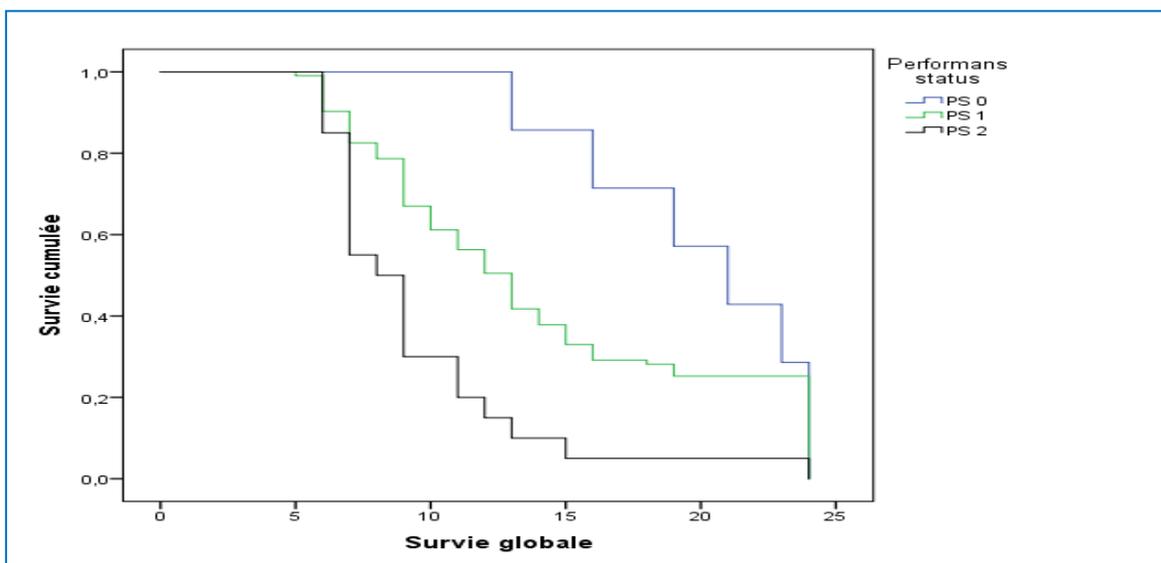


Figure 17 : courbe de Kaplan Meier : survie globale selon l'indice de Performance Status.

III.XV.C.6. Survie en fonction de la perte de poids :

- La médiane de survie pour les patients ayant une perte de poids $\geq 10\%$, était de 9 mois versus 15 mois pour ceux présentant une perte de poids $< 10\%$. Les taux de survie à un an et à deux ans étaient

inferieurs dans le premier groupe (29,16 % et 2,78% respectivement) par rapport au deuxième groupe. (66,4% et 36%). Cette analyse est statistiquement significative (p=0,001).

Tableau 121 : Survie globale selon la perte de poids (p=0,001).

Survie globale	Perte de poids				Total	
	< 10		≥10			
	N	%	N	%	N	%
<1an	43	33,6	51	70,83	94	47
≥ 1an	85	66,4	21	29,16	106	53
≥ 2ans	46	36	2	2,78	48	24
Total	128	64	72	36	200	100

Tableau 122 : Moyenne et médiane de survie selon la perte de poids.

Perte de poids	Moyenne				Médiane		
	Moyenne	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
<10%	16	6,704	14,622	17,522	15	12,769	17,230
≥10%	9,5	3,209	8,636	10,471	9	7,893	10,107
Total	13,7	6,514	12,596	14,835	12	10,661	13,339

III.XV.C.7. Survie en fonction de l'indice de masse corporelle :

- La médiane de survie, les taux de survie à un an et à deux ans chez les patients ayant un indice de masse corporelle < 20 kg/m², étaient significativement inférieurs à ceux observés chez les patients présentant un IMC ≥ 20 kg/m² (p=0,013).

Tableau 123 : Survie en fonction de l'indice de masse corporelle (p=0,013).

Survie globale	Indice de masse corporelle						Total	
	< 20		20-24		≥ 25			
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 1 an	34	70,8	44	44,8	16	29,6	94	47
À 1 an	14	29,16	54	55	38	70,3	106	53
À 2 ans	8	16,66	21	21,5	19	35,14	48	24
Total	48	100	98	100	54	100	200	100

Tableau 124 : Moyenne et médiane de survie selon l'indice de masse corporelle.

IMC	Moyenne				Médiane		
	Moyenne	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
<20	11,3	6,151	9,124	13,457	9	8,103	9,897
20-24	13,6	6,232	12,050	13,457	12	10,192	13,808
≥ 24	16,1	6,646	13,913	18,316	15	11,688	18,312
Total	13,7	6,514	12,596	14,835	12	10,661	13,339

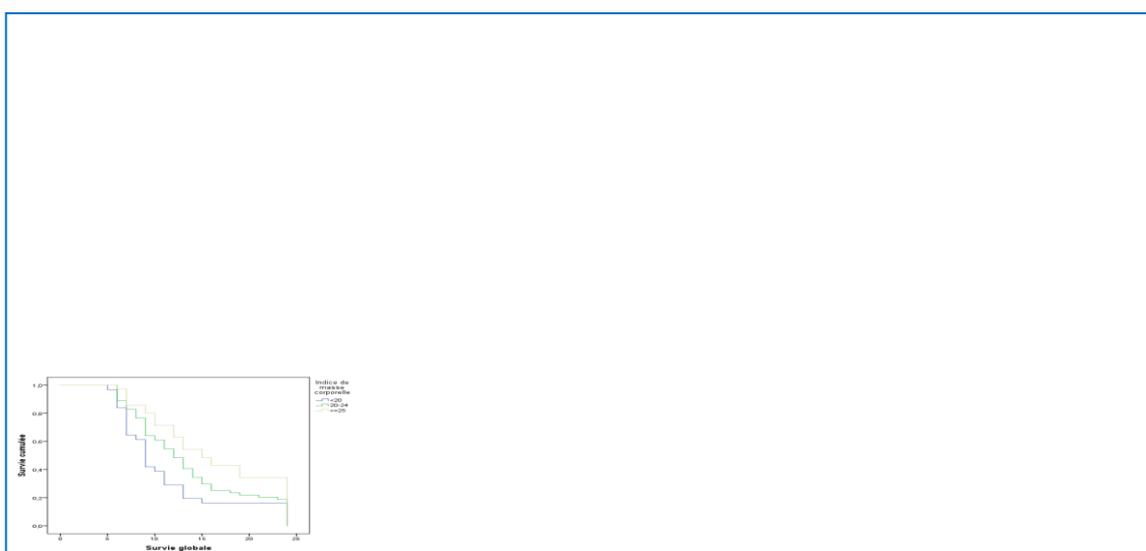


Figure 18 : Courbe de Kaplan Meier ; Survie selon l'indice de masse corporelle

III.XV.C.8. Survie et comorbidités :

- La présence de comorbidités avait un impact sur le pronostic et la survie , en effet , la moyenne de survie globale chez les patients sans comorbidités était de 19,3 mois avec une médiane de 19 mois versus 12,2 mois (moyenne) et 10 mois (médiane) pour les patients ayant des comorbidités . Cette différence est statistiquement significative (p <0,001).

Tableau 125 : Survie selon les comorbidités (p<0,001).

Taux de survie	Comorbidites		Pas de comorbidites		Total	
	N	%	N	%	N	%
< 1 an	91	57,3	3	7,4	94	47
A 1 an	68	42,7	38	92,7	106	53
À 2 ans	25	15,7	23	56	48	24
Total	159	100	41	100	200	100

Tableau 126 : Moyenne et médiane de survie selon les co-morbidités

Co-morbidité	Moyenne				Médiane		
	Moyenne	Écart type	Intervalle de confiance		Médiane	Intervalle de confiance	
			Inf	Sup		Inf	Sup
Comb (-)	19,3	5,001	17,484	21,257	19	11,876	26,124
Comb (+)	12,2	6,051	11,064	13,402	10	8,895	11,105
Total	13,7	6,514	12,596	14,835	12	10,661	13,339

Comb (-) : absence de comorbidités, Comb (+) : présence de comorbidités

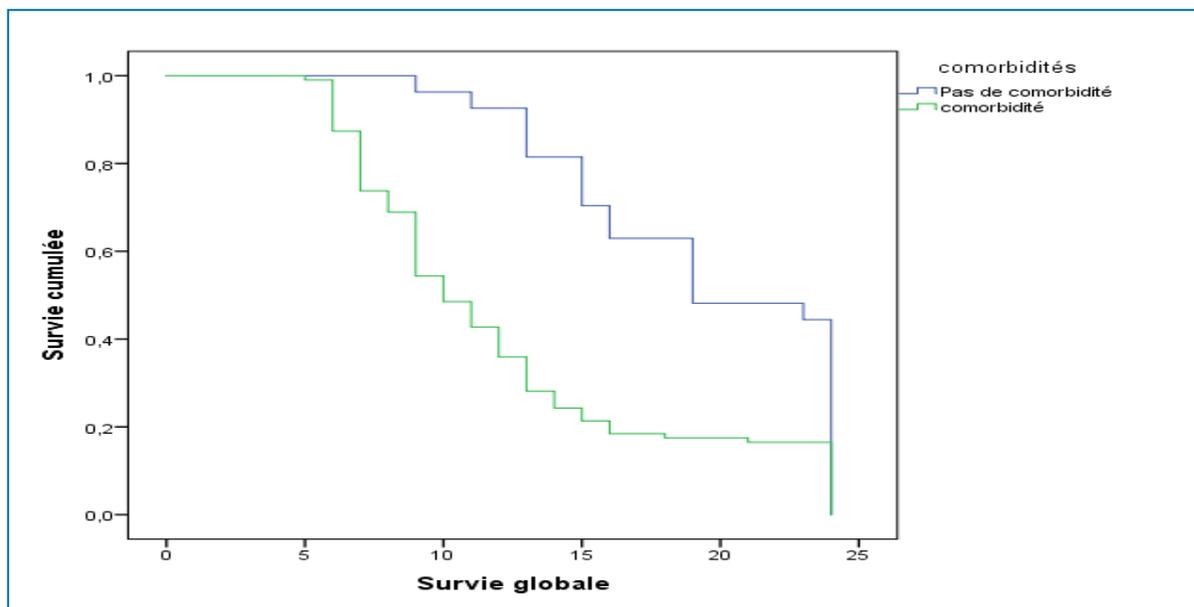


Figure 19 : courbe de survie de Meier Kaplan selon les comorbidités.

III.XV.C.9. Survie et score de charlson :

- Chez les patients ayant des comorbidités, le score de Charlson avait un impact sur la survie. En effet la survie était meilleure chez les patients ayant un score ≤ 2 , par rapport à ceux dont le score était >2 : la moyenne de survie était de 13,9 mois dans le premier groupe versus 10,6 mois pour le deuxième groupe (cette différence n'est pas statistiquement significative , $p=0,041$)

Tableau 127 : Taux de survie selon le score de Charlson (**P=0,041**)

Score de Charlson	Taux de survie						Total	
	A 2 ans		A 1 an		<1an			
	N	%	N	%	N	%	N	%
≤2	19	23	43	54,43	39	47,56	82	100
>2	6	8	26	33,76	51	66,23	77	100
Total	25	15,72	69	43,4	90	56,6	159	100

Tableau 128 : Médianes et moyennes de survie selon le score de Charlson

Score de Charlson	Moyenne (mois)	Écart-Type	Intervalle de confiance		Médiane (mois)
			inf	sup	
≤2	13,9	6,703	12,101	15,710	13
> 2	10,6	4,708	9,275	11,885	9
Total	12,3	6,029	11,127	13,454	10

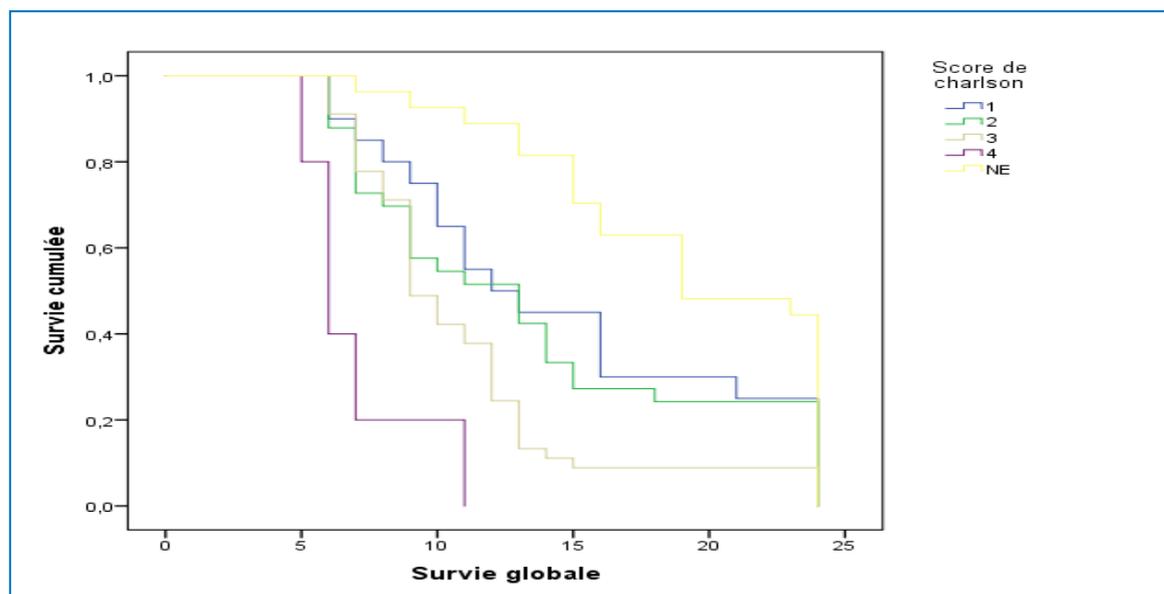


Figure 20 : Courbe de survie en fonction du score de Charlson

III.XV.C.10. Survie en fonction des délais de prise en charge :

a) Survie en fonction du délai d’orientation du patient (D1) :

- L’analyse de la survie globale, en fonction du délai d’orientation, n’a pas révélé un lien statistiquement significatif ($p=0,361$). La médiane de survie des patients ayant un délai d’orientation < 14 jours par rapport à ceux ayant un délai ≥ 14 jours, était respectivement 15 mois et 14,5 mois.

- Les taux de survie à un an et à deux ans étaient presque similaires dans les deux groupes.

Tableau 129 : Taux de survie globale selon le délai d'orientation du patient (**P=0,361**)

Taux de survie	Délai d'orientation				Total	
	<14		> 14			
	N	%	N	%	N	%
<1an	27	57,4	67	43,8	94	47
À 1an	20	42,5	86	56,2	106	53
À 2ans	9	19,1	39	25,5	48	24
Total	47	100	153	100	200	100

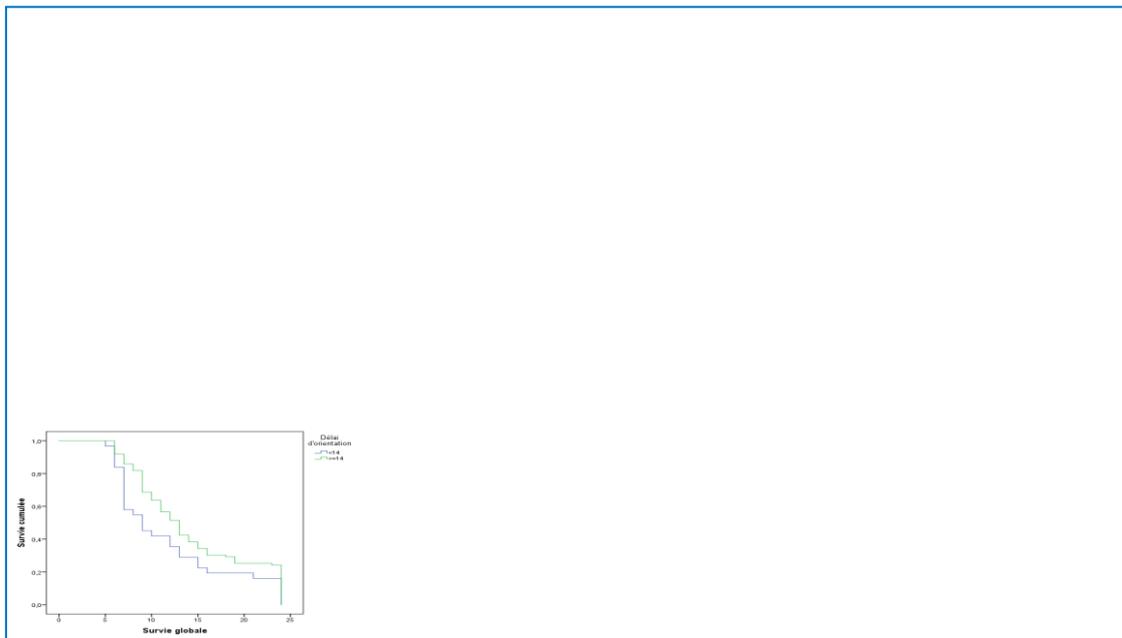


Figure 21 : Survie en fonction du délai d'orientation des patients (courbe de Kaplan Meier)

b) Survie en fonction du délai diagnostic (D2) :

- Dans notre série, il n'a pas été mis en évidence une différence significative entre le délai diagnostic et la survie (p=0,896). En effet, les taux de survie à un an et à deux ans étaient de 54,16% et 42% chez les patients dont le diagnostic a été confirmé rapidement <14 jours versus 52,63% et 24,35% pour les patients dont le délai diagnostic était >14 jours.

Tableau 130 : Taux de survie globale selon le délai diagnostique (**P=0,896**)

Taux de survie	Délai diagnostique				Total	
	<14		> 14			
	N	%	N	%	N	%
<1 an	22	45,83	72	47,36	94	47
À 1 an	26	54,16	80	52,63	106	53
À 2 ans	11	30	37	24,35	48	24
Total	48	100	152	100	200	100



Figure 22 : Survie globale selon le délai diagnostique

c) Survie en fonction du délai thérapeutique (D3) :

- L'analyse de la survie en fonction du délai de prise en charge thérapeutique, a montré que la survie était meilleure chez les patients dont la prise en charge thérapeutique était rapide ($p=0,001$). Les taux de survie à 1 an et à 2 ans étaient respectivement de 70% et 12,4% pour le premier groupe versus 36,86% et 5,82% pour les patients dont le délai thérapeutique était > 14 jours.

Tableau 131 : Taux de survie globale selon le délai thérapeutique (**P=0,001**)

Taux de survie	Délai thérapeutique				Total	
	>14		< 14			
	N	%	N	%	N	%
<1an	65	63	29	30	94	47
À 1an	38	36,86	68	70	106	53
À 2ans	6	5,82	12	12,4	48	24
Total	103	100	97	100	200	100

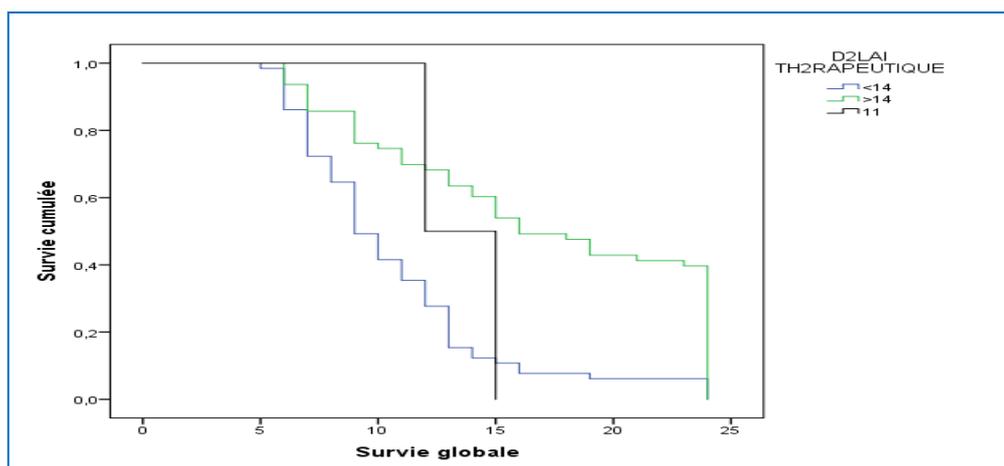


Figure 23 : Survie globale selon le délai de prise en charge thérapeutique

III.XV.C.11. Survie en fonction de la taille de la tumeur :

- L'analyse de la survie, en fonction de la taille tumorale, a montré que cette dernière influençait significativement le pronostic et la survie des patients atteints de CBP ; la médiane de survie était de 7 mois pour patients dont leurs tumeurs avaient un diamètre >7 cm versus 15 mois et 24 mois pour les tumeurs de diamètre < 5 cm et < 2 cm respectivement.

Tableau 132 : Survie selon la taille tumorale ($P=0,006$).

Survie globale	Taille de la tumeur										Total	
	<2cm		2<T<3		3< T≤ 5		5<T≤ 7		>7cm			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 an	0	0	1	7,7	25	36,23	28	49,12	40	67,8	94	47
A 1 an	2	100	12	92,3	44	63,76	29	50,87	19	32,2	106	53
A 2 ans	2	100	8	61,53	23	33,33	9	15,78	6	10,16	48	24
Total	2	100	13	100	69	100	57	100	59	100	200	100

Tableau 133 : Moyenne et médiane de survie selon la taille de la tumeur

Taille (cm)	Moyenne				Médiane
	Moyenne	ET	Intervalle de confiance		
			B. inf	B. sup	
<2cm	24	-	24	24	24
2< T<3	18,11	5,776	14,338	21,885	15
3< T≤5	16,022	6,538	14,112	17,933	15
5<T≤7	12,973	5,934	11,048	14,898	12
>7cm	10,395	5,410	8,674	12,115	9
Total	13,715	6,029	12,595	14,835	12

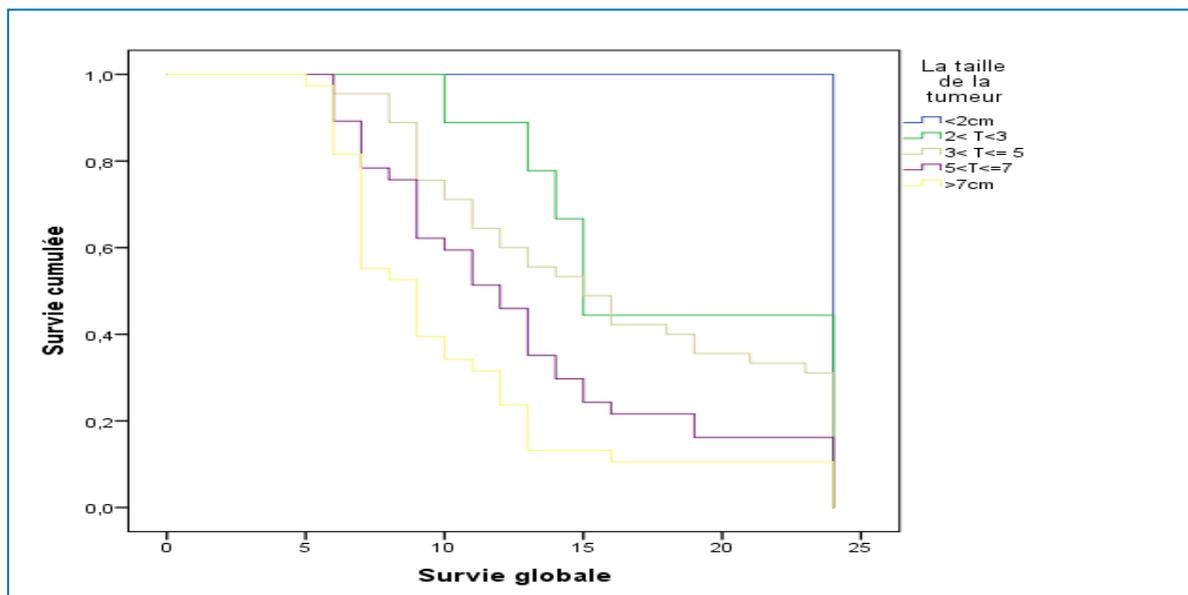


Figure 24 : Survie selon la taille tumorale (courbe de Kaplan Meier)

III.XV.C.12. Survie en fonction de l’atteinte ganglionnaire :

- En dehors de toute classification TNM, l’atteinte ganglionnaire médiastinale semble être un facteur pronostique du CBP .Dans notre étude, en analyse univariée, nous avons mis en évidence des différences statistiquement significatives entre les différentes atteintes ganglionnaires mediastinales (N0, N1, N2, N3) et la survie des patients atteints de CBP .La médiane de survie était de 14 mois et 24 mois respectivement pour les N0, N1 versus 11mois et 9 mois pour les N2 et les N3 (p=0,00 3).

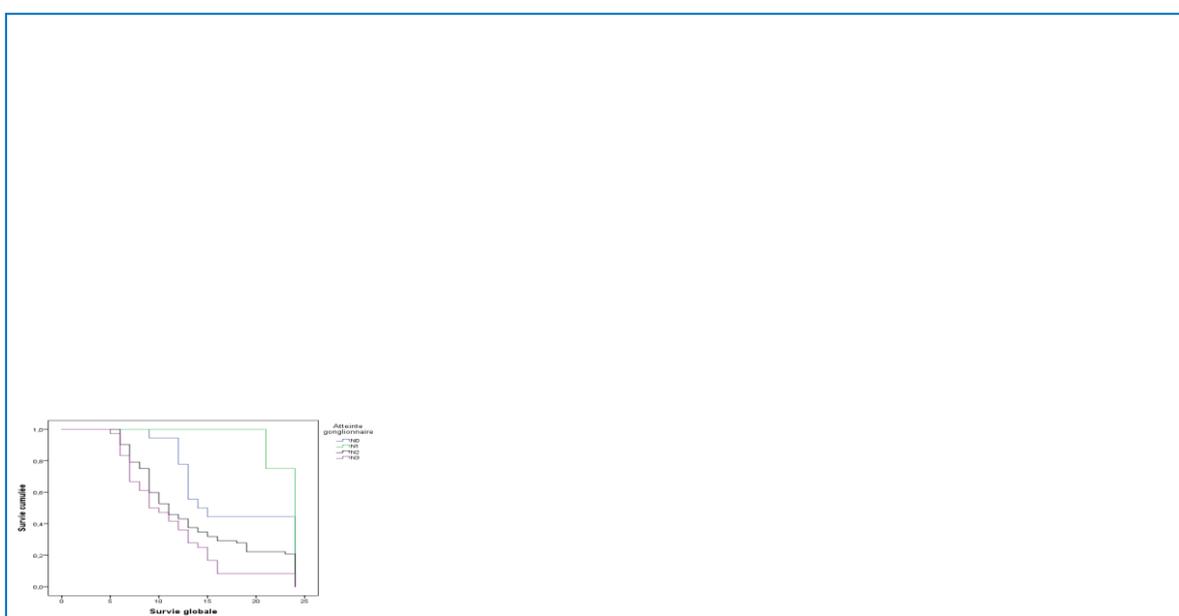
Tableau 134 : Survie en fonction de l’atteinte ganglionnaire médiastinale (p=0,003).

Atteinte ggaire	Survie globale						Total	
	<1 an		A 1an		A 2 ans			
	N	%	N	%	N	%	N	%
N0	2	7,14	26	92,85	11	39,28	28	100
N1	0	0	7	100	5	71,42	7	100
N2	60	54,5	50	45,5	26	23,63	110	100
N3	32	58,18	23	41,81	6	11	55	100
Total	94	47	106	53	48	24	200	100

ggaire : Ganglionnaire, N : Node.

Tableau 135 : Moyenne et médiane de survie selon l'atteinte ganglionnaire

Atteinte GG	Moyenne				Médiane
	Moyenne	Écart-type	Intervalle de confiance		
			Inf	Sup	
N0	17,667	5,941	14,922	20,411	14
N1	23,250	1,500	21,780	24,720	24
N2	13,458	6,550	11,945	14,971	11
N3	11,194	5,192	9,498	12,891	9
Total	13,71	6,514	12,596	14,835	12

**Figure 25 :** Survie en fonction de l'atteinte ganglionnaire médiastinale.**III.XV.C.13. Survie en fonction de l'extension loco régionale :**

-En analyse univariée, un pronostic significativement plus mauvais était associé à une extension locorégionale plus précisément vasculaire ($p=0,002$).

Tableau 136 : Survie selon l'extension locorégionale ($p=0,002$)

Extension locorégionale	Survie globale						Total	
	<1 an		A 1an		A 2 ans			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Pariétale	10	27,7	26	72,2	11	30,5	36	100
Vasculaire	14	51,8	13	48	5	18,5	27	100
Rachis	0	0	3	100	0	0	3	100
pulmonaire	30	83,3	6	16,7	0	0	36	100
mediastinale	23	67,6	11	32,35	6	17,6	34	100
Aucune	20	25	60	75	20	25	80	100
Total	94	47	106	53	31	24	200	100

Tableau 137 : Survie selon l'extension locorégionale (moyenne et médiane)

Extension locorégionale	Moyenne				Médiane
	Moy	ET	Intervalle de confiance		
			B .inf	B .sup	
Pariétale	15,6	12,866	18,364	18,364	14
Vasculaire	12,5	9,598	15,460	15,460	10
Rachidienne	14	12,040	15,960	15,960	13
Pulmonaire	9,3	8,315	10,293	10,293	9
médiastinale	11,6	7,989	15,344	15,344	9
Aucune	16,7	6,682	13,711	19,718	16
Total	12,1	10,916	13,331	14,176	11

III.XV.C.14. Survie en fonction de l'extension métastatique :

- L'influence des métastases sur le pronostic a été évaluée dans la littérature, la survie des patients ne présentant pas de métastases semblait meilleure que celle des patients ayant des métastases.
- L'analyse plus fine de la survie de nos patients en fonction des sites métastatiques a mis en évidence une relation statistiquement significatives entre certains organes atteints et la survie (Os ; $p=0,022$, foie ; $p=0,014$, surrénales ; $p=0,001$ et poumon ; $p=0,001$), pour les autres sites métastatiques, on n'a pas mis en évidence un lien significatif (cerveau ; $p=0,81$, ganglion ; $p=0,176$).

Tableau 138 : Moyenne et médiane de survie selon les sites métastatique.

Site métastatique	Moyenne				Médiane
	Moy	ET	Intervalle de confiance		
			B .inf	B .sup	
Cérébrale	9,3	7,850	10,850	10,850	9
Osseuse	9,3	8,538	10,092	10,092	16
Hépatique	9,2	7,905	10,448	10,448	9
Surrénalienne	9,2	8,068	10,409	10,409	9
Pulmonaire	9,5	8,452	10,625	10,625	9
Ganglionnaire	10,6	8,506	12,660	12,660	9
Pleurale	7	5,040	8,960	8,960	6
Total	12,3	11,127	13,454	13,454	10

III. XV.C.15. Survie en fonction du nombre de métastases :

-Dans notre étude, nous avons constaté que plus le nombre de sites métastatiques augmentait, plus mauvais était le pronostic, en effet, les patients dont le nombre de métastases était ≤ 2 tendaient à avoir une meilleure survie que les patients ayant présenté plus de deux métastases, mais cette différence n'est pas statistiquement significative en étude multivariée, indiquant que la survie ne serait pas conditionnée par le nombre de métastases.

Tableau 139 : Survie selon les différents sites métastatiques.

Métastases	Survie globale						Total	
	<1 an		A 1an		A 2 ans			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Cérébrale (P=0,081)	23	74,2	8	25,8	0	0	31	100
Osseuse (p=0,022)	61	73,5	22	26,5	0	0	83	100
Hépatique (P=0,014)	20	80	6	23	0	0	26	100
Surrénale (P=0,001)	26	81,25	6	18,75	0	0	32	100
Pulmonaire (p=0,001)	28	77,8	8	22,2	1	2,77	36	100
Pleurale (p=0,022)	26	70	11	30	3	8,10	37	100
GGaire (p=0,176)	3	100	0	0	0	0	3	100

Tableau 141 : Moyenne et médiane de survie selon le nombre de métastases

Site métastatique	Moyenne				Médiane
	Moy	ET	Intervalle de confiance		
			B .inf	B .sup	
1	10,738	3,781	9,595	11,882	11
2	10,938	4,358	8,802	13,073	10
>2	8,667	2,644	7,721	9,613	8
Total	10,068	3,657	9,304	10,832	9

Tableau 140 : Survie selon le nombre de métastases ($p=0,075$).

Nombre de métastases	Survie globale						Total	
	<1 an		A 1an		A 2 ans			
	N	%	N	%	N	%	N	%
1	37	57,8	27	42	2	3	64	100
2	16	61,5	10	38,4	2	7,7	26	100
< 2	39	86,7	6	13,3	0	0	45	100
Total	92	68,1	43	31,85	4	3	135	100

III.XV.C.16. Survie en fonction du stade TNM :

- Le stade TNM influençait significativement le pronostic des patients atteints de CBP, la survie était d'autant moindre que le stade d'extension de la tumeur était élevé.
- La médiane de survie était de 24 mois pour les stades II et IIIA, alors que pour les stades IIIB, IIIC et IV, elle était de 23 mois, 26 mois et 9 mois respectivement.

Tableau 142 : Moyenne et médiane de survie selon le stade TNM

Stade TNM	Moyenne				Médiane
	Moyenne	Écart-type	Intervalle de confiance		
			B .inf	B .sup	
IIA	24	-	24	24	24
IIB	24	-	24	24	24
IIIA	23,5	1,581	22,520	24,480	24
IIIB	20,556	4,553	18,452	22,659	23
IIIC	17,714	4,348	14,493	20,935	26
IVA	11,400	4,506	7,450	15,349	9
IVB	9,988	3,617	9,210	10,766	9
Total	13,715	6,514	12,596	14,835	12

Tableau 143 : Survie globale selon le stade TNM ($P < 0,001$)

Stade TNM	Survie globale						Total	
	<1 an		A 1an		À 2 ans			
	N	%	N	%	N	%	N	%
IIA	0	0	2	100	2	100	2	100
IIB	0	0	9	100	8	83,8	9	100
IIIA	0	0	16	100	14	87,5	16	100
IIIB	2	7,15	26	92,85	17	60,7	28	100
IIIC	0	0	10	100	4	40	10	100
IVA	5	62,5	3	37,5	0	0	8	100
IVB	87	68,5	40	31,5	3	2,35	127	100
Total	94	47	106	53	48	24	200	100

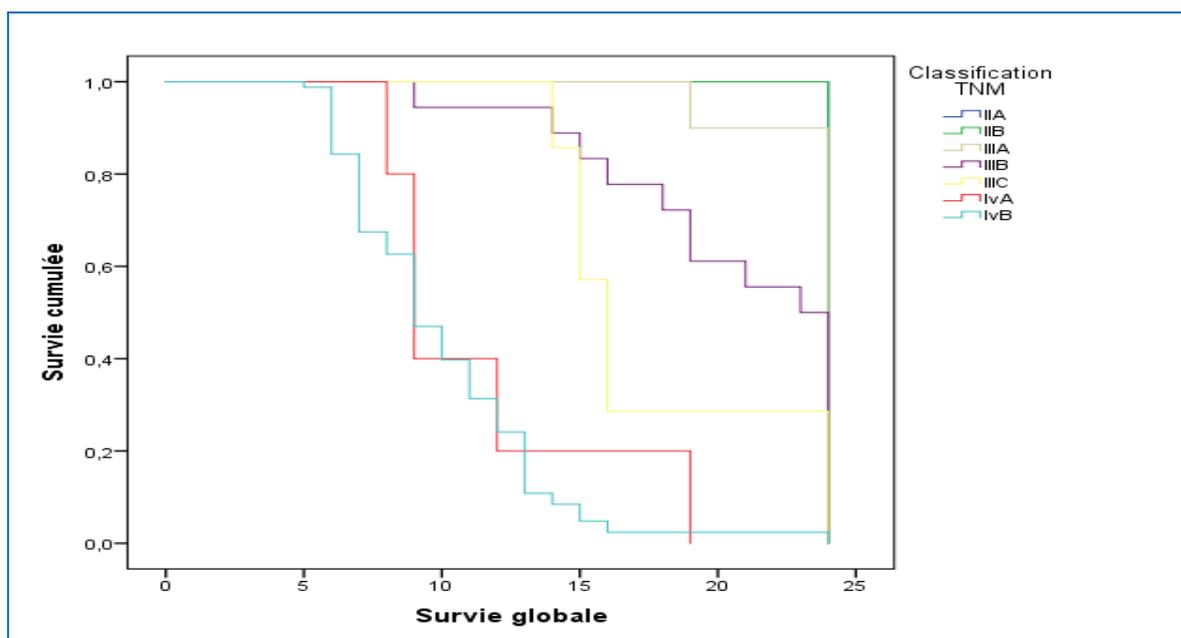


Figure 26 : Survie globale en fonction du stade TNM.

III.XV.C.17. Survie en fonction du type histologique :

- La médiane de survie était de 14 mois pour le carcinome épidermoïde versus 10 mois pour l’adénocarcinome ,11mois pour le carcinome à grandes cellules, 9 mois pour le CPC et 12 mois pour le carcinome indifférencié (p=0,272).
- Aucun lien significatif sur le plan statistique n’a été mis en évidence entre les différents types histologiques et la survie des patients atteints de CBP.

Tableau 144 : Moyenne et médiane de survie selon le type histologique

Type histologique	Survie globale				Médiane
	Moy	ET	Intervalle de confiance		
			B .inf	B .sup	
CE	14,88	6,535	13,245	16,525	14
ADK	12	6,083	10,362	13,638	10
GdC	12,33	6,110	5,419	19,248	11
CPC	9,66	7,653	3,12	11,213	09
Indf	15,12	7,605	9,855	20,395	12
Total	13,71	6,514	12,596	14,835	12

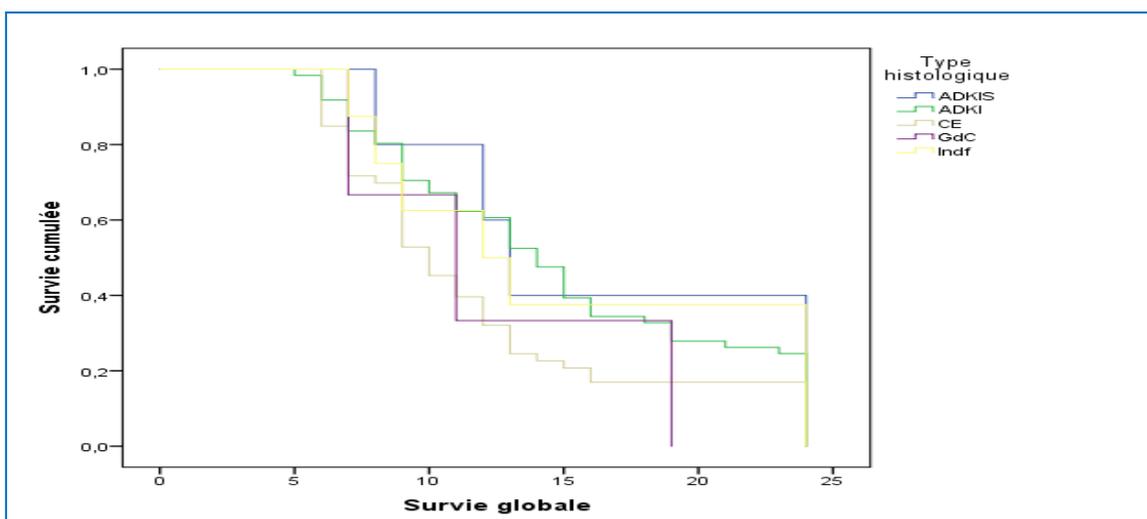


Figure 27 : Survie en fonction du type histologique

III.XV.C.18. Survie en fonction du degré de différenciation tumorale :

- Le degré de différenciation tumorale, n’avait pas un impact sur la survie de nos patients, la médiane de survie globale était de 15 mois pour les tumeurs bien différenciées, 11mois pour les tumeurs moyennement différenciées et 10 mois et 12 mois respectivement pour les tumeurs, peu et indifférenciées.
- Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs (p=0,96).

Tableau 145 : Survie globale selon le degré de différenciation des tumeurs **(0,096)**

Degré de différenciation	Survie globale						Total	
	<1 an		A 1an		A 2 ans			
	N	%	N	%	N	%	N	%
G1	11	27,5	29	72,5	16	40	40	100
G2	57	52,3	52	47,7	18	16,5	109	100
G3	21	55,2	17	44,7	8	21	38	100
G4	5	38,5	8	61,5	6	46	13	100
Total	94	47	106	53	48	24	200	100

G1 ; bien différencié, G2 ; faiblement différencié, G3 ; moyennement différencié, G4 : indifférencié

Tableau 146 : Moyenne et médiane selon le degré de différenciation tumorale.

Degré de différenciation	Survie globale				Médiane
	Moy	ET	Intervalle de confiance		
			B .inf	B .sup	
G1	16,654	6,776	14,049	19,258	15
G2	12,732	5,969	11,344	14,121	11
G3	12,560	6,391	10,055	15,065	10
G4	16,5	8,141	10,858	22,142	12
GLOBAL	13,715	6,514	12,596	14,835	12

G1 ; bien différencié, G2 ; faiblement différencié, G3 ; moyennement différencié, G4 : indifférencié

III.XV.C.19. Survie en fonction du statut mutationnel :

- Les patients présentant une mutation du gène de l'EGFR avaient significativement une meilleure survie comparativement aux patients n'ayant pas présenté cette mutation (p=0.006). Le taux de survie à 1 an était de 100% et 71.1%, et à 2 ans de 50% et 31,1% pour les deux groupes respectivement.

Tableau 147 : Moyenne et médiane de survie selon le statut mutationnel

Mutation EGFR	Survie globale		
	Moyenne	Écart -type	Médiane
NF	12,27	6,305	10
EGFR(+)	18,5	4,041	17,5
EGFR (-)	15,9	6,347	14
Total	13,72	6,514	12

Tableau 148 : Taux de survie à un an et à deux ans selon le statut mutationnel.

Statut mutationnel	Survie globale						Total	
	<1 an		A 1an		A 2 ans			
Non faite	63	59	44	41,2	20	18,7	107	100
EGFR(+)	0	0	10	100	5	50	10	100
EGFR (-) ou invalide	24	29	59	71	26	31,3	83	100
Total	94	47	106	53	48	24	130	100

III.XV.C.20. Survie en fonction du bilan biologique :**a) Taux d'hémoglobine :**

- L'analyse de la survie en fonction du bilan biologique, a montré que l'anémie avait un impact sur la survie des patients atteints de CBP. La médiane de survie était de 8 mois chez les patients ayant présenté une anémie versus 15 mois pour ceux dont le taux d'hémoglobine était normal .
- Cette analyse est statistiquement significative (p=0,001).

Tableau 149 : Survie selon le taux d'hémoglobine (p=0,001)

Taux d'hémoglobine	Survie globale					
	<12g/dl		≥12g/dl		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1 an	62	81,6	32	25,9	94	47
À 1 an	14	18,4	92	74,2	106	53
À 2 ans	3	4	45	36,8	48	24
Total	76	100	124	100	200	100
Moyenne	9,2 mois		16,4 mois		13,7 mois	
Médiane	8 mois		15 mois		12 mois	
Écart-type	3,512		6,405		6,514	

b) Taux de leucocytes :

- L'hyperleucocytose avant toute chimiothérapie, influençait significativement la survie de nos patients. Les taux de survie à un an et à deux ans étaient supérieurs pour les patients dont le taux de globules blancs était normal : 72 % et 32,4% versus 12,5% et 4,7% pour les patients ayant une hyperleucocytose. La médiane de survie était de 14 mois pour le premier groupe versus 8 mois pour les patients présentant une hyperleucocytose .Ces résultats sont statistiquement significatifs (p=0,001).

Tableau 150 : Survie en fonction du taux de leucocytes (p=0,001)

Taux de leucocytes	Survie globale					
	<10 ⁴		≥10 ⁴		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1 an	38	28	56	87,5	94	47
A 1an	98	72	8	12,5	106	53
A 2ans	44	32,4	3	4,7	48	24
Total	136	100	64	100	200	100
Moyenne	15,8		9		12,7	
Médiane	14		8		12	
Écart-type	6,298		4,037		6,514	

c) Survie en fonction de la Natrémie :

- Comme pour l'hyperleucocytose et l'anémie, l'hyponatrémie avait un impact sur la survie des patients atteints de CBP .La survie était meilleure dans le groupe de patients ayant un taux de natrémie normal par rapport au groupe avec hyponatrémie .Respectivement dans les deux groupes ,les médianes de survie étaient de 13 mois et 7 mois et les taux de survie à un an de 63,6% versus 8% .
- Ces résultats sont statistiquement significatifs seulement en étude univariée (p=0,002).

Tableau 151 : Survie selon le taux de natrémie (p=0,002)

Taux de Na+	Survie globale					
	<135		≥135		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1 an	35	92	59	36,4	94	47
A 1an	3	8	103	63,6	106	53
A 2ans	0	0	48	29,6	48	24
Total	38	100	162	100	200	100
Moyenne	7,6		15,2		12,7	
Médiane	7		13		12	

d) Survie en fonction de la calcémie :

- L'hypercalcémie est une anomalie biologique fréquente chez les patients atteints de CBP, surtout ceux qui présentent des métastases osseuses .Dans notre étude, l'hypercalcémie avait un impact sur la survie. La médiane de survie était de 13 mois pour les patients dont le taux de calcium était <104mg/l versus 9 mois pour les patients qui avaient une hypercalcémie .Ces résultats sont statistiquement significatifs (p=0,028).

Tableau 152 : Survie globale en fonction de la calcémie ($p=0,028$).

Taux de calcémie	Survie globale					
	<104		≥104		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1 an	72	42,3	22	73,3	94	47
A 1an	98	58	8	26,6	106	53
A 2ans	46	27	2	6,66	48	24
Total	170	100	30	100	200	100
Moyenne	14,3		10		12,7	
Médiane	13		9		12	
Écart-type	6,546		4,961		6,514	

e) Survie en fonction de l'albuminémie :

- L'impact de la dénutrition sur le pronostic du CBP, a été évalué dans la littérature, la survie des patients non dénutris semble meilleure que celle des patients dénutris. Le taux d'albumine sérique est un des paramètres de dénutrition. Dans notre série, les médianes de survie étaient de 13 mois en cas de taux d'albumine ≥ 32 g/l et 9 mois en cas d'hypo-albuminémie et le taux de survie à deux ans 29% versus 11%. Sur le plan statistique, un lien significatif a été retrouvé entre l'hypo-albuminémie et la survie ($p=0,015$).

Tableau 153 : Survie selon le taux d'albumine sérique ($p=0,015$).

Taux d'ALB	Survie globale					
	<32		≥32		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1 an	37	67,2	57	39,4	94	47
A 1 an	18	32,7	88	60,6	106	53
A 2 ans	6	11	42	29	48	24
Total	55	100	145	100	200	100
Moyenne	10		14,3		13,7	
Médiane	9		13		12	
Écart-type	5,430		3,617		6,514	

f) Survie en fonction du taux de LDH :

- Le taux de LDH avait un impact sur la survie de nos patients. La médiane de survie était de 13 mois pour les patients ayant un taux du LDH <450 UI/l versus 7mois pour les patients présentant un taux $>$ à 450UI/l. Ces résultats sont statistiquement significatifs ; $p=0,002$

Tableau 154 : Survie globale selon le taux du LDH ($p=0,002$)

Taux de LDH	Survie globale					
	<450		≥ 450		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1 an	67	40,2	27	81	94	47
A 1an	100	59,8	6	18,2	106	53
A 2ans	43	25,7	5	15	48	24
Total	167	100	33	100	130	100
Moyenne	14,4		10		13,72	
Médiane	13		7		12	
Écart-type	6,365		6,103		6,514	

g) Survie en fonction de la CRP :

- La protéine C-réactive (CRP) est souvent utilisée comme marqueur de l'inflammation dans diverses pathologies. Sa pertinence prédictive et pronostique dans les cancers du poumon a été de plus en plus mise en évidence au cours de ces dernières années. Dans notre étude, Le taux de la CRP a été analysé chez tous nos patients. Toute CRP ≥ 10 mg/l était considérée positive. Les patients ayant une CRP élevée en rapport avec une infection ont été exclus.
- Une CRP positive a été objectivée chez 70,6 % des patients avec un taux moyen à 66 mg/L. La moyenne et la médiane de survie étaient meilleures chez le groupe de patients ayant un taux de CRP inférieur à 10mg/l par rapport à ceux présentant un taux de CRP >10mg /l.
- Une association statistiquement significative est retrouvée entre un taux élevé de CRP (supérieur à 20 mg/L) et le stade avancé du CBP.

Tableau 155 : Survie globale selon la valeur de la CRP ($p=0,001$).

CRP	Survie globale					
	CRP +		CRP -		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1 an	41	87	53	34,6	94	47
A 1an	6	12,76	100	65	106	53
A 2ans	0	0	31	20,3	48	24
Total	47	100	153	100	200	100
Moyenne	8,3		15,3		13,72	
Médiane	6		13		12	
Écart-type	2,883		6,449		6,514	

III.XV.C.21. Survie en fonction des modalités de la prise en charge thérapeutique :

- En analyse univariée, les modalités de prise en charge thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) ont influencé significativement la survie de nos patients. La survie était meilleure dans le groupe des patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical par rapport aux autres patients. La médiane de survie était de 24 mois chez les patients opérés versus 23 mois chez les patients ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et seulement 10 mois pour les patients qui ont bénéficié d'une simple chimiothérapie palliative.

Tableau 156 : Survie globale selon les modalités thérapeutique ($p < 0,001$)

Survie globale	PEC										Total	
	CHR+CTC+ RT		CHR+CTC		CTC+RT		CTC		CTC+ RTP			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 an	0	0	0	0	0	0	81	61,8	13	52,2	94	47
1 an	6	100	5	100	34	100	50	38,1	11	45,8	106	53
2 ans	4	66,67	5	100	20	58,8	17	13	2	8,33	48	24
Total	6	100	5	100	34	100	131	100	24	100	200	100
Moyenne	24		24		20,77		11,51		11,23		13,72	
Médiane	24		24		23		10		11		12	
Écart-type	,000		,000		3,791		5,430		4,855		6,514	

III. XV.C.22. Survie en fonction de la réponse à la chimiothérapie :

- La réponse à la chimiothérapie influençait significativement le pronostic et la survie de nos patients, en effet, la survie était meilleure chez les patients dont la maladie était contrôlée (réponse partielle + stabilité) par rapport aux patients dont la tumeur était progressive. La médiane de survie était de 15 mois pour le premier groupe versus 10 mois pour les patients qui ont présenté une progression tumorale ($p=0,003$).

Tableau 157 : Survie globale selon la réponse à la chimiothérapie (p=0,003).

Survie globale	Réponse à la chimiothérapie						Total	
	Partielle		Stabilité		Progression			
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 1an	19	42	18	51,42	55	73,5	92	59,4
1 an	26	58	17	48,6	20	26,5	63	40,6
2 ans	9	20	8	22,8	3	4	20	12,9
Total	45	100	35	100	75	100	155	100
Moyenne	15,8		16,1		10		13,72	
Médiane	15		15		9		12	
Écart-type	6,818		6,744		4,065		6,514	

III.XV.C.23. Survie en fonction des toxicités :

a) Toxicités hématologiques (Anémie) :

Tableau 158 : Survie selon les toxicités hématologiques (Anémie) p=0,012

Survie	Anémie							
	G0		G1/G2		G3	G3	Total	
	N	%	N	%	N	%	%	N
<1 an	20	43,5	55	64	14	60,8	89	59,4
1an	26	56,7	31	36	9	39,2	66	40,6
2ans	14	30,45	3	3,5	3	13,4	20	12,9
Total	46	100	86	100	23	100	155	100
Moyenne	15,58		12,46		13,84		13,72	
Médiane	15		9		11		12	

b) Toxicité hématologique (Neutropénie) :

Tableau 159 : Survie selon les toxicités hématologiques (Neutropénie) p=0,309

Survie	Neutropénie							
	G0		G1/G2		G3		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 an	49	60,5	38	55	5	100	92	59,4
1an	32	39,5	31	45	0	0	63	40,6
2ans	12	14,8	8	11,6	0	0	20	12,9
Total	81	100	69	100	5	100	155	100
Moyenne	13,98		13,5		12		13,72	
Médiane	12		13		10		12	

c) **Toxicité hématologique (Thrombopénie) :**

Tableau 160 : Survie selon les toxicités hématologiques (Thrombopénie) **p=0,540**

Survie	Thrombopénie						Total	
	G0		G1/G2		G3			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 an	63	57,7	18	57,25	11	77,6	92	59,4
A 1 an	46	42,3	14	43,75	3	21,4	63	40,6
A 2 ans	18	16,5	0	0	2	14,28	20	12,9
Total	109	100	32	100	14	100	155	100
Moyenne	14,26		11,81		13,5		13,72	
Médiane	12		12		11		12	

d) **Toxicité digestive (Vomissements) :**

Tableau 161 : Survie selon les toxicités digestives (vomissements) **p=0,698.**

Survie	Vomissements							
	G0		G1/G2		G3		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 an	9	42,85	74	63,2	9	53	92	59,4
A 1 an	12	57,2	43	36,75	8	47	63	40,6
A 2 ans	5	21,8	14	12	1	5,88	20	12,9
Total	21	100	117	100	17	100	155	100
Moyenne	14,88		13,75		14,28		13,72	
Médiane	12		11		11		12	

e) **Toxicité digestive (Diarrhée) :**

Tableau 162 : Survie selon les toxicités digestives (diarrhées) **p=0,396.**

Survie	Diarrhées						Total	
	G0		G1/G2		G3/G4			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 an	69	60,5	21	55,3	2	66,7	92	59,4
A 1 an	47	41,2	17	44,7	1	33,3	63	40,6
A 2 ans	17	19,4	3	8	0	100	20	12,9
Total	114	100	38	100	3	100	155	100
Moyenne	13,83		13,83		12		13,72	
Médiane	12		13		12		12	

f) Toxicités neurologique (Neuropathie) :

Tableau 163 : Survie globale selon les toxicités neurologiques : Neuropathie (p=0,762)

Survie	Neuropathie						Total	
	G0		G1/G2		G3			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 an	84	59,6	5	45,5	3	100	92	59,4
A 1an	57	40,4	6	54,5	0	0	63	40,6
A 2ans	17	12	3	27,3	0	0	20	12,9
Total	141	100	11	100	3	100	155	100
Moyenne	13,76		15,66		9,5		13,72	
Médiane	12		12		9		12	

g) Toxicité : insuffisance rénale :

Tableau 164 : Survie globale selon les toxicités rénales (Insuffisance rénale)

Survie	Insuffisance rénale					
	G0		G1		Total	
	N	%	N	%	N	%
<1 an	72	58,5	20	62,5	92	59,4
A 1an	51	41,5	12	37,5	63	40,6
A 2 ans	17	13,8	3	9,37	20	12,9
Total	123	100	32	100	155	100
Moyenne	14,01		12,48		13,72	
Médiane	12		11		12	

En analyse uni variée, seule l'anémie influençait significativement la survie (p=0,012) .Pour les autres toxicités : thrombopénie (p=0,309), neutropénie (p=0,540), vomissements (p=0,698), diarrhée (p=0,396), neuropathie (p=0,762) et l'insuffisance rénale ; il n'a pas été observé de différences significatives en analyse uni variée entre la survie et la toxicité médicamenteuse.

III.XV.C.24. Survie en fonction des délais de prise en charge :

- Un de nos objectifs, était d'évaluer l'impact des différents délais de prise en charge sur la survie des patients atteints de CBP. Dans notre étude, il n'a pas été observé de différences significatives en analyse univariée entre le délai d'orientation du patient (p=0,361), le délai diagnostique (p=0,866) et la survie, par contre le délai de prise en charge thérapeutique influençait significativement la survie des patients (p<0,001).

Tableau 165 : Survie globale selon les délais de prise en charge.

Délai de prise en charge		Survie globale						Total	
		<1 an		A 1 an		A 2 ans			
		N	%	N	%	N	%	N	%
Délai 1 (p=0,399)	<14	18	58,1	13	42	6	19,4	31	100
	≥14	43	43,4	56	56,6	25	25,3	99	100
Délai 2 (p=0,216)	<14	14	45,2	27	54,9	6	19,4	31	100
	≥14	47	77	52	52,6	25	25,3	99	100
Délai 3 (p<0,001)	<14	42	62,7	25	37,3	4	6	67	100
	≥14	19	30,2	44	69,9	27	42,9	63	48,5
Total		61	46,9	69	53	31	23,8	200	100

Tableau 166 : Moyenne et médiane de survie selon les délais de prise en charge.

Délai de prise en charge		Survie globale		
		Moyenne	ET	Médiane
Délai d'orientation (DO)	<14 jours	11,84	6,522	9
	≥14 jours	14,30	6,432	12,57
Délai diagnostic (DD)	<14 jours	13,64	6,381	12
	≥14 jours	13,73	6,611	12,08
Délai thérapeutique (DT)	<14 jours	10,76	4,513	9,73
	≥14 jours	16,86	6,867	17
	Total	13,72	6,514	12,06

Analyse uni et multi variée des facteurs pronostiques

1. Analyse univariée :

- En analyse uni-variée, les principaux facteurs pronostiques associés à la survie identifiés chez nos patients étaient des :

- Facteurs propres aux patients :

- L'âge (p<0,001), le sexe (p=0,033), le statut tabagique (p=0,002), le nombre d'année de consommation tabagique (p=0,005), nombre de paquets /années (p=0,007), les comorbidités (<0,001), le score de charlson (p=0,041), l'indice de performance status PS (p=0,003) , l'indice de masse corporelle (p=0,013) et la perte de poids de plus de 10% (p=0,001).

- Facteurs liés propres à la tumeur :

- La taille de la tumeur ($p=0,006$), l'extension médiastinale ganglionnaire ($p=0,003$), l'extension locorégionale ($p=0,002$), le stade TNM ($p<0,001$), quelques sites métastatiques (Os : $p=0,022$, foie : $p=0,014$, surrénale : $p=0,001$, poumon : $p=0,001$).

- Facteurs biologiques :

- Comme le taux de neutrophiles ($p=0,001$), le taux d'hémoglobine ($p=0,001$), le taux sanguin de lactate déshydrogénase LDH ($p=0,020$), la calcémie ($p=0,028$), la natrémie ($p=0,002$), la CRP ($p=0,001$) et le taux d'albumine ($p=0,015$).

-Facteurs histologiques :

- Le statut mutationnel (présence de mutation activatrice de l'EGFR : $p=0,006$).

-Facteurs ou paramètres thérapeutiques :

- Comme : les modalités thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie, $p=0,001$), pour les patients au stade IV : le type de chimiothérapie ou protocoles de chimiothérapie ($p=0,045$), les toxicités engendrées par la chimiothérapie (anémie : $p=0,012$) et la réponse à la chimiothérapie ($p=0,003$).

-Facteurs liés aux différents délais de pris en charge :

- Surtout le délai thérapeutique ($p=0,001$).

- Par contre en analyse univariée selon le modèle de Cox ; le délai de sevrage tabagique ($p=0,494$), le niveau socio-économique ($p=0,382$), le délai d'orientation du patient ($p=0,361$), le délai diagnostic ($p=0,866$), la présence de métastases cérébrales ($p=0,810$) et ganglionnaires ($p=0,176$), le nombre de métastases ($p=0,075$), le type histologique ($p=0,272$), le degré de différenciation tumorale ($p=0,960$) et pour les stades IV, les toxicités non hématologiques n'étaient pas associés à la survie.

2. En analyse multivariée

- Selon un modèle de Cox, l'âge ($p=0,002$), le sexe ($p=0,011$), le performance status OMS ($p<0,0001$), la présence de comorbidités ($p=0,03$), le statut tabagique ($p=0,024$), la taille tumorale ($p=0,001$), l'extension médiastinale ganglionnaire ($p=0,003$), l'extension pleurale et vasculaire ($p=0,002$), le stade TNM ($p<0,001$), la présence de métastases pleurales ($p=0,043$), la présence de métastases pulmonaires ($p=0,033$), la présence de mutation activatrice de l'EGFR ($p=0,001$), un taux élevé de LDH ($p=0,003$), une hypo-albuminémie ($p=0,025$) et un taux élevé de CRP ($p<0,005$), restent des facteurs pronostiques alors que la perte de poids ($p=0,1851$), l'IMC ($p=0,054$), l'hyperleucocytose ($p=0,345$), l'anémie ($p=0,063$), le taux bas de plaquettes ($p=0,065$), la présence de métastases

hépatiques ($p=0,045$), la présence de métastases surrenaliennes ($p=0,650$) et la présence de métastases osseuses ($p=0,290$), ne le sont plus.

- Les facteurs ayant un impact sur la survie étaient :

- * Le sexe féminin : était un facteur de meilleur pronostic : Hazard ratio : HR de 0,5 (IC 95% : 0,33-0,67, $p=0,011$) et HR mortalité chez les hommes de 1,27 (IC 95% : 1,34-1,43).
- * Les patients jeunes ($p=0,002$) et ceux avec un indice de performance status OMS de 0/1 ($p<0,001$) avaient une meilleure survie, alors que la présence de comorbidités était un facteur de mauvais pronostic ($p=0,03$).
- * Selon le statut tabagique : une meilleure survie a été notée chez les non-fumeurs ; Hazard ratio de 1,27 (IC 95% : 1,05-1,72, $p=0,024$) et chez les fumeurs Hazard ratio de 1,54 (IC 95% : 1,19-1,69).
- * Sur le plan histologique : le type histologique et le degré de différenciation tumorale n'étaient pas corrélés à la survie, alors que la présence de mutation activatrice de l'EGFR était associée avec une survie plus longue ($p=0,001$).
- * Le stade TNM et le statut ganglionnaire (N) étaient les facteurs les plus importants de survie, Hazard ratio HR pour les stades IV était de 13,96 (IC 95% : 9,67-15,13, $p<0,001$) et HR pour les N3 était de 2,8 (IC 95% : 2,3-3,45, $p=0,033$).
- * Sur le plan thérapeutique : le traitement chirurgical était associé avec une meilleure survie ($p=0,022$).
- * Dans notre étude, certaines perturbations biologiques étaient associées avec une moins bonne survie telles que :
 - Un taux élevé de CRP : HR de 1,68 (IC 95% : 1,29-2,2, $p<0,005$).
 - Hypoalbuminémie : HR de 1,27 (IC 95% : 0,98-1,43, $p=0,025$).
 - Un taux élevé du LDH : HR de 1,89 (IC 95% : 1,12- 2,34, $p=0,003$).
 - Une hypercalcémie : HR de 1,13 (IC 95% : 0,87-1,44, $p=0,033$).

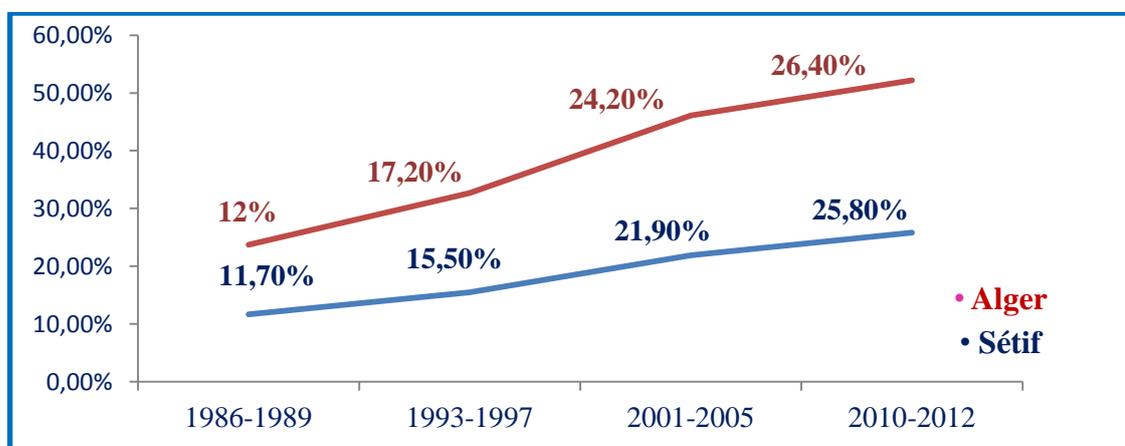
Partie IV : Commentaires et discussion

Interprétation des résultats :

- Au terme de ce travail mené de 2016 à 2018 sur une série de 200 CBP, nos résultats sont confrontés aux données épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques des CBP, en comparaison avec ceux de la littérature et avec certaines études algériennes, notamment celles du Professeur Fisah (2000-2004) et Professeur Souilah (2011-2014) et certaines études Internationales menées en Tunisie, Maroc, France et autres pays.

IV. I. Les données épidémiologiques :**VI.I.A. Incidence et mortalité :**

- Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme. Son incidence est en nette augmentation tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement.
- En Algérie, le cancer du poumon ne cesse de prendre de l'ampleur, il constitue un véritable fléau, en effet, il a été noté une progression constante de cette pathologie, avec une incidence standardisée qui a pratiquement doublé passant de 11 à 20 pour 100 000 hommes en 25 ans (de 1986 à 2010).
- En 2018 : le cancer du poumon était au 4ème rang des cancers avec 3835 nouveaux cas (10,1/100 000 per). Chez l'homme, il occupe la première place avec 3271 nouveaux cas (17,4/100 000 per), et chez la femme, il occupe la 11ème place avec 564 nouveaux cas (2,9/100 000 per) (1).
- Cette incidence varie selon les régions, en effet :
À Sétif, l'incidence du CBP a nettement augmenté au fil du temps, elle était estimée à 11,70% durant la période 1986-1989, à 15,5% durant la période 2001-2005 et à 25,8% durant la période 2010- 2012. Ces incidences étaient inférieures à celles retrouvées à Alger et à Oran pour les mêmes périodes.

**Graphique 12 :** Incidence du cancer broncho-pulmonaire en Algérie

IV.I.B. Morbidité :

- Le cancer du poumon constitue une préoccupation majeure dans notre pratique médicale, le taux d'hospitalisation pour CBP, était de 6% en 2005, ce taux avait augmenté pour atteindre 8,5% en 2014, 14,6% en 2016 et 18,9% en 2018.
- Cette fréquence est superposable à celle rapportée par professeur S.Souilah [186] qui avait retrouvé un taux de 19% de cancer bronchique parmi les malades hospitalisés en 2014. Inférieur à celle retrouvée par Professeur Boulahbal [187] avec un taux de 8% en 1987, Professeur Amrane (6% en 1988), et Professeur A.Fissah [188] en 2004 avec un taux de 14 %.
- L'augmentation du taux d'hospitalisation pour CBP dans la série du Professeur S .Souilah [186], pourrait être expliquée par la mise en place d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncologie thoracique au CHU Bab El Oued depuis 1996, rendant cette pathologie une des préoccupations majeures dans ce service .Dans notre service la création d'une unité d'oncologie thoracique a permis le recrutement d'un nombre importants de patients présentant un CBP.

III. II. Les caractéristiques socio-démographiques :**III.II.A. L'âge :**

- a) L'âge médian de diagnostic du CBP varie selon les pays, le niveau des soins et les habitudes tabagiques des populations. Il est variable d'une série à l'autre.
- L'âge moyen de nos patients est de 59,75 ans avec des extrêmes allant de 28 ans à 85ans.
- Comparées aux hommes, les femmes sont globalement plus jeunes (54,71 ans vs 60,5 ans en moyenne chez les hommes ; $p = 0,03$).
- Nos résultats sont comparables aux données de certaines études algériennes (A.Fissah [188] , S.Souillah [186] et S.Kadour [189]), marocaines (A.Zeghmout H [190], S.Jablil [191] et tunisiennes (J. Ben Ammar [192]) mais inférieurs à ceux des études françaises où la médiane d'âge est plus élevée, en effet
- Dans l'enquête INCA [193] 2005, l'âge médian des femmes (63 ans) était inférieur d'un an à celui des hommes (64 ans) avec des extrêmes allant de 25 à 99 ans.
- Dans l'enquête KBP-2010-CPHG [194], sur 7610 patients, l'âge moyen des patients était de 65,5ans.
- Dans la série du PJ.Souquet [195], sur 41 015 patients portant d'un cancer bronchique (CBP), l'âge moyen de diagnostic était de 66,4 ans.
- L'âge de découverte de cette affection est selon la plupart de ces publications, tardif et se situe entre 60 et 70 ans .L'âge plus élevé dans les études françaises peut s'expliquer par l'évolution de la pyramide des âges et le vieillissement de la population occidentale, alors que la nôtre est encore plus jeune. Il pourrait également s'expliquer par le rôle de la durée d'exposition au tabagisme dans la

genèse des cancers broncho-pulmonaires primitifs, en effet la période de latence, est évaluée dans ces études à 20-30 ans.

Tableau 167 : Comparaison des différentes séries selon l'âge des patients.

Série	Période d'étude (année)	Effectif (n)	Age moyen (ans)	Extrêmes d'âge
A .Fissah [188]	2000-2004	354	61	-
S.Souilah [186]	2011-2013	180	60	18-79
S.Kadour et al [189]	2015-2016	50	61	-
S.Jablil [191]	2014-2015	155	55	25-70
A BenAmar et al [192]	2005-2010	180	61,5	-
A.Ben Tkhayat [196]	2010-2015	344	61,7	35-90
N.Soumarek et al [197]	2013	180	56,07	21-98
N.Leveque et al [198]	2008-2009	139	61,4	-
J.Souquet et al [195]	2011	41015	66,4	-
ANCA [193]	2009-2013	1945	65,1	25-99
KBP 2000 CPHG [199]	2000	5667	64,3	27-96
KBP 2010 CPHG [194]	2010	7051	65,5	-
Étude IFCT-PREDICTamm [200]	2010	843	62,4	-
Laurent V [201]	2014	132	61,4	36-85
Notre étude	2016-2018	200	59,75	28-85

b) La répartition de nos patients par tranches d'âge montre que :

- La proportion des patients âgés de moins de 40 ans est de 3,5 % (2,70% des hommes et 7,70% des femmes), cette proportion est similaire à celle rapportée dans la littérature (2,2 et 13,4%).
- 19,3% de nos patients sont âgés moins de 50 ans (16% des hommes et 42,3 % des femmes) et 21,5% ont plus de 70 ans (23% des hommes et 11,53% des femmes).
- Nos résultats sont presque superposables à ceux rapportés par A. Fissah [188], qui a trouvé dans son étude, 3,4% des patients âgés de moins de 40 ans, 18,4% des patients étaient âgés moins de 50 ans et 22,5% des patients avaient plus de 70 ans.
- S. Souilah [186], a retrouvé dans son étude une population plus importante de sujets jeunes (7,2% des patients étaient âgés moins 40 ans) et 20% des patients avaient plus de 70 ans.
- Dans l'étude KBP-2010-CPHG [194] ; 104 centres ont inclus 7051 patients. Dans cette étude sur ces

7051 patients, 6083 (86,3 %) patients avaient un CBP. Comparés à 2000, les patients ayant un CBP en 2010 étaient légèrement plus âgées (65,5 vs 64,3 ans ; $p = 0,04$), avec une augmentation de la tranche d'âge > 80 ans et une diminution significative de la tranche d'âge ≤ 50 ans (35,5 vs 33 % et 10,6 vs 13,8 % ; $p < 0,0001$ respectivement). En revanche, dans les deux enquêtes KBP 2000 [199] et KBP 2010[194] , seulement 1,6% des patients étaient âgés moins de 40 ans.

- Un pourcentage élevé des patients âgés de plus de 70 ans a été également constaté dans d'autres études : E.Quoix [202] et A. Rezvani [203].
 - * Dans notre série, le cancer chez le sujet jeune, représente 11,5% des cas de CBP, ce taux rejoint celui décrit dans la littérature (2,2% à 13,4%), ceci pourrait être expliqué par le tabagisme précoce, et chez les non-fumeurs par l'intervention d'autres facteurs de risque (tabagisme passif, prédisposition génétique, facteurs alimentaires, exposition à d'autres polluants ...).
- Tandis que dans les pays développés comme les États-Unis, l'Allemagne et la France , l'allongement de l'espérance de vie et le vieillissement de la population avec une forme caractéristique de la pyramide des âges qui comporte une base (nouveau-nés et enfants) moins large que le tronc et un sommet (âges avancés) qui s'élargit, fait apparaître une augmentation du taux de CBP chez les sujets âgés .
- Pour certains auteurs cette augmentation de la fréquence du cancer du poumon a été constatée chez les sujets de plus de 70 ans, en dehors du tabagisme (ceci incrimine un risque intrinsèque de développer un cancer bronchique), en effet, deux cancers sur trois concernent des patients de plus de 60 ans et un sur trois des plus de 70 ans.
- Les sujets âgés représentent actuellement une proportion croissante de la population atteinte de carcinome bronchique, néanmoins sa représentativité dans les essais cliniques est très faible , se limite à des essais thérapeutiques de phase II sur de petits effectifs très sélectionnés excluant souvent les sujets de plus de 70 ans.
- Deux études épidémiologiques prospectives françaises se sont intéressées aux CBP chez les sujets âgés :
 - * L'étude de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT [200]) en 2002-2003, portant sur 1585 patients de 70 ans et plus, sur une durée d'un an. L'âge médian des patients était de 76 ans (70- 96 ans) et l'âge moyen de 76,4 ans.
 - * L'étude KBP-2000-CPHG [199] , prospective et exhaustive sur 137 centres hospitaliers généraux, a permis de recenser un grand nombre de patients atteints de CBP (5 667), donc d'effectuer une approche descriptive du CBNPC du sujet âgé. Un tiers de l'effectif total, soit 1 888 patients, étaient âgés de plus de 70 ans, et 338 (18,1 %) étaient âgés de 80 ans et plus.

- c) Dans notre série, parmi les patients âgés de moins de 50 ans, la proportion de femmes est plus importante par rapport à celle des hommes (42,3% versus 16% chez les hommes), ceci pourrait être expliqué par le rôle de la durée d'exposition tabagique dans la genèse des CBP. Cette durée de latence peut dépasser parfois 20 ans, ce qui explique l'apparition du CBP chez les hommes à un âge tardif et par l'intrication d'autres facteurs autres que le tabac dans la genèse des CBP chez la femme
- Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature et de certaines études où la proportion des femmes était plus importante parmi le groupe des sujets jeunes de moins de 50 ans.
 - En effet, dans la série de S.Souilah [186], une représentation plus importante des femmes dans les tranches d'âge des moins de 50 ans a été constaté (42,8% versus 18,6% des hommes, $p=0,267$).
 - Selon l'enquête KBP-CPHG [194], qui a été réalisée en 2000 et en 2010 à l'initiative du Collège des Pneumologues des hôpitaux généraux. Comparées aux hommes, les femmes étaient globalement plus jeunes (64,9 vs 65,7 ans en moyenne ; $p = 0,03$; Age ≤ 50 ans : 13,9 vs 7,3 % ; $p < 0,0001$).
 - Dans une étude prospective de 4 618 patients de la Mayo Clinic [204], l'âge des femmes était significativement inférieur à celui des hommes (66 ans vs 68 ans ; $p < 0.01$).
 - Ce résultat a été retrouvé également dans deux autres études nord-américaines, menées par Freedman [205].
 - Par contre dans l'étude IFCT [200], le ratio hommes /femmes était de 4,6, ce ratio décroissait de façon significative selon les catégories d'âge (70-74 ans, 75-79 ans et > 80 ans) de 5,1 à 2,98 (cela est due à la diminution de la part attribuable au tabac avec l'âge, avec de ce fait une certaine égalisation des risques entre les femmes et les hommes et l'augmentation des CBP jusqu'à un âge plus élevé chez les femmes que chez les hommes).

IV. II. B. Répartition selon le sexe :

- a) Dans notre série, il ressort une nette prédominance masculine avec 174 hommes (87%) contre 26 femmes (13 %), le sexe - ratio est de 11,66. Cette prédominance est retrouvée dans toutes les publications (188, 186, 192, 195, 200, 201).
- En effet ; malgré une stabilisation, voire une augmentation de l'incidence des cancers bronchiques en Europe comme aux États-Unis chez les femmes, la prédominance masculine reste classiquement notée dans le cancer bronchique.
 - Cette prédominance masculine dans toutes les séries, pourrait être expliquée par les habitudes tabagiques notamment le tabagisme actif qui reste le principal facteur de risque du CBP.

- b)** Ce taux de 13 % de femmes porteuses de CBP dans notre série, est élevé par rapport à celui retrouvé dans certaines études nationales ; 8,5% dans l'étude de A.Fissah [188], 7,8% dans la série de S. Souilah [186] et 6% dans l'étude de S.Kadour [189].
- L'augmentation de l'incidence du cancer chez la femme dans notre série peut être expliquée par la fréquence élevée des femmes exposées aux conséquences néfastes du tabagisme passif, et par l'exposition à la combustion traditionnelle (diverses institutions comme le CIRC 2004 ou le national toxicological program NTP 2005 ont classé l'exposition à la fumée de tabac environnementale comme cancérogène pour l'homme vis-à-vis du cancer bronchique).
 - En revanche ce taux est inférieur à celui rapporté dans certaines études Européennes : 30% dans l'étude INCA[193] et 28% dans la série du P.J.Souquet [195].
 - Dans l'enquête KBP-2010-CPHG [194], sur les 6083 patients avec un CBP, 24,4 % étaient des femmes (16 % en 2000, $p < 0,0001$). La comparaison faite entre les deux enquêtes KBP-200-CPHG et KBP-2010-CPHG a montré que pourcentage de femmes avec un CBP a augmenté en 10 ans.
 - Dans ces séries, le tabagisme actif féminin était le facteur étiologique principal, en effet depuis plusieurs décennies, la consommation de tabac des hommes a diminué dans la plus part des pays développés (États- Unis, grande Bretagne ainsi que certains pays Européens), en parallèle l'incidence du cancer chez la femme a nettement augmenté en raison du tabagisme féminin (en France, le tabagisme féminin s'est développé dans les années 60 alors qu'aux états -unis le tabagisme féminin a débuté dans les années 40) .

Tableau 168 : Répartition des patients selon le sexe.

Étude	Effectif	Période	Région	Femmes	Sexe /ratio
Fisah [188]	354	2000-2004	Alger	8,5%	10,8
Souilah [186]	180	2011-2013	Alger	7,8%	11,85
S.Kadour [189]	50	2015-2016	Oran	6%	15,66
ABenAmmar [192]	180	2005-2010	Tunisie	9%	10,25
A.Zegmout et al [190]	103	2015-2016	Maroc	6%	16,16
Salomaa et al [206]	132	2001	Finlande	28%	2,56
PJ.Souquet [195]	41 015	2011	France	28%	2,58
INCA [193]	1945	2009-2013	France	30%	2,33
Etude IFCT-PREDICT-amm [200]	843	2010-2011	France	33,8%	1,97
V.Laurent [201]	712	2011-2012	France	19,7%	0,80
Notre étude	200	2016-2018	Sétif	13,1%	11,66

IV.II.C. Niveau socio-économique :

- Dans notre série, les couches socioprofessionnelles défavorisées sont les plus représentées avec 95 cas (47,5%). Nos résultats sont comparables aux données publiées par certains auteurs ;
- Sidorchuck.A et al [207], ont constaté que l'incidence du CBP est plus élevée chez les patients dont le niveau socio-économique est bas, par rapport à ceux dont le niveau socio-économique est élevé.
- En effet, la précarité augmente l'incidence du cancer du poumon, de manière plus importante chez l'homme que chez la femme, ceci est probablement en rapport avec l'augmentation du tabagisme dans ces populations. La défaveur sociale est également liée à un moindre accès aux soins.

IV.III. Facteurs de risque :**IV.III.A. Le tabagisme :**

- Le cancer broncho-pulmonaire est l'une des premières maladies pour lesquelles un lien causal avec la consommation de tabac a été montré, en effet les fumeurs ont un risque de développer un cancer du poumon 20 fois plus élevé que les non fumeurs (35,36). Cette relation causale entre le cancer du poumon et le tabagisme fut avancée pour la 1ère fois en 1898 et ensuite clairement démontrée dans des études de cohorte dans les années 1960 (35).
- Dans notre étude, le tabagisme est le principal facteur de risque du CBP. Il est retrouvé chez 165 patients soit 82,5% dont 55% sont des fumeurs actifs et 27,5 % sont des anciens fumeurs. Le risque de cancer bronchique est plus important chez les fumeurs actifs par rapport aux ex-fumeurs.
- Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la majorité des séries nationales et internationales

*** Dans les séries Algériennes :**

- A. Fissah [188] dans son étude menée en 2004, a retrouvé 88% de tabagisme, dont 51% étaient des fumeurs actifs et 37% des anciens fumeurs.
- Dans l'étude de S. Souilah [186] : le tabagisme a été retrouvé dans 83,9% des cas dont 47,8% des fumeurs actifs et 36,1 des ex fumeurs, de même dans la série de S .Kadour [189] , 89% des patients étaient des fumeurs.

*** Dans les séries internationales :**

- S.Jablil [191] a menée une étude sur 150 patients porteurs de cancer broncho-pulmonaire, durant la période 2014-2015 .Le tabagisme (actifs, ex-fumeurs) a été retrouvé dans 95% des cas.
- Dans l'enquête KBP -2010- CPHG [194] , 89,1% des patients étaient des fumeurs (actifs et ex fumeurs), seuls 10,9% des non fumeurs dont 20,7% déclaraient avoir été exposés au tabagisme passif.

- L'étude menée par Richard Doll et Austin Bradford Hill [208] dans les années 1950, sur 40 000 médecins Britanniques, avait démontré que le cancer du poumon est 30 fois plus fréquents chez les fumeurs que chez les personnes n'ayant jamais fumés, quant aux cas de cancer observés parmi les ex-fumeurs ayant arrêté de fumer avant l'étude, ils étaient de 3 à 4 fois plus fréquents.
- Selon des études menées en Europe et en Amérique du Nord, 91 % des cancers du poumon chez les hommes et 69 % chez les femmes sont attribuables au tabagisme (37).
- Une méta-analyse comportant 8 cohortes et 14 études cas-témoins au Japon, Toh [209] a montré que le risque relatif des fumeurs par rapport aux non-fumeurs est de 4.39 [IC : 3.92-4.92] pour les hommes et 2.79 [IC : 2.44-3.20] pour les femmes.
- Cette prédominance masculine dans notre série est due à la limitation culturelle du tabagisme féminin, les femmes sont en revanche plus exposées aux conséquences néfastes du tabagisme passif et à la combustion traditionnelle.

Tableau 169 : Comparaison des séries selon le statut tabagique.

Étude	Effectif	Période	Tabagisme	Fumeurs . Actifs	Ex fumeurs	Non fumeurs
Fisah [188]	354	2000-2004	88%	51 %	37%	12%
Souilah [186]	180	2011-2013	83,8%	47,8%	36,1%	25,8%
S.Kadour [189]	50	2015-2016	80,5%	46,5%	39,6%	19,4%
S.Bacha et coll [210]	142	2005-2013	95%	43,14%	51,86%	4,92%
V.Laurent [201]	712	2011-2012	96,1%	53,91%	42,19%	3,91%
PJ.Souquet [195]	41015	2011	79,3%	-	-	20,7%
KBP 2010 CPHG [194]	7051	2010	80,5%	46,5%	39,6 %	19,4%
Notre étude	200	2016-2018	82,3%	54,6%	27,7%	27,7%

a) Répartition du tabagisme selon l'âge :

- * Dans notre série, les non fumeurs sont plus jeunes que les ex- fumeurs et les fumeurs actifs (la moyenne d'âge était de 51,4 ans pour les non fumeurs *versus* 64 ans pour les ex-fumeurs et 60,24 ans pour les fumeurs).
- Selon les tranches d'âges, la prévalence la plus importante des fumeurs actifs est retrouvée chez les hommes âgés entre 50 et 69 ans (67,26%), alors que la proportion des non-fumeurs est plus élevée chez les sujets jeunes.
- Ceci est expliqué d'une part par l'efficacité des campagnes de sensibilisation contre le tabagisme surtout dans la population des jeunes et des adolescents et d'autre part par l'augmentation d'une entité

particulière de CBP chez les non-fumeurs, qui pourrait être en rapport avec d'autres facteurs de risques que le tabac.

- L'âge de survenue d'un CBP chez les sujets non -fumeurs varie selon les séries.
 - Deux études ayant porté sur des patients asiatiques suggèrent que le CBP chez les non-fumeurs est diagnostiqué à un âge plus jeune que les fumeurs (Than [211], Wakai [212]).
 - Par contre ,des études nord- américaines et européennes regroupant 10 études cas/témoins dans 6 pays européens(Suède, Allemagne, Italie, France, Espagne et Angleterre) ,rapportent cependant un âge identique ou plus avancé chez des sujets non-fumeurs(Siamonto [213], Ac-Toffart [214]).
 - Il est possible que ces variations géographiques puissent s'expliquer par une implication plus grande du statut non-fumeurs pour le CBP dans les pays asiatiques, par un âge de début du tabagisme plus tardif ou par différents biais dans la détection du CBP.
- * La proportion des anciens fumeurs augmente avec l'âge, elle est plus élevée chez les patients âgés de >60 ans (63,63%).
- Nos résultats rejoignent les données de l'enquête MARTA [215], qui montrent que la prévalence des anciens fumeurs augmente avec l'âge, elle est plus élevée chez les hommes de plus de 60 ans (41,2% d'anciens fumeurs).
 - En revanche nos résultats sont contradictoires avec les données des enquêtes (KBP-2010-CPHG et l'étude IFCT) :
 - Dans l'étude de l'IFCT [200], la proportion des non fumeurs est plus élevée chez les personnes âgés et les femmes (11,6% des patients n'avaient jamais fumé dont 3,3% des hommes et 46,9% des femmes).
 - Dans l'enquête KBP-2000 [199], 11,2% des patients âgés de 70 ans et plus, étaient des non fumeurs versus 5,3% de ceux âgé de moins de 70 ans.
 - Cette proportion élevée de non fumeurs chez les patients âgés ayant un CBP dans ces deux études, reflète davantage le risque de cancer lié à l'âge que d'autres facteurs de risque qui produisaient leur effet plus tardivement que le tabac.

IV.III.A.2.Durée et quantité du tabac consommé :

- La dose quotidienne et la durée du tabagisme ne jouent pas des rôles symétriques, en effet l'excès du risque de CBP encouru par un fumeur par rapport à un non-fumeur de même âge dépend de la dose moyenne de tabac quotidienne mais dépend encore plus de la durée, donc le principal facteur déterminant du risque de CBP est la durée du tabagisme (27,38).
- La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont donc des éléments principaux, ainsi toutes les études prospectives à grande échelle réalisées, ont démontré que l'incidence du cancer du poumon et la mortalité associée à celui-ci, augmentent au gré de l'accroissement de la durée de l'usage du tabac

et de la quantité de cigarettes fumées. C'est ce qui a mené à l'élaboration du concept de « paquets-années ».

- La consommation tabagique moyenne chez nos patients est de 22 paquets /années, la durée moyenne de consommation est estimée à 25 ans. Le risque de cancer bronchique est de : hazard- ratio de 0,8 (IC 95% : 0,35-2,34) pour 1-20 ans, 1,1 (IC 95% :0,45-2,3) pour 21-40 ans et 1,6 (IC 95% :1,1-3) si la durée dépasse les 40 ans.
- Nos résultats sont inférieurs à ceux rapportés par ; A .Fissah [188], S.Souilah [186] et M.Grivaux [194] , qui ont retrouvé une durée moyenne de consommation tabagique de 34,7 ans, 31,4 ans et 36,4 ans respectivement.
- Dans la série du Professeur J.Souquet [195] ; respectivement 3,7%, 10,7% et 85,7% des fumeurs, fumaient ou avaient fumé 1-10, 11-20 et >20 paquets /années .La durée du tabagisme était 37,5 ans en moyenne.
- Comparé à CBP-2000-CPHG, en 2010, les hommes étaient plus souvent non-fumeurs (4,7 vs 2,5% ; $p < 0,0001$), moins gros consommateurs (43,7 vs 45,1 paquets par année ; $p = 0,003$), et le délai d'arrêt du tabagisme était plus long pour les ex-fumeurs (15,3 vs 11,4 ans ; $p < 0,0001$) (328).
- L'augmentation du risque de CBP, avec la durée du tabagisme qu'avec la quantité , parmi les fumeurs et ex fumeurs , peut être expliqué par le fait que les fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour inhalent moins la fumée de chaque cigarette, un effet de saturation enzymatique au cours de la transformation métabolique de la fumée de tabac chez les gros fumeurs et une capacité de réparation de l'ADN plus efficace chez les gros fumeurs par rapport aux petits fumeurs (38,329) .

Tableau 170 : comparaison des séries selon la durée du tabagisme.

Étude	Effectif	Tabagisme	Fumeurs Actif	Ex-fumeurs	Durée (Année)	Délai de sevrage
Fisah [188]	354	88%	51%	37%	34,7	10
Souilah [186]	180	83,8%	47,8%	36,1%	31,4	10
S.Kadour [189]	50	80,5%	46,5%	39,6%	36,4	14,05
Bacha S et coll [210]	142	95%	43,14%	51,86	-	-
V.Laurent [201]	712	96,1%	53,91%	42,19%	-	-
PJ.Souquet [195]	41015	79,3%	-	-	37,5	14,8
KBP2010 CPHG[194]	7051	80,5%	46,5%	39,6%	36,4	14,05
Notre étude	200	82,3%	54,6%	27,7%	25	15

IV.III.A.3. Effet du sevrage tabagique :

- Le risque de CBP cesse d'augmenter à l'arrêt du tabagisme, quelle que soit la durée de la consommation antérieure mais sans jamais revenir au niveau de risque d'un non-fumeur.
- D'après certaines études même après vingt ans d'arrêt, le risque de développer un CBP pour un ancien fumeur reste deux fois plus important que celui de quelqu'un qui n'a jamais fumé (42).
- Ces données confirment nos résultats, en effet dans notre série, 27,5% sont des anciens fumeurs, le délai moyen de sevrage est de 15 ans. 60 % des patients avaient arrêté de fumer depuis plus de dix ans et uniquement 11 % avaient arrêté de fumer depuis moins de 5 ans.
- Ce délai de sevrage est supérieur à celui retrouvé par Pr.A.Fisah [188](10 ans) et Pr.S.Souilah[186] (10 ans) mais conforme à celui retrouvé dans l'enquête KBP 2010 [194] (14,8ans).
- L'effet du sevrage tabagique a pu être étudié dans le cadre de l'étude de Doll et Hill [208] auprès des médecins britanniques ; l'incidence du cancer du poumon diminuait 5 ans après avoir arrêté de fumer, sans jamais atteindre le taux obtenu par les personnes n'ayant jamais fumé. Quinze ans après avoir arrêté de fumer, le taux passait de 16 à 2 fois plus que le taux obtenu par les non-fumeurs.
- Selon d'autres études, les bénéfices du sevrage tabagique existent quel que soit l'âge des fumeurs et sont d'autant plus importants que l'âge d'arrêt du tabac est précoce, la diminution du risque de CBP est de 40 à 90% dans les dix ans qui suivent l'arrêt du tabac (42).
- Simonato [213] , dans son étude regroupant 10 études cas/témoins dans 6 pays européens (Suède, Allemagne, Italie, France, Espagne et Angleterre) a trouvé un risque de cancer bronchique élevé chez les fumeurs (Odds Ratio de risque de cancer bronchique de 23.9 [IC : 19.7-29.0] pour les hommes et de 8.7 [IC : 7.4-10.3] pour les femmes). Dans cette étude, le risque de cancer bronchique est également élevé chez les ex-fumeurs (Odds Ratio=7.5 [IC : 6.2- 9.1]).
- Plusieurs études ont montré que le risque relatif de CBP a diminué de façon significative après dix ans d'arrêt, quelque soit la quantité de cigarettes fumées au cours de la vie, et qu'il fallait au moins 20 ans d'arrêt pour retrouver un risque non significativement différent des non fumeurs (214) , ce délai nécessaire pour retrouver un risque similaire à celui des non fumeurs était plus important dans les études nord américaines (environ 30 ans).

Tableau 171 : Comparaison des séries selon le délai de sevrage tabagique.

Étude	Effectif	Tabagisme	Ex -fumeurs	Délai de sevrage
Fisah [188]	354	88%	37%	10
Souilah [186]	180	83,8%	36,1%	10
S.Kadour [189]	50	80,5%	39,6%	14,05
Bacha S et coll [210]	142	95%	51,86%	-
Laurent.V [201]	712	96,1%	42 ,19%	-
PJ.Souquet [195]	41015	79,3%	-	14,8
KBP2010 CPHG [194]	7051	80,5%	39,6%	14,05
Notre étude	200	82,3%	27,7%	15

- Dans notre série, le pourcentage des fumeurs, est inférieur à celui retrouvé dans les autres séries algériennes (88% de fumeurs dans l'étude du Pr.A. Fisah [188] et 83,8% dans l'étude du Pr. S.Souilah [186]), par contre la proportion des non fumeurs (17,5%) et le délai de sevrage tabagique chez les anciens fumeurs (15 ans en moyenne) sont plus importants dans notre série par rapport aux données des études précédentes .Ces différences pourraient être expliquées par l'efficacité des campagnes de sensibilisation et de lutte anti tabac dans notre wilaya.

IV.III.A.4. Effet du tabagisme passif :

- Le tabagisme passif est connu depuis de nombreuses années comme facteur de risque du CBP chez les non-fumeurs .Il a été classé cancérigène pour l'homme en 2004 par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (AIRC) , il serait responsable de 6 % des cancers bronchiques (44).
- Notre étude montre, que les femmes sont plus exposées au tabagisme passif que les hommes, en effet 17,5% de nos patients sont des non fumeurs, parmi eux 58,2% ont été exposés au tabagisme passif dont 5,2% des hommes et 53,8% des femmes. Ce pourcentage rejoint les données de la littérature.
- Plusieurs études épidémiologiques ont été consacrées à l'analyse des effets de l'exposition à la fumée de tabac au domicile (exposition par le conjoint fumeur) et/ou sur le lieu de travail. Ces travaux notent de manière quasi constante une élévation significative du risque de mortalité par cancer bronchique dans les deux situations d'exposition (213,214).
- Sur le plan national :
 Professeur A .Fissah [188] a retrouvé dans son étude 12% des non fumeurs, parmi eux 55% étaient exposés au tabagisme passif. Pour Professeur S.Souilah [186], les non fumeurs représentaient 16,1% dont 58,6% étaient des fumeurs passifs.

- Sur le plan international, le tabagisme passif est connu depuis de nombreuses années comme facteur de risque du cancer bronchique chez les non-fumeurs et de nombreuses études ont été réalisées à ce sujet :
- En 1997, Hackshaw et al [215], publiaient une méta-analyse regroupant 37 études épidémiologiques avec 4626 non-fumeurs vivant au contact de fumeurs, les auteurs concluaient à un excès de risque de cancer bronchique de 26% chez les non-fumeurs (Odds Ratio à 1.19 [IC : 1.08-1.31] (p=0.0004) .
- Dans une étude multicentrique Européenne, publiée en 1998, Bouffeta et al ²¹⁶ avaient trouvé un risque de cancer bronchique associé au tabagisme passif tant chez les femmes (OR=1,20 ; (0,92-1,55) que chez les hommes (OR=1,65 ;(0,85-3,18) .
- Une synthèse de ces différentes études a été effectuée à l'occasion de la monographie du CIRC sur le tabagisme passif (IARC 2004). Cette méta-analyse retient alors les valeurs de 1,22(1,12-1,32) chez les femmes et 1,36 (1,02-1,82) chez les hommes pour le tabagisme lié au conjoint.
- Les études asiatiques retrouvent des niveaux plus élevés. En effet, Zhong ²¹⁷ dans une cohorte de 504 femmes non-fumeuses atteintes de cancer bronchique comparées à 601 femmes non fumeuses montre que les femmes asiatiques ont un risque augmenté de cancer bronchique via le tabagisme passif, avec un Odds Ratio de 1.1 [IC : 0.8-1.5] pour l'exposition domestique et Odds Ratio de 1.7 [IC : 1.3-2.3] pour l'exposition professionnelle.
- Au Canada, Hu [218] dans son étude cas-témoins chez des femmes non-fumeuses (161 cas et 483 témoins) montre que l'exposition au tabagisme passif domestique et/ou professionnel est associée avec un risque de cancer bronchique, surtout si la durée d'exposition augmente (Odds Ratio de 0.7 [IC : 0.2-2.3], 1.2 [IC : 0.4-3.2] et 1.5 [IC : 0.5-4.0] pour 1-16, 17-30 et plus de 31 ans d'exposition)
- En Amérique, Fontham [219] , dans son étude a montré qu'il existe une augmentation de 30 % du risque de cancer bronchique chez les non-fumeurs exposés au tabagisme par rapport à ceux non exposés.
- Au Japon (Wakai [212]), une méta-analyse comportant 8 cohortes et 14 études cas-témoins, a montré que le risque relatif des fumeurs par rapport aux non-fumeurs est de 4.39 [IC : 3.92-4.92] pour les hommes et 2.79 [IC : 2.44-3.20] pour les femmes.
- En France, Clément-Duchêne .C [220] , dans son étude portant sur 62 patients atteints de CBP, a montré que le tabagisme passif était le facteur de risque le plus fréquent chez les non-fumeurs et plus précisément chez les femmes.

IV.III.B. Autres facteurs de risque :

- Depuis environ 30 ans, la fréquence du CBP augmente chez les non-fumeurs, avec 15 % actuellement

des CBP chez les hommes et 43 % chez les femmes qui ne sont pas attribuables au tabagisme actif, soit au total 25 % des cancers bronchiques (Gorlova OY [221]).

- Le fait que l'incidence du cancer bronchique chez les non- fumeurs soit en augmentation reste controversé.
- Dans notre série 17,5% des patients ne sont pas fumeurs, parmi eux 41,8% n'ont jamais été exposés au tabagisme passif.
- Nos résultats ne diffèrent pas de ceux retrouvés dans les études Européennes et Nord américaines. Ils sont cependant inférieurs à ceux rapportés dans des études asiatiques qui incluent plus de femmes en particulier les non-fumeuses. De même, l'évolution du tabagisme est différente dans les pays asiatiques où les femmes sont le plus souvent non fumeuses, non exposées au tabagisme passif que dans les pays occidentaux (Zhong L [217]).
- Dans une série française, publiée par Clément et al [220] , le nombre de cas de CBP observés chez des non-fumeurs sans notion de tabagisme passif ni d'exposition professionnelle était estimé à 35,8 %.
- Dans les séries du Pr.A.Fisah [188] et Pr.S. Souilah [186], la proportion des patients non fumeurs atteints de CBP était de 12% et 19,4% respectivement, notre résultat (17,7%) est supérieur à celui retrouvé dans l'étude du Pr A. Fissah [188] mais inférieur à celui du Professeur S. Souillah [186].

b) Selon, la littérature, les taux d'incidence de CBP chez les femmes non fumeuses sont plus élevés que les taux d'incidences chez les hommes non fumeurs. En effet, plus de 30 % des femmes dans les pays occidentaux et 80 % dans les pays asiatiques ont un CBP sans avoir été fumeuses (Zhong L [217]). Ces données concordent avec nos résultats.

- Nordquist et al [222]. Dans une série limitée aux patients porteurs d'un adénocarcinome rapportent une proportion de 78% de femmes parmi les sujets non-fumeurs et de 54% chez les sujets fumeurs.
- Les données issues de sujets asiatiques et caucasiens suggèrent que la proportion de femmes est plus importante parmi les sujets non-fumeurs .L'étude TOH et al [209] , rapporte, plus de 68% de femmes parmi la population des non-fumeurs, comparativement à 12% chez les fumeurs et 13% chez les anciens fumeurs.
- Bain et al [223], Freeman et al [205], Clément Duchéne .C [220] rapportent les mêmes résultats.
- Cependant, d'autres études ne retrouvent pas cette augmentation de la fréquence du cancer bronchique chez les non-fumeurs.
- Une méta-analyse faite par Than et al [211] sur 13 études prospectives portant sur plus de 630 000 patients et 22 registres de cancer, n'a pas mis en évidence aucune différence dans l'incidence du cancer bronchique chez les non-fumeurs entre hommes et femmes.

-Une série de 12 000 patients avec un CBP menée en Californie du Sud par Zell JA et al [224], retrouve une augmentation du CBP entre 1995-1999 et 1999-2003 de 8.6 % à 9.4 % mais l'incidence du CBP chez les non-fumeurs entre les hommes et les femmes était identique .

c) Dans notre série, des différences significatives sont observées entre non- fumeurs et fumeurs ($p < 0,0001$) sur le sexe (femmes 74,28 % vs 0%), l'âge (51,4 ans vs 60,24 ans), l'histologie (Adénocarcinome : 68,5% vs 51 ,8%) et la présence d'une mutation EGFR (17,14% vs 3,63%). Les femmes sont plus souvent exposées au tabagisme passif que les hommes (53,8 vs 5,17 % ; $p < 0,0001$). Ceci a déjà été montré dans deux études : KBP -2010- CPHG [194] et Cerfolio et al [225].

La combustion traditionnelle :

- Dans notre série, la notion de combustion traditionnelle est retrouvée chez 53,24% des femmes (Hazard ratio : 2 (IC95% : 1,6-2,4) et 24,13% des hommes (Hazard -ratio : 1,23(IC 95% :1,12-1,32).
- Plusieurs études ont montré, un risque augmenté de cancer bronchique en rapport avec les habitudes de préparation des aliments (biomasse).
- Dans l'étude de Hu [218] ayant inclus des femmes non-fumeuses, avec 161 cas et 483 témoins, un risque de cancer bronchique est établi en relation avec les habitudes de cuisson des aliments (Odds Ratio=2.4 [IC : 1.3-4.4]).
- Dans l'étude de Liu [226] , ayant inclus 224 hommes et 92 femmes en Chine, les mêmes résultats sont constatés (Odds Ratio de 2.1 [IC : 1.2-3.8] chez les hommes et de 3.6 [IC : 1.4-9.3] chez les femmes).

L'exposition professionnelle :

- Dans notre étude, la notion d'exposition professionnelle notamment à l'amiante est retrouvée chez 16 patients, soit 12,5 % des cas (Hazard ratio : 1,19 'IC95% :1,02-1,3).
- Selon la littérature, le risque attribuable à l'ensemble des expositions professionnelles pour le CBP est estimé à 9,2 % aux États Unis et 25% en Europe, toutes expositions professionnelles confondues.
- Dans l'étude du professeur A. Fisah [188] ,23% des patients ont rapporté la notion d'exposition professionnelle par contre dans l'étude du professeur S.Souilah [186] aucune exposition professionnelle n'a été retrouvée.
- Sun .S [227], Toh. CK [209] et Wakelee. HA [228], étaient les premiers qui ont étudié l'exposition professionnelle chez les non- fumeurs et ont montré que les principales expositions professionnelles dans ce groupe de patients étaient : l'amiante, le radon, l'arsenic, le chrome, le nickel.

- En France Clément Duchéne.C [220], a retrouvé dans son étude menée en 2012 sur 62 patients non-fumeur que l'exposition aux carcinogènes professionnels était le facteur de risque le plus fréquent chez les hommes non-fumeurs.
- Pour Pohlabein [229], dans une analyse regroupant 12 pays européens, et ayant inclus 650 cas de non-fumeurs (509 femmes et 141 hommes) et 1 542 témoins (1 011 femmes et 531 hommes), montre que chez les non fumeurs, 28 % des hommes et 9 % des femmes sont exposés à des cancérigènes professionnels connus (Odds Ratio de 1.52 [IC : 0.78-2.97] *Versus* 1.5 [IC : 0.49-4.53]), mais sans relation dose effet.

Affections respiratoires chroniques :

- Les pathologies respiratoires comme la BPCO, la tuberculose, la fibrose pulmonaire, les pneumoconioses ou l'asthme bronchique sont associées avec un risque augmenté de cancer bronchique (74).
- Dans notre étude environ 79,5 % des patients présentent des comorbidités dominées par : la BPCO (32%), Diabète (31%), HTA (20%) et séquelles de tuberculose (15%).
- Nos résultats sont différents à ceux retrouvés dans certaines études Algériennes ; notamment celles du Professeur A.Fissah [188] et Professeur S. Souilah [186], qui ont trouvé respectivement ,40% et 47,8% de comorbidités.
- Ces différences pourraient être expliquées par le pourcentage très important de BPCO dans notre série (En effet, parmi tous nos patients ayant des comorbidités, 32% avaient une BPCO).
- Comparativement aux hommes, les femmes ayant un cancer bronchique dans notre série présentent moins de comorbidités (64,7% vs 81,4 % ; p=0,113 respectivement).
- Ce résultat est conforme à celui retrouvé dans l'étude mayo clinic [204], où les hommes présentaient de façon significativement plus fréquente, des pathologies cardiovasculaires, un diabète ou des cancers synchrones. Néanmoins, dans cette étude, la présence de telles comorbidités n'entraînait pas une altération significative de la survie.

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

- La BPCO, est retrouvée chez 64 de nos patients soit 30% des cas, chiffre en accord avec celui rapporté par Professeur S.Souilah [186] (32,7%), en revanche, il est supérieur à celui retrouvé dans l'étude du professeur A.Fisah [188] (12,3 %).
- Selon la littérature, l'existence d'une BPCO est un facteur de risque de cancer bronchique, plusieurs études ont démontré qu'à consommation tabagique égale, les patients porteurs d'une BPCO ont un

risque relatif (RR) varie de 2,5 à 5, significativement plus important de développer un cancer du poumon, quel que soit le type histologique de celui-ci (204).

Les séquelles de tuberculose :

- Les séquelles de tuberculose sont identifiées chez 30 patients soit 15% des cas (dont 12,64% hommes et 23% femmes), proportion supérieure à celle rapportée par Cadédis.S²³⁰ (1,9%), Sihem Ait [231](3,5%) et A.Fisah [188] (7%), en revanche, aucun antécédent de tuberculose n'a été retrouvé dans l'étude du professeur S. Souilah [186] .
- Selon la littérature, un antécédent de tuberculose est associé au cancer bronchique avec un odd's ratio de 1,5 [1,2-1,8] (65).
- Dans une étude taïwanaise, portant sur 236 hommes et 291 femmes atteints de CBP, Lee et al [232] ont montré que les antécédents de tuberculose sont un facteur de risque de cancer bronchique (OR=2.2 chez les hommes et 0.8 chez les femmes) et ceci quelque soit le type histologique.
- Une autre étude sur 211 femmes atteintes de cancer bronchique, Hinds .MW [233] a mis en évidence un risque augmenté chez les femmes non-fumeuses avec des antécédents de tuberculose (Odds Ratio de 8.2 [IC : 1.3-54.4]).
- Dans l'étude de Zheng [217] , un antécédent de tuberculose est associé au cancer bronchique avec un odd's ratio de 1,5 [1,2-1,8] .

La fibrose pulmonaire :

- Les fibroses et les séquelles pulmonaires augmentent aussi le risque du cancer du poumon, particulièrement celui d'adénocarcinome.
- Dans notre étude la fibrose pulmonaire diffuse, est retrouvée chez 5 patients soit 2,5%, valeur qui est presque similaire à celle rapportée par A .Fisah [188] (2%), par contre dans l'étude de S. Souilah, aucune fibrose pulmonaire n'a été retrouvée.
- Selon la littérature, l'incidence du CBP parmi les sujets atteints d'une fibrose interstitielle diffuse est multipliée par 8,25, plus spécifiquement la fibrose asbestosique (217) .

Tableau 172 : Comparaison des séries selon les comorbidités.

Étude	Comorbidité	BPCO	Séquelles de TBC	Fibrose pulmonaire	Diabète	HTA
Souilah [186]	47,8%	32,7%	0%	0%	19,8%	33,7%
Fissah [188]	40%	12,3%	7%	2%	5%	8%
Sihem Ait Ali [231]	-	5,25%	3,5%	0,44%	0%	0%
S.Bacha [210]	50%	13,38%	0%	0%	14,7%	11,26%
A . Benammar [192]	-	5,26%	3,5%	0,44%	-	-
Cadelis et al [230]	-	13,2%	1,9%	1,9%	-	-
Notre série	79,5%	32%	15%	2,5%	31%	20%

Score de Charlson :

- Plusieurs échelles de quantification des comorbidités ont été proposées, ainsi l'index de Charlson permet une quantification pronostique (Arrieta O[234]). C'est le score plus étudié et le plus utilisé dans la littérature médicale avec plus de 10 000 citations référencées dans la base de données Scopus. Son caractère généraliste sans limitation à des patients ayant une pathologie spécifique et sa simplicité de calcul peuvent expliquer sa large diffusion.
- Dans notre étude ,77 patients soit 48,5 % ayant une comorbidité avaient un score supérieur à 2 et 81 patients soit 51,5% avaient un score inférieur à 2.Ce résultat est inférieur à celui retrouvé par S.Souilah [186] , (63% des patients ayants des comorbidités avaient un score supérieur à 2).

IV.IV. Les données cliniques :**IV.IV.A. Perte de poids :**

- La perte de poids est définie par le rapport : $\text{Perte de poids (\%)} = 100 \frac{(\text{poids habituel} - \text{poids actuel})}{\text{poids habituel}}$.La valeur seuil = baisse de 5% du poids en un mois ou de 10% en six mois.
- Ces définitions proviennent des recommandations professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) établies en Novembre 2012.
- La prévalence de la dénutrition est d'environ de 45% chez les patients ayant un cancer bronchique. Elle est respectivement de 5% chez les patients qui ont une maladie localisée, 22% avec un cancer localement avancé et 78% avec une maladie métastatique (Arrieta O[234]).La production de cytokines pro inflammatoire par la tumeur serait le mécanisme principal initial de la survenue d'une dénutrition dans le cancer (ces cytokines provoquent une augmentation de la lipolyse, une diminution

de la production protéique, une augmentation de la néoglycogénèse et donc une augmentation des besoins énergétiques)

- Plus d'un tiers de nos patients présente un amaigrissement avec une perte de poids de plus de 10% (soit 36 % des cas, dont 39,5% des hommes et 11,53% des femmes, $p=0,025$).
- Cette proportion est supérieure à celle retrouvée dans l'étude de S .Souilah [320] (16,1%)
- Mais inférieure à celle retrouvée dans certaines études portant sur le CBNPC. Environ 60% dans l'étude Ross et al [235], 45% pour Lemarié et al [236] et 50% dans l'étude Arrieta et al [234].
- Comparativement aux hommes, les femmes avaient perdu moins de poids (11,53% vs 39,65% : $p=0,025$).

Nos résultats sont comparables à ceux rapportés par :

- Laurent Vandenhove [201], qui a mené une étude rétrospective en 2014, sur 132 patients atteints de CBP .Dans cette étude 48 patients étaient non dénutris et 84 patients dénutries, les hommes représentent 81% ($n=68$) de la population dénutrie. La perte de poids moyenne était de $7,58\pm 7,87$ kg. 63,64% des patients ont un amaigrissement de 5% et plus par rapport au poids de forme.
- Il n'y a pas d'explication évidente à cette proportion plus faible dans notre étude, néanmoins, le pourcentage de patients ayant un CBP stade IV et les différences de recrutement peuvent expliquer les variations observées dans les résultats des différentes études.

Tableau 173 : Comparaison des séries selon la perte de poids.

Étude	Effectif	Perte de poids $\geq 10\%$
Pr Fisah [188]	354	62%
Pr.Souilah [186]	180	16,1%
Lemarié [236]	360	45%
Etude Arrieta [234]	100	50%
Laurent V [201]	712	63,64%
Ross et al [235]	720	60%
Etude prospective Française 2010 [200]	1545	40,2%
CBP-2010-CPGH [194]	7051	17,4%
Notre étude	200	36%

IV.IV.B. Indice de masse corporelle :

- Dans notre étude, 24% des patients (soit 24,7 % hommes et 19,2 % femmes ; $p=0,656$) avaient au moment du diagnostic un indice de masse corporelle < 20 kg/m². Selon le stade TNM ; il ressort que

la dénutrition est plus marquée dans les stades avancés (87,1% chez les patients ayant un cancer stade IV, 9,7% pour les stades III et seulement 3,2% pour les stades II : $p=0,114$).

- Nos résultats sont comparables aux données de la littérature (378), mais supérieurs à ceux retrouvés dans d'autres études :
- Choubi.M et al [237] ont mené une étude rétrospective intéressant 130 patients porteurs de CBP (Casablanca, Maroc). 17% des patients avaient un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à $18,5 \text{ kg/m}^2$. Selon le NRI, 43% des malades porteurs d'une dénutrition modérée et 37% une dénutrition sévère.
- Dans l'étude S.Blel et al [238] menée sur 467 patients porteurs de CBP durant la période 2000-2014, l'IMC moyen était de $22,7 \text{ kg/m}^2$ (13,7% des patients présentaient une maigreur, 61,9% avaient un poids normal, 20,7% étaient en surpoids et 3,7% étaient obèses.

IV.IV.C. Circonstance de découverte :

- Dans notre série, 95 % des patients sont symptomatiques au moment du diagnostic et seulement dans des cas, la découverte est fortuite.
- La symptomatologie clinique est souvent vague et peu spécifique, dominée par les signes thoraciques (86% des cas) avec une prédominance de la toux chronique et la dyspnée, ce qui est comparable aux résultats rapportés par la plupart des auteurs.
- Les femmes de notre série sont moins symptomatiques que les hommes (88,24% vs 95,77% pour les hommes ; $p=0,001$).
- Dans certaines études telles celles de : H. El Ouazzani [239], Bochra .S et coll [210] et Al .Benammar [192], le CBP est dans 100% des cas de découverte clinique, par contre dans certaines séries Françaises comme l'étude INCA[193], Etienne .G.L[240], la découverte était fortuite dans 20,8% et 17% respectivement (Ceci peut être expliqué par la faiblesse de la politique de dépistage dans notre contexte).

Tableau 174 : Comparaison des séries selon le mode de découverte

Série	Période	Présence de signes cliniques	Découverte fortuite
INCA [193]	2011-2013	79,2%	20,8%
G.L. Etienne [240]	2006-2008	83%	17%
H.El Ouazzani [239]	2006-2007	100 %	0%
B.El Moubakkir [241]	2010-2015	100%	0%
Notre série	2016-2018	95 %	5 %

IV.IV.D. État général : indice de performance status (PS) :

- La décision thérapeutique dans le cancer broncho-pulmonaire reste parfois difficile, en effet le PS seul reste insuffisant pour refléter une évaluation globale des patients ayant un CBP surtout chez les sujets âgés. Une évaluation gériatrique standardisée et l'évaluation des comorbidités seraient indispensables avant la mise en place du traitement.
- 84,5% de nos patients présentaient un indice de performance status inférieur à 2 et seulement 15,5% des patients ont un PS à 2, proportions très proches des pourcentages rapportés par S.Souilah [186] soit 89,9% des patients avec un $PS < 2$ et 10,1% avec un $PS \geq 2$, mais différentes de celles retrouvées dans d'autres études :
- Dans l'étude KBP-2000 [199] : le performance status au moment du diagnostic était ≤ 1 dans 64,5% des cas, 17,8% des patients avaient un PS à 2, 14,4% un PS à 3 et seulement 3,3% avaient un PS à 4.
- Dans l'enquête KBP 2010 [194] : 69,74% des patients avaient un bon état général avec un $PS < 2$ et 30,26% des patients avaient un $PS \geq 2$.
- Dans l'étude de Laurent .V [201], menée en 2014 sur 132 patients atteints de CBNPC, l'état général était globalement conservé avec un Performance Status à 0 et 1 pour 17,97% et 52,34% contre 23,44% et 6,25% avec un Performance Status 2 et 3 respectivement.
- Cette disparité des résultats peut être expliquée par ; le type d'étude, les critères d'inclusion, l'importance de l'échantillon d'étude et le stade TNM au moment du diagnostic.
- En effet, dans notre étude et celle du professeur S .Souilah, les patients étaient sélectionnés selon leurs PS et seuls ceux avec un $PS \leq 2$ candidats à une chimiothérapie étaient inclus, par contre dans les autres études le PS n'était pas un critère d'inclusion.
- Comparées aux hommes, les femmes de notre série avaient un bon état général par rapport aux hommes ($PS < 2$: 94,1% vs 83,2% ; $p=0,001$). Ces résultats sont presque comparables à ceux rapportés dans l'étude KBP-2010-CPHG ¹⁹⁴ qui avait retrouvé état général conservé avec un PS à 0/1 chez 70,9% des femmes vs 69,4% des hommes ($p=0,81$) et un $PS > 2$ chez 29,2% des femmes et 30,6% des hommes .

Tableau 175 : Répartition du PS selon les séries.

Étude	Effectif	PS<2	PS≥2
Pr.Fisah [188]	354 (Alger)	89,9%	10,1%
Pr.Souilah [186]	180 (Alger)	100%	0%
S.Kadour [189]	50 (Oran)	54%	46%
S.Jablil[191]	155 (Tunisie)	87%	13%
S.Bochra et coll [210]	142 (Tunisie)	80,3%	19,7%
KBP 2010[194]	7051 (France)	68,9 %	31,1%
Notre série	200 (Sétif)	84,6%	15,4%

IV.IV.E. Signes respiratoires :

- Les symptômes respiratoires observés chez nos patients sont dominés par la douleur thoracique (61%) , la dyspnée (50%), la toux (32,5%) et l'hémoptysie qui est retrouvée dans 31,5 des cas.
- Ces fréquences sont presque similaires à celles retrouvées dans les autres séries d'études cliniques ci-dessous (tableau 176).

Tableau 176 : Répartition des signes respiratoires dans les différentes séries.

Séries	Effectif	Signes respiratoires			
		Douleur	Dyspnée	Toux	Hémoptysie
S.Jablil et coll [191]	155	61%	33%	36%	25%
S.Kadour [189]	50	60%	-	10%	24%
El Moubakkir B [241]	72	15%	28%	22%	21%
Sihem Ait ali [231]	228	46%	19%	41%	22%
El Ouazzani [239]	103	45%	17%	7%	25%
Jabri H [242]	521	75%	47%	47%	-
Cadelis et al [230]	106	34%	4,5%	19,8%	23,6%
Etienne GL [240]		15%	25%	25%	5%
Notre série	200	61 %	50%	32,5%	31,5 %

IV.IV.F. Signe locorégionaux

À l'examen physique, des signes en rapport avec l'extension locorégionale sont observés chez 34 %

des hommes vs 7,7% des femmes ; $p=0,186$.Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans les autres séries.

Tableau 177 : Répartition des signes locorégionaux selon les différentes séries.

Séries	Effectif	Signes locorégionaux			
		Sd. VCS	Dysphonie	CBH	Dysphagie
Souillah [186]	180	10,3%	-	5,2%	-
Fissah [188]	354	3%	-	9%	-
Sihem Ait Ali[231]	228	3,95%	2,20%	1,75%	-
Notre série	200	9,53 %	8 %	6,5 %	3 %

Sd : Syndrome, CS : Veine cave supérieure, CBH : Claude Bernard-Horner

IV.IV.G. Signes en rapport avec l'extension métastatique :

- Des céphalées en rapport avec des métastases cérébrales sont objectivées chez 40 patients soit 20% des cas, des douleurs osseuses chez 76 patients soit 38% des cas, des ADP périphériques chez 19 patients soit 9,5% des cas et des nodules cutanées chez 02 patient soit 1% des cas. Ces symptômes sont observés chez 55,76% des hommes versus 23,53% des femmes ; $p=0,033$.
- Nos résultats rejoignent ceux rapportés par d'autres auteurs (341, 368, 372, 378).

IV.IV.H. Signes généraux :

- Les signes généraux tels que l'amaigrissement, l'anorexie, l'asthénie, la fièvre ne sont pas spécifiques mais lorsqu'ils sont présents sont de mauvais pronostic.
- Dans notre série, l'altération de l'état général, la fièvre, l'asthénie et l'amaigrissement sont retrouvés dans 11%, 5,5% , 85% et 37% des cas respectivement .
- Par rapport aux femmes, les hommes sont plus symptomatiques (11,5% des hommes versus 7,7 % des femmes ; $p=0,024$).
- Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans d'autres séries nationales et internationales [233,238].

IV.IV.I. Syndromes paranéoplasiques :

- Selon la littérature, la fréquence des syndromes paranéoplasiques dans le CBP, varie selon les séries, elle est estimée selon les auteurs entre 7% et 15%.
- Dans notre série, le syndrome paranéoplasique est noté chez 65,5 % des cas, ce qui est nettement supérieur à celui décrit dans la littérature et dans certaines études :
- En effet professeur A.Fissah et professeur S.Souilah ont retrouvé dans leurs séries un pourcentage moins important que le nôtre : 22,2% et 19% respectivement (cette disparité des résultats peut être

expliqué par la fréquence élevée d'hippocratisme digital retrouvé dans notre série (52,5 %). Quant aux autres syndromes paranéoplasiques, leur fréquence est modeste ; gynécomastie unilatérale observée chez 3 patients (1,5 %), le syndrome neurologique, paranéoplasique est observé chez 6 patients (3 %) et un syndrome dermatologique (Acanthosis Nigériens) paranéoplasique est noté seulement chez 4 patients (4% des cas).

- Dans l'étude de S.Ait.Ali [231], menée sur 228 patients porteurs de CBP, les différents syndromes paranéoplasiques retrouvés étaient : l'hippocratisme digital, la neuropathie périphérique et l'acanthosis nigricans, dans respectivement (3,07%, 0,88% et 1,32%).
- Comparés aux femmes, il ressort que les syndromes paranéoplasiques sont plus fréquents chez les hommes, ce qui a déjà été montré dans d'autres études (233, 238).

IV. V. Les données radiologiques :

Radio du thorax et TDM thoracique :

- Devant le caractère non spécifique des signes cliniques des cancers bronchiques, la détection précoce des signes de malignité reste un challenge pour le médecin. Les différentes techniques d'imagerie réalisées sont complémentaires et ont pour objectif d'identifier les lésions suspectes, de déterminer l'étendu de la tumeur et d'établir le bilan d'extension du CBP.
- Dans notre série, l'imagerie thoracique montre des opacités hilaires dans 33% des cas, des opacités périphériques dans 24 % des cas, et des atélectasies dans 22,5% des cas.
- Les autres études avaient retrouvé les mêmes images avec toutefois des proportions variables :
- Pour Keita B [243], les opacités rondes uniques représentaient 19,24% des cas, les épanchements pleuraux 13,46% et les atélectasies 43,23%.
- Dans la série de S.Ait Ali [231], les opacités rondes périphériques étaient retrouvées dans 49,60% des cas, les opacités hilaires dans 37,30% des cas.

IV. V. Certitude diagnostique :

IV.V.A. Les moyens diagnostiques :

- Le diagnostic de certitude de cancer bronchique repose sur les résultats de l'examen anatomopathologique. Les prélèvements tissulaires (par biopsie), ou cellulaires (par lavage, brossage, ponction-aspiration) sont réalisés à partir de la tumeur, des adénopathies associées ou d'un site métastatique accessible.
- Les méthodes pour obtenir une biopsie sont nombreuses, les méthodes diagnostiques les moins invasives devraient généralement être privilégiées afin de minimiser les risques de complication.

IV.V.A.1.Fibroscopie bronchique :

- La fibroscopie bronchique standard a une bonne sensibilité diagnostique (88%), surtout pour les lésions centrales et les lésions périphériques de plus de 2 cm. Pour les lésions périphériques de moins de 2 cm, sa sensibilité est d'environ 34 %.
- Dans notre série, la fibroscopie bronchique réalisée chez tous nos patients, est pathologique dans 52,4% des cas. L'analyse des aspects endoscopiques selon le sexe montre que les hommes présentent beaucoup plus des lésions proximales type bourgeon endoluminale et sténose tumorale, tandis que les femmes présentent le plus souvent un aspect inflammatoire.
- Nos résultats sont proches de ceux retrouvés dans la littérature et les autres études [191, 195, 234, 242].

a) Biopsie bronchique :

- Le diagnostic de certitude du CBP impose une preuve histologique. La fibroscopie bronchique a permis à l'aide des biopsies bronchiques de confirmer le diagnostic de nos patients dans 50,76% des cas, rejoignant ainsi les résultats des autres séries notamment celles de : A.Ben T .khayet et coll [196] avec un taux de 56,10%, et A. Ben Ammar [192] avec un taux de 51%.
- Nos résultats sont supérieurs à ceux rapportés par : S.Aniked et al [244], Cadelis et al [230], S.Jablil et al [191], S.Ait Ali [231] et A.Zegmout [190], avec des taux respectivement de 46,5%, 41,5%, 41%, 46,5% et 32,9%. Cependant, ils sont inférieurs à ceux retrouvés dans l'étude KBP-2000[334], qui sur 5644 patients, le diagnostic de CBNPC a été confirmé par biopsie bronchique dans 65,1% des cas.

b). Cytologie :

- La cytologie à partir de sécrétions prélevées lors de la bronchoscopie est une méthode très peu invasive et acceptable pour la caractérisation d'une lésion tumorale primitive, par la mise en évidence de cellules tumorales sans pouvoir préciser le type histologique exact. Cette méthode est toutefois plus sensible lorsque la lésion a une localisation centrale (sensibilité de 88 %).
- Dans notre série, l'aspiration bronchique objective la présence des cellules malignes chez 37 patients soit 18,6% des cas dont 17,8 % des hommes et 23% des femmes.
- Nos résultats sont inférieurs à ceux rapportés par : A.Ben TKhayat [196] (29,36%) et PJ.Souquet [195] (81%) (Ce faible taux de 18,6% dans notre étude peut s'expliquer par la technique utilisée pour récupérer les cellules tumorales, en effet, pour tous nos patients, seule l'aspiration bronchique simple a été réalisée, aucun brossage et aucune immuno-cytochimie n'ont été réalisés, il est expliqué également par la fréquence élevée des lésions périphériques inaccessible à l'endoscopie bronchique). En revanche nos résultats sont supérieurs à ceux rapportés dans la série de cadelis et al [230] ou l'aspiration bronchique a objectivé la présence des cellules malignes chez 6 patients (5,7% des cas) et S.Jablil et al [191] avec un taux de 12,3%

IV.V.A.2. Ponction/ biopsie transpariétale à l'aiguille :

- La ponction biopsie par voie transpariétale sous TDM présente une très bonne Sensibilité (90 %) et une très bonne spécificité (97 %). Cette technique est toutefois associée à un risque de pneumothorax se situant selon les séries autour de 15 %.
- Dans notre série la BTP a permis de confirmer le diagnostic chez 91 patients soit 45,5% des cas.
- Nos résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans d'autres séries, notamment celles de : A Ben Ammar [192], S.Aniked et coll [244], S.Ait Ali [231], S.Jablil et coll [191] et l'étude KBP-2000 [199] avec des taux de : 31,5%, 19,5%, 28,98%, 25% et 13,5% respectivement.
- Cette disparité des résultats peut s'expliquer par le fait que dans notre série, plus de la moitié des patients avait des lésions périphériques accessibles à la biopsie trans-pariétale.

IV.V.A.3. Biopsie pleurale :

- La biopsie pleurale est un examen simple, elle se fait soit à l'aveugle sous anesthésie locale ou sous thoracoscopie, sa sensibilité est de l'ordre de 63% et dépasse 95% pour la thoracoscopie.
- La biopsie pleurale a permis d'établir le diagnostic chez 37 de nos patients soit 18,5 %. Ce taux est supérieur à celui rapporté par Cadelis et al [230] (10,4%) et S.Ait.Ali [231] (7,5%).

IV.V.A.4. Thoracotomie /thoracoscopie :

- La thoracotomie est indiquée comme dernière alternative diagnostique, elle n'est recommandée que si la lésion paraît résecable (thoracotomie à visée diagnostique et thérapeutique à la fois).
- Cette méthode diagnostique est réalisée chez 3 patients soit 1,5% des cas, ce taux reste inférieur aux données publiées dans les autres séries notamment celles de :
 - A Ben Ammar et al [192] (3%), H.Kwas et al [245] (4%), S.Ait Ali [231] (3,5%), étude KBP-2000[199] (6,4%) et Cadelis et al [230] (31,1%). (Ceci peut s'expliquer par l'absence de service de chirurgie thoracique à notre niveau, par le fait que la majorité de nos patients étaient d'emblée diagnostiqués au stade IV et pour certains patients l'état fonctionnel médiocre contre indique tout acte chirurgical).

IV.V.A.5. Médiastinoscopie :

- La médiastinoscopie est considérée comme le « gold standard » pour la stadification ganglionnaire du médiastin. Les stations ganglionnaires accessibles par médiastinoscopie sont les 1, 2, 4 et 7 antérieures. Les stations 5, 6, 7 postérieures, 8 et 9 ne peuvent, ou que difficilement, être atteintes par médiastinoscopie standard.

- Le NCCN, l'ACCP et l'ESMO suggèrent de poursuivre l'investigation de métastases médiastinales par médiastinoscopie ou par chirurgie par vidéo-thoracoscopie lorsque l'EBUS/EUS-FNA est négative et que la suspicion demeure (en présence d'une TDM positive [TEP +/-] ou dans le cas d'une tumeur centrale).
- Cet examen permet de différencier les ganglions tumoraux des ganglions inflammatoires.
- Dans notre série, seulement dix patients ont bénéficié d'une médiastinoscopie à visée diagnostique.
- Ce faible pourcentage par rapport aux autres séries (231,230), s'explique par le manque de plateau technique au CHU de Sétif, en effet, nous ne disposons pas de service de chirurgie thoracique rendant de ce fait cet examen inaccessible.

IV.V.A.6. biopsies des sites métastatiques :

- La biopsie d'un site métastatique à distance a permis d'établir le diagnostic chez 30 de nos patients soit 15 % des cas contre 14% dans la série A Ben Amar [192] , 7,5% dans la série de S.Ait Ali [231] ,8% dans la série de H.Kwas [245] et 0,9% dans l'étude Cadelis et al [230].

Tableau 177 : Moyens diagnostiques selon les différentes séries.

Série	Effectif	Moyens diagnostiques				
		BB	BTP	MED	BSM	CHR
Sihem Ait Ali [231]	228	46,5%	28,98%	-	7,5%	3,5%
H.Serhane [246]	100	87%	19%	2%	5%	-
Cadelis et al [230]	106	41,5%	-	-	0,9%	31,1%
A.Benammar [192]	200	51%	31,5%	-	14%	3%
Kwas.H [245]	150	74%	14%	-	8%	4%
Étude kBP-2000 [199]	5644	65,1%	13,5%	3,2%	5,7%	6,4%
Notre série	200	50,76%	45,5%	5 %	15 %	1,5%

BB : biopsie bronchique, BTP : biopsie trans pariétale, MED : médiastinoscopie, BSM : biopsie d'un site métastatique, CHR : chirurgie

IV.V.B. Type histologique :

- Les carcinomes bronchiques, intègrent d'après la classification toujours en vigueur de l'OMS 2004 ; les adénocarcinomes, les carcinomes malpighiens, les carcinomes à petites cellules et les carcinomes à grandes cellules, ainsi que leur lésions pré néoplasiques éventuelles. Une nouvelle classification des adénocarcinomes par l'IASLC/ATS/ERS a permis de redéfinir les entités d'adénocarcinome *in situ* (ex : bronchiolo-alvéolaire, dont le terme disparaît) et d'adénocarcinome à invasion minime

(< 5mm ou 10 % de la prolifération) dont le pronostic rejoint celui de l'adénocarcinome *in situ* avec 100 % de survie à 5 ans. Elle prône la disparition du terme d'adénocarcinome de sous-type mixte au profit de celui d'adénocarcinome invasif dont on doit déterminer le contingent architectural majoritaire, facteur d'orientation pronostique et moléculaire, ainsi que les autres composants éventuels évalués par pourcentage dégressif.

- L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent dans notre série, il représente 46,5 % de cas, suivi par le carcinome épidermoïde dans 41 % des cas, le carcinome indifférencié (NOS) dans 6 % des cas, le CPC dans 4% et le carcinome à grandes cellules dans 2,5% des cas.
- Nos résultats rejoignent ceux rapportés par professeur S.Souilah [186] (72,8% d'adénocarcinomes), A .Zegmout [190] (58,6% d'adénocarcinomes), l'étude KBP- 2010-CPHG [194] (46,2% d'ADK) et N.Soumarek [197] avec un taux de 42,2%.
- Tandis que dans l'étude du professeur A. Fissah [188], qui a été menée en 2000-2004, le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent, retrouvé dans 65% des cas alors que l'adénocarcinome est retrouvé uniquement dans 17% des cas, de même dans la série de S.Kadour [189], le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent (48%) suivi par l'adénocarcinome (28% des cas).
- La distribution par types histologiques a considérablement changé durant ces dernières décennies. Dans les premières dizaines d'années qui ont suivis la connaissance du rôle du tabac dans la survenue des CBP, c'est le type épidermoïde qui était le plus fréquent chez les fumeurs, petit à petit l'adénocarcinome a supplanté le carcinome épidermoïde dans les cohortes les plus jeunes des patients puis dans tous les âges.
- L'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome aux dépens d'un déclin de celle du carcinome épidermoïde peut être attribuée à plusieurs facteurs : * changement dans les classifications anatomopathologiques faisant classer comme adénocarcinomes , les cancers préalablement rangés dans les indifférenciés à grandes cellules , * modifications des habitudes tabagiques et des composants des cigarettes (l'utilisation du tabac blond, l'utilisation de filtre, l'augmentation des nitrosamines dans les cigarettes (ces modifications entraînent comme conséquence une inhalation plus profonde des carcinogènes de la fumée de tabac) ,* l'exposition au tabagisme passif, * l'existence d'autres facteurs de risque (nutritionnels, professionnels, environnementaux et génétiques) , * l'amélioration des techniques diagnostiques pour les tumeurs périphériques qui sont souvent des adénocarcinomes et les progrès importants des techniques anatomopathologiques (immuno-histochimie avec l'utilisation des marqueurs tels que le TTF1).

Tableau 178 : Répartition des types histologiques selon les séries

Série	Effectif	Type histologique			
		ADK	CE	Gde C	Indf
Souillah [186]	180	72,8	25%	-	2,2%
Fissah [188]	354	17%	65%	-	-
S.Kadour [189]	50	28%	48%	8%	-
A.Zegmout [190]	103	58,6%	20%	1,4%	-
Bacha .S [210]	142	50,7%	25,4%	-	19,7%
Sihem Ait Ali [231]	228	46,5%	32,5%	8,33%	-
KBP-2000-CPHG [199]	5644	30,1%	40%	12,5%	1,61%
KBP-2010- CPHG [194]	7051	46,2%	26,8%	12,4%	3,7%
A Ben Ammar [192]	200	47,5%	28,5%	-	-
El Moubakki B [241]	72	59%	25%	4%	6 %
Leveque et al [198]	139	56,8%	21,6%	2,1%	11,6%
Laurent.V[201]	132	63,64%	20,45%	2,27%	8,33%
Notre étude	200	46 %	41%	2,5%	6%

ADK : Adénocarcinome, CE : carcinome épidermoïde, GdeC : carcinome à grande cellules, Indf : indifférencié, CPHG : Études du Collège de Pneumologie des Hôpitaux Généraux

- Nous avons réalisé une analyse plus détaillée des différents types histologiques selon le sexe, l'âge et le statut tabagique, nos conclusions sont les suivantes :

IV.V.B.1. Types histologiques selon le statut tabagique :

- Le tabagisme augmente le risque de tous les types histologiques de cancers bronchiques mais il semble qu'au fil du temps, l'association adénocarcinome/tabac soit de plus en plus forte, probablement du fait de la composition des cigarettes.
- Dans notre série, il ressort que l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent chez les non-fumeurs (78,07 % vs 53,6 % chez les fumeurs actifs et 27,25 % chez les anciens fumeurs), alors que le carcinome épidermoïde est plus fréquent chez les fumeurs actifs (43,63 %) et les ex-fumeurs (55,3 %) contre 9,57 chez les non-fumeurs ($p < 0.0001$).
- Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans les publications les plus représentatives colligées dans la littérature médicale : Subramanian. J [247], Toh [248], Lubin [249] et Christelle Clément-duchêne [220].
- Subramanian . J [247] et al, ont mené une étude rétrospective portant sur 254 non-fumeurs atteints de CBP. Cette étude montre que le type histologique le plus fréquent chez les non -fumeurs est l'adénocarcinome (60.8 %).

- Pour Toh [248], l'adénocarcinome représente 69.9 % chez les non-fumeurs, 39.9 % chez les fumeurs et 47.3 % chez les ex-fumeurs. Le carcinome épidermoïde est présent chez 5.9 % des non-fumeurs, 35.7 % des fumeurs et 28 % des ex-fumeurs ($p < 0.001$).
- Lubin [249] a analysé 7 804 cas de cancer bronchique et les a comparés à 15 207 contrôles en Europe de l'Ouest. Les non-fumeurs, dans cette étude, ont plus d'adénocarcinomes.
- Christelle Clément-Duchêne [220] a mené une étude portant sur 1 493 patients atteints de CBP. L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent chez les non-fumeurs (53.7 %), alors que le carcinome épidermoïde était plus fréquent chez les fumeurs actifs (32.5 %) et les ex-fumeurs (35.6 %), ($p < 0.0001$).
- Dans une étude menée par Bain et coll [250], ayant inclus 121 700 femmes et 51 529 hommes, le risque relatif de cancer bronchique chez les ex fumeurs de longue durée, est de 1.51 [IC : 1.09-2.09]. Pour les 2 sexes, il y a une augmentation significative des adénocarcinomes avec la durée du sevrage
- Ces résultats suggèrent le rôle d'autres facteurs de risque ou d'exposition : exposition à des carcinogènes environnementaux ou professionnels, altérations génétiques, rôle de l'alimentation ou l'amélioration des techniques anatomopathologiques (immuno-marquage IHC).
- Par contre dans une étude européenne menée par Kruzer et al [251], regroupant 3 centres allemands et 3 centres italiens, sur 3 723 hommes et 900 femmes, les carcinomes épidermoïdes étaient plus fréquents chez les hommes que chez les femmes (50 % *versus* 8 %), les adénocarcinomes étaient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes (34 % *versus* 17 %). En comparant les fumeurs et ex-fumeurs aux non-fumeurs, il n'y avait pas de différence de risque pour les 3 types histologiques en fonction de l'exposition au tabac (durée, intensité), pour les 2 sexes.
- Thun et al [252] ont comparé les types histologiques des CBP survenus chez les participants aux études de l'American Cancer Society's Cancer Prevention Study espacées de 20 ans environ et ont constaté l'augmentation très importante du risque d'adénocarcinome associé au tabagisme, suggérant ainsi le rôle du changement des habitudes des fumeurs avec des cigarettes qui comportent davantage de la nitrosamine et notamment de la tabacco-specific nitrosamine dont le rôle dans la genèse des adénocarcinomes serait important.

IV.V.B.2. Type histologique en fonction du sexe :

- Comme dans la plupart des séries de la littérature, les femmes de notre série, par rapport aux hommes présentent plus souvent des adénocarcinomes au moment du diagnostic (76,93% vs 46,54% ; $p = 0,011$), probablement en rapport avec l'exposition aux effets néfastes du tabagisme passif, la combustion traditionnelle qui a été retrouvée chez 53,84 % des femmes vs 24,13 % des hommes, et peut être également expliquée par l'implication de certains facteurs génétiques et hormonaux.

- Nos résultats sont superposables à ceux rapportés par d'autres auteurs (Devesa [253], Kreuzer [251]).
- Dans l'étude KBP-2000 [199], le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent, retrouvé dans 40% des cas (43,1% chez les hommes vs 23,4% chez les femmes), pour les adénocarcinomes c'était l'inverse (45,3% chez les femmes vs 27,2% chez les hommes ; $p < 0,0001$). En revanche l'étude CBP -2010-CPHG [328] , montre que l'augmentation entre 2000 et 2010 du nombre de CBP diagnostiqués dans les CHG est quasi exclusivement liée à l'augmentation des adénocarcinomes. L'augmentation des adénocarcinomes est plus importante chez les hommes que chez les femmes (en valeur absolue respectivement + 45 % chez les femmes et + 65 % chez les hommes) quel que soit le statut tabagique.
- L'augmentation de l'adénocarcinome chez la femme dans ces séries, est probablement secondaire à la consommation de cigarettes légères dans la population féminine, mais aussi l'apparition des cigarettes à filtres, à l'augmentation des nitrosamines dans le tabac et peut être à des différences entre sexes dans le métabolisme et la détoxification du tabac. Les femmes ont un risque significativement plus élevé de faire un adénocarcinome de l'ordre de 1.32 fois plus que les hommes.

IV.V.B. 3. Type histologique en fonction de l'âge :

- Dans notre série, les patients jeunes de moins de 50 ans semblent présenter une proportion plus importante d'adénocarcinome au moment du diagnostic. En effet ce type histologique est retrouvé chez 79,48% des patients âgés <50 ans versus 43,47% chez les patients âgés de ≥ 50 ans. Quant au carcinome épidermoïde, il est retrouvé surtout chez les sujets âgés de plus de 50 ans (56,52% versus 20,5% chez les sujets de moins de 50 ans ; $p = 0,116$). Nos résultats concordent avec les données de la littérature et ceux retrouvés par d'autres auteurs (Leveque et al [198] , KBP 2000[199] , Laurent V et al [201]).
- Skarin [254] s'est intéressé aux patients de moins de 40 ans. Dans cette étude américaine sur 91 patients, il retrouve que les patients jeunes sont plus souvent des femmes (53 % pour les femmes *versus* 47 % pour les hommes). Il y a plus d'adénocarcinomes (46 %) et d'histologies indifférenciées (83 %) chez les patients jeunes.
- Par contre dans d'autres études, la répartition des différents types histologiques est identique quelque soit l'âge. En effet, l'étude d'Herbert [255] a comparé 63 patients de moins de 50 ans et 695 patients de plus de 50 ans porteurs d'un cancer bronchique. Cette étude montre que la répartition hommes/femmes est identique, ainsi que pour les types histologiques entre patients de moins de 50 ans et de plus de 50 ans.

IV.V.B.4. Statut mutationnel :

- Il est actuellement indispensables d'identifier les différents drivers oncologiques qui sont des gènes responsables de l'initiation tumorale .Ces drivers correspondant à des mutations somatiques ou des translocations de gènes et peuvent être la cible de thérapeutique ciblée à la base d'une médecine personnalisée (90).
- Les mutations *EGFR* ont été découvertes en 2004, elles sont identifiées principalement dans les adénocarcinomes pulmonaires (97), leur prévalence varie avec l'ethnie de la population étudiée, on compte environ 10 à 15 % de mutation *EGFR* dans la population caucasienne et jusqu'à plus de 40% dans la population asiatique (249).
- Les deux mutations les plus fréquentes sont la délétion de l'exon 19 et la mutation ponctuelle de l'exon 21, L858R, représentant 90 % de toutes les mutations de l'EGFR.
- Dans notre étude, la recherche de mutations activatrices de l'EGFR est réalisée chez tous nos patients présentant un adénocarcinome stade IV soit chez 67 patients. 6 patients (13 %) seulement ont présenté une mutation activatrice de l'EGFR sur l'exon 18-Mutation G719X (Extraction d'ADN, PCR en temps réel).Ce taux de 13% est en parfaite concordance avec les données de la littérature et se rapproche de celui rapporté dans l'étude BIOMARQUURS France [256] ,qui montre dans les CBNPC, qu'outre les mutations KRAS (28,7%), les altérations les plus fréquentes sont, les mutations activatrices de l'EGFR (12% des cas) et les réarrangements du gène ALK (4,8% des cas).
- C.Fournier et al [257] ont mené une étude rétrospective mono-centrique ayant inclus 261 patients présentant un CBNPC métastatique sur une période de deux ans. Une altération moléculaire a été détectée chez 43,5% des patients : réarrangement EML4-ALK (2,1%), mutation de l'EGFR (10,3%) et mutation KRAS (27,7%).
- Dans notre série, sur 67 prélèvements analysés, pour 21 prélèvements soit 31,34 %, le matériel tumoral était insuffisant en valeur absolue (soit quelques dizaines de cellules par plans de coupe) ou relative (cellules tumorales distribuées dans un stroma abondant et ne se prêtant pas à une macro- et microdissection). De ce fait le pourcentage de cellules tumorales était inférieur au seuil de détection des techniques utilisées dans la plateforme. Cette fréquence de prélèvements non interprétables était supérieure à la moyenne nationale (5,3 % des cas pour la moyenne nationale enregistrée par l'INCa [258]).
- Le Tableau 19 résume les différentes études et compare les populations étudiées et les techniques utilisées. Les principales différences incluent : les types histologiques testés, le taux de patients tabagiques ; les techniques utilisées et les mutations testées.

Tableau 179 : Schéma de la revue de la littérature concernant la distribution des mutations *EGFR*

Série	Nombre d'échantillon	Type histologique	Mutation EGFR	Technique
Yatabe et al. 2011 [258]	77	ADK(77)	L858R , DEL19 INS20 ,719X	Q PCR Analyse de fragment
Sun et al. 2011 [259]	80	ADC (39) CE (31) ADSQ (6) CGC (4)	all	Séquençage direct
Chang et al. 2011[260]	56 (27 EGFRmt)	ADC (34) CE (17) ADSQ (1) Autre (1)	all	Séquençage direct
Gow et al 2009 [261]	67 (35 EGFRmt)	ADC (42) CE (21) ADSQ (0) Autre (4)	all	Séquençage direct et ARMS pour les cas discordants
Notre série	200 (06 EGFR mt)	ADK (93) CE (82) CGC (5) CPC (8) NOS (12)	-Exon 18 -Mutation G719X	Extraction d'ADN, PCR en temps réel
ARMS : Amplification Refractory Mutation System, ADK : Adénocarcinome, CE : Carcinome épidermoïde, ADSQ : Adénosquameux, CGC : Carcinome à grandes cellules, NOS : Not Otherwise Specified				

IV.VII. Bilan d'extension :

IV.VII.A. Les stades TNM :

- Le système TNM a été inventé par un français, Pierre Denoix, à la fin de la seconde guerre mondiale pour permettre aux médecins de décrire de façon reproductible l'état d'avancement d'un cancer .Il décrit les tumeurs dans une optique essentiellement chirurgicale, selon leur extension locale (T), ganglionnaire (N) et métastatique avec atteinte d'autres organes (M)
- La stadification repose actuellement sur la 8^e édition de la classification TNM. La plupart des changements par rapport à l'édition précédente concernent le statut T. L'importance pronostique donnée à la taille de la tumeur est accentuée jusqu'à 5cm, chaque centimètre compte. Au-delà de 5 et de 7cm les tumeurs sont respectivement classées T3 et T4. Il n'y a pas de changement majeur concernant le statut N. Une distinction est faite désormais entre les métastases extra thoraciques uniques (M1b) et multiples (M1c) qu'elles siègent dans un ou plusieurs organes, en raison de la différence de pronostic.

- Au terme du bilan d'extension, 5,5% de nos patients présentaient un CBP stade II, 8% stade IIIA, 19 % un cancer localement avancé (stade IIIB /IIIC) et 67,5% une forme métastatique de la maladie (stade IV).
- Nos résultats rejoignent ceux rapportés par S.Souilah [186] soit, 62,8% de stades métastatiques, 27,8% de stade III, 5,6% stade II et 3,8% stade I .Alors que Professeur A. Fissah [188] dans sa série incluant 351 patients atteints de CBP, elle n'avait retrouvé que 37% de stade IV, 41% des patients étaient diagnostiqués au stade III, 11% au stade II et 11% au stade I.
- En Tunisie : S.Jablil [191], H.Kwas [245] et B.El Moubakkir [241], ont retrouvé : un CBP Stade I (4% ,0% et 0%), stade II (4%,6% et 5%), stade III (29%, 14,6%et 13%) et stade IV (67,1%,62% et 82%) respectivement.
- Au Maroc : A.Zaghmout [190] a mené une étude portant sur 103 patients porteurs de CBP .5 % des patients avaient un cancer de stade I, 3,33% stade II et 91,67% étaient d'emblée diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (III, IV).
- Nos résultats sont également comparables aux données de certaines études françaises : Ainsi, dans l'enquête publiée par l'INCa [193] sur les cancers du poumon (2011-2012) dans huit régions françaises, près de 80 % des patients avaient un cancer de stade III ou IV au moment du diagnostic et 55 % des métastases d'emblée.
- Dans l'enquête KBP 2010 [203], le stade le plus fréquent était le stade IV (58,2%), puis le stade III (23,5%), les stades I et II représentaient 8,1% et 10,2% respectivement.
- La prédominance des stades localement avancés et métastatiques peut être attribué en partie *au retard de consultation des malades et parfois même au retard d'orientation du patient vers un service spécialisé en rapport avec l'absence de spécificité des symptômes (symptomatologie le plus souvent rattachée au tabagisme) , * au retard diagnostic vu le plateau technique insuffisant *au retard de récupération du résultat anatomopathologique et * à la faiblesse de la politique du dépistage du CBP dans notre contexte.
- Dans notre pays, le recours tardif aux structures de soins lié à la précarité ou à la répartition médicale inégale sur le territoire Algérien peut expliquer en partie le diagnostic tardif.
- * L'analyse de la classification TNM selon le sexe, montre que les hommes sont diagnostiqués à des stades plus avancés par rapport aux femmes (72,5% des hommes étaient diagnostiqués à un stade IV vs 34,61% chez les femmes ; p=0,001). Nos résultats sont contradictoires avec ceux rapportés dans l'étude KBP-2000¹⁹⁹.En effet, dans cette étude, une différence significative entre les femmes et les hommes a été mise en évidence avec notamment plus de CBP diagnostiqués au stade IV chez les femmes (48,1% vs 41,6% chez les hommes).

* L'analyse de nos résultats en fonction de l'âge montre que les sujets jeunes âgés de moins de 50 ans ont des stades TNM moindres que le groupe de patients âgés de 50 ans au moment du diagnostic. Ainsi la proportion de chaque stade TNM dans les deux populations de notre étude est concordante avec celle de la littérature (194, 198).

- Cette différence de stades TNM chez les sujets jeunes par rapport aux autres patients pourrait expliquer la meilleure survie de ce groupe.

* L'analyse des stades TNM des tumeurs selon le statut tabagique, montre que les stades IV sont plus fréquents chez les fumeurs (69%) et les ex-fumeurs (77,8%) que chez les non fumeurs (30,4%). Nos résultats sont contradictoires avec ceux rapportés par Toh et al [248] , ou les non-fumeurs avaient plus de stades avancés (p=0.002).

- Le retard du diagnostic chez les non-fumeurs (maladie plus latente et lentement évolutive particulièrement chez l'homme) est expliqué par l'explosion des adénocarcinomes plus souvent périphériques et donc plus difficiles à diagnostiquer.

Tableau 180 : Répartition des stades TNM selon les séries

Série	Effectif	Stade TNM			
		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Souillah [186]	180	3,8%	5,6%	27,8%	62,8%
Fissah [188]	354	11%	11%	41%	37%
KBP2010 [194]	7051	-	16,4%	23,6%	60%
S.Jablil [191]	155	4%		29%	67,1%
A.Zegmout [190]	103	5%	3,33%	91,67%	
El Moubakkir B [241]	72	0%	5%	13%	82%
Kwas H [245]	150	0%	6%	32%	62%
S.Ait .Ali [231]	228	1,3%	2,19%	14,04%	69,74%
Leveque et al [198]	139	21%	12%	29%	38%
INCA [193]	1945	13%	07%	23%	56%
Données américaines (SEER) [262]	52287	39%		37%	19%
Notre série	200	-	5,5%	27 %	67,5%
SEER :Surveillance epidemiology and end results program					

IV.VII.B. Les sites métastatiques :

- Dans notre série , il ressort que , les sites métastatiques les plus fréquemment observés sont l'os (41,5%), la plèvre (18,5% des cas),le poumon controlatéral (18% des cas), les surrénales (16 % des cas) suivis par le cerveau (15,5% des cas) , le foie (13 % des cas) et les ganglions (1,5%).Une revue de la littérature dans ce contexte a permis de noter une fréquence variable des métastases selon les séries :

- En Tunisie ; S.Blél et al [263], ont mené une étude sur 210 patients porteurs de CBP, parmi les patients stade IV ; 45,2% des patients avaient présenté des métastases osseuses, les métastases surrenaliennes ont été retrouvés dans 41,4%, cérébrales dans 32,2%, hépatiques dans 20,2% et ganglionnaires dans 14,2%.
- Au Maroc H.Sarhane [246], dans son étude portant sur 354 patients atteints de CBP a retrouvé par ordre de fréquence ; des métastases hépatiques dans 29% des cas, surrenaliennes dans 20% , pleurale dans 18%, osseuses dans 17% ,cérébrales dans 11% et cutanées dans seulement 7% .

- Métastases cérébrales :

Les métastases cérébrales des cancers bronchiques sont fréquentes, le plus souvent multiples. Elles surviennent dans 40 à 50% des CBP (411), plus fréquentes dans les adénocarcinomes et le CPC, que les carcinomes épidermoïdes. La fréquence des métastases cérébrales varie selon les études (près de 10%) avec une fréquence notable de formes asymptomatiques.

- Dans notre série ; les métastases cérébrales représentent 15,5% ,valeur retrouvée dans certaines publications comme celles de Salbeck [264] , Salvaterria [265] et Milleron et al [266] qui rapportent dans leurs séries 14,56%, 13,01% et 10% de métastases cérébrales respectivement. Mais reste inférieur aux données de la littérature.

- Métastases osseuses :

- Le cancer broncho-pulmonaire est une tumeur très ostéophile. Près de 40% des patients présentent des métastases osseuses au diagnostic ou au cours de l'évolution d'un CBP. Il s'agit le plus souvent de métastases multiples (80%) que de métastases solitaires (20%). Les sites les plus concernés sont : le rachis (40%), le gril costal (18%), et le bassin (10%).Les métastases peuvent aussi atteindre les os long (32%) avec prédominance sur le fumeur (265,267).
- Les métastases osseuses sont les plus fréquentes parmi toutes les métastases dans notre série (41,5%), nos résultats sont comparables à ceux du S.Blél [263] (45,2%) mais nettement supérieurs à ceux rapportés par ; Salvaterria et al [265] (13%), Tornoyos et al [267] (34%) et Michel et al [268](8%) .
- Dans une série autoptique de CBP, Nottebaert [269] a retrouvé une prévalence de métastases osseuses de 52%. L'adénocarcinome est l'histologie la plus pourvoyeuse de métastases osseuses.

- Métastases hépatiques :

- Selon la littérature, chez 10% des patients atteints de CBP, on trouve des métastases hépatiques dont deux tiers sont asymptomatiques.
- Les métastases hépatiques représentent 13 % dans notre série, cette fréquence est inférieure à celle retrouvée par S.Blél [263] (20,1%) mais supérieure à celles retrouvées par ; Salvaterria et al [265] (8%), et Milleron et al [266] (9%).

- Métastases surrenaliennes :

Les surrenales constituent un autre site métastatique très intéressant, en effet une fréquence élevée, jusqu'à 27% de métastases surrenaliennes a été retrouvée dans des séries autoptiques (419), Blel S [263] dans son étude a retrouvé également un taux très élevé de métastases surrenaliennes (41,4%). Ces résultats sont nettement supérieurs à ceux retrouvés dans notre série (16 %).

Tableau 181 : Répartition des métastases selon les séries.

Site métastatique	S.Ait Ali [231]	S.Blel [263]	H.Sarhane [246]	Notre série
Osseux	45,2%	9,65%	17%	41,5%
Pulmonaire	-	7%	-	18 %
Pleural	-	7,5%	18%	18,5%
Surrénalien	41,4%	23,24%	20%	16 %
Cérébrale	32,2%	9,21%	11%	15,5%
Hépatique	20,2%	10,53%	29%	13 %
Ganglionnaire	14,2%	-	7%	1,5 %

IV.VII.C. Le nombre de sites métastatiques :

- 47,4 % de nos patients avaient une seule métastase, 19,25% deux métastases et 33,5% des patients avaient plus de deux métastases. On n'a pas noté une différence significative entre les deux groupes ; femmes et hommes ($p=0,992$).
- Dans la série du S.Bochra et coll [210] , portant sur 142 patients ; 76,1% des patients avaient des métastases dont 23,9% avaient deux sites métastatiques et seulement 7% avaient 3 sites métastatiques.

III.VI. Données biologiques :

- Au moment du diagnostic, les anomalies biologiques retrouvées chez nos patients sont dominées par : une anémie (38 %), une hyperleucocytose (32 %) et une hypoalbuminémie (27,5 %).
- Une CRP positive en dehors de tout processus infectieux est retrouvée chez 23,5% des cas.
- Une hyponatrémie chez 19 % des patients, un taux élevé du LDH (>450UI) chez 16,5 % des cas et une hypercalcémie, dans 15 % des cas. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les hommes et les femmes. Nos résultats ne diffèrent pas de ceux retrouvés dans la série du Professeur S. Souilah [186] : l'hyperleucocytose était retrouvée dans 43,3% des cas, l'anémie dans

32,2% des cas, l'hyponatrémie, l'hypercalcémie, l'hypo-albuminémie et un taux élevé du LDH étaient retrouvés respectivement dans : 13,3%, 8,9%, 12,2% et 10,5%.

- Choubi.M et al [237], ont mené une étude rétrospective intéressant 130 patients porteurs de CBP, durant la période 2014-2015. Dans cette étude une hypo- albuminémie a été retrouvée chez 50% des patients.
- A. Zeghmout [270] dans son étude qui a été menée en 2015, a montré que les valeurs de la CRP étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de CBP, par rapport au groupe témoin (38,30 [7,79 à 185] mg/dl vs. 7,79 [3,36 à 26,10] mg/dl ; $p < 0,001$).
- En Tunisie : Kellal.N [271] a mené une étude rétrospective durant la période 2012-2014, intéressant 97 patients porteurs de CBP. Une CRP positive était notée chez 73,6% des patients avec un taux moyen de 66 mg/l. Dans cette étude, une association significative était notée entre le taux élevé de CRP et le stade de avancé de la maladie .Par contre dans l'étude de Kacem.N [272] portant sur 53 patients atteints de CBNPC , le taux moyen de CRP était de 38,85 mg/l .Dans cette étude le stade de la tumeur n'influçait pas le taux de CRP ,en revanche, une corrélation entre le taux élevé de la CRP et la taille tumorale a été mise en évidence .

IV.VIII. Données thérapeutiques :

IV.VIII.A. Les modalités thérapeutiques :

- Des avancées thérapeutiques ces dernières années ont modifié considérablement la prise en charge des patients atteints de CBP. Dans les stades précoces, le traitement de référence reste la chirurgie. Dans les stades localement avancé et métastatique la prise en charge est révolutionnée par l'introduction de nouvelles drogues et aux progrès acquis dans le domaine de la chimiothérapie, ainsi que l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. L'évolution actuelle du traitement des CBP se fait vers une meilleure personnalisation des traitements.
- Les stratégies thérapeutiques de 1^{ère} intention sont comparables chez les hommes et les femmes quelque soit le stade évolutif des cancers inclus dans notre étude.
- Le taux d'opérabilité dans notre série est de 5,5%, valeur retrouvée dans certaines publications comme celles de : S.AitAli [231], B.El Moubakkir [241] et Thun MJ [252] avec des taux d'opérabilité de 5,7%, 6% et 4,2% respectivement.
- Par contre, nos résultats sont inférieurs à ceux retrouvés par certains auteurs : A. Fisah[188], S.Souilalh [186] , N.Kellal [273] et A.Zeghmout [190], qui rapportent des taux d'opérabilité de ; 17%, 10,5%, 7,05% et 9,7% respectivement.

- Dans l'enquête KBP2010 [194], portant sur 7051 patients, près de 25,9% des patients avaient bénéficié d'un traitement chirurgical.
- La différence entre le pourcentage de la chirurgie dans notre série par rapport aux autres séries est Expliquée par :
 - * La fréquence élevée de stade I et II dans ces série, alors que dans la nôtre il s'agit plutôt de stades avancés.* Manque de plateau technique, en effet, à Sétif nous ne disposons pas de service de chirurgie thoracique ce qui retarde davantage la prise en charge chirurgicale.
 - *Ce faible taux d'opérabilité est expliqué également par la proportion importante de patients ayant une BPCO stade IV, contre indiquant ainsi la chirurgie.

Tableau 182 : Modalités thérapeutiques selon les différentes séries.

Étude	Période	Effectif	Taux d'opérabilité
Fissah [188]	2000-2004	354	17%
Souillah [186]	2011-2013	180	10,5%
A.Zeghmout [190]	2016	103	9,70%
B.El Moubakkir [241]	2010-2015	180	6%
N.Kallel [273]	2013-2014	97	7,05%
Thun.M.J et al [252]	2011	1945	4,2%
KBC2010 [194]	2010	7051	16,6%
Sihem Ait Ali [231]	2016	228	5,7%
Notre étude	2016-2018	200	5,5%

IV.VIII.A.2.Radiothérapie :

- Depuis une quinzaine d'années, la radiothérapie s'est considérablement améliorée, passant de la radiothérapie 2D à la radiothérapie conformationnelle 3 dimensions, qui est devenue la technique standard de traitement.
- Une radiothérapie adjuvante est réalisée chez 6 patients soit 3,2% des cas opérés. Aucun patient n'a bénéficié d'une radiothérapie exclusive.
- La radiothérapie cérébrale palliative est réalisée chez 24 patients soit 12%.
- L'association radio- chimiothérapie est réalisée chez 34 patients soit 17% des cas présentant des tumeurs localement avancées IIIB.
- Comparativement aux autres études ; Une radiothérapie exclusive a été réalisée chez 6,4% des patients dans l'étude du professeur A.Fissah [188], 1,9% dans l'étude KBP2010 [194] et 19% dans la

série du Bacha.S et coll [210]. En revanche aucun malade dans la série du professeur S.Souilah [320] n'a bénéficié d'une radiothérapie exclusive.

- Quant à la radiothérapie associée à une chimiothérapie elle a été indiquée chez 21,1% dans la série du professeur S.Souilah [186], 3% dans la série de El Moubakkir et coll [241] , 20% dans la série de A.Zaghmout et coll [190] et 26,1% dans l'étude KBP2010 [194].

IV.VIII.C. La chimiothérapie palliative :

- La prise en charge des CBP par chimiothérapie est récente .En effet ce n'est que dans les années 90 que les méta-analyses de Souquet et coll [274] , du NSCLC Collaborative group [275] et de Lilebbaum et coll [276] ont confirmé l'intérêt de la chimiothérapie dans les stades avancés et métastatiques du CBP et en particulier les associations à base de cisplatine.
- Cette prise en charge s'est considérablement évolué durant les dix dernières années, prenant désormais en compte deux facteurs essentiels ,que sont le type histologique de la tumeur et l'analyse biologique moléculaire des prélèvements tumoraux.
- L'intérêt de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutiques des CBP a été démontré par une méta-analyse de plus de 9000 patients inclus dans 52 essais cliniques randomisés qui a évalué le bénéfice éventuel de la survie lié à la CTC .Les résultats ont confirmé la supériorité de la CTC par rapport aux soins de support seuls dans les stades métastatiques avec un bénéfice de survie de 10% à 1 an et une amélioration de la qualité de vie. (277).Ces données ont été confirmées par deux études anglaises (275,277) avec mise en évidence d'un gain en terme de qualité de vie avec la chimiothérapie.
- Dans notre étude, la chimiothérapie palliative seule était administrée chez 155 patients soit 77,5%. Le nombre moyen de cures était de 3.
- Nos résultats sont comparables à ceux rapportés par d'autres auteurs : S.Souilah [186] avec un taux de 68,2%, Aniked [244] (70,86%), S.Ait.Ali [231] (64%) et S.Kadour [189] (72%).
- Dans l'étude ESCAP-2011-CPHG (F.Pinquié [278]) : Sur les 3943 patients inclus, 3418 avaient un CBNPC (stade 0-II, IIIA, IIIB, et IV : 18, 14, 9, et 59 %), 62% des patients recevaient la chimiothérapie palliative.
- En revanche, nos résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans les séries de : A.Fissah [188], l'étude KBP2010 [194] , Thun .MJ et al [252] et Leveque et al [198] ,dont la chimiothérapie palliative était indiquée respectivement chez 47%, 53% ,58% et 49% des patients.

IV.VIII.D. La radio-chimiothérapie :

- Les stades localement avancés ou stades III représentent environ 30% des CBP. Malgré les progrès thérapeutiques ces dernières années, le pronostic reste mauvais avec une survie globale à 2 ans et à 5

ans estimée à 35-40% et 15-20% respectivement. En effet la plupart des patients présentant un CBP stade III ne peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale et sont traités par chimiothérapie et radiothérapie.

- La radio- chimiothérapie concomitante est devenue un standard pour le traitement des CBP de stade III localement avancés, non résecables, mais elle doit être réservée aux patients en bon état général (PS 0/1), présentant peu de comorbidités et d'âge inférieur à 70 ans.
- La radio-chimiothérapie, est réalisée chez 17 % de nos patients. Nos résultats sont inférieurs aux données des autres séries, notamment celles : du professeur Souilah [186] avec un taux de 21,1%, professeur Fisah [188] avec un taux de 26,1% et S.Kadour [189] avec un taux de 18%. Cette différence peut être expliquée par une fréquence élevée de stades III B dans ces séries.

Tableau 183 : Comparaison des modalités thérapeutiques selon les séries.

Étude	Chirurgie	Radiothérapie	Rx+CTC	CTC palliative	Soins palliatifs
Souilah [186]	10,5%	0%	21,1%	68,4%	-
Fisah[188]	17%	6,4%	26,1%	47%	15%
A.Zeghmout [190]	10%	-	20%	46%	-
Sarhane et al [246]	-	-	10%	52%	25%
El Moubakkir B [241]	6%	3%	-	76%	15%
Leveque et al [198]	48%	3%	-	49%	0%
KBP 2010 [194]	16,6%	17,8%	8,8%	55,6%	11,1%
Sihem Ait Ali [231]	5,7%	6,14%	0%	60,96%	14,91%
Notre étude	5,5%	3,2%	17 %	77,5%	-

IV.VIII.B. Protocoles de chimiothérapie utilisés :

- Pour les carcinomes non épidermoïdes (adénocarcinomes), l'utilisation d'un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine est recommandée comme traitement de première intention. Pour les patients atteints d'un adénocarcinome de stade IV avec un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1, le Pemetrexed est recommandé en combinaison avec les sels de platine en première ligne, du fait d'un rapport activité /toxicité favorable et de la possibilité de poursuivre le traitement par une maintenance par le Pemetrexed. L'adjonction du Bévacicumab à la chimiothérapie permet d'augmenter la réponse thérapeutique et la survie sans progression.
- Pour les carcinomes épidermoïdes, le traitement repose sur une bithérapie associant une molécule de troisième génération (Vinorelbine, Gemcitabine, Docétaxel ou Paclitaxel) à un sel de platine. En cas de contre-indication au cisplatine, le carboplatine est indiqué en substitution.

- Pour le CPC, le traitement repose sur une bithérapie associant un sel de platine et l'Etoposie (VP16).
- Dans notre série, les associations les plus utilisés dans les CBP étaient :
Cisplatine-Pemetrexed dans 29,5% des cas, Carboplatine -Pemetrexed dans 13,1%, Cisplatine-Gemcitabine dans 15,5 % des cas et cisplatine –Vinorelbine dans 11,5% des cas.
- La plus grande fréquence des adénocarcinomes chez les femmes explique la prescription plus fréquente de Pemetrexed et inversement une administration plus faible de la Gemcitabine ou de Navelbine. Ce qui est conforme aux recommandations de l'Institut national du cancer (INCA).
- Un patient porteur d'une mutation activatrice connue de l'EGFR doit recevoir en première ligne un inhibiteur de la tyrosine kinase. Dans notre série une thérapie ciblée à base de Gefitinib était instaurée chez 6 patients ayant un testing EGFR positif.

Tableau 184 : Comparaison des séries selon le protocole de chimiothérapie

Protocole de chimiothérapie	ÉTUDE		
	Souilah [186] (Alger. 180 P)	S.Bochra [210] (Tunisie.145P)	Notre étude (Sétif.200P)
	%	%	%
CDDP+Pem+Bev	16,1%	-	5,4 %
CBCDA+Pem	14,9%	-	13,1%
CDDP+Pem	26,7%	13,3%	29,5%
CBCDA+GMZ	7,4%	4,1%	12,5%
CDDP+GMZ	22,4%	55,1%	15,5%
CBCDA+VNB	1,9%	3,1%	4 %
CDDP+VNB	2,4%	18,3%	11,5%
VNB	1,9%	4%	4,5%

Pem : Pemetrexed, Bev : Bévacicumab, GMZ : Gemcitabine, VNB : Vinorelbine, P : patients

IV.VIII.C. Réponse à la chimiothérapie :

- La grande hétérogénéité tumorale des CBP au sein d'un même type histologique et d'un même stade anatomique TNM , rend nécessaire l'individualisation de facteurs pronostiques afin de mieux adapter la prise en charge thérapeutique à l'agressivité intrinsèque de la maladie .Par ailleurs l'effet thérapeutique très variable d'un même traitement au sein d'un groupe de patients de pronostic globalement homogène traduit un second niveau d'hétérogénéité impliquant de rechercher des éléments susceptibles de déterminer a priori la sensibilité de la maladie au traitement. L'identification de facteurs prédictifs d'efficacité et de toxicité des traitements constitue une étape préalable indispensable à l'amélioration et l'optimisation des résultats thérapeutiques par le biais d'une approche personnalisée du traitement (169).
- Parmi nos objectifs secondaires ; l'évaluation des facteurs prédictifs d'une bonne réponse à la

chimiothérapie palliative dans les stades avancés. Un facteur est dit prédictif de l'effet d'un traitement si sa présence ou son absence entraîne un bénéfice thérapeutique significativement différent, il aide donc à répondre à la question du choix d'un traitement pour un patient donné parmi les différents traitements disponibles.

- La mise au point de critères d'évaluation de la réponse tumorale est un outil nécessaire à la prise en charge des patients, cette évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie repose sur deux critères :
- Critères OMS : qui ont été établis en 1979, ces critères reposent sur une mesure bidimensionnelle, c'est-à-dire qu'ils nécessitent la mesure de deux axes : le plus grand axe de la cible et le plus grand axe perpendiculaire au précédent. Le produit de ces deux dimensions est calculé pour chaque cible (278). Cependant, ces critères ont montré de nombreuses limites quant à leur reproductibilité. C'est ainsi que des critères unidimensionnels ont été introduits (RECIST 1.0) avec une plus grande facilité de mesure et une reproductibilité accrue (278).
- En 2009, afin de simplifier les mesures de réponse au traitement, des modifications ont été apportées (RECIST 1.1) [278] et celles-ci sont régulièrement utilisées pour évaluer la réponse des patients bénéficiant de nouvelles thérapies.
- Par rapport à la version RECIST 1.0, le nombre de lésions mesuré est passé de 10 au total à 5 (avec 2 lésions par organe au maximum). Les ganglions présentant un petit axe = 15 mm peuvent être considérés comme organe-cible dans l'évaluation.
- Une réponse complète est définie par la disparition de toutes les lésions.
- Une réponse partielle est définie par une diminution d'au moins 30% de la somme des grands axes par rapport au bilan initial.
- Une progression est définie par l'augmentation d'au moins 20% des plus grands axes ou par l'apparition de nouvelles lésions par rapport à la meilleure réponse.
- Une stabilité : absence de réponse complète, absence de progression.
- Dans notre série, le contrôle de la maladie est obtenu dans 51,6% des cas (une réponse partielle est notée chez 29 % et une stabilité dans 22,6 % des cas), tandis que la tumeur était progressive dans 48,4% des cas. Nos résultats rejoignent ceux rapportés par professeur Souilah [186] et V. Laurent [201], qui ont retrouvé une réponse partielle dans : 33%, 38,96%, la maladie était stable dans 26% et 16,88% et une progression tumorale était notée dans 41% et 42,86% respectivement. Par contre dans la série de S.Bochera et coll [210], le contrôle de la maladie a été obtenu seulement chez 32% des patients et chez 68% des cas, la maladie était progressive.

Tableau 185 : Comparaison des séries selon la réponse à la chimiothérapie

Réponse tumorale	Pr.Souilah [186]	V.Laurent [201]	S.Bochra [210]	Notre étude
Partielle	33%	38,96%	18%	29 %
Stabilité	26%	16,88%	14%	22,6%
Progression	41%	42,86%	68%	48,4%
Total	100%	100%	100%	100%

a) Réponse en fonction du protocole de chimiothérapie :

- Un contrôle de la maladie (réponse partielle et stabilité) est obtenu dans 75% avec le protocole (Cisplatine –Pemetrexed –Bévacizumab) pour l'adénocarcinome. 66, 7% avec le protocole (Vinorelbine), 62,2% avec le protocole (Cisplatine –Gemcitabine) et 60 % avec le protocole (Cisplatine –Vinorelbine) pour le carcinome épidermoïde. Pour le CPC, un contrôle de la maladie a été obtenu dans 50% des cas avec le protocole (Cisplatine-Etoposide). En revanche, la progression tumorale est objectivée dans 66,7% des protocoles (Carboplatine –Gemcitabine) et 47,1% des protocoles (Carboplatine –Pemetrexed). Comparé au carboplatine, des taux de réponse sont significativement supérieurs avec les protocoles comportant le Cisplatine ($p=0,03$). Nos résultats sont comparables aux données de la littérature.
- En effet, dans les méta-analyses de (Ardizzoni [279] 2007) et de (Hotta [280] 2004) qui ont comparé les protocoles de chimiothérapie à base de Carboplatine et de Cisplatine. Les deux méta-analyses ont montré des taux de réponse significativement supérieurs avec le Cisplatine. Néanmoins aucune différence significative n'a été démontrée en termes de survie globale (8,4 mois *versus* 9,1 mois, HR = 1,08 IC 95 % [1-1,16] ; $p = 0,063$ [460] et HR = 1,05 IC 95 % [0,907-1,216] ; $p = 0,515$).
- Le Pemetrexed et le Bevacizumab sont des thérapies plus adaptées aux adénocarcinomes, Le Pemetrexed a été démontré plus efficace dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes épidermoïdes (151).
- Le Bevacizumab est associé à des hémorragies dans les carcinomes épidermoïdes proximaux, donc il garde son efficacité pour les adénocarcinomes. L'adjonction du Bevacizumab à un doublet à base de sel de platine entraîne dans plusieurs études une augmentation du taux de réponses et de la survie sans progression (275).
- Dans une étude de phase III qui a comparé l'association Cisplatine –Pémetrexed à l'association Cisplatine -Gemcitabine chez 1725 patients atteints de CBNPC stade IV , a montré que l'association Cisplatine –Pémetrexed était supérieure à l'association Cisplatine –Gemcitabine dans les tumeurs non épidermoïdes (survie médiane de 11,8 *versus* 10,4 mois , $p=0,005$) , alors que l'association

Cisplatine –Gemcitabine était supérieure en cas de carcinome épidermoïde (survie médiane de 10,8 vs 9,4 mois pour l'adénocarcinome, $p=0,05$) (281).

b) Réponse à la chimiothérapie selon le nombre de drogues (Mono versus bi thérapie) :

- Dans notre étude, il ressort un bénéfice en termes de réponse thérapeutique en faveur de la bithérapie.
- Les données de notre série sont confirmées par les résultats des autres études :
 - E. Quoix [282] a présenté à l'ASCO 2010, les résultats d'un essai randomisé de phase III montrant la supériorité en survie globale de l'association Carboplatine / Paclitaxel à la monothérapie de référence (Vinorelbine ou Gemcitabine).
 - L'intergroupe francophone de cancérologie thoracique (essai IFCT [283] 05-01), a conduit une étude de phase III, comparant une bithérapie à base de Carboplatine –Paclitaxel (225 patients) à une monothérapie par Gemcitabine ou Vinorelbine (226 patients). Dans cette étude un allongement statistiquement significatif de la survie globale dans le bras bithérapie a été constaté (10,3 mois pour le bras Carboplatine –Paclitaxel versus 6,2 mois pour le bras Gemcitabine ou Vinorelbine), HR (IC 95% : 0,52-0,78) .
 - Dans l'étude CAPPA-2 , Morabito et al [284] ont comparé en phase III, le doublet Cisplatine – Gemcitabine à la Gemcitabine seule chez 56 patients en PS 2 .La médiane de survie était de 3 mois pour le groupe Gemcitabine et 5,9 mois pour le groupe Cisplatine-Gemcitabine (HR=0,52/ IC 95% :0,28-0,89), $p=0,039$.Les médianes de survie sans progression étaient de 1,7 et 3,3 mois respectivement (HR=0,49/ IC 95% :0,87-0,89, $p=0,017$) et les taux de réponse de 4 et 18% respectivement .
 - Un essai brésilien de phase III ,mené par Zukin.M [285] en 2013 , a comparé le doublet Carboplatine AUC5 –Pemetrexed au Pemetrexed seul chez 205 patients en PS 2.La médiane de survie était de 5,6 mois dans le bras Pemetrexed versus 9,1 mois dans le bras Pemetrexed-Carboplatine (HR=0,57 :IC 95% ;0,41-0,79), $p=0,001$).Les médianes de survie sans progression étaient respectivement 3 versus 5,9 mois respectivement .
 - Par contre nos résultats sont discordants avec ceux rapportés dans l'essai MILES menée par Guidili [286] qui a comparé l'association de Vinorelbine-Gemcitabine à celle de la Vinorelbine seule et de la Gemcitabine seule. La bithérapie n'a pas été plus efficace (médiane de survie globale de 30 semaines pour la bithérapie *versus* 36 semaines pour la Vinorelbine ($p = 0,93$) et 28 semaines par la Gemcitabine ($p=0,69$).
 - Reynolds .C et al [287] , dans une étude randomisée de phase III ont comparé Gemcitabine versus Gemcitabine-Carboplatine chez 161 patients en PS 2 atteints de CBNPC métastatique .Il n'a pas retrouvé de différence en survie entre les deux groupes.

Tableau 186 : Quelques essais randomisés comparant une monothérapie à une bithérapie

Auteur	Année	Effectif	Chimiothérapie	TR%	SSP (mois)	SG (mois)
Reynold [287]	2009	170	- GMZ - Carboplatine AUC5 + GMZ	- 6% - 21% - p=0,001	- 2,7 mois - 3,8 mois - p=0,14	- 5,1 mois - 6,7 mois - p=0,24
Morabito [284]	2013	56	- GMZ - CDDP+ GMZ	- 4% - 18% - p=0,19	- 1,7 mois - 3,3 mois - p=0,013	- 3 mois - 5,9 mois - p=0,039
Zuki [285]	2013	205	- GMZ - Carboplatine AUC5 +GMZ	- 10,5% - 24% - p=0,001	- 2,8 mois - 5,8 mois - p<0,001	- 5,3 mois - 9,3 mois - p=0,001
Notre étude	2016- 2018	200	-VNB -VNB/Cisplatine et VNB/Carboplatine	-33,3% -60,1% -p=0,001	- 4,8 mois -7 mois -p=0,001	-5,9 mois -9,7mois -p=0,001
TR: Taux de réponse, SSP :Survie sans progression , SG :Survie globale						

c) Réponse à la chimiothérapie selon le nombre de cures de chimiothérapie :

- La durée de la chimiothérapie est conditionnée par les résultats du bilan d'évaluation et de la tolérance du traitement.
- La durée habituellement admise de la chimiothérapie est de 4 cycles pour les patients stabilisés et de 6 cycles pour les patients répondeurs. Il n'ya pas d'intérêt à poursuivre la CT au-delà. En effet un certain nombre d'études a rapporté que poursuivre une chimiothérapie initiale au-delà de 4 à 6 cycles n'est pas associée à une augmentation de la survie même si l'évaluation montre que de la maladie est stable ou qu'une réponse au traitement est obtenue [288-289].
- Dans notre série, il ressort que l'efficacité de la chimiothérapie était supérieure dans le groupe de patients ayant reçus 4 cures comparativement aux patients ayant reçu 2cures .Nos résultats sont superposables à ceux rapportés par : Smith et coll.[290], Socinski [291], von Plessen[292] et Barate [293].
- L'ASCO stipule que la durée optimale de la chimiothérapie reste un sujet controversé et recommande d'arrêter la chimiothérapie de première intention après 4 cycles chez les patients qui ne répondent pas au traitement et de ne pas administrer plus de 6 cycles. Pour les patients qui ont une maladie stable ou qui répondent au traitement de première intention, la preuve n'est pas suffisante pour soutenir la poursuite de la chimiothérapie cytotoxique jusqu'à la progression de la maladie. Par contre les directives du NCCN stipulent que les patients atteints d'une maladie réactive ou stable peuvent recevoir un total de 4 a 6 cycles de chimiothérapie ou jusqu'à la progression de la maladie (293).

Tableau 187 : Évaluation de la durée de la chimiothérapie de première intention selon les séries.

Étude	Traitement	Survie médiane sans progression	Survie globale médiane	Qualité de vie
Smith et coll. 2001 [290]	vinblastine/ cisplatine A : 3 cycles B : 6 cycles	16 vs 21 semaines ; p = 0,21	6 vs 7 mois ; p = 0,20	Certaines mesures de qualité de vie étaient meilleures dans le groupe 3 cycles.
Socinski et coll. 2002 [291]	Carboplatine/ paclitaxel A : 4 cycles B : jusqu'à la progression	16 vs 18 semaines ; p = 0,63	6,6 vs 8,5 mois ; p = 0,63	Pas de différence significative ; neuropathie (A vs B : 14 % vs 27 %, p = 0,02)
von Plessen et coll. 2006 [292]	Carboplatine/ VNB A : 3 cycles B : 6 cycles	16 vs 21 semaines ; p = 0,21	28 vs 32 semaines ; p = 0,75	Pas de différence significative de la qualité de vie globale
Barate et coll. 2007 [293]	Carboplatine/ GMZ A : 4 cycles B : 6 cycles	4 vs 5 mois ; p = 0,07	12 vs 10 mois ; p = 0,04	Pas de différence des toxicités hématologiques de grades 3-4, nausées et vomissement de tout grade
Park et coll. 2007 [294]	Cisplatine/paclitaxel ou docetaxel ou GMZ A : 4 cycles B : 6 cycles	4,6 vs 6,2 mois ; p = 0,001	15,9 vs 14,9 mois ; p = 0,461	Pas de différence du taux de toxicité globale.

d) Réponse à la chimiothérapie en fonction du sexe :

- Dans notre série, on n'a pas mis en évidence une différence entre les deux groupes hommes et femmes en termes d'efficacité de la chimiothérapie.
- Mais généralement, les femmes avaient moins de tares cardiovasculaires ou rénales, elles étaient donc moins concernées par les adaptations de doses imposées par les différents protocoles.
- Nos résultats sont discordants avec ceux retrouvés dans la littérature. En effet, la majorité des séries importantes retrouve une valeur pronostique indépendante défavorable du sexe masculin dans les CBP avancés (Paesman [295], Donington SJ [296], Novollo S [297] et Mazieres J [298]).
- Dans l'étude de Laurent V²⁰¹, portant sur 132 patients atteints de CBP dont 80,3% (n=106) hommes et 19,7%(n=26) femmes, les femmes avaient une meilleure réponse à la chimiothérapie ; ainsi une réponse complète a été noté chez 6% des femmes vs 0% des hommes, une réponse partielle chez 53% vs 35% chez les hommes, une stabilité de la lésion chez 18% des femmes vs 17% chez les hommes et une progression tumorale dans 5,58%vs 3,91%.

e) Réponse à la chimiothérapie en fonction de l'âge :

- En cancérologie le critère de jugement de l'efficacité thérapeutique a toujours été la survie globale. Cependant la tendance actuelle est d'intégrer les symptômes rapportés par les patients comme des critères de pondération de la survie globale.
- Chez les sujets âgés, ces critères dits secondaires deviennent pratiquement des critères de jugement principaux (soulagement des symptômes, maintien de l'autonomie et de la qualité de vie, minimisation des effets secondaires de la chimiothérapie).
- L'âge élevé est un facteur de moins bonne tolérance, notamment hématologique de la chimiothérapie des CBP avancés, nécessitant une adaptation thérapeutique après 70 ans. Mais l'âge seul est insuffisant pour personnaliser réellement le traitement des CBP ; l'utilisation d'échelles d'évaluation gériatrique apparaît plus adaptée (299).
- L'analyse de la réponse tumorale de nos patients selon l'âge montre que les patients âgés de plus de 60 ans ont présenté plus de progression tumorale (56% versus 30,4% chez les patients moins de 60 ans).
- Nos résultats rejoignent les données de la littérature et celles de certaines études.
- Une étude rétrospective menée par Salvaterria et al [265], a évalué l'effet de l'âge et du genre sur la réponse aux traitements. Ils ont constaté que les femmes de plus de 60 ans ont une meilleure réponse à la chimiothérapie avec une survie supérieure aux hommes de tout âge (11,6 vs 7,4 mois) et aux femmes de moins de 60 ans (11,6 vs 9 mois).
- Par contre une analyse menée en 2001 incluant 6 232 patients âgés issus du registre du SEER [262], présentant un CBNPC métastatiques, rapportait un allongement estimé de 33 jours de la médiane de survie et de 9% de la survie à un an grâce à la chimiothérapie et concluait que chez ces patients âgés la chimiothérapie était aussi efficace que chez les patients jeunes inclus dans d'autres essais cliniques.
- Cette différence est expliquée par le fait que les patients âgés de plus de 60 ans ont la particularité d'avoir * de nombreuses comorbidités , * une faible tolérance à la chimiothérapie, * un épuisement des réserves physiologiques ,ainsi le potentiel hématopoïétique est amoindri chez ces patients dont les cellules souches hématopoïétiques sont en nombre réduit , * un risque de carence martiale fonctionnelle du fait de malabsorption digestive du fer et du blocage de son transport par l'inflammation ce qui entraîne une anémie hypochrome ,microcytaire , * un déclin de la fonction rénale et par la fréquence des interactions médicamenteuses résultant de la poly médication liée aux comorbidités.
- Dans ce contexte, l'utilisation de l'EGS est recommandée par l'international Society for Geriatric

Oncology (SIOG) (300) .Il s'agit d'une approche globale ,qui évalue plusieurs domaines :le statut fonctionnel , l'état nutritionnel , les fonctions cognitives ,émotionnelles et sociales, les comorbidités ,les poly médicaments et les syndromes gériatriques (301) , l'objectif de l'EGS est d'identifier trois sous populations au sein des sujets âgés ;les patients indépendants pouvant bénéficier d'une chimiothérapie ou thérapie ciblée , les patients vulnérables relevant de traitement adapté et les patients fragiles chez qui seuls les soins palliatifs doivent être indiqués .

- En France, l'institut national du cancer (INCa) recommande l'utilisation du questionnaire G-8 ou Oncodage chez tous les patients âgés de 70 ans et plus avant de commencer le traitement anticancéreux (302), un score $\leq 14/17$ révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique, devant conduire à une consultation adaptée et/ou une EGS.

f) Réponse à la chimiothérapie en fonction de l'indice de performance status :

- L'indice de performance est probablement le facteur pronostique le plus puissant pour les CBP de stade avancé. Le PS ne semble pas avoir une valeur prédictive de l'efficacité intrinsèque de la chimiothérapie mais en revanche un bon indicateur de la tolérance de la chimiothérapie , il constitue ainsi un critère majeur du choix de la chimiothérapie chez les patients atteints de CBP avancés .Une bithérapie à base de Cisplatine n'étant appropriée que pour les patients en bon état général (PS 0/1), pour les patients dont le PS est à 2 ; une monothérapie ou bithérapie à base de Carboplatine est alors indiquée .
- Dans notre série, il existe un lien significatif entre l'état général du patient et la réponse à la chimiothérapie. En effet l'efficacité était inférieure pour les PS 2 par rapport aux PS0/1.
- En colligeant les publications les plus récentes, le lien entre l'indice de performance status et la réponse à la chimiothérapie est retrouvé dans toutes les études :
- L'analyse rétrospective d'une étude de phase III, menée par Scagliotti et al [303], évaluant des doublets associant Cisplatine et Gemcitabine, Vinorelbine ou Paclitaxel, ont étudié l'impact du PS, de l'âge et ont conclu que l'efficacité de chimiothérapie était inférieure pour les PS 2 (TTP ou time to progression médian : 2,3 mois (1,6-3,2) par rapport au PS0/1 (TTP : 5,5 mois (4,7-5,9) .
- Dans l'essai de la phase III CALGB 9730 [304], parmi les 561 patients randomisés ,18% étaient en PS 2. Dans le sous groupe des patients à PS 2, la survie était moins longue que pour les patients en PS 0 ou 1(survie globale médiane 3mois et survie à 1 an de 14% vs 8,3 mois et 38%, respectivement).
- Dans l'étude EURTAC menée par R. Rossel [305] sur des patients atteints de CBNPC stade IV et traités par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (thérapie ciblée) .Dans cette étude il a trouvé une tendance non significative à une moins bonne réponse au Géfitinib pour les patients ayant un PS à 2

par rapport aux patients ayant un PS à 0/1 (la médiane de survie était de 23,9 ,8,8 ,8,3 mois (RR :0,26-0,37 ,p=0,48) pour les PS0, PS1 et PS2 respectivement

g) Réponse à la chimiothérapie en fonction de la perte de poids :

- Dans notre étude, la perte de poids plus de 10% rapportée chez 69 patients soit 34,61% des cas est associé à une progression tumorale significative sur le plan statistique (66,7% versus 33,9% chez les patients dont la perte de poids est inférieur à 10%). Ce résultat n'a pas été retrouvé dans l'étude publié par Laurent Vandenhove [201] , qui a mené une étude rétrospective en 2014 sur 132 patients porteurs de CBP , son objectif était d'étudier l'impact de la dénutrition sur la prise en charge des cancers de stade IV. 48 patients étaient non dénutris et 84 patients dénutris. Ces analyses ne permettent pas de conclure en une association statistiquement significative entre perte de poids de 10% et plus et survenue d'une toxicité qu'elle soit hématologique, biologique ou clinique à 3 cures ou à 6 mois de traitement.

h) Réponse à la chimiothérapie en fonction des comorbidités :

- Les comorbidités représentent des pathologies associées distinctes du CBP qui peuvent affecter l'évolution du patient cancéreux traité et avoir un impact sur la réponse à la chimiothérapie et sur la toxicité du traitement. L'optimisation du traitement des comorbidités peut contribuer de ce fait à un meilleur pronostic et une meilleure tolérance du traitement.

- L'intrication possible entre âge, comorbidités et performance status complique l'interprétation des études visant à évaluer leur rôle prédictif et pronostique.

- Dans notre série, il ressort que les patients ayant des comorbidités avaient présenté plus de progression tumorale que les patients sans comorbidités (53,4% versus 15,4% chez les patients ayant des comorbidités ; p=0,037) .Nos résultats rejoignent les données de la littérature (201).Ceci implique des enjeux thérapeutiques différents du fait des co-morbidités associées (cardiaque ,respiratoire, rénale ,hépatique...),même si la chimiothérapie chez les sujets âgés a la même efficacité que chez les jeunes.

i) Réponse à la chimiothérapie en fonction du type histologique :

- L'importance pronostique et prédictive du type histologique des CBP est actuellement mise en exergue par l'augmentation de fréquence des adénocarcinomes et par des études récentes suggérant le rôle prédictif de l'histologie vis-à-vis de l'efficacité ou de la toxicité de certains traitements cytotoxiques ou ciblés

- L'analyse de la réponse thérapeutique de nos patients selon le type histologique ne retrouve aucune différence significative entre les différents types histologiques en termes d'efficacité thérapeutique. Nos résultats sont discordants avec les données des autres études :
- La majorité des études testant la valeur pronostique du type histologique dans les CBP avancés, montre que les carcinomes épidermoïdes et les CPC ont le plus souvent un pronostic plus défavorable que les ADK (281).
- Dans l'étude menée par Scagliotti.G [281], l'analyse selon le type histologique montre un bénéfice de survie en faveur du schéma Cisplatine –Pémetrexed pour les CBNPC non épidermoïdes (HR : 0,81/ IC 95% :0,7-0,94), la médiane de survie était de 11,8 mois versus 10,4 mois ; à l'inverse, l'analyse conduite pour les carcinomes épidermoïdes avantage l'association Cisplatine-Gemcitabine (HR : 1,23/IC 95 :1,00-1,51).
- Cet effet différentiel du Pemetrexed, pourrait être lié à une expression plus faible de sa cible principale, la thymidilate synthétase dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes épidermoïdes. Ces résultats ont conduit à restreindre l'utilisation du Pemetrexed aux adénocarcinomes.
- Le type histologique intervient également dans l'utilisation des thérapies ciblées et les antiangiogéniques, soit en termes de prédiction du risque de toxicité, soit en termes d'efficacité, ainsi le Bevacizumab est contre indiqué en cas de carcinome épidermoïde en raison du risque élevé d'hémorragie (essai de phase II (Jonshon et al [306]). De même la majorité des études testant le Géfitinib et l'Erlotinib dans les CBNPC montrent une augmentation des taux de réponses, du contrôle de la maladie, de la survie sans progression et la survie globale pour les adénocarcinomes (Tsao [307], Tacher [308]).
- Dans l'étude ISEL[309] comparant le Gefitinib à un effet placebo dans les CBNPC avancés et préalablement traités par une chimiothérapie standard, le bénéfice de survie non significatif pour la population générale, est en faveur du Géfitinib dans le sous groupe des adénocarcinomes.
- Dans l'étude BR21 [310] comportant le Géfitinib à un effet placebo, le taux de réponse apparaît également supérieur pour les adénocarcinomes (14%) par rapport aux autres histologies (4%).
- L'influence pronostique et prédictive du type histologique constitue une première approche d'individualisation thérapeutique en pratique clinique courante.

j) Réponse à la chimiothérapie en fonction du statut mutationnel :

- La biologie moléculaire prend une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients atteints de cancer du poumon. Les anomalies moléculaires retrouvées sont souvent

prédictives de bonnes réponses aux thérapies ciblées, avec des taux de réponse largement supérieurs à ceux obtenus avec les chimiothérapies conventionnelles. Les mutations activatrices de l'EGFR constituent en pratique clinique le premier biomarqueur décisionnel en termes de stratégie thérapeutique des CBP avancés.

- Notre étude, montre que le taux de réponse est supérieur avec la thérapie ciblée (Géfitinib) à celui obtenu avec une chimiothérapie (80% de contrôle de la maladie chez les patients présentant une mutation EGFR versus 51,9 % chez les patients dont le testing EGFR est négatif). Nos résultats sont en parfaite concordance avec ceux de la majorité des études : MOK et al [311], Jackman et al [312], Carlson et al ³¹³, Sequist et al [314]
- L'étude IPASS [Mok [311] 2009] a montré la non-infériorité du Géfitinib en comparaison à la bithérapie (Médiane de survie sans progression de 5,7 mois *versus* 5,8 mois ; HR = 0,74, IC95 % [0,65-0,85] ; p < 0,001).
- Les deux méta-analyses de Jackman et al [312] et de Carlson et al [313] publiées en 2009, se sont spécifiquement intéressées aux données d'efficacité des TKI-EGFR selon le statut mutationnel de l'EGFR chez des patients traités par un TKI-EGFR. À partir des études sélectionnées, les auteurs ont reconstitué et comparé rétrospectivement les sous-groupes de patients mutés et non mutés. Les résultats ont conforté l'hypothèse d'une efficacité plus importante des TKI-EGFR en cas de mutation de l'EGFR en comparaison aux tumeurs non mutées, quelle que soit la ligne de traitement.
- Certes plusieurs essais thérapeutiques ont permis de confirmer la supériorité des inhibiteurs de la tyrosine kinase sur la chimiothérapie ,mais cela n'est valable que pour les patients avec PS0/1. En effet dans l'essai EURTAC [313] ,les auteurs ont retrouvé une tendance non significative à une moins bonne réponse au géfitinib pour les patients ayant un PS à 2 par rapport aux patients ayant un PS0/1 : la médiane de survie était de 23,9,8,8 et 8,3 mois (RR=0,26-0,37 ,p=0,48) .

Tableau 188 : Réponse à la chimiothérapie selon le statut mutationnel (littérature)

Étude	TKI	
	EGFR muté	EGFR sauvage
Jackmann [312] (2009) (1L) Méta-analyse de phases II	N=84	N=139
TR objective	67 %	3 %
Survie ans progression	11,8 mois [9,3-14,6]	3,2 mois [NR]
Survie globale	23 mois [19,5-34,4]	NR
Carlson [313](2009) (1L et plus) Méta-analyse	N=586	N=1311
TR objective	Hazard Ratio 5,92	Hazard Ratio 0,36
SG	[4,91-7,13]	[0,29-0,49]
Sequist [314](2008)	N=34	55 % [33-70]
TR objective		SSP 9,2 mois [6,2-11,8)
SSP		SG 17,5 mois [NR]
SG		
Rosell [305] (2012)	N=217	70,6 %
TR objective		SSP 14,0 mois [11,3-16,7]
SSP		SG 27 mois [22,7-31,3]
SG		

Tableau 189 : Quelques études randomisées comparant en 1^{ère} ligne chimiothérapie et ITK

Étude	Effectif	Traitement	Réponse globale (%)	SSP (mois)	SG (mois)
Mitsudomi [315] (Japon)	86/86	- Géfitinib - Cisplatine / Docetaxel	62,1% vs 32,2% P<0,001	9,2 mois vs 6,3 mois P<0,0001	30,9 mois vs NE NS
Maemondo [316] (Japon)	114/114	- Géfitinib - Carboplatine /Paclitaxel	73,7% vs 30,7% P=0,001	10,8 mois vs 5,4 mois P<0,0001	27,7 vs 26,6 mois NS
Rosell [305] (Europe)	86/87	- Erlotinib - Carboplatine /Gemzar	58% vs 15%	9,7 mois vs 5,2 mois P<0,0001	19,3mois vs 19,5 mois NS

NE : Non évalué, NS : Non significatif, SSP : survie sans progression, SG : survie globale

k) Réponse à la chimiothérapie en fonction du Statut tabagique :

- Plusieurs travaux suggèrent que les patients fumeurs ont un pronostic inférieur à celui des patients non-fumeurs ou ex-fumeurs, ceci tant pour les stades précoces que pour les stades avancés.

- La signification pronostique péjorative du tabagisme n'apparaît pas uniquement liée à son association aux comorbidités ou à l'incidence des seconds cancers, suggérant ainsi un comportement biologique différent.
- L'absence d'exposition au tabac constitue également un facteur prédictif de l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie. En ce qui concerne la thérapie ciblée, le degré d'exposition au tabac apparaît comme le facteur clinique le plus prédictif du bénéfice thérapeutique des TKI, tant en termes de réponse au traitement que de survie ; en effet l'influence du tabac sur la pharmacocinétique de l'erlotinib avec une élimination accrue chez les fumeurs par induction du cytochrome P450 hépatique peut expliquer l'interaction entre le tabagisme et l'effet des EGFR-ITK (294).
- L'exposition au tabac devient alors l'un des principaux facteurs cliniques influençant les choix thérapeutiques dans les CBP, de part ses significations pronostique et prédictive.
- Notre étude montre qu'il existe un lien significatif entre le statut tabagique et la réponse thérapeutique confirmant ainsi les données de la littérature
- Dans l'étude de Tsao et al [180], les non-fumeurs (n=137) avaient un taux de réponse plus élevé que les fumeurs et les anciens fumeurs (19% contre 12% et 8% respectivement, $p=0,004$) et une meilleure survie globale ($p<0001$).
- Par contre dans l'étude de Toh et al [317], il n'était pas trouvé de différences significatives entre les non-fumeurs et les fumeurs concernant le taux de réponse (39,5% vs 34,5% chez les fumeurs ($p=0,25$)).
- Pour la thérapie ciblée : deux études randomisées de phase III :
- Dans l'étude ISEL [309] (Gefitinib contre placebo), les non-fumeurs avaient un taux de réponse de 18,1% contre 5,3% pour les sujets fumeur, le risque relatif pour la survie pour les sujets non -fumeurs était 0,67 ($p=0,012$).
- Dans l'étude BRI 21 [310] (Erlotinib contre placebo), le taux de réponse pour les sujets non-fumeurs était de 24,7% contre 3,9% pour les sujets fumeurs, le risque relatif pour la survie était de 0,4 ($p=0,02$).

1) Réponse à la chimiothérapie en fonction des métastases :

- Une analyse plus fine de la réponse tumorale selon le nombre de métastases a montré que les patients ayant une seule métastase avaient un taux de réponse plus élevé, que les patients ayant 2 métastases ou plus. Nos résultats sont comparables aux données de la littérature (192,201).

m) Réponse à la chimiothérapie en fonction du délai de prise en charge :

- Dans notre étude, on n'a pas mis en évidence un lien significatif entre le délai thérapeutique qui est le temps écoulé entre le diagnostic histologique et la première cure de chimiothérapie et l'efficacité thérapeutique. Nos résultats sont contradictoires avec le peu d'études qui se sont intéressées à étudier la relation entre le délai de prise en charge et la réponse à la chimiothérapie.

IV.IX. Toxicités liées à la chimiothérapie :

- Les différentes toxicités liées à la chimiothérapie retrouvées dans notre série étaient dominées par : les vomissements (86,3% dont 10,9% de grade 3) , l'anémie (70,4% dont 14,9% de grade 3) , la neutropénie (47,5% dont 3 % grade 3) , mucite (46,6% dont 4% grade 3), une thrombopénie (29,7% dont 8,9% grade 3) et une diarrhée (27,11% dont 2,15% de grade 3/4) .
- Nos résultats sont inférieurs à ceux rapportés dans d'autres séries ,notamment celle du professeur S.Souillah [186] avec des taux de toxicités grade 3/4 de : anémie (36,1%), thrombopénie (8,9%) , les vomissements (8,3%) , la neutropénie (7,8%) , stomatite (2,8%) et la diarrhée (2,2%).
- Les toxicités liées à la chimiothérapie peuvent être expliquées par plusieurs facteurs : l'existence de comorbidités, l'âge avancé, l'état général altéré, l'allongement des durées de traitement, les drogues utilisées, en effet, certaines molécules sont très cytotoxiques alors que d'autres sont indiquées en traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie.

Tableau 190 : Comparaison des toxicités selon les séries

Toxicité		Grade 0/1/2		Grade 3/4
Anémie	S.Souillah	63,9%		36,1%
	Notre étude	85,2%		14,9%
Neutropénie	S.Souillah	92,2%		7,8%
	Notre étude	97%		3%
Thrombopénie	S.Souillah	91,1%		8,9%
	Notre étude	91,1%		8,9%
Vomissement	S.Souillah	91,7%		8,3%
	Notre étude	89,1%		10,9%
Diarrhée	S.Souillah	97,8%		2,2%
	Notre étude	97,8%		2,15%
Mucite	S.Souillah	97,2%		2,8%
	Notre étude	96%		4%
Neurologique	S.Souillah	92,8%		2,2%
	Notre étude	98%		2%
Rénale	S.Souillah	G0 : 66,1%	G1/2 : 33,9%	-
	Notre étude	G0 : 79,35%	G1/2 : 20,65%	-

IV.IX.A. Toxicités selon l'âge :

- Le pourcentage des toxicités était plus important chez les patients âgés de plus de 60 ans, en effet, à traitement égal, le sujet âgé est volontiers plus affecté par un aléa thérapeutique que le sujet jeune et la toxicité y est donc plus élevée. L'âge ne modifie pas l'efficacité mais le profil de toxicité de la chimiothérapie, impliquant une adaptation de la chimiothérapie utilisée, Les comorbidités fréquentes chez les patients âgés influencent fortement la toxicité potentielle et donc le choix de la chimiothérapie.
- Nos résultats sont superposables à ceux retrouvés par d'autres auteurs : Shepherd, F.A [318] et Sandler et al [319] mais contradictoires avec ceux rapportés par Lippe et al [320]
- Dans l'analyse E4599 menée par Sandler et al [319] , le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 était significativement plus important chez les sujets âgés de 70 ans et plus ,notamment dans le bras avec triplet contenant le Bevacizumab, plus de neutropénie fébrile(6,9 versus 0,9%),plus d'HTA (6,9 versus 0,9%),plus d'hémorragie (7,9 vs 1,7%),et plus de protéinurie (7,9vs 1,3%) alors que la survie globale et la survie sans progression ne différaient pas significativement de celles des patients moins de 70 ans .
- Cependant, une étude de phase II menée par Lippe et al [320] , effectuée chez 19 patients âgés de plus de 65 ans a permis d'obtenir un taux de réponse supérieur à 50% avec une tolérance satisfaisante.
- L'âge avancé est un facteur de moins bonne tolérance ,notamment hématologique de la chimiothérapie des CBP ,conduisant à adapter celle ci après 70 ou 75 ans .Ainsi ,en 2004,les recommandations de l'American Society Of Clinical Oncology,recomendaient une mono-chimiothérapie pour les sujets âgés afin d'éviter les toxicités [318] .
- En effet, dans la pratique clinique, les patients âgés forment une population hétérogène présentant des dysfonctionnements organiques fondamentaux, la toxicité médicamenteuse chez eux peut être due à ; la fréquence élevée des comorbidités • Fréquence des poly médicaments augmentant le risque d'interactions délétères • Altération des fonctions hépatiques, rénales, pulmonaires, de l'immunité et des réserves médullaires • Isolement social et affectif. Pour ces raisons le choix des drogues de chimiothérapie devrait privilégier celles qui induisent la plus faible myelosuppression. Le sujet âgé est également vulnérable dans son autonomie et tout traitement agressif lui faire courir un risque d'institutionnalisation, les troubles de mémoire, la fréquence des syndromes gériatriques associés rend parfois la prise en charge thérapeutique très difficile imposant ainsi des compétences en gériatrie.

IV.IX.B. Toxicités selon le sexe :

- La plupart des études confirment une meilleure réponse aux traitements des femmes quelque soit le stade de la maladie, le type de traitement ou l'histologie. Cependant selon la littérature, les

complications et les effets secondaires qui en sont engendrés sont plus manifestes chez la femme (il semble que les femmes sont plus sensibles aux complications de la chimiothérapie).

- Dans notre étude, il ressort que le profil de toxicité est différent dans les deux groupes hommes et femmes ; les toxicités grade $\frac{3}{4}$ hématologiques étaient plus fréquentes chez les hommes, par contre les femmes avaient plus de toxicités digestives
- Nos résultats sont très proches de ceux retrouvés dans certaines études :
- Singh et al [321], dans son étude incluant 1 006 patients (648 hommes et 358 femmes) a montré qu'il existe des spécificités de cinétiques et de toxicités des drogues selon le sexe. Les femmes ont plus de toxicité comme la pancytopenie et les troubles digestifs.
- Le mécanisme de cette toxicité accrue n'est pas connu (biologique, pharmacologique, génétique ?). Selon les études, les femmes ont une diminution de la capacité de *réparation de l'ADN* (105) pouvant expliquer une meilleure réponse mais aussi la toxicité à la chimiothérapie à base de sels de platine.
- Dans les autres séries comprenant des femmes fumeuses, la toxicité médicamenteuse peut être expliquée par le fait que les femmes fumeuses ont une augmentation de *l'activité enzymatique CYP1A1* favorisant l'effet carcinogène des produits contenus dans le tabac et certaines ont une diminution de *l'activité du GTSM1* (glutathione S-transférase M1) entraînant une moindre détoxification des carcinogènes du tabac (105).

IV.IX.C. Toxicités Selon le protocole :

- Dans notre étude, nous avons constaté que le risque toxique était comparable entre les différentes molécules mais avec des toxicités qualitativement différentes.
- La majorité des toxicités grades 3 et 4 sont liées essentiellement aux protocoles de chimiothérapie comportant la Vinorelbine. Les toxicités de grade $\frac{3}{4}$, les plus fréquemment retrouvées sont la thrombopénie (46,7%), l'anémie (40%), les vomissements (36,7%) et la neutropénie (26,7%).
- Dans les protocoles comportant la Gemcitabine, l'anémie est notée chez 44,6% des cas, 25,8% des patients ont présenté des vomissements et 13% une thrombopénie grade $\frac{3}{4}$.
- Dans l'adénocarcinome, le Pemetrexed semble moins hématotoxique. Les patients ayant bénéficiés de protocoles à base de Pemetrexed avaient moins d'effets secondaires.
- Par contre, il n'a pas été mis en évidence de différences statistiquement significatives entre les deux drogues de sels de platines (Cisplatine et Carboplatine) mais habituellement le carboplatine était mieux toléré.
- Nous avons comparé nos résultats avec ceux rapportés par Professeur Souilah et certaines études internationales :

- En effet, dans la série du Professeur Souillah [186] ; la thrombopénie grade $\frac{3}{4}$ était plus fréquente dans les protocoles comportant les sels de platines, le Pémétrexed et la Bévacicumab, quant à la neutropénie, elle a été observée essentiellement dans les protocoles comportant du Carboplatine .L'anémie grade $\frac{3}{4}$ était plus fréquente dans les protocoles : CDDP-Gemcitabine (47,2%), CDDP-Pemetrexed-Bevacizumab (40,7%) et le protocole CBDCA-Pemetrexed-Bevacizumab (40%).
- Dans l'étude de Schiller et al [322], les toxicités de grade 3-4 les plus fréquemment rapportées (≥ 10 %) pour la Gemcitabine concernaient les neutropénies, l'anémie, les nausées et vomissements et l'asthénie. La Gemcitabine était plus thrombopénisante (6 %, 3 % pour respectivement le bras Paclitaxel-Cisplatine et Docétaxel-Cisplatine versus 50 % pour le bras Gemcitabine-Cisplatine), mais avec moins de neutropénies fébriles (16 %, 11 % versus 4 %). En comparaison au traitement par Gemcitabine-Cisplatine, l'association Vinorelbine-Cisplatine a été à l'origine de plus de neutropénies, nausées et vomissements, mais d'une fréquence moindre de thrombopénies.
- En termes de toxicités, deux méta-analyses ont montré un surcroît de toxicité des traitements à base de sel de platine, en particulier hématologiques (anémie) et digestives (nausées, vomissements) (Pujol [323] 2006)

Toxicité cisplatine versus carboplatine :

- Hotta et al [277] , ont rapporté une toxicité létale chez 3,9 % des patients sous Cisplatine et chez 2,9 % des patients sous Carboplatine, soit une augmentation de risque de décès toxique de 1,4 dans le groupe cisplatine (différence non significative).
- Des études de sous-groupe menées par Ardizoni et al [279] (2007) ont suggéré une supériorité du Cisplatine sur le Carboplatine, en termes de survie en cas de tumeur non épidermoïde .Dans cette étude, l'analyse des toxicités de grade ≥ 3 a montré une tolérance globale supérieure avec le Carboplatine, avec en particulier moins de nausées, vomissements et néphrotoxicités. Néanmoins, le risque de thrombopénie est majoré par le Carboplatine.
- Deux autres méta-analyses ont montré un surcroît de toxicité des traitements à base de sel de platine, en particulier hématologiques (anémie) et digestives (nausées, vomissements). Aucune différence significative n'a par contre été observée sur le pourcentage de décès liés au traitement (1,9 % *versus* 1,3 %, $p = 0,08$ (Pujol [323]2006).
- Cependant dans l'essai de (KOSMIDIS [324]2008) publié en 2008, ce dernier a comparé la survie globale des bithérapies Gemcitabine-Paclitaxel et Gemcitabine-Carboplatine. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de survie avec une toxicité (hématologique et neurologique) plus importante pour le bras à base de Carboplatine.

- Dans l'étude ECOG 1599 [325], portant sur 103 patients et comparant l'association Carboplatine-Paclitaxel et l'association Cisplatine-Gemcitabine. Le profil de toxicité était celui attendu avec plus de neutropénies ,de neuropathies dans le groupe traité par le doublet Carboplatine –Paclitaxel, alors qu'il y avait plus de thrombopénie ,d'asthénie et élévation de la créatinine dans le groupe traité par Gemcitabine et Cisplatine .

IV.IX.D. Toxicités à la chimiothérapie en fonction du nombre de cures reçus :

- Concernant la toxicité, il n'a pas été mis en évidence dans notre étude, de relation significative sur le plan statistique entre, la survenue de toxicités et le nombre de cures de chimiothérapie reçus.
- Nos résultats sont discordants avec ceux rapportés dans l'essai de Park [294] 2007, qui a comparé, chez des patients stables ou ayant répondu à 2 cycles de chimiothérapie, le bénéfice en termes de survie et de toxicité de 2 *versus* 4 cycles supplémentaires et il a montré que les toxicités hématologiques de grade 3-4 ont été plus fréquentes après 6 cycles de traitement.
- Un certain nombre d'études a rapporté que poursuivre une chimiothérapie initiale au-delà de 4 à 6 cycles est associée à une augmentation de la toxicité hématologique (Smith 2001 [290], Socinski[291] 2002, VonPlessen 2006[292] et Barate 2007 [293]) (tableau 212).
- Ces différences peuvent être expliquées par le fait que nos patients avaient reçu au maximum 4cures de chimiothérapie en première ligne ,alors que dans ces études l'évaluation de la toxicité a été faite après la 4^{ème} et la 6^{ème} cure et les différentes toxicités sont apparues généralement après la 6^{ème} cure.

IV.IX.E. Toxicités en fonction du statut tabagique :

- Dans notre série, on n'a pas mis en évidence un lien significatif, entre la toxicité médicamenteuse et le statut tabagique .Nos résultats sont discordants avec les données de la littérature.
- Selon la littérature, le tabagisme augmente les effets secondaires du traitement comportant du cisplatine avec une moins bonne observance de la chimiothérapie (290,293) .L'arrêt du tabac diminue la fréquence de la sécheresse buccale et la mucite induite par la chimiothérapie.
- Dans l'étude de Tsao et al [180], portant sur 873 patients porteurs de CBP de stade IIB-IV. Les sujets non-fumeurs (n=137) avaient un taux de réponse plus élevé que les anciens fumeurs et les fumeurs actifs (19%,8%,12% respectivement ; p=0,004) et une meilleure tolérance à la chimiothérapie (p=0,001).

IV.IX.F.Toxicités en fonction de l'état nutritionnel :

- La dénutrition favorise les effets secondaires de la chimiothérapie, ainsi l'anémie grade 3 /4 est observée chez 19,6% de nos patients ayant une perte de poids plus de 10% vs 8,9 % pour les patients

dont la perte de poids est <10%, la neutropénie est retrouvée chez (44,4% vs 2,2% des patients dont la perte de poids <10%), conduisant à un arrêt de la chimiothérapie. Nos résultats sont similaires aux données de la littérature.

- certains auteurs suggèrent que la dénutrition dans le cancer est associée à une diminution de la tolérance des traitements anti cancéreux, de la qualité de vie et l'augmentation de la morbi-mortalité liée à ce traitement (201). Elle induit des changements des fonctions corporelles physiologiques responsables d'une aggravation de la morbi-mortalité de la majorité des pathologies y compris le CBP, avec une atteinte des capacités fonctionnelles, des fonctions immunes, aggravant les de ce fait les effets secondaires des différentes thérapies
- Marion. A [326] , a mené une étude rétrospective en 2015 au CHU Rouen ,sur 60 patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques . Dans cette étude ,les patients ayant présenté une perte de poids de plus de 10% (groupe 1 : n=15 ;25%) avaient présenté plus de toxicités hématologiques par rapport au deuxième groupe (n=45 ;75%), ainsi une anémie était objectivée chez 26,5% patients du groupe 1 vs 4,5% pour les patients du groupe 2 ;p=0,0298, une toxicité plaquettaire chez 26,5% dans le groupe 1 versus 2,25% dans le groupe 2 ; p=0,018 .Par contre la neutropénie n'était pas significativement différente entre les 2 groupe (40% vs 29% dans le groupe 2 ;p=0,5247) .
- Ross et al [235] sur une cohorte prospective de 780 patients montre que les patients atteints de CBP quand ils sont dénutris (perte de poids plus de 10%) présentent plus d'anémie grade 3, 4 (6,7 vs 1,9%).
- Dans l'étude Laurent [201] , les analyses bi variées réalisées entre amaigrissement et la toxicité d'un grade OMS supérieur ou égal à 3, quelle que soit son mode d'expression (clinique, biologique et hématologique) à 3 cures et à 6 mois , ne permettaient pas de conclure en une association statistiquement significative (respectivement, p = 0,704 ; p = 0,763 ; p = 0,636 ; p = 0,636 ; p = 0,49) , par contre analysées séparément, il existait une tendance à la survenue plus fréquente d'une toxicité hématologique à 6 mois de chimiothérapie (54,8% contre 45,16 %, p = 0,0567)
- La relation entre la dénutrition et la toxicité de la chimiothérapie commence à être étudiée. Ainsi la toxicité et l'efficacité des principaux cytotoxiques sont avant tout liées à leur concentration plutôt qu'à la dose administrée. Les molécules utilisées dans les chimiothérapies sont fortement liées aux protéines plasmatiques .La dénutrition a donc plusieurs conséquences. Tout d'abord, la concentration en protéines plasmatiques est réduite, il en résulte une augmentation de la forme libre circulante de l'agent cytotoxique avec une efficacité variable et, surtout, une toxicité augmentée. Ensuite, la dénutrition modifie le métabolisme hépatique (par la voie du cytochrome P450) ainsi que les éliminations biliaire et rénale des médicaments.

IV.IX.G. Toxicités selon le nombre de drogues utilisées :

- La connaissance du profil de toxicité du Cisplatine comparativement au Carboplatine et de celui des cytotoxiques associés au sel de platine permet d'adapter au mieux le schéma thérapeutique.
- Dans notre série, seulement neuf patients avaient reçu une monothérapie à base de Vinorelbine, les autres avaient bénéficié d'une bithérapie comportant un sel de platine et une autre molécule de troisième génération, le profil de toxicité était en faveur de la bithérapie. Nos résultats sont concordants avec ceux rapportés par d'autres auteurs : Hotta [280] (2004), Komidis PA[324](2007), Morabito et al [284] (2013).

IV.IX.H. Toxicité selon le PS et les comorbidités :

- Dans les CBP, l'âge, les comorbidités et la performance status, influencent significativement le pronostic et la tolérance des traitements notamment la chimiothérapie et la thérapie ciblée utilisées dans les CBP stade IV. L'optimisation des comorbidités peut contribuer de ce fait à un meilleur pronostic et une meilleure tolérance des traitements.
- L'analyse des toxicités dans notre cohorte, selon les comorbidités ne montre pas une relation significative entre la présence de comorbidités et la survenue de toxicités médicamenteuses, en effet la fréquence des toxicités était presque similaires entre les deux groupes de patients (avec et sans comorbidités) .
- Bien que les toxicités étaient majeures dans le groupe de patients en PS 2 mais aucun lien statistiquement significatif n'a été mis en évidence entre la survenue de toxicités et le PS.
- Nos résultats sont concordants avec ceux rapportés dans l'essai de phase III CALGB 9730 [304], mené sur 561 patients randomisés dont 18% étaient en PS2. Dans le sous groupe des patients en PS 2, la survie était moins longue que pour les patients en PS0/1 (survie globale médiane de 3mois vs 8,3 mois respectivement) mais la toxicité était acceptable même chez les patients en PS2.
- Cependant, Sweeney [327] dans l'essai ECOG 1594 a évalué les principaux doublets associant un sel de platine et Gemcitabine ou Docetaxel ou Paclitaxel, il a suggéré un excès de toxicité dans le groupe de patients PS2.

III.VIII. Délais de prise en charge diagnostique et thérapeutique :

- Un de nos objectifs secondaires est d'évaluer les délais de prise en charge : délai global de prise en charge (DG), délai d'orientation (DO ou D1), délai diagnostique (DD ou D2) et délai de prise en charge thérapeutique (DT ou D3). La mesure de ces délais constitue un élément d'appréciation de la qualité de la prise en charge médicale. Ces délais d'accès peuvent également être un marqueur d'inégalités sociales d'accès aux soins.

A .Délai d'orientation (D1) :

- Dans notre étude le délai moyen entre la première consultation chez le médecin généraliste et celle du médecin spécialiste est de 24,12 jours, le délai médian est de 22 jours, ce qui explique en partie que plus de 75 % de nos patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique.
- Nos résultats sont superposables à ceux retrouvés par d'autres auteurs : S.kadour [189] (25 jours), Salomaa et al [328] (24 jours), B. El Moubbakir [329] (23,5 jours) et Marianne bjerager [330] (30 jours).
- Cependant, ils sont inférieurs par rapport à ceux rapporté dans d'autres études notamment celles de : H.Jabri [331] avec un délai moyen de 104 jours, El Ouazzani [333] (76 jours), J.BenAmmar [333](93,6 jours), Adila et al [334] (90 jours) et Anne Laure Chêne[335](67 jours) .
- Il n'ya pas de recommandations pour ce délai.
- Cette disparité des résultats peut être expliquée par le fait que certains patients tardent à consulter soit par banalisation, déni de certains symptômes ou une installation progressive de l'altération de l'état général et pour les patients ayant des comorbidités, ils rattachent souvent leurs symptômes à leurs comorbidités, ce qui retarde davantage le délai d'orientation.

Tableau 191 : Délai d'orientation selon les séries.

Série	Effectif	Délai d'orientation
INCA [200]	1945(France)	NE
S.Kadour M [189]	50 (Oran)	25 jours
F.Adila [334]	640 (Maroc)	90 jours
A.Zeghmout [190]	103 (Rabat .Maroc)	60 jours
H.Sajjai [336]	102 (Marrakech .Maroc)	65 jours
A.Ben.TKhayat [196]	344 (Tunisie)	65,6 jours
J.BenAmmar [333]	180(Tunisie)	93,6 jours
Salomaa et al [328]	132 (France)	24 jours
Marianne Bjerager [330]	2006 (France)	30 jours
El.Moubakkir [329]	72 (Tunisie)	23,5 jours
Notre série	200 (Sétif)	24,12 jours

Facteurs influençant ce délai :

- a) De l'analyse détaillée des facteurs influençant le délai d'orientation , il ressort que l'indice de performance status semble avoir un lien significatif avec ce délai , en effet , les patients ayant un

PS à 2 avaient un délai d'orientation significativement plus court que les autres patients à PS 0/1 (14,84 jours et 26,62 jours respectivement) , ceci peut s'expliquer par le fait que ces patients consultaient rapidement vue l'altération de leur état général ,tandis que l'allongement de ce délai chez les patients ayant un PS à 0 /1 pourrait être expliqué par le fait , que la majorité était des femmes jeunes asymptomatiques , avec un bon état général .

b) Dans notre série comme dans celle de Marianne Bjerager [330], nous avons trouvé une différence dans ce délai en fonction de la symptomatologie initiale, et le nombre de radiographies thoraciques réalisées. En effet, les sujets ayant la toux chronique, la douleur thoracique et la dyspnée éprouvent le délai le plus long pour consulter chez un médecin spécialiste, ceci peut être expliqué par le fait que ces signes ont une faible spécificité et sont souvent rattachés à la BPCO, par contre l'hémoptysie étant un signe d'alerte.

- Les radiographies thoraciques demandées d'une façon répétée sont parmi les facteurs en cause de ce délai .Dans notre série le nombre de radiographies thoraciques effectuées avant d'orienter le patient au médecin spécialiste était en moyenne 3. Ces résultats sont conformes avec ceux rapportés par ;

De Perrot et al [337], qui ont comparé les symptômes présentés le plus fréquemment par les patients de leur série. Il ressort que 32 % des femmes vs 20 % des hommes n'étaient pas symptomatiques au moment du diagnostic ($p = 0.006$), ce qui explique le retard d'orientation des patients vers le médecin pneumologue.

- L'espérance de vie supposée trop courte, l'ignorance des symptômes les plus significatifs ou confusion avec des manifestations liées à une maladie chronique préexistante ou parfois les symptômes sont pris comme des phénomènes normaux du vieillissement (douleurs généralisées, anorexie, perte de poids, la léthargie etc..) prolonge ce délai et retarde de ce fait la prise en charge des patients .

c) Les autres facteurs sociodémographiques (âge et sexe), niveau socio-économique, ne présentent pas dans notre étude de lien statistiquement significatif avec ce délai.

- Contrairement aux résultats rapportés par : J. Virally et al [338], El Ouazzani et al [332] et J.Ben Ammar [333] qui montrent dans leurs études que les sujets âgés accèdent rapidement au médecin spécialiste.

B .Le délai d'accès au diagnostic (D2) :

- Le délai médian entre la première radiographie anormale et le diagnostic anatomopathologique de nos patients est de 20,50 jours, avec une moyenne de 19,6 jours (min : 9 jours, max : 43 jours).

Comparé aux délais des autres études , notre délai est plus long par rapport à celui rapporté dans l'étude de S.Kadour [189] (12 jours) , H.Jabri et al [331] (17 jours) ,Salomaa E et al [328] (15 jours) et de Yorio et al [339] (16 jours) , comparable aux données publiées dans la série de Berthelet et al [340] (20 jours) , INCA 2011[193](21,5 jours) El Moubakir [329] (24 jours) et de A.Zeghmout et al [190] (25 jours) , mais très inférieur par rapport à celui rapporté dans l'étude de : F.Adila [334] (90 jours) , Bjerager.M et al[330] (37 jours) , J.BenAmmar [333] (39,8 jours) et l'étude de Anne-Laure.C [335](38 jours).

- Pour ce délai il n'existe qu'une seule recommandation, celle de la RAND coopération [341] , avec un délai max de 2 mois .Nous restons donc conformes aux recommandations.

Tableau 192 : Comparaison des séries selon le délai diagnostique.

Série	Effectif	Délai diagnostique
S.Kadour [189]	50 (Oran)	12 jours
A.Zeghmout [190]	103 (Rabat .Maroc)	25 jours
H.Sajjai [336]	102(Marrakech)	21 jours
A.Ben.TKhayat [196]	344 (Tunisie)	34,67jours
H.Jabri [331]	155(Tunisie)	17 jours
El.Moubakkir [329]	72 (Tunisie)	24 jours
INCA 2011[193]	1945 (France)	21,5 jours
VICAN 2 [342]	1154 (France)	11 jours
Notre série	200 (Sétif)	20,50 jours

Facteurs influençant ce délai :

- L'étude des facteurs influençant le délai diagnostique entre la première radiographie pathologique et le compte rendu d'anatomopathologie, montre que ce délai était significativement plus court chez les patients en bon état général (18,34 jours pour les patients ayant un PS 0/1 contre 23,95 pour les patients avec PS 2 ; $p=0,021$).
- Une différence significative existe entre les différents types histologiques , en effet le délai d'accès au diagnostic était significativement plus court en cas de carcinome épidermoïde comparativement aux autres types histologiques (17,19 jours versus 24,20 jours pour l'adénocarcinome , 16,67 jours pour le carcinome à grandes cellules et 17,63 jours pour les carcinomes indifférenciés; $p = 0,002$), ceci peut être expliqué par le fait que les tumeurs de type adénocarcinome, sont le plus souvent périphériques inaccessibles à l'endoscopie bronchique

nécessitant une biopsie trans-pariétale afin de confirmer le diagnostic histologique .Cette BTP allonge davantage ce délai .

- L'absence de plateau technique à notre niveau explique le retard diagnostic, en effet toutes les explorations à savoir : la TDM thoracique, la biopsie trans- pariétale et tout le bilan d'extension ainsi que certains bilans biologiques ont été réalisées en ambulatoire.
 - Nos résultats sont contradictoires avec ceux rapportés dans l'étude Anne Laure .C [335] .Dans cette étude, il n'a pas été retrouvé une différence significative de ce délai dans les différents groupes : âge, PS et histologie.
- c)** Notre étude montre que le nombre des investigations diagnostiques répétées surtout en cas de lésion périphérique, est un facteur de retard d'obtention de la confirmation histologique du cancer ; en effet le diagnostic était plus tardif pour les patients dont le résultat histologique initial était non concluant nécessitant ainsi de refaire la biopsie bronchique , dans le même ordre Marianne Bjerager [330] , El Moubakir [329] et Ben Ammar J [333] , retrouvent dans leurs études que le délai (médecin spécialiste - diagnostic histologique) était plus long pour les patients chez qui une investigation à visée diagnostique était répétée.
- Le stade au diagnostic est fortement prédictif de la mortalité du cancer. Plus le délai est long entre l'apparition des symptômes ou le résultat du dépistage (quand il est disponible) et le diagnostic de cancer, plus le risque est grand que les patients soient à un stade avancé de la maladie. De plus, les temps d'attente avant les principaux actes de prise en charge médicale (chirurgie, chimiothérapie) contribuent encore aux délais induits par le système de soins.
- d)** Dans notre série, entre le stade de la tumeur et le délai d'accès au diagnostic, un lien statistiquement significatif existe également : le délai diminue avec l'augmentation de taille de la tumeur ; il est plus court pour les stades N2 et N3 que pour les stades N0 et N1 ; enfin, il est plus court en présence de métastases (M1). Le délai moyen pour les stades localisés I et II était de 20,40 jours, localement avancés III (20,39 jours) et pour les stades IV avancés (18,5 jours) .Ceci peut être expliqué par le fait que les patients présentant des tumeurs de stade avancé avaient plus de pôles d'exploration facilitant ainsi la confirmation histologique du CBP.
- Nos résultats sont concordants avec ceux rapportés dans les études suivantes :
 - Dans l'étude INCA[193], le délai d'accès au diagnostic était de 16 jours, ce délai était influencé par la taille de la tumeur ($p=0,05$) , le statut N ($p<0,001$) et l'existence ou non de métastases ($p<0,001$) , il était plus court en présence de métastases (27,6 pour M0 vs 18,9 jours pour M1 , $p<0,001$) .Le délai moyen pour les stades de 0 à II et III-IV était de 30,2 et 20 jours respectivement ($p<0,001$).

-Dans l'étude de Anne-Laure C [335] , il a été montré une différence significative de délai diagnostic entre les différents groupes selon le stade ($p=0,003$) et la présentation radiologique ($p=0,02$), en effet le délai médian était significativement plus court pour les cancers stade IV (21 jours) comparé au cancers stade I (52 jours) et plus long pour les localisations périphériques (51 jours) comparé à la localisation centrale (31jour).

e) Les facteurs sociodémographiques (âge, sexe et niveau socio-économique) recueillis pour décrire la population prise en charge pour un cancer du poumon à notre niveau, ne présentent pas de lien statistiquement significatif avec le délai d'accès au diagnostic .Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans d'autres études (INCA [193] · L'enquête VICAN2 [342])

Tableau 193 : Facteurs influençant le délai diagnostic.

Facteurs		Moyenne		Médiane		P value
		Notre étude	INCA 2011	Notre étude	INCA 2011	
Age	<60 ans	19,76	21,8	20,13	15	p=0,186
	>60 ans	19,34	23,3	20,45	21	
Sexe	Homme	19,43	21,1	20,15	15	p=0,451
	Femme	20,71	23	21,25	19	
PS	PS0/1	18,34	NE	18,71	NE	p=0,021
	PS2	23,95	NE	23,50	NE	
NSE	Bas	19,75	20	19,67	16	p=0,251
	Moyen	19,79	20	20,71	16	
	Bon	17,73	21,8	20	15	
Histologie	CE	17,19	NE	16,75	NE	p=0,002
	ADK	24,20	NE	23	NE	
Stade TNM	II	18,5	30,2	18	26	p=0,003
	IIIA	18,9	20	19	15	
	IIIB/C	20,39	20	19,4	15	
	IV	20,40	20	21	15	

Délai de prise charge thérapeutique (délai d'accès au traitement) D3 :

- Pour le délai d'accès au traitement, mesuré dans notre étude entre la preuve anatomopathologique et la mise en œuvre du premier traitement, nous avons trouvé une moyenne de 17,35 jours et une médiane de 14 jours (min : 3jours, max : 54 jours), délai en parfaite concordance avec celui rapporté par : Berthelet et al [340] (15 jours), et l'étude INCA [193] (20 jours). Par contre S.Jablil [331], J. BenAmmar [333] et A.Zeghmout [190] ont rapporté des délais thérapeutiques plus long de : 49 jours, 48 jours et 27 jours respectivement.

- Notre délai est inférieur à celui rapporté dans certaines études françaises : en effet Leveque et al [198] dans leur étude, rapportent un délai thérapeutique de 5 semaines soit 35 jours.
- Anne-Laure V [335] rapporte un délai médian entre le diagnostic histologique et le traitement de 29 jours.
- Dans l'étude INCa [193], ce délai était séparé en deux périodes : Délai d'accès à la proposition thérapeutique (confirmation histologique/réunion RCP) : il était de 11 jours et le délai de début du traitement (réunion RCP/ introduction du premier traitement) : il était de 15jours.
- Pour ce délai, il est recommandé par le NHS [343] un délai maximal de 31 jours et par la RAND coopération [341] un délai de 6 semaines .Notre délai est donc comparable aux données de la littérature et aux recommandations.

Tableau 194 : Comparaison des séries selon le délai de prise en charge thérapeutique

Série	Effectif	Délai thérapeutique
El .Moubakkir[329]	72 (Tunisie)	21 jours
A.Zeghmout [190]	103 (Rabat .Maroc)	27 jours
H. Sajjai [336]	102 (Marrakech. Maroc)	35 jours
H.Jabri [331]	155(Sousse-Tunisie)	49 jours
J.BenAmmar [333]	180 (Tunisie)	48 jours
INCA 2011 [193]	1945(France)	20 jours
Berthelet et al[340]	335 (États –unis)	15 jours
Notre série	200 (Sétif)	17,35 jours

Facteurs influençant le délai thérapeutique :

Tableau 195 : Facteurs influençant le délai thérapeutique

Facteurs		Moyenne		Médiane		P
		Notre étude	INCA 2011	Notre étude	INCA 2011	
Age	<60 ans	22,06	21,1	21,75	16	p=0,005
	>60 ans	14	20,5	12,5	13	
Sexe	Homme	16,66	20	13,92	15	p=0,359
	Femme	21,88	19	27	15	
PS	PS0/1	17,44	NE	14,10	NE	p=0,706
	PS2	15,55	NE	14	NE	
NSE	Bas	16,89	17,2	13,67	13	p=0,632
	Moyen	17,98	17,2	15	13	
	Bon	16,09	20,8	14,15	15	
Histologie	CE	15,94	NE	15,83	NE	p=0,348
	ADK	13,40	NE	9	NE	
Stade TNM	II	28,33	28,4	28	26	p=0,001
	IIIA	35,40	15,3	31,5	13	
	IIIB/C	30,29		30		
	IV	11,95		11,75		

- a)** Comparés aux femmes, le délai thérapeutique dans notre série est plus court chez les hommes (délai moyen de 16,66 jours avec une médiane de 13,92 vs 21,88 jours et 27 jours chez les femmes), mais cette analyse n'est pas significative sur le plan statistique ($p=0,359$).
- Nos résultats sont contradictoires avec ceux rapportés dans l'étude INCa [193]. Dans cette étude, les femmes avaient un délai d'accès à la proposition thérapeutique significativement plus court que les hommes.
- b)** L'âge influence significativement le délai thérapeutique (le délai moyen de prise en charge thérapeutique était plus court chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes), dans notre étude ainsi que dans celles menées par : INCa [193] et El Moubakkir [329].
- Par contre nos résultats sont discordants avec ceux rapportés dans deux études françaises :
 - A.Knoepfli [344], a mené une étude rétrospective mono centrique au CHRU de Nancy en 2014, 246 patients ont été inclus. Les délais médian et moyen de prise en charge du CBP, étaient de 69 et 96,8 jours respectivement. Le délai moyen de prise en charge des patients de plus de 70 ans était plus long que pour celui des moins de 60 ans et de 60 à 70 ans. (116,2 jours vs 83,6 jours et 92,1 jours, $p = 0,04$).
 - Dans l'étude VICAN 2 [342], le délai d'accès au premier traitement a été d'un peu moins de six semaines en moyenne. Ce délai d'accès au traitement était significativement plus court parmi les

patients âgés de moins de 70 ans (dix jours de différence moyenne entre les moins de 50 ans et les plus de 70 ans).

- Dans ces deux études, les sujets âgés accèdent tardivement au traitement, ceci peut être expliqué par le fait que ces patients avaient plus de comorbidités qui nécessitaient une prise en charge parallèle retardant ainsi le traitement spécifique de la maladie cancéreuse, parfois les médecins pensent que, compte tenu de l'espérance de vie, l'effort diagnostique et thérapeutique est un trop grand risque qui peut retentir négativement sur la qualité de vie du sujet âgé.

c) Dans notre étude, et dans celles menées par ; Olsson [345], Diaconescu R [346], El Ouazzani et al [332] et INCa [193], le stade TNM influençait significativement ce délai ; il était plus court en présence de métastases. Les patients présentant un cancer du poumon stade IV avaient un délai de prise en charge significativement plus court que celui des patients diagnostiqués à des stades précoces, cela pourrait être expliqué par le fait que les patients diagnostiqués à des stades tardifs étaient souvent symptomatiques nécessitant une prise en charge rapide. Dans notre série les patients ayant un CBP stade IV avaient bénéficié d'une chimiothérapie dans notre unité de chimiothérapie (délai moyen de 14 jours) alors que pour les patients diagnostiqués à des stades précoces, le délai de prise en charge était plus long, car nous ne disposons pas de service de chirurgie thoracique dans la wilaya de Sétif, ce qui explique le retard de la prise en charge chirurgicale de ces patients. Une autre explication, c'est que l'acte chirurgical a été récusé pour certains patients à cause de leur état fonctionnel médiocre (BPCO associée).

d) Le délai de récupération des résultats anatomo-pathologiques de nos patients était long de 19,5 jours en moyenne, ceci a influencé significativement la prise en charge thérapeutique ($p < 0,001$).

e) Le statut de l'établissement de la première prise en charge thérapeutique était lié au délai d'accès à la proposition thérapeutique, en effet celui-ci était long quand les patients étaient pris en charge dans un établissement autre que le nôtre (service de radiothérapie, service de chirurgie thoracique) alors que pour les patients pris en charge à notre niveau ce délai était plus court avec une moyenne de 17,35 jours et une médiane de 14 jours.

- Le type de traitement intervient fortement dans l'explication du délai d'accès au premier traitement, avec des délais plus longs pour les personnes ayant bénéficié d'une chirurgie seule ou associée à une radiothérapie (45 jours en moyenne), comparativement aux patients traités uniquement par chimiothérapie (17,35 jours). Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés par d'autres auteurs :

- En effet si le premier traitement est une chimiothérapie, cette moyenne est de 19 jours avec une médiane de 14 jours, dans l'étude INCA [193], 16 jours de délai médian entre la RCP et la chimiothérapie dans l'étude de Léo et al [347], menée en France en 2007 et 15 jours de délai médian

entre la consultation d'oncologie et la chimiothérapie dans l'étude de Berthelet et al [474], aux États-Unis en 2006 .

Si le premier traitement est chirurgical, Léo et al[347], trouvent un délai médian de 22 jours alors qu'il est plus long dans l'étude INCA [193] ; 36 jours .Dans notre étude ce délai était de 45 jours en moyenne.

- En revanche nos résultats sont contradictoires avec ceux rapportés par J.Ben.Ammar [333] ou le délai d'accès au traitement était plus allongé chez les patients qui avaient bénéficié d'une chimiothérapie ($p=0,001$).

f) Notre série, ne montre pas un lien statistiquement significatif avec les variables décrivant le sexe, le PS, le niveau socio-économique et le type histologique, ce qui est contradictoire avec les résultats de Anne-Laure.C [335] qui a mené une étude prospective portant sur 68 patients atteints de CBP et pris en charge en hôpital de jour au CHU de Nantes. Dans cette étude il était mis en évidence des différences significatives selon le PS ($p=0,04$), le type histologique ($p=0,001$), le stade TNM ($p=0,007$) et la présentation radiologique ($p=0,005$), en effet, les patients présentant un PS0/1(délai médian = 32 jours) et un stade III (délai médian =48 jours) avaient un délai d'accès au traitement plus long. Ce délai était significativement plus court pour les adénocarcinomes (délai médian =30 jours)par rapport aux carcinomes épidermoïdes (délai médian =38 jours) et plus long pour les localisations périphériques (40 jours) par rapport aux localisations centrales (25 jours) .

D. Le délai global de prise en charge (DG) :

- Le délai global de prise en charge des patients atteints de CBP, constitue le meilleur critère d'évaluation de la qualité de prise en charge du CBP. Ce délai est le temps écoulé entre la première imagerie pulmonaire anormale et la date de la mise en route du premier traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, soins palliatifs).

- Dans notre étude le délai global depuis la première visite du médecin généraliste jusqu'à la mise en route du traitement est de 69 jours en moyenne, avec une médiane de 56,5 jours, ce qui est long par rapport aux recommandations qui préconisent au Royaume-Uni un délai de soixante deux jours [339] , le Swedish Lung Cancer Study Group [348] et les recommandations canadiennes préconisent un délai globale de 6 semaines [349].

Tableau 196 : Comparaison des séries selon le délai global de prise en charge.

Étude	Délai principal (moyenne)
Leveque [198] (CHU de Toulouse)	67,2 jours
Etude Saaloma [206] (Finlande)	73 jours
A.Knoepfli [344](CHRU Nancy)	96,8 jours
Sulu et al [350](Étude turque)	56 jours
INCA 2011 [193](France)	51,5 jours
Berthelet et al [340](États -Unis)	50 jours
Yorio et al [339](Etats -Unis)	59 jours
Notre étude	75 jours

- Si nous comparons notre étude à d'autres études , notre délai global de prise en charge est supérieur à celui rapporté par l'INCA[193] en 2011 (étude Française : 51,5jours) , Sulu et all[350] (étude prospective Turque ;56 jours) , Berthelet et all [340] (étude Américaine ;50 jours) , Leveque et all [198] (étude Française ; 67,2 jours) et Yorio et all [339](étude Américaine : 59 jours) , comparable à celui rapporté par Olsson et al [345] (méta-analyse de 49 études européennes ;48 à 84 jours) , Salooma et all [206] (étude Finlandaise :73 jours) et Anne-Laure.V[335] (étude française :74 jours)
- Cependant notre délai global de prise en charge est inférieur à celui rapporté par A.Knoepfli [344] (CHRU Nancy ; 96,8 jours).
- Ainsi dans notre contexte, il semble primordial de limiter les délais de prise en charge des patients afin d'éviter un diagnostic à un stade trop évolué de la maladie ne permettant plus un traitement à visée curative.

Facteurs influençant le délai global de prise en charge :

a) Le sexe :

- Dans notre série , les femmes avaient un délai global de prise en charge entre la première radiographie et la mise en place du traitement plus long que les hommes (57jours versus 62 jours) , en effet , le délai moyen d'orientation ,ainsi que celui du diagnostic étaient pratiquement similaires pour les deux sexes, par contre le délai thérapeutique était plus court chez les hommes comparé aux femmes (délai moyen de 21,88 jours avec une médiane de 27jours) ,mais cette analyse n'est pas significative sur le plan statistique (p=0,359) .
- Même résultat a été constaté dans l'étude VICAN en 2012 [342] : le sexe des patients n'influait pas le délai diagnostic (délai moyen de 11 jours chez les hommes vs 11,4 jours chez les femmes)

en revanche, il avait un impact sur le délai thérapeutique (délai moyen de 40,8 jours chez les hommes vs 41,39 jours chez les femmes).

- Dans l'étude prospective de Anne-Laure.V [335], le délai global était significativement supérieur chez les femmes (délai médian =99 jours vs 61 jours chez les hommes, $p=0,02$).
- Cette différence des délais entre les deux sexes, pourrait être expliquée par le fait que les femmes avaient plus de lésions périphériques, elles avaient eu d'abord une fibroscopie bronchique puis une biopsie transpariétale, alors que les hommes avaient présenté beaucoup plus des lésions centrales accessibles à la fibroscopie bronchique. La biopsie trans pariétale est à l'origine d'un délai supplémentaire pour conduire au diagnostic histologique.

b) L'âge :

- Le délai global de prise en charge de nos patients est influencé significativement par l'âge ($p=0,045$), en effet, l'analyse des différents délais de prise en charge en fonction de l'âge, n'a pas montré une différence significative concernant le délai d'orientation et le délai diagnostic, en revanche le délai thérapeutique était plus court pour les patients âgés de plus de 60ans ($p=0,005$). Ces résultats sont corroborés dans plusieurs études : VICAN 2012[342], l'étude INCa [193], A.Knoepfli [344] et Ben Ammar J et coll [333], mais contradictoires avec ceux rapporté par Anne-Laure.V³³⁵, qui n'a pas mis en évidence des différences significatives des délais entre les premiers symptômes et la mise en place du traitement selon les classes d'âges.

c) Indice de Performance Status :

- L'analyse des différents délais selon l'indice de performance status, montre que le PS influençait significativement le délai d'orientation et le délai diagnostic en effet ; le délai d'orientation était significativement plus court chez les patients présentant un PS à 2 comparés aux patients présentant un PS à 1, tandis que le délai diagnostic était plus court chez les patients avec un PS à 1 comparé à ceux présentant un PS à 2. Quant au délai thérapeutique, on ne note pas une différence significative entre les deux groupes PS 0/1 et PS 2 ($p=0,706$). Ce résultat avait également été montré dans l'étude prospective de Anne-Laure.V [335], en effet, une différence significative entre le délai principal était retrouvé selon le PS ($p=0,01$), il semblait que le délai médian soit plus court chez les patients présentant un $PS \geq 2$. 40 jours chez les patients présentant un PS à 2 et 43 jours pour les patients présentant un PS à $\frac{3}{4}$ comparé au PS 0/1 (77 jours).

d) Niveau socio-économique :

- Aucun lien significatif n'est mis en évidence entre le niveau socio-économique et le délai global de

prise en charge , en effet , l'analyse détaillée des différents délais (délai d'orientation $p=0,212$, délai diagnostique ; $p=0,251$ et le délai thérapeutique ; $p=0,631$) selon le niveau socio-économique ne montre pas de différences significatives entre les différentes catégories socio-économiques .Nos résultats sont contradictoires avec les données de la littérature, en effet un bas niveau socio-économique explique l'inaccessibilité aux soins et de ce fait le retard diagnostique.

-Dans l'étude INCa [193], le délai d'accès au diagnostic était significativement influencé par le niveau socio-économique des patients, ce délai était plus long pour les patients dont le NSE est bas.

e) Délais de prise en charge en fonction du type histologique :

- Dans notre série , le type histologique influence significativement le délai global de prise en charge , ce dernier était plus long pour les adénocarcinomes ($p=0,002$).Ce résultats est contradictoire avec celui rapporté dans l'étude prospective de Anne-Laure .V [335] .Dans cette étude , selon le type histologique ,une différence significative était constaté ,le délai médian global était plus court pour les adénocarcinomes (délai médian de 74 jours ; $p=0,013$) comparé aux carcinomes épidermoïdes (délai médian de 96 jours , $p=0,01$)

- Le délai plus court constaté pour les carcinomes épidermoïdes dans notre série, est lié au fait que ces tumeurs sont le plus souvent centrales très accessibles à la fibroscopie bronchique contrairement aux adénocarcinomes qui nécessite pour apporter le diagnostic histologique une biopsie trans pariétale ce qui allonge davantage le délai diagnostique

f) Délai de prise en charge selon Stade TNM :

- Les cancers les plus évolués ont des délais de prise en charge plus courts, en effet , on n'a pas constaté de différences significatives entre les différents stades TNM et le délai d'orientation du patient ($p=0,115$), par contre ,les patients présentant un cancer du poumon stade IV avaient un délai diagnostique et un délai de prise charge thérapeutique significativement plus court que celui des patients diagnostiqués à des stades précoces. Ce ci a déjà été montré dans les études de : INCa [193] , El Ouazzani et al [332] et A.Knoepfli [344] qui a mené, une étude rétrospective mono centrique, portant sur 246 patients .Dans cette étude, le délai global de prise en charge était plus court pour les stades avancés, en effet le CBP de stade IV étaient pris en charge plus rapidement que ceux de stades I, II et III (65,2 jours vs 118,4 jours, 92,3 jours et 102,5 jours, $p = 0,001$).

-Afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de CBP, des recommandations internationales étaient établies sur les délais de prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer bronchique.

a) La British Thoracic Society [351] :

En 1998 le BTS a publié des recommandations sur la prise en charge du CBP, ils recommandent :

Pour un diagnostic rapide

- Un maximum de deux semaines entre la réalisation d'une radiographie thoracique, demandée par un médecin généraliste suspectant un cancer bronchique et la consultation chez un spécialiste.

Pour une prise en charge thérapeutique rapide et efficace :

- Un délai maximal de deux semaines est recommandé entre le pneumologue et un chirurgien en cas de geste chirurgical envisagé.
- La radiothérapie doit être débutée si elle est urgente, dans les deux jours ouvrables, si elle est radicale dans les quatre semaines et si elle est palliative dans les deux semaines.
- Un délai maximal de huit semaines entre la première consultation chez un médecin spécialiste et la thoracotomie pour les cas opérables.

b) En 2000 la RAND corporation [341] :

- La RAND (research and development corporation) institution qui aide à la prise de décision à travers l'analyse de la littérature et la recherche a mis des recommandations sur la prise en charge du cancer pulmonaire :
- Le délai recommandé pour obtenir un diagnostic est de deux mois à partir de la première imagerie anormale (délai d'orientation du patient et délai diagnostic)
- Concernant le traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) celui-ci doit être réalisé dans un délai de six semaines à partir du diagnostic.

c) Les recommandations canadiennes [349] :

Ces recommandations préconisent un maximum de quatre semaines entre la première visite chez le médecin généraliste et le diagnostic, et un temps d'attente maximal pour la chirurgie de deux semaines

d) Royaume-Uni [343] :

En 2007 le NHS (national health service) recommande : un délai maximum de sept à quatorze jours entre la visite du médecin généraliste et celle du spécialiste et un délai de soixante deux jours entre la consultation de médecin généraliste et le traitement.

e) Le Swedish Lung Cancer Study Group [348] :

Recommande : que dans 80 % des cas, toutes les investigations diagnostiques doivent être achevées dans les quatre semaines suivant la première consultation chez un spécialiste et que le traitement doit être initié dans les deux semaines qui suivent.

Tableau 197 : Comparaison des différentes recommandations concernant la prise en charge du CBP.

Délai recommandé (jours)	Délai d'orientation	Délai diagnostique	Délai d'accès au traitement	Délai global
BTS [351]	14 jours	45 jours	Chirurgie (14 jours) Chimiothérapie (14 jours) Radiothérapie radicale (30 jours) Radiothérapie urgente (2jours)	60 jours
RAND corporation[341]	60 jours		45 jours	-
SLCSG [470]	30 jours		Chirurgie (14 jours)	
Royaume uni [347]	7-14 jours	-	31 jours	62 jours
Recommandations canadiennes [349]	30 jours	-	14 jours	-
Notre étude	24,12 jours	19,60 jours	Chirurgie (60 jours) Chimiothérapie (17,35 jours) Radiothérapie radicale (45 jours) Radiothérapie urgente (16 jours)	-
BTS : British Thoracic Society , SLCSG: Swedish Lung Cancer Study Group .RAND corporation : research and development corporation				

IX. Qualité de vie des patients atteints de cancer du poumon :

- Un autre objectif de notre étude, est d'évaluer la qualité de vie chez nos patients cancéreux à l'aide des deux versions arabe et française validées du questionnaire QLQ- C30 et QLQ-LC13.
- Le concept de qualité de vie est employé en cancérologie depuis une trentaine d'années avec, initialement, une utilisation qui se limitait à la recherche d'une absence de toxicité médicamenteuse ou la seule dimension physique était prise en considération. Mais ces dernières années, plusieurs auteurs se sont intéressés à étudier d'autres dimensions à la fois physiques, psychologiques, sociales voire spirituelles et ne plus se limiter à la seule dimension physique.
- Ces études ont montré qu'une part non négligeable des personnes atteintes d'un cancer peut se trouver confrontée à des difficultés, à la fois physiques, psychologiques et sociales. Ces difficultés contribuent à altérer le bien-être et la qualité de vie, tout en nécessitant une prise en charge et un suivi médical adapté.
- Certains effets physiques délétères sont induits par les traitements et il est important d'en mesurer l'impact, car ils peuvent parfois devenir chroniques, voire irréversibles.
- La qualité de vie de nos patients était satisfaisante sur certaines dimensions fonctionnelles (Activité physique, fonctionnement cognitif et fonctionnement social) et somatiques (Douleur, dyspnée, troubles de sommeil, toux).

- La dégradation progressive de la qualité de vie dans le cancer du poumon, peut s'expliquer par la sévérité du pronostic associée à cette localisation.
 - C'est dans cette perspective qu'a été initié en 2007, aux États-Unis, le programme de recherche American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors (SCS I-II), et qu'a été conçu en France par l'INSERM UMR 912, sous l'égide de l'INCa, le projet d'une deuxième enquête nationale sur les personnes atteintes d'un cancer à deux ans du diagnostic. Cette enquête avait pour objectif de déterminer la nature, la prévalence et la temporalité des facteurs physiques, psychologiques et sociaux susceptibles d'altérer les conditions de vie, la réintégration sociale et la (ré) insertion professionnelle des personnes atteintes d'un cancer deux ans après le diagnostic, ce travail s'est déroulé sur près de dix-huit mois : de janvier 2012 à juin 2013.
 - L'enquête VICAN2 [342] utilise l'échelle SF-12, qui mesure les qualités de vie physique et mentale, et permet de comparer les résultats à ceux obtenus en population générale. Ainsi une qualité de vie dégradée correspond donc à la proportion de personnes ayant un score inférieur à celui des trois quarts de la population générale de même âge et de même sexe. Ce choix permet d'avoir un indicateur comparable d'une localisation à une autre.
- a) Nous avons également constaté que la qualité de vie des patients était meilleure chez les femmes par rapport aux hommes et qu'elle, s'est nettement améliorée au fil du temps, ceci pourrait être lié à la chimiothérapie, à la rapidité de la prise en charge des stades IV, à la prise en charge psychologique qui a été faite par un psychologue chez tous nos patients, au soutien familial ainsi que le côté spirituel (prières, lecture du saint coran...) et à l'acceptation de la maladie.
 - b) Notre étude retrouve un lien significatif entre l'âge des patients et la qualité de vie, en effet l'altération de cette dernière était plus marquée chez les sujets âgés, comparativement aux sujets jeunes. Ainsi, nous pouvons expliquer ce lien par le fait que le vieillissement physiologique, a un impact sur les différentes fonctions et organes surtout la mobilité et les fonctions cognitives, ajoutant à ceci le cancer avec le risque de complications aussi bien aiguës ou chroniques.
 - c) La localisation de la tumeur, le stade TNM, le temps écoulé depuis le diagnostic, les différents traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie...), semblent être prédictifs de la qualité de vie à court et à long terme, ce qui rejoint les résultats de la littérature (Tchen.N [352])
 - d) Le niveau d'éducation a également un effet protecteur sur la qualité de vie de nos patients (mentale et physique) : les personnes ayant un niveau de scolarité plus élevé présentaient moins d'anxiété et un niveau de QdV dans le domaine mental plus élevé, ce qui concorde avec les données de la littérature (342,352).

X. Données sur la survie et le pronostic :

- L'objectif principal de notre étude est d'étudier l'impact de certains facteurs démographiques, cliniques, biologiques, scannographiques et histologiques sur la survie.
- La survie moyenne tous stades confondus est de 13,72 mois (12,75 - 15,12) avec une médiane de 12 mois. Les taux de survie à 1 an et à 2 ans étaient de 53% et 23,8% respectivement. Nos résultats ne sont que partiellement cohérents avec les études suivantes :
- Dans la série du Professeur Souilah [186], sur 180 patients diagnostiqués durant la période 2011-2014, la survie globale des patients était de 13,99 mois en moyenne, la survie sans progression était de 7,49 mois et le taux de survie à 1 an était de 56,7%.
- Dans l'étude de Sihem Ait Ali [231], la moyenne de survie était de 15 mois, le taux de survie à 2 ans était de 17,1%.
- A.Sarhane et al [246] dans son étude menée sur 354 patients porteurs de CBP (Maroc : 2003-2011), la survie moyenne était de 11 mois.
- Dans l'étude IFCT-PREDICT-amm [200] (J.Cadranel. E.Quoix et al) qui a inclus 843 patients atteints de CBP en France, la médiane globale de survie était de 10,7 mois et la survie sans progression était de 5,3 mois.
- Plusieurs études dont celles de : Smith et al [290] , Jeremic et al [352] et Wakelee [353], retrouvent une médiane de survie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de 6 à 10 mois, 7 mois et 9.2 mois respectivement.
- D'après l'analyse de M.Grivaux et coll [194] ; En 2000 et 2010 respectivement ; 137 et 104 centres ont participé à l'étude KBP CPHG et inclus 5667 et 7051 nouveaux cas de CBP, le taux de survie à 1 an était de 38,2% en 2000 et de 42,7% en 2010 (Ce taux s'est amélioré en dix ans). En 2010, environ 44% des patients sont toujours en vie 1 an après le diagnostic. Ils étaient environ 38% en 2000.
- Un taux de survie élevé dans certaines études , peut refléter les changements épidémiologiques observés ces dernières années (augmentation du pourcentage de femmes, du CBP chez les sujets jeunes , d'adénocarcinomes...), l'amélioration du plateau technique notamment la tomographie par émission de positons , l'amélioration des moyens de dépistage , les progrès dans le domaine thérapeutique notamment la chimiothérapie avec l'arrivée de nouveaux produits : thérapie ciblée et immunothérapie , la fréquence plus élevée de stades opérables dans ces séries ou peut être par rapport à aux nombre de patients inclus dans ces études .

Tableau 198 : Comparaison des séries selon la survie.

Étude	Effectif	Survie globale	SSP	Survie à 1 an	Survie à 2 ans
Souilah [186]	180	13,99 mois	7,49 mois	56,7%	NE
Sihem Ait Ali [231]	228	15 mois	NE	NE	17,1%
S.Bacha [210]	100	13,33mois	NE	56%	21%
S.Jablil [323]	155	9,9 mois	6,3 mois	NE	NE
Étude IFCT PREDICT amm [200]	843	10,7 mois	5,3 mois	NE	NE
Laurent.V[201]	712	7,79 mois	4,24 mois	NE	NE
P J.Souquet [195]	207	8,23 mois	NE	24,1%	NE
Scagliotti 2008 [303]	1725	10,3mois	5,1 mois	43,5%	NE
Notre étude	200	13,72mois	7,88 mois	53%	23,8%
NE : Non évalué, SSP : survie sans progression					

Facteurs pronostiques :

- L'objectif principal de ce travail a été de montrer l'impact pronostique de certains facteurs cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et thérapeutiques chez les patients atteints d'un carcinome non à petites cellules.
- De nombreux auteurs ont ainsi cherché des facteurs pronostiques qu'on pourrait définir comme étant des variables corrélés à un critère d'évaluation utilisé pour prédire le futur du patient (survie ,survie sans progression)indépendamment du traitement appliqué , à la différence ,un facteur prédictif est une variable permettant de prédire l'efficacité d'un traitement .
- Certains facteurs ont un rôle pronostique important, à savoir le stade clinique, l'indice de performance status PS, l'âge, le sexe, et dans certains cas, le type histologique, le SUV max à la TEP et certains paramètres biologiques.

1. Survie en fonction du sexe :

- Avec l'accroissement de la proportion de femmes atteintes de cancer bronchique, l'impact du sexe/ratio sur le pronostic a été évalué dans la littérature ; En effet, les femmes atteintes d'un CBP ont une survie globalement supérieure à celle des hommes atteints du même cancer.
- Dans notre série, il ressort que le sexe féminin est un facteur de bon pronostic et ceci indépendamment des autres facteurs (histologie, tabagisme, âge, stade TNM, performance statut OMS).
- Nos résultats rejoignent les données de la littérature et de certaines études internationales : Hirsh Koyi [354], Mok T [311], Wakelee HA [353], Micheli A [355], Albain KS [356] et Singh S [321]
- Cependant, certaines études ne montrent aucune différence de survie entre hommes et femmes :

- Dans la série du professeur Souilah [186], le sexe n'avait pas un impact sur la survie (médiane de survie chez les femmes était de 19,6 mois versus 13,8 mois chez les hommes avec un taux de survie à un an de 60,6% et 55,6% respectivement, mais ces résultats n'étaient pas significatifs en analyse uni et multi variée.
- Même résultat a été rapporté par, Ouellette [357] qui a mené une étude rétrospective sur 104 femmes et 104 hommes et a retrouvé une survie identique entre les 2 sexes .Foeglé [358], dans son étude sur des femmes en Alsace (1 935 patients dont 197 femmes) n'a pas mis en évidence une meilleure survie pour les femmes (p=0.84).
- Cette différence de survie entre hommes et femmes, pourrait être expliquée par le fait que les hommes sont plus âgés au moment du diagnostic et ont plus de comorbidités que les femmes, une autre explication est l'existence de différences dans le métabolisme des chimiothérapies entre hommes et femmes, en effet les femmes ont des taux plus élevés de cytotoxiques donc une meilleure réponse à la chimiothérapie, ce qui peut expliquer une meilleure survie.
- Les femmes ont également, une capacité diminuée de réparation des lésions de l'ADN, ceci entraîne une susceptibilité différente au cancer mais aussi une susceptibilité différente aux effets bénéfiques et secondaires des chimiothérapies, en particulier avec les sels de platine.
- Des études chez les patientes âgées ont également révélé une meilleure survie chez les femmes en l'absence de traitement, laissant entrevoir des différences dans la biologie des cancers pulmonaires et pas seulement une susceptibilité différente aux traitements [359].

Tableau 199 : Les principales études ayant analysé la différence de survie dans les 2 sexes

Auteur	Effectif	femmes	Médiane de survie (mois)		P value
	N	%	H	F	P
Albain et al [356]	126	36%	12	21	0,006
Souilah [186]	180	7,8 %	13,8	19,6	0,044
Visbal et al [360]	4618	41%	12	16,2	0 ,02
Wakelee et al [353]	1207	37%	7,3	9,2	0,004
Griveau et al [194]	17 153	23,15%	10	12	0,001
Notre étude	200	13%	11	19	0,033

2. Survie en fonction de l'âge :

- L'âge constitue un facteur pronostique indépendant, en effet, les patients jeunes avaient des taux de survie à 1an et à 2 ans supérieurs à ceux des patients âgés de 60 ans et plus (à 1 an : 79,6% pour les

patients âgés de moins de 60 ans versus 34,2% chez les patients âgés de plus de 60 ans et à 2 ans : 42,6% versus 10,5%). Nos résultats sont superposables à ceux retrouvés par d'autres auteurs :

- Selon la littérature, le rôle de l'âge est controversé, mais plusieurs études identifient un âge plus jeune comme facteur favorable indépendant. (Micheli A[355], Maeda T[361], Asmis TR [362], Nakamura H[363]).
- Dans une étude française menée par Wekelee [353], portant sur 7449 patients ayant présenté un CBP, l'âge avait un impact sur la survie, en effet la médiane de survie chez les patients âgés > 60ans était inférieure à celle des patients âgés de <60 ans (11 mois vs 14mois pour ceux âgés <60 ans ; $p < 0,001$)
- L'international Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) a conduit une étude rétrospective par Sculier et al [359], en 2008 incluant 100 869 patients atteints de CBP .Dans cette étude l'âge avancé et le sexe masculin se sont avérés indépendamment associés à la survie en analyse multivariée ;en effet , la survie était d'autant moindre que l'âge était avancé et un pronostic significativement plus mauvais était aussi associé au sexe masculin
- Même résultat a été rapporté dans une analyse du Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) publiée en 2005 et portant sur 52 287 patients. Dans cette étude, Zhang [364] a pu confirmer en analyse multivariée que l'âge avancé et le sexe masculin étaient associés à un pronostique péjoratif.
- * Chez les sujets âgés ,en dehors du tabagisme ,l'augmentation de l'âge est associé à une augmentation de la fréquence du CBP, les patients âgés de plus de 60 ans ont la particularité d'avoir de nombreuses comorbidités , la coexistence de pathologies liées au vieillissement , de séquelles d'affections antérieures et même souvent de pathologies chroniques tels que la BPCO .Il a été démontré que le poids de ces comorbidités était responsable d'une surmortalité chez les patients âgés à stade TNM identique et d'une faible tolérance à la chimiothérapie [362].
- * Chez les sujets jeunes peu d'études ont été réalisées , parfois contradictoires, pour certains l'âge est un facteur de bon pronostic , en effet des facteurs associés à un jeune âge pourraient influencer favorablement le pronostic et la survie des patients atteints de CBP : la meilleure survie dans le groupe des patients jeunes pourrait être expliquée par le fait que les sujets jeunes ont souvent un état général initial conservé, n'ont pas de comorbidités , souvent diagnostiqués à des stades précoces et ils ont une bonne réponse et une meilleure tolérance à la chimiothérapie par rapport aux sujets âgés [362] .
- Pour d'autres, le CBP serait d'une grande agressivité chez le sujet jeune, en effets des facteurs pourraient aggraver le pronostic chez les sujets jeunes tels que ; les prédispositions génétiques favorisant l'apparition d'un CBP à un jeune âge ou la structure saine du parenchyme pulmonaire plus propice à la dissémination carcinomateuse. Même résultat a été rapporté dans l'étude du Professeur

Souilah [186] qui sur 180 patients porteurs de CBP, il n'était pas mise en évidence une relation significative entre l'âge des patients et la survie.

* Les résultats contradictoires de ces études pourraient s'expliquer par les nombreuses différences de recrutement des patients (définition de l'âge jeune, nombre de patients inclus), différences des stades TNM, et différences des traitements reçus.

1. Survie en fonction du statut tabagique :

- Le statut tabagique en tant que facteur pronostique a été étudié dans la littérature depuis une dizaine d'année. Une controverse existe avec des études positives, retrouvant le tabagisme comme facteur pronostique et d'autres négatives ne considérant pas le tabagisme comme un facteur pronostique.
- Mais dans la majorité des études, il est souvent rapporté que les sujets non-fumeurs porteurs d'un CBP présentent une meilleure survie comparativement aux fumeurs, et ceci indépendamment du stade, du traitement, des facteurs de comorbidités et des facteurs pronostiques connus.
- Dans notre série, il ressort que le statut tabagique est un facteur pronostique, en effet, la moyenne et la médiane de survie sont significativement plus importantes chez les non fumeurs par rapport aux fumeurs et aux ex-fumeurs (21 mois, 12 et 10 mois respectivement pour la médiane de survie et 19 mois, 13,2 et 11,3mois respectivement pour la moyenne de survie).
- Les taux de survie à 1 an et à 2 ans sont également meilleurs chez les non fumeurs par rapport aux fumeurs actifs et aux anciens fumeurs. Nos résultats confirment les données de la littérature.
- Dans l'étude de ; Sun JM et al [365], la médiane de survie globale était de 18,2 mois versus 13 ,1 mois, chez les non-fumeurs et les fumeurs (p=0,054).
- Nordquist et al ²²², dans son étude comprenant 123 non-fumeurs et 522 fumeurs atteints de cancer bronchique de type adénocarcinome, a analysé la survie en fonction du statut tabagique. En Kaplan-Meier, le statut non-fumeurs était un facteur pronostique indépendant d'une meilleure survie (survie à 5ans de 23% pour les non-fumeurs versus par rapport aux fumeurs avec 23 % *versus* 16 % pour les fumeurs (p=0.004). Plusieurs explications sont avancées par l'auteur, comme le fait que les fumeurs ont plus de comorbidités, que les non-fumeurs et ces derniers ont des anomalies génétiques différentes des fumeurs.
- Une autre étude rétrospective menée par Dibble et al [366] sur 730. Cette étude comportait 77 % de fumeurs et 23 % de non-fumeurs. La survie à 5 ans était de 61 % pour les non-fumeurs et 56 % pour les fumeurs tous stades confondus (p=0.031).
- Une étude japonaise menée par Itaya [367], a inclus 98 patients (74 hommes et 35 femmes) et a analysé l'influence du type histologique et du tabac sur la survie des CBP de stades avancés IIIB et

IV. Dans cette étude rétrospective, il y avait 68 fumeurs, la survie à 2 ans était de 17 % pour les fumeurs et 52 % pour les non-fumeurs ($p < 0.0001$)

- Notre étude montre également que, pour les fumeurs, le nombre d'années de consommation tabagique ainsi que la quantité de tabac (nombre paquets /années) avaient un impact significatif sur la survie. Nos résultats concordent avec ceux rapporté par Janjian et al [368].
- Pour certains auteurs, le statut tabagique n'avait pas un impact sur la survie :
- Dans la série de Bacha.S [210] (Étude rétrospective sur 142 patients), la survie sans progression était significativement écourtée au cas de tabagisme > 43 PA ($p = 0,04$). Cependant, le tabagisme n'était pas associé de façon significative à la survie globale.
- Même résultat a été constaté dans l'étude de Subramanian et al [247]. Cette étude a inclus 254 non-fumeurs atteints de CBP, comparés à 2 762 fumeurs. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence de survie entre les fumeurs et les non-fumeurs (la survie à 5 ans est de 27.2 % pour les non-fumeurs et 31.3 % pour les fumeurs, $p = 0.73$).
- **La poursuite de tabagisme** diminue les chances de survie des patients traités pour cancer bronchique ceci peut être lié à un effet direct du tabac sur la maladie néoplasique ou au rôle favorisant du tabac sur les comorbidités notamment cardio-vasculaire, inversement l'arrêt du tabac améliore le taux de survie chez les anciens fumeurs [192, 369, 370]. Par contre dans notre série, chez les anciens fumeurs, on n'a pas mis en évidence de différences significatives sur le plan statistique entre le délai de sevrage tabagique et la survie globale. Nos résultats sont contradictoires avec ceux rapportés par d'autres auteurs : Ebbert JO [371], Tammemagi CM [372].

2. Survie en fonction du PS :

- Le performance status est un facteur pronostique indépendant chez les patients atteints de CBP. Il évalue l'état clinique du patient ainsi que sa capacité à réaliser les activités quotidiennes, à l'aide de trois échelles : celle de Karnofsky, du «Eastern Cooperative Oncology Group» (ECOG) et de la «World Health Organisation» (WHO). Ce sont les deux dernières, très similaires, qui seraient les plus discriminantes en termes de pronostic.
- Ce paramètre est particulièrement discriminant dans les stades plus avancés (stades > IIB), étant donné le peu de patients qui présentent un PS élevé à un stade précoce.
- Notre étude, montre que, le PS est un facteur pronostic, en effet les taux de survie à un et à deux ans étaient meilleurs chez les patients dont le PS est 0/1 par rapport à ceux ayant un PS à 2. Nos résultats confirment les données de la littérature et les résultats rapportés par d'autres auteurs :

- Le PS a été identifié comme un facteur pronostique défavorable chez les patients atteints de CBP depuis le début des années 80.La médiane de survie des patients avec PS 2 est de l'ordre de 4,5 mois selon les différentes études [355, 373, 359].
- Selon d'autres auteurs, le PS demeure le gold standard et conditionne la décision thérapeutique selon les guidelines .En effet, la population des patients avec un PS à 2, représente 30 à 40% des patients présentant un cancer bronchique, leur espérance de vie est plus courte que celle des patients en PS0/PS1, avec une médiane de survie presque divisée par deux, aux alentours de 5 mois [362,374].
- Une étude européenne menée par Soria [375] en 2011, a comparé l'efficacité de la chimiothérapie en traitement de première ligne de CBP, les groupes étaient stratifiés selon le PS .la médiane de survie des patients était de 10,8 mois en cas de PS 0 versus 7,1 mois en cas de PS 1 et 3,9 mois en cas de PS 2 (p<0,001).
- Dans l'étude de Lilenbaum [376](essai de phase III CALGB 9730), parmi les 561 patients randomisés, 18% étaient en PS2. Dans le sous groupe des patients en PS 2, la survie était moins longue que pour les patients en PS0/1(survie globale médiane 3mois et survie à 1 an de 14% vs 8,3mois et 38% respectivement).
- Par contre nos résultats sont discordants avec ceux rapportés par les deux auteurs : S.Souillah [186] et Bacha.S [210], qui n'ont pas constaté dans leurs études un lien statistiquement significatif entre le PS et la survie.

Tableau 200 : Survie globale selon l'indice de Performance Status (PS).

Étude	Auteurs	Période	Effectif		Survie		
			PS0/1	PS 2	PS0	PS1	PS2
ECOG 1594	Soria JC [375]	2001	486	126	10,8mois	7 mois	3,9 mois
CALGB 9730	Lilenbaum [376]	2005	460	101	8,3mois		3 mois
EURTAC	Rossel [305]	2012	86	14	23,9mois	8,8 mois	8,3 mois
SLCG	Abberla V[377]	2013	465	92	9,4 mois		4,7 mois
EORTC 08975	Smit EF [378]	2013	424	56	8,5 mois		3,3 mois
Notre étude		2016-2018	110	20	14,1 mois		9,5 mois

SLCG : Spanish lung cancer group

3. Survie en fonction de la perte de poids :

- En oncologie, la dénutrition est fréquente. Elle a un retentissement négatif sur le pronostic, la qualité de vie, entraînant des répercussions sur les dépenses de santé. Elle doit donc être une priorité dans la prise en charge globale du patient atteint de cancer.

- Notre étude, montre que la dénutrition est un facteur pronostique indépendant, en effet son impact sur la survie de nos patient était notable (16 mois pour les patients ayant perdu <10% versus 9,5 mois pour les patients ayant perdu >10% de leur poids. Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostique déjà décrit dans plusieurs études comme celles de : Maeda [361], Albain KS [356], Wakelee [353], Bucheri [379] et Vandenhove Laurent [201].
- L'étude de Ross et al [235] confirme que la survie et la survie sans progression sont significativement plus courtes chez les patients dénutris. En effet, les patients atteints de cancers pulmonaires (aux stades III et IV) ont une survie sans progression de 4 mois lorsqu'ils sont dénutris contre 6 mois lorsqu'ils ne le sont pas ($p = 0,01$) et une survie globale de 6 mois contre 9 ($p < 0,001$).
- Marion.A [380] ,a mené une étude rétrospective en 2015 au CHU Rouen ,sur 60 patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques .Dans cette étude ,les patients ayant présenté une perte de poids de plus de 10% ont constitué le groupe 1 ($n=15$;25%) , les patients n'ayant pas présenté une perte de poids >10% ont constitué le groupe 2($n=45$; 75%).La médiane de survie pour les patients du groupe 1 était de 4,5 mois vs 11 mois pour les patients du groupe 2 ($p<0,0001$)
- En Tunisie, S.Bacha et al [210] a mené une étude rétrospective, incluant 60 cas suivis pour un CBP stade IIIB et IV. 14 % des patients avaient un IMC inférieur à $18,5 \text{ kg/m}^2$. Trente-sept patients (74 %) avaient une dénutrition modérée à sévère selon le NRI ($\text{NRI} < 97,5$). La médiane de survie globale était significativement moindre pour les patients dénutris selon l'IMC (2,65 mois versus 6,95 mois).
- Jeremic B et al [352] , ont analysé une population de patients atteints de CBNPC de stade IV, la médiane de survie était de 7 mois. Les auteurs ont également mis en évidence de façon significative un impact de la dénutrition sur la survie globale (avec comme critère de dénutrition la perte de poids strictement supérieure à 5% du poids habituel). Les médianes ainsi observées sont de 13 mois chez les patients non dénutris et 5 mois chez les patients dénutris ($p = 0,0001$).
- Toutes ces études ont confirmé que la dénutrition sévère s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité accrue. Le risque de complications majeures augmente de façon linéaire avec la perte de poids. En effet, il existe chez les patients cancéreux des carences en micronutriments responsables du déficit des immunités spécifiques et non spécifiques. Il existe également un déficit protéique qui rend impossible la prolifération des lymphocytes B et T en présence d'antigènes bactériens et diminue par la même occasion la synthèse d'anticorps exposant ainsi le patient au risque infectieux.

4. Survie en fonction de l' indice de masse corporelle :

- La malnutrition est une manifestation clinique fréquente au cours du CBP .Elle constitue un facteur prédictif de mortalité qui aggrave le pronostic surtout à un stade avancé. Ainsi une évaluation de l'état nutritionnelle du patient atteint de CBP doit faire partie du bilan du cancer bronchique.
- Dans notre étude, il existe un lien significatif entre le statut nutritionnel et la survie, ainsi, les patients considérés comme dénutris avec un $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$, avaient une médiane de survie à 1 an et à 2 ans inférieur à celle des patients non dénutris présentant un $IMC \geq 20 \text{ kg/m}^2$.
- Ces résultats rejoignent les données déjà démontrées, selon lesquelles un état de dénutrition expose à un risque accru de mortalité, de morbidité, une altération de la qualité de vie, et une mauvaise tolérance des traitements notamment une toxicité plus importante de la chimiothérapie.
- Dans l'étude S.Blél et al [381], menée sur 467 patients porteurs de CBP durant la période 2000-2014, l'IMC moyen était de $22,7 \text{ kg/m}^2$ (13,7% des patients présentaient une maigreur, 61,9% avaient un poids normal, 20,7% étaient en surpoids et 3,7% étaient obèses). La médiane de survie était de 5 mois pour les maigres, 8 mois pour les patients ayant un poids normal ou surpoids et 12 mois pour les patients obèses ($p=0,002$) .La survie à un an était de 16,4% pour les maigres, 50% pour les obèses et la survie à deux ans était de 1,8% pour les maigres et 15% pour les patients en surpoids ou obèses.
- Une étude menée en 2007 par Vokes et al [384] sur 366 patients (CALGB) .Dans cette étude ; l'âge avancé ($p=0.01$), la perte de poids avec un $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.038$) et le performance status OMS ($p=0.036$) sont des facteurs de mauvais pronostic.

5. Survie en fonction des comorbidités :

- D'autres facteurs pronostiques sont à prendre en compte comme ; les co-morbidités qui peuvent influencer la survie.
- Dans notre étude la présence de comorbidités est un facteur de mauvais pronostic ($p < 0,001$) .Chez les patients ayant des comorbidités, le score de Charlson avait un impact sur la survie, en effet, les patients qui avaient un score ≤ 2 , avaient une survie meilleure par rapport à ceux dont le score de Charlson était > 2 : la moyenne de survie était de 13,9 mois dans le premier groupe versus 10,6 mois pour le deuxième groupe mais cette différence n'était pas significative sur le plan statistique.
Nos résultats sont comparables à ceux rapportés par :
- Tammemagi CM [372], qui a décrit le rôle des comorbidités dans le pronostic du cancer bronchique. Dans une cohorte de 1 155 patients, il a montré, que la présence de comorbidités au moment du diagnostic était un facteur de mauvais pronostic ($p=0.06$).

- S.Blel [382] , a mené une étude rétrospective portant sur 362 patients atteints de CBP .Le score de comorbidité simplifié(SCS) a été calculé pour chaque patient. La médiane de survie était de 6mois pour les patients ayant un score $SCS \leq 9$ versus 4,5 mois pour les patients ayant un score > 9 ($p=0,48$) et la survie des patients ayant un score $SCS \leq 9$ à un an et à deux ans était de 22,2% et 6% respectivement (vs 0,16% et 0% pour les patients avec $SCS > 9$)
- Par contre, pour certains auteurs, la présence de comorbidités n'a pas d'impact sur la survie ;
- Dans l'étude Mayo Clinic [204] , les hommes présentent de façon significativement plus fréquente, des pathologies cardiovasculaires, un diabète ou des cancers synchrones. Néanmoins, dans cette étude, la présence de telles comorbidités n'entraînait pas une altération significative de la survie.
- Dans l'étude du professeur S.Souillah [186] , l'impact des comorbidités apparait non significatif sur la survie.
- Une explication possible de l'impact des comorbidités sur le pronostic est le fait que l'âge et les comorbidités sont associés avec plus de toxicité des chimiothérapies induisant des réductions des doses et de ce fait une efficacité moindre de la chimiothérapie.

6. Survie en fonction du niveau socio-économique :

- Plusieurs études concernent le rôle du statut social dans le cancer bronchique .Ainsi, le cancer bronchique atteint plus fréquemment les classes sociales pauvres et défavorisée, et à des stades plus avancés au moment du diagnostic. Le niveau socio-économique est aussi associé au pronostic .Plus le statut socio-économique est bas, plus le pronostic du CBP est mauvais (218,361).
- L'impact du niveau socio-économique apparait non significatif ($p=0,382$) sur la survie de nos patients, contrairement à une étude canadienne, menée par HU [218] , ayant inclus 3 280 cas et 5 073 témoins, le niveau socio-économique bas était associé à un mauvais pronostic dans les 2 sexes. Dans cette étude, les Odds Ratio associés à un niveau socio-économique bas pour les hommes étaient de 1.7 [IC : 1.3- 2.2] et pour les femmes de 1.5 [IC : 1.1-2.0].
- Dans une étude chinoise, menée par Maeda T et al [361], l'analyse de 51 décès par cancer bronchique montrait que le risque de cancer bronchique était augmenté par 6 si le statut socio-économique était mauvais.
- L'impact des disparités sociales et de l'organisation des soins sur la prise en charge des cancers du poumon commence à faire l'objet de nombreux travaux. En effet, l'inégalité des patients dans l'accès aux soins, les disparités géographiques et surtout l'inégalités socio-économiques augmentent l'incidence du cancer du poumon de manière plus importante chez l'homme que chez la femme probablement en rapport avec l'augmentation du tabagisme dans ces populations , la

défaveur sociale augmente aussi le délai diagnostic , et pour les malades diagnostiqués , elle est liée à un moindre accès à la résection carcinologique et aux traitement innovent dans certains pays

Tableau 201 : Comparaison des facteurs cliniques de survie selon les différentes séries.

Étude	Auteurs	Effectif	Facteurs ayant un impact négatif sur la survie	Facteurs ayant un impact positif sur la survie
Étude japonaise de Maeda [361]	Maeda T 2000	261	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de globules blancs (p=0.006) - Taux d'hémoglobine (p=0.050) - Taux d'albumine (p=0.002) - Taux du LDH (p=0.014) - Taux de calcium (p=0.047) - Stade IV - Métastases hépatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Âge <65 ans (p=0,047) - Sexe féminin (0,07) - PS 0 (p=0,001) - Perte de poids<10%(p=0,035) - Histologie épidermoïde (p =0,06) - Stade III (p<0,001) - Absence de métastases : osseuse, hépatique, moelle osseuse (p=0,001) - Nombre de site métastatique<2
Win et al [383]	Win	110	<ul style="list-style-type: none"> - Age (p=0,02) - Stade TNM (0,07) 	<ul style="list-style-type: none"> - Non-fumeurs (p=0,13) - PS (0,71)
Okada [384]	Okada	163	<ul style="list-style-type: none"> - Age avancé (p=0,005) - Sexe masculin (p=0,01) - Tabagisme (p=0,005) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe féminin (p=0,005)
Southwest Oncology Group [356] (SWOG)	Albain KS	2 580	<ul style="list-style-type: none"> - Perte de poids >10% 	<ul style="list-style-type: none"> - PS 0 (p<0,001) - Sexe féminin (p<0,0005) - Âge <70 ans (p=0,02) -Taux d'hémoglobine > 11g/dl (p=0.001) - Taux normal de calcium(p=0.007) - Taux de normal d'LDH (p=0.002)
Étude Wakelee [353]	Wakelee 2006	7449	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin - Le performance status OMS - La perte de poids - Métastases cérébrales. 	<ul style="list-style-type: none"> - PS 0/1 - Sexe féminin - Stade TNM.
L'étude de l'European Lung Cancer Worling Party [385]	Paesman M	1052	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin (p=0,03) - Âge avancé (p=0,02) -Indice de Karnofsky - Stade TNM (p<0.0001), - Taux de globules blancs (p=0.0003) 	<ul style="list-style-type: none"> -Sexe féminin - Statut non fumeur - Age jeune
Étude Tammemagi [372]	Tammemagi 2004	1150	<ul style="list-style-type: none"> - Âge élevé (p<0.001) - Sexe masculin (p=0.007) - La race noire (p=0.002), - Le niveau socio-économique bas (p<0.001) - Histologie non adénocarcinomes (p<0.001) - Les co-morbidités (p=0.06) - Stade avancé (p=0.009) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe féminin (p=0,007) - Stade TNM I/II

Étude Turque [473]	Arinc S 2009	208	- PS (p=0,0001) - Syndrome VCS (p=0,002) - Une durée courte de symptômes (p=0.01) - Hyperleucocytose (p=0,001) - Un taux de LDH élevé (p=0.0001)	- PS 0 - Sujet jeune
Étude IASLC [359]	Sculier JP 2008	100 869	- Age avancé - Sexe masculin - PS (p=0,005) - Statut tabagique (p=0,001) - Histologie non épidermoïde - Stade avancé III/IV	- Non-fumeurs - Adénocarcinome - Stade TNM I/II
SEER [364]	Zhang J 2015	52 287	- Age avancé - Sexe masculin - Taille de la tumeur - Extension locale /ganglionnaire - Histologie épidermoïde	- Age jeune - Sexe féminin - Adénocarcinome
Étude néerlandais [374]	Hndriks L 2015	11 094	- Age - Sexe - Histologie non épidermoïde - Stade IV	-Nombre de sites métastatiques (p<0,0001)

7. Survie en fonction de la classification TNM :

- La stadification du CBP, est le facteur pronostique le plus objectif et le plus reproductible. Celui-ci prend en compte les éléments repris dans la classification TNM : la taille de la tumeur (T), l'infiltration ganglionnaire lymphatique locorégionale (N) ainsi que la présence éventuelle de métastase(s) (M).
- Depuis 1968, plusieurs versions ont été publiées par l'«Union for International Cancer Control» (UICC). En 2016, la huitième édition a été validée par l'«International Association for the Study of Lung Cancer» (IASLC). L'approche nouvelle de cette dernière classification (8^{ème} édition) permet de préciser le pronostic de manière détaillée, notamment sur base de la taille de tumeur, de la présence de nodules satellites à la tumeur primitive ainsi que de la présence de métastases pleurales.
- Une classification TNM idéale ,devrait être à la fois opérationnelle et pronostique .Par opérationnelle on entend une classification qui permet de déterminer le choix du traitement .Par pronostique , on entend l'impact que les facteurs étudiés ont sur la mortalité et la survie avant que le traitement ne soit administré ,un facteur prédictif permet de détecter quel traitement peut être donné ,ainsi dans la classification TNM ,les stades cliniques et pathologiques sont à la fois pronostic et prédictifs [359].
- Notre étude, montre que la classification TNM a un impact majeur sur la survie, confirmant ainsi les données de la littérature, en effet, les patients ayant des tumeurs de stade II avaient une meilleure

survie que les tumeurs de stade III-IV, avec un taux de survie à 1 ans de 100% , 94,4% et 31,3%, respectivement et une survie à 2 ans de 83,8% dans les stades II, 61,1% dans les stades III et 2,4% dans les stades IV, résultats déjà rapportés par de nombreux auteurs dans la littérature médicale : Hendriks L374, Tammemagi CM[372] , Maeda T[361] et Mok T[311].

- Par contre, pour certains auteurs, il n'a pas été mis en évidence un lien significatif entre la survie et la classification TNM.
- Nakamura [363] dans son méta-analyse de 39 publications, portant sur 86 800 patients porteurs de CBP. Les auteurs ont conclu que le stade d'extension n'était pas associé au pronostic.
- Ignatius ³⁸⁶, a étudié les facteurs pronostiques sur des séries chirurgicales, sur une cohorte de 19 702 patients entre 1989 et 2003(stade IA, IB), à partir du registre des cancers de Californie. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence en survie selon le stade TNM, ni de différence en survie pour la localisation pour les stades IA (p=0.10).

10. Survie en fonction de la taille tumorale :

- La taille de la tumeur pourrait avoir un impact pronostique au delà de la classification TNM , même si un envahissement ganglionnaire semble plus péjoratif qu'une taille grandissante .Ainsi, la taille tumorale a un effet sur la survie, plus la taille est importante, moins la survie est bonne. [373].
- Notre étude, montre que la taille de la tumeur est un facteur pronostique péjoratif, les taux de survie des patients à 1 an et à 2 ans diminuaient proportionnellement à l'augmentation de la taille tumorale .Nos résultats sont comparables aux données de certaines études (Zhang [373], Iwasaki [387], Port et al [388])
- Pour Iwasaki, La taille inférieure à 4 centimètres, une tumeur bien différenciée et l'absence d'atteinte ganglionnaire étaient des facteurs de bon pronostic [391].
- Port et al, montrent qu'il existe une différence de survie suivant la taille tumorale, avec un meilleur pronostic pour les T1 inférieurs à 3 centimètres (p=0.03). L'invasion ganglionnaire, pleurale et vasculaire est également un facteur pronostique dans le cancer non à petites cellules [388].
- Dans l'étude du professeur S. Souillah [186], le taux de survie à un an était proportionnel à la taille tumorale , mais ses résultats n'étaient pas significatifs sur le plan statistique .

11. Survie en fonction de l'atteinte ganglionnaire :

- Pour le N, il convient notamment de déterminer le nombre de ganglions atteints et celui des aires ganglionnaires atteintes .L'impact de l'effraction capsulaire et des différentes stations N3 pour une même localisation tumorale devrait être également précisé.

- Notre étude montre que l'envahissement ganglionnaire influence significativement la survie et constitue de ce fait un facteur de mauvais pronostic en terme de survie ($p=0,003$), résultats déjà rapportés par de nombreux auteurs (Okada M [384], Iwasaki A [387], Port JL [388]).
- D'après l'étude de l'IASLC [359], trois groupes pronostiques de tumeurs avec métastases ganglionnaires ont été identifiés : celui de meilleur pronostic constitué par l'infiltration d'une seule aire N1 (48% de survie à 5 ans), celui de pronostic intermédiaire constitué par soit l'infiltration de plusieurs aires N1 ou l'infiltration une seule aire N2 (35% de survie à 5ans) et celui de mauvais pronostic par l'infiltration de plusieurs aires N2 (20% de survie à 5 ans).
- Dans les séries chirurgicales, Myrdal [389] retrouve chez 395 patients opérés que le stade TNM et le statut ganglionnaire sont les facteurs pronostiques les plus importants de survie (HR pour les stades IIIA de 2.1 [IC : 1.6-2.5] et HR pour le N2=1.8 [IC : 1.3-2.3]) .
- Cependant, nos résultats sont discordants avec ceux rapporté par professeur S. Souilah [186] ,qui n'a pas mis en évidence , une différence significative de survie en fonction de l'extension ganglionnaire avec des taux de survie très proches , 56,7% pour les N0, 68,6% pour les N1, 57,4% pour les N2 et 48,6% pour les N3 .

12. Survie en fonction de l'extension locorégionale :

- Dans notre série, un pronostic significativement plus mauvais est associé à une extension locorégionale, comme en témoigne la huitième version de la classification TNM .L'invasion de la plèvre viscérale est un facteur de mauvais pronostic, en effet, elle est désormais considérée comme une dissémination métastatique et actuellement reclassée en stade «M1a». L'infiltration vasculaire et/ou lymphatique est définie comme l'embolisation de cellules tumorales dans la lumière vasculaire ou les canaux lymphatiques, son impact sur la survie des patients atteints d'un CBP de stade I réséqué chirurgicalement, est assez controversé.
- L'extension loco régionale notamment vasculaire est un facteur pronostique péjoratif en terme de survie ($p=0,002$) .Nos résultats rejoignent les données de la littérature et de certaines études :
- Dans les stades avancés : l'étude SEER [296] menée sur 52 287 patients porteurs de CBNPC stade IV. Les variables incluses selon les modèles statistiques étaient la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire (N) et l'extension de la tumeur et d'autres paramètres démographiques (âge, sexe et l'histologie).les auteurs ont pu confirmer que l'extension locale et ganglionnaire de la tumeur étaient associés à un pronostic péjoratif.
- Okada [384], s'est intéressé également au pronostic des patients traités par chirurgie pour un carcinome non à petites cellules inférieur à 2 centimètres. Cette étude a inclus 163 hommes et 102

femmes. Dans cette étude, les facteurs de mauvais pronostic sont le stade, la taille de la tumeur, l'envahissement vasculaire ($p=0,004$) et ganglionnaire ($p<0,001$) et la résection étendue.

13. Survie en fonction du nombre et du site métastatique :

• Survie en fonction du nombre de sites métastatiques

- Un lien significatif est retrouvé entre le nombre de métastases et la survie, en effet, les patients ayant présenté un CBP stade IV mono métastatique avaient un meilleur pronostic et une meilleure survie comparativement aux poly métastatiques en particulier ceux traité par chimiothérapie. Nos résultats sont comparables aux données de la littérature et ceux de certaines études :
- Dans l'étude S.Blel et al [390] , menée en Tunisie (2000-2014) sur 210 patients, la médiane de survie pour les patients mono métastatique était de 6 mois comparativement aux patients poly métastatiques 4 mois ($p<0,001$) .Le taux de survie à un an et à deux ans était de 28 % et 9,7% respectivement (versus 9,3% et 19% pour les patients poly métastatiques.
- Une méta-analyse menée par Ac Toffat [391] sur les données de 4917 patients. 1508 étaient de stade I/II, 1769 de stade III et 1512 de stade IV avec plus d'une métastase, 110 patients présentaient une métastase unique. La médiane de survie globale des patients oligo-métastatiques était de 18,8 mois [IQR, 9,8–34,6 mois]. Elle était de 6,3 mois [IQR, 2,4–14,1 mois] pour les patients avec plus d'une métastase.
- Les auteurs Néerlandais, Hendriks et al [374], avaient présenté en 2016, une étude rétrospective portant sur 11 094 patients atteints de CBP stade IV et ils avaient montré que, plus le nombre de sites métastatiques augmentait, plus mauvais était le pronostic : HR=1,38 ($p<0,001$) et HR=1,97 ($p<0,001$) en cas de 2 ou ≥ 3 organes atteints.
- Dans l'étude japonnaise Maeda [361] portant sur 261 patients atteints de CBNPC, un nombre de métastases <2 était un facteur de bon pronostic.

• Survie en fonction des sites métastatiques :

- Dans notre série, il ressort que la localisation métastatique a un impact sur la survie, en effet, les patients avec des cancers propagés à plèvre et à l'os, avaient un pronostic plus favorable qu'un cancer qui s'est propagé au cerveau, au foie ou au poumon.
- En colligeant les publications les plus récentes sur les sites métastatiques du CBP, on s'aperçoit que les résultats retrouvés dans notre série sont concordants avec ceux rapportés par certains auteurs et discordants avec d'autres.
- Les métastases cérébrales représentent la première cause de tumeur maligne intra cérébrale et 20 à

40% des patients cancéreux en sont atteints .le CBP est la première cause de métastases cérébrales suivi du cancer du sein et du mélanome. L'index pronostique le plus performant est le Diagnosis Specific –Graded Prognostic Assesment (DS-GPA) établi à partir d'une série rétrospective de 3 940 patients [392] .Ce score permet d'identifier quatre groupes de patients avec des médianes de survie significativement différentes variant de 3,02 à 14,78 mois. En effet pour les scores DS-GPA 0-1 ; 1,5-2 ; 2,5-3 et 3,5-4, les médianes de survie étaient respectivement de 3,02 ; 5,49 ; 9,43 et 14,78 mois [393].

- Dans notre série la moyenne de survie des patients ayant des métastases cérébrales était de 9,4 mois avec une médiane de 9 mois, résultat supérieur à celui rapporté par Zimm[393] (2012), qui montré dans son étude que , la présence de métastases cérébrales était un facteur de mauvais pronostic ,en effet ; en l'absence de traitement, la survie médiane des patients présentant des métastases cérébrales d'origine pulmonaire est de 4 a 11 semaines .
- Dans une analyse monocentrique portant sur 777 patients dont 494 étaient atteints de CBNPC (soit 63,6%).Antoni et al [394] ont mis en évidence plusieurs facteurs pronostiques défavorables : la présence de métastases extra-crâniennes, un nombre de métastases extra-crâniennes ≥ 2 , un nombre de métastases cérébrales > 3 .
- L'étude japonaise de Maeda [361] repose sur l'analyse des facteurs pronostiques dans le carcinome non à petites chez 261 patients. En analyse univariée, le stade TNM III ($p < 0.001$), l'inexistence de métastase osseuse ($p < 0.001$), hépatique ($p < 0.001$), au niveau de la moelle osseuse ($p = 0.011$) ou le fait qu'il y ait 0 à 2 sites métastatiques ($p = 0.007$) étaient des facteurs de bon pronostic.
- Dans l'étude de l'European Lung Cancer Worling Party [385], inclus dans 7 essais européens et portant sur 1050 patients atteints de CBP, M.Paesmens a montré que, les patients ayant présenté des métastases cutanées avaient un mauvais pronostic ($p < 0,001$).
- Les métastases osseuses concernent 40% des patients atteints de CBP dont le pronostic est aggravé par les complications et le handicap fonctionnel qu'elles engendrent .A.Tiotiu (France) a mené une étude rétrospective sur 100 patients atteints de CBP métastatiques. L'analyse de cox a permis l'identification de facteurs prédictifs de survie, ainsi, la présence de métastases osseuses au niveau des extrémités et la survenue des événements osseux étaient associés à une diminution de la survie [539] .La médiane de survie des CBP métastatiques était significativement réduite par les métastases osseuses à 5,8 versus 10,2 mois lorsque les sites métastatiques sont extra-osseux.

Tableau 202 : Comparaison des facteurs scannographiques de survie selon les séries

Étude	Auteur	Effectif	Facteurs ayant un impact sur la survie
Ignatus California [386]	Ignatus (1982-2003)	19 702	-Taille tumorale (p<0,001) - Stade TNM (p=0,10)
Étude turque [399]	Arinc S 2009	208	-Stade TNM (p=0.0001) - Le syndrome VCS (p=0.039)
Étude SEER [296]	Zhong	52 287	-Taille tumorale - Extension locale - Extension ganglionnaire
Étude IASLC [359]	Sculier 2008	12 428	- Stade TNM avancé (III, IV)
Étude japonaise de Maeda [361]	Maeda 2000	261	-Stade TNM III (p<0,001) - Pas de métastase : - Osseuse (p<0.061) - Hépatique (p<0.001) - Moelle osseuse (p=0.001) - <2 sites métastatiques (0,007)
L'étude de l'European Lung Cancer Working Party [385]	Paesmans M	1050	-Stade TNM (p<0,001) - Métastase cutanée (p=0,02)
Étude rétrospective monocentrique [394]	Antoni D 2013	494	- Présence de métastases extra-craniennes - Nombre de métastases cérébrales > métastases extra-craniennes ≥ 2 -Nombre de 3
Notre étude	Marouani.A	200 2016-2018	Stade TNM Extension ganglionnaire - Extension métastatique - Métastase cérébrale - Métastases osseuses

14. Influence de l'histologie sur la survie :

- Selon la littérature : Le type histologique serait un facteur pronostique indépendant, sans cependant être parfaitement reproductible. Le carcinome épidermoïde semble être un facteur favorable, notamment dans les stades IIIA. Pour l'adénocarcinome, malgré les progrès dans les modalités du diagnostic et thérapeutiques ces dernières années, le pronostic reste réservé. La survie varie selon les études et en fonction des critères d'inclusion.
- Les différents types histologiques de CBP, observés dans notre série sont similaires à ceux retrouvés dans les publications les plus représentatives colligés dans la littérature médicale, en revanche contrairement à ces études, on n'a pas mis en évidence dans notre série, un lien significatif entre le type histologique et la survie.
- Même résultat a été constaté dans une méta-analyse de 39 publications japonaises (86 800 patients).

Dans cette étude, un meilleur pronostic était associé au sexe féminin (HR=0,78 ; p<0,001), le stade de la tumeur, le type histologique et le statut tabagique n'étaient pas associés à la survie [363].

- Pour certains auteurs, les facteurs histologiques font partis des facteurs pronostiques les plus performants, avec une tendance pour un meilleur pronostic pour les carcinomes non à petites cellules d'une façon générale et pour le carcinome épidermoïde de façon particulière [367, 364].
- Cependant pour d'autres auteurs, l'histologie adénocarcinome était un facteur de bon pronostic, ceci a été confirmé par certaines études :
 - Une étude japonaise a inclus 98 patients et a analysé l'influence du type histologique, du tabac et de la chimiothérapie en première ligne sur la survie des carcinomes non à petites cellules de stades avancés IIIB et IV. Dans cette étude rétrospective, il y avait 35 femmes, 74 patients avec un adénocarcinome. La survie à 2 ans était de 40 % pour les adénocarcinomes et 15 % pour les autres types histologiques (p=0.0017) (Itaya [367]).
 - Dans une analyse du Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER [296]) Registry publiée en 2005, incluant 52 287 patients .L'histologie était un facteur pronostique en effet les adénocarcinomes s'avéraient de meilleur pronostic que les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules.
 - Dans la série du Bacha.S [210], menée sur 142 patients porteurs de CBP. 50,7% avaient un adénocarcinome, 25,4% avaient un carcinome épidermoïde et 19,7% un carcinome indifférencié .En analyse uni variée, les patients ayant un adénocarcinome avaient la meilleure survie globale même si la différence n'était pas statistiquement significative.
 - Cette disparité des résultats peut être expliquée par, le fait que l'adénocarcinome est plus fréquent chez les femmes, les sujets jeunes et les non-fumeurs, et que les mutations EGFR sont plus fréquentes en cas d'adénocarcinomes expliquant ainsi la bonne réponse à la thérapie ciblée et de ce fait le bon pronostic [367].

Tableau 203 : Comparaison des facteurs histologiques de survie selon les séries.

Étude	Auteurs	Effectif	Facteur de bon pronostic
Étude SEER [296]	Zhong	52 287	-Histologie adénocarcinome (p<0,001)
Étude japonnaise [367]	Itaya	109	-Histologie adénocarcinome (p<0,001)
Étude tunisienne [325]	Bochra S	142	-Histologie adénocarcinome (p=0,045)
Étude Maeda [361]	Maeda	261	-Histologie épidermoïde (p=0,0017)
Étude IASLC [359]	Sculier	100 869	-Histologie épidermoïde (p<0,001)
Étude Tammamegi [372]	Tammamegi	1 155	-Histologie épidermoïde (P<0,001)
Notre étude		200	-Histologie adénocarcinome (p=0,272)

15. Influence de la classification IASLC/ATS ERS sur le pronostic :

- Les différentes études réalisées sur des cohortes australiennes [395] , asiatiques (Yoshizawa et al [396], Zhong [217], Sun S[227]), américaine (Xu [397]) et européenne(Warth [398]) ont démontré que l'utilisation de cette classification a une valeur pronostique dans les adénocarcinomes de tous stades.
- En effet, 3 groupes pronostiques ont été proposés (Yoshizawa et al [396]) :
 - Bas grade (de bon pronostic) comprenant les AIS et les AIM.
 - Grade intermédiaire comprenant les adénocarcinomes infiltrants à prédominance, lépidique, tubulaire ou papillaire.
 - Haut grade (de mauvais pronostic) comprenant les adénocarcinomes infiltrants à prédominance compacte ou micro papillaire ou les adénocarcinomes mucineux.
- Yoshizawa et al [396] ont été les premiers à identifier trois groupes pronostiques dans les tumeurs de stade I, avec des différences significatives de survie entre ces trois groupes. Les AIS et AIM (bas grade) avaient une survie de 100% à 5 ans, les tumeurs de grade intermédiaire (lépidique, papillaire, et tubulaire prédominant) avaient une survie à 5 ans de 90, 83 et 84%, respectivement ,et les tumeurs de haut grade (adénocarcinome mucineux, solide et micro-papillaire prédominant) avaient une survie à 5 ans de 75, 70 et 67%, respectivement .
- Dans notre étude, La valeur pronostique des grades histologiques était liée à l'agressivité de la tumeur. En effet, les adénocarcinomes de haut grade étaient plus souvent métastatiques (p=0.03) .Les patients atteints d'un adénocarcinome mucineux avaient un mauvais pronostic par rapport aux autres patients.

16. Survie en fonction du degré de différenciation tumorale :

- Dans notre série, on n'a pas mis en évidence une relation significative entre le degré de différenciation tumorale et le pronostic (p=0,096). Ces résultats sont contradictoires avec ceux rapportés dans certaines études, en effet :

- Selon la littérature, le degré de différenciation influence le pronostic en termes de survie (Chang [399]), une différenciation élevée constitue un facteur favorable.
- Une étude menée sur 5 018 patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules entre 1997 et 2003, montre que le grade histologique est corrélé à la survie. Les patients avec une tumeur indifférenciée ont 80 % de risque en plus de décès par rapport aux tumeurs bien différenciées (Sun [227]).
- Dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre la survie globale et le type histologique ($p=0,272$) ni avec le degré de différenciation tumorale ($p=0,096$), ce qui peut être dû à la taille des effectifs, ou à l'absence d'association entre ces deux paramètres.

17. Survie en fonction du statut mutationnel :

- Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence diverses anomalies génétiques responsables de la prolifération et de la survie des cellules tumorales.
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont modifié l'évolution des patients atteints d'un carcinome pulmonaire muté *EGFR*, améliorant la survie sans progression et les effets secondaires liés à la chimiothérapie conventionnelle. En pratique clinique, la présence d'une mutation *EGFR* est nécessaire pour prescrire en première ligne un ITK anti-EGFR
- Concernant la valeur pronostique des gènes *EGFR* et *KRAS*, les études sont discordantes.
- Dans notre série, le faible nombre de tumeurs mutées *EGFR* , n'a pas permis de tirer de conclusions sur son rôle pronostique. Mais d'une façon générale, les patients atteints d'une tumeur avec un testing EGFR positif (présence de mutation activatrice de l'EGFR) avaient significativement une meilleure survie comparée aux tumeurs sans mutation de l'EGFR ($p=0.006$).
- Les résultats des études sont contradictoires concernant le rôle pronostique des mutations du gène EGFR. Pour certains auteurs, le statut mutationnel des gènes *KRAS* et *EGFR* pourrait être associé à une valeur pronostique sur la survie spécifique ou sur la survie sans récurrence. Les mutations de l'EGFR ont un impact pronostic, même en l'absence de traitement. En effet, les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR ont une survie spontanément plus longue que ceux porteurs d'un gène sauvage (Izar [400] , Johnson[306] , Fournier [257]).
- D'autres, au contraire, ne retrouvent pas de valeur pronostique sur la survie globale [542, 543,545].
- Dans les séries chirurgicales, l'étude de Kim [401] sur les changements moléculaires de l'EGFR et K-ras et leur impact sur l'évolution chez les patients traités par chirurgie d'un adénocarcinome „a inclus 71 patients. Les mutations K-ras sont de mauvais pronostic alors que les mutations de l'EGFR n'affectent pas l'évolution de ces patients opérés ($p=0.00000$ et 0.184 respectivement) .

- Une autre étude menée par N Kellal [402] comportant 82 patients atteints de carcinome non à petites cellules, montre que le nombre de copies du gène de l'EGFR, n'est ni associé à la réponse aux traitements ($p=0.39$), ni à la survie ($p=1.00$). Même résultat a été rapporté par Nakamura [363] dans son étude qui a été publiée en 2006 ($HR=1,14$).
- Les résultats de ces études montrent que l'interaction entre variables biologiques et mécanismes de régulation de la cellule peut expliquer qu'aborder l'impact pronostique des bio marqueurs, ne permet pas d'obtenir une image adéquate de la situation biologique de la cellule tumorale, ainsi avant de pouvoir utiliser les signatures biologiques, une standardisation des techniques (échantillonnage, plateforme, composition de microarrays, statistique), et une validation dans des groupes indépendants sont indispensables aux mutations de l'EGFR (Bai [407]).

18. Survie en fonctions des facteurs biologiques :

- Il a été démontré que l'anémie, l'hyper leucocytose ainsi que la thrombocytose sont trois facteurs pronostiques influençant négativement la survie, aussi bien dans les stades avancés que dans les stades précoces. En effet, un comportement tumoral plus agressif peut potentiellement engendrer une anomalie de formule sanguine, par la sécrétion de cytokines (notamment le Granulocyte-Colony Stimulating Factor ou GCS-F).
- Néanmoins, l'altération de ces paramètres sanguins n'a pas toujours un lien avec un phénomène paranéoplasique. La constatation d'une anomalie combinée de ces trois lignées sanguines suggérerait une agressivité tumorale majorée et donc, un pronostic péjoratif, y compris dans les stades précoces.
- Notre série montre que, les anomalies biologiques suivantes sont des facteurs pronostiques influençant négativement la survie :
 - Anémie ($Hb < 12$ gr/dl ; $p=0,001$), hyperleucocytose ($Gb \geq 10^4$ mm³ ; $p=0,001$), hyponatrémie ($Na^+ < 135$ meq/l ; $p=0,002$), hypercalcémie ($Ca^+ \geq 104$ mg/l ; $p=0,028$), hypo albuminémie ($Alb < 32$ g/l ; $p=0,015$), un taux élevé du LDH ($LDH > 450$ UI /l ; $p=0,02$) et une CRP positive ($p=0,001$).
- Nos résultats sont superposables aux données de la littérature et aux résultats des études nationales et internationales :
 - Professeur S.Souilah [186] dans son étude, a mis en évidence des facteurs biologiques associés à une survie prolongée ; l'absence d'hyperleucocytose, d'anémie, d'hyponatrémie, d'hypoalbuminémie et un taux bas du LDH, par contre l'hyper calcémie n'avait pas un impact sur la survie.
- * L'anémie est une complication fréquente chez les malades atteints de cancer, résultant soit de la maladie et de son évolution, soit des traitements spécifiques, notamment la chimiothérapie et la radiothérapie, elle représente un facteur causal majeur de développement de l'hypoxémie tumorale, d'une progression tumorale et donc de mauvais pronostic (Arinc [350], Albain [356], Maeda [361]).

- Dans l'étude de N.Kellal [402] a menée une étude rétrospective sur 58 patients hospitalisés au CHU Hédi Chaker de Sfax en 2014, le taux d'hémoglobine a été analysé pour tous les patients avant la chimiothérapie, deux groupes ont été individualisés : G1 (patients ayant une anémie 51,7%) et G2 (patients ayant un taux d'hémoglobine > 12 g/l ; 48,3%). Une relation statistiquement significative était trouvée entre la présence d'anémie et la survie, en effet la survie moyenne était de 8,5 mois dans le groupe 1 et de 10,3 mois dans le groupe 2 (p=0,04).
- * L'hypercalcémie, fréquemment associée à la dissémination osseuse ou à la présence d'un syndrome paranéoplasique, constitue un facteur péjoratif indépendant (Albain [356], Maeda [361], Watine [403])
- * Une hyponatrémie, un taux élevé du LDH constituent également des facteurs biologiques de mauvais pronostic (Albain [356], Maeda [361])
- * La CRP est un biomarqueur biologique de l'inflammation dont le taux sérique augmente dans diverses conditions (infectieuses, inflammatoires, néoplasiques). Dans les CBP, certains auteurs considèrent que son taux sérique est proportionnel à l'extension tumorale, en effet, les cellules tumorales sont capables de sécréter de l'IL6, cytokine nécessaire à la synthèse de la CRP. Pour les formes localisées, l'élévation de la CRP serait associée à un volume tumoral important (stade pT élevé) ainsi qu'à une propension aux embolies vasculaires. Pour les formes métastatiques, la CRP est un facteur pronostique péjoratif, elle témoigne d'une inflammation systémique. Ainsi un taux élevé de CRP et un taux de fibrinogène élevé sont des marqueurs de mauvais pronostic pour le CBP (Watine [403], N.Kellal [402]).
- N.Kellal⁴⁰², a menée une étude rétrospective portant sur 97 patients ; le taux de CRP a été analysé pour tous les patients. Deux groupes de patients étaient comparés G1 (CRP négative n =45) et G2 (CRP positive n= 52), la moyenne de survie pour le groupe 1 était de 8,7 mois contre 7,6 mois pour le groupe 2. Un taux de mortalité était significativement plus élevé dans le groupe 2.
- * L'hypoalbuminémie est définie comme un taux sérique d'albumine inférieur à 35 g/L (valeur de référence en oncologie). Il existe une relation significative entre le taux d'albumine et la survie. Le taux d'albumine est significativement plus bas dans les formes métastatiques que dans les formes localisées. (Albain [356], Maeda [361]).
- Dans l'étude de Laurent .V [201], l'hypoalbuminémie avait un impact sur la survie, en effet la médiane de survie globale était de 2 mois pour les patients ayant une albuminémie inférieure à 30 g/L contre 7 mois chez les autres patients (p = 0,000) et la survie sans progression était de 3 mois pour les patients ayant une albuminémie inférieure à 30 g/L, contre 4 mois chez les autres patients (p = 0,001)
- Une autre étude sur 2 580 patients provenant des données du Southwest Oncology Group (SWOG), Albain et coll [356] ont montré qu'un taux d'hémoglobine supérieur à 11 g/dl (p=0.001), des taux de calcium (p=0.007) et de LDH (p=0.002) normaux sont des facteurs de bon pronostic.

- Pour Watine [403], seuls la calcémie et le taux d'albumine sont des facteurs pronostiques fiables.

19. Survie en fonction des modalités thérapeutiques :

- La qualité du traitement administré, par des spécialistes expérimentés, apparaît tout à fait essentielle. Elle détermine l'équilibre entre l'efficacité du traitement et sa toxicité, et par conséquent est un déterminant majeur de la survie.
- Dans le CBP, plusieurs études ont analysé l'impact des différents traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) sur la survie.
- Dans notre étude, en analyse uni variée, les modalités de prise en charge thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) influençaient significativement la survie de nos patients atteints de CBP. La survie était meilleure dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical par rapport aux autres patients ($p < 0,001$). Nos résultats sont comparables avec ceux rapportés dans d'autres études :
- S.Aniked et al [244] a inclus dans son étude 86 patients durant la période 2011-2012, la médiane de survie des patients qui avaient reçu une chimiothérapie palliative était plus courte (8mois) comparativement à ceux qui avaient bénéficié d'une chirurgie (22 mois)
- Une méta-analyse par NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, incluant 26 essais randomisés et 8447 patients porteurs de CBP de stade I-III. Les résultats concernant la survie globale montraient un bénéfice de 4% à 5 ans en faveur de l'association chimiothérapie - chirurgie (survie globale à 5 ans de 64% vs 60% en cas de chirurgie seule, $HR=0,86$ (IC95% :0,81-0,92), $p < 0,0001$) (409)
- Un essai randomisé japonais a comparé, chez 200 patients porteurs de CBNPC, une radio-chimiothérapie concomitante à une radiothérapie seule. La survie globale était significativement plus longue dans le bras radio-chimiothérapie (22,4 vs 16,9 mois) le taux de survie à 2 ans était de 15 à 20% lorsque les patients recevaient uniquement de la RT versus 40% en cas d'association chimio-radiothérapie concomitante (Blonchan [404]).

20. Influence de la chimiothérapie sur la survie :

- L'intérêt de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique du CBP a été démontré par la méta-analyse (publiée dans BMJ 1995) des données de plus de 9000 patients inclus dans 15 essais randomisés comparant la chimiothérapie au seuls soins palliatifs, confirmant pour la chimiothérapie un gain de survie de 10% à an (survie passant de 15% avec les soins palliatifs seuls à 25% avec une chimiothérapie à base de cisplatine)(E.Quoix [405])
- Dans notre série, des différences significatives en terme de survie sont mis en évidence pour les protocoles de chimiothérapie utilisés ($p=0,003$), le nombre de cures de chimiothérapie ($p=0,045$) et le

nombre de drogues utilisées ($p=0,022$). Nos résultats sont comparables aux données de la littérature ainsi qu'aux résultats des différents essais thérapeutiques (406,407).

21. Survie en fonction du protocole de chimiothérapie :

- La comparaison des survies obtenues dans les grands essais de phase III, portant sur des patients atteints de CBP métastatiques, montre que les chiffres de survie médiane à 2 ans et à 3 ans sont largement améliorés avec les nouvelles drogues de 3^{ème} génération et avec la thérapie ciblée.

Pour le carcinome épidermoïde (Gemcitabine vs Vinorelbine) :

- La méta-analyse de (Lechevalier [408], 2005) a montré un bénéfice en termes de survie globale de l'association Gemcitabine-platine en comparaison aux autres combinaisons contenant un sel de platine (9 mois versus 8,2 mois, HR = 0,90 ; $p < 0,001$).
- Une étude de phase III menée par (Scagliotti [303], 2008), a montré la non-infériorité de la combinaison Cisplatine/Pemetrexed à celle de Cisplatine/Gemcitabine comme traitement de première intention du CPNPC, tous types histologiques confondus (médiane : 10,3 mois dans les deux bras; HR = 0,94 [IC 95 % : 0,84-1,05]). Une analyse de sous-groupe pré établie basée sur l'histologie (CPNPC épidermoïde) a démontré un avantage de survie globale médiane dans le bras Gemcitabine (9,4 contre 10,8 mois; HR = 1,23 [IC 95 % : 1,00-1,51]; $p = 0,05$). Ce résultat n'a pas été retrouvé dans l'étude de Gronberg et coll [406], en effet, les auteurs de cette étude, n'ont pas montré une différence significative au niveau de la survie globale médiane entre l'utilisation des combinaisons Carboplatine/ Pemetrexed et Carboplatine/Gemcitabine en première intention chez des patients atteints d'un CPNPC, tous types histologiques confondus (7,3 contre 7 mois ; $p = 0,63$).

Pour l'adénocarcinome :

- L'étude JMDB (Mok [407]) a montré un bénéfice de survie en faveur du schéma Cisplatine - Pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïdes (HR=0,81 / IC 95% :0,70-0,94), médiane de survie de 11,8 mois vs 10,4 mois, à l'inverse, l'analyse conduite pour les carcinomes épidermoïdes avantage l'association Cisplatine -Gemcitabine (HR=1,23/ IC 95% :1,00-1,51).
- Une étude de phase II randomisée (Trendel [409]) a été menée chez 99 patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique. Les patients recevaient du Carboplatine et du Paclitaxel (200mg/m²) 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.

Cisplatine versus Carboplatine

- Les méta-analyses de [Ardizzoni [279]2007] et de [Hotta [280]2004] ont comparé les protocoles de chimiothérapie à base de Carboplatine et de Cisplatine. Les deux méta-analyses ont montré des taux

de réponse significativement supérieurs avec le Cisplatine, néanmoins aucune différence significative n'a été démontrée en termes de survie globale (8,4 mois versus 9,1 mois, HR = 1,08 IC95 % [1-1,16] ; p = 0,063 [Ardizzoni [279] 2007] et HR = 1,05 IC95 % [0,907-1,216] ; p = 0,515 (Hotta [280] 2004).

- Langer et coll [465] a comparé l'association Carboplatine/Paclitaxel et l'association Cisplatine/Gemcitabine .La survie sans progression était de 14 mois versus 23mois dans le deuxième bras.

Chimiothérapie vs thérapie ciblée

- L'étude IPASS menée sur 12217 patients asiatiques en CBNPC avancé traités par Gefitinib vs Carboplatin/Paclitaxel a montré la non-infériorité du Géfitinib en comparaison à la bithérapie (médiane de survie sans progression de 5,7 mois versus 5,8 mois ; HR = 0,74, IC95 % [0,65-0,85] ; p < 0,001). Les résultats de l'étude IPASS ont conduit à autoriser l'utilisation du Gefitinib en première ligne de traitement chez les patients mutés pour l'EGFR (Mok [407]).
- L'étude first-SIGNAL est un essai de phase III qui a comparé l'efficacité de l'association Gemcitabine –cisplatine à celle d'une monothérapie par Géfitinibe en première ligne de traitement .Les taux de réponse étaient significativement plus importantes chez les patients traités par Gefitinib (84,6% vs 37,5%) avec amélioration de la qualité de vie [410].
- Au Japon, Maemondo M et coll ont mené une étude portant sur 228 patients porteurs de CBNPC métastatiques et ont comparé l'efficacité de l'association Carboplatine /Paclitaxel (n=114) à celle d'une monothérapie par Géfitinib (n=114) .La survie sans progression était de 5,4 vs 10,8 mois pour le bras de patients ayant reçu le Géfitinib (HR=0,3 (0,22-0,41), p<0,0001) et la survie globale était de 26,6 vs 27,7 mois respectivement (Maemondo [411])

Tableau 204 : Survie sans progression et survie globale selon les protocoles de chimiothérapie (thérapie ciblée versus chimiothérapie)

Étude	Traitement	Effectif	SSP (mois) HR (IC 95 %)	SGM (mois) HR (IC 95 %)
IPASS Mok et coll [407]	Gefitinib vs carboplatine + paclitaxel	261	9,8 vs 6,4 0,48 HR (0,36-0,64) ; p < 0,001	21,6 vs 21,9 HR 1,00 (0,76-1,33) ; p = 0,99
First-SIGNAL Han et coll [410]	Gefitinib vs cisplatine + gemcitabine	42	8,4 vs 6,7 HR 0,61 (0,308-1,221) p = 0,084	30,6 vs 26,5 HR 0,823 (0,35-1,92); p = 0,65
WJTOG 3405 Mitsudomi [412]	Gefitinib vs cisplatine + docetaxel	172	9,6 vs 6,6 HR 0,52 (0,38-0,72) ; p < 0,0001	35,5 vs 38,8 HR 1,18 (0,77-1,83); p = nd
SSP : Survie sans progression,SGM :Survie globale médiane				

22. Survie en fonction du nombre de drogues utilisées :

Monothérapie versus bithérapie

- Notre étude montre la supériorité en termes de survie de la bithérapie par rapport à la monothérapie. Nos résultats sont concordants avec ceux rapportés dans d'autres études :
- L'étude Hotta [280] publiée en 2004, a comparé les bithérapies à base de platines. Les chimiothérapies de l'essai incluaient toutes une molécule de troisième génération. Cette étude a rapporté un bénéfice en termes de survie globale en faveur de la bithérapie (HR = 0,87 IC95 % [0,80-0,94] ; $p < 0,001$).
- L'essai de phase III CALGB 9730 (Scagliotti [303]) a comparé l'association Carboplatine – Paclitaxel au Paclitaxel seul chez 561 patients randomisés. Le doublet a permis l'allongement de la survie avec une toxicité acceptable même chez les patients en PS2. médiane de survie de 4,7 mois versus 2,4 mois pour la monothérapie ($p=0,0177$), taux de réponse objective de 24% versus 10% ($p<0,05$), et survie à 1 an de 18% versus 10% pour la monothérapie (HR=0,60, $p=0,016$).
- L'étude CAPPA-2 a comparé le doublet Cisplatine-Gemcitabine à la Gemcitabine seule chez 56 patients. La médiane de survie était de 3 mois pour le groupe Gemcitabine versus 5,9 mois pour le groupe Cisplatine – Gemcitabine (HR : 0,52 (IC 95% : 0,28-0,93), $p=0,039$ (Socinski [291])).
- Une méta-analyse publiée en 2006 a montré une augmentation de l'efficacité du traitement lors de l'utilisation d'un doublet à base de sels de platine en comparaison avec une mono chimiothérapie (Pujol[323]). Un total de 5 943 patients inclus dans 14 études ont été retenus (doublet de sels de platine : $n = 3 180$ et chimiothérapie : $n = 2 655$). La chimiothérapie de troisième génération (groupe comparateur) consistait en la combinaison Gemcitabine/Vinorelbine (4 études), Gemcitabine/ Taxane (7 études), Gemcitabine/Épirubicine (1 étude), Paclitaxel/Vinorelbine (1 étude) et Gemcitabine/ Ifosfamide (1 étude). La survie globale à 1 an et le taux de réponse ont été en faveur de l'utilisation d'un doublet à base de sels de platine ;

23. Survie en fonction du nombre de cures de chimiothérapie :

- Dans notre étude, il ressort que le nombre de cures de chimiothérapie reçue influence significativement la réponse thérapeutique et la survie, confirmant ainsi les données de certaines études.
- Un certain nombre d'études a rapporté que poursuivre une chimiothérapie initiale au-delà de 4 à 6 cycles n'est pas associée à une augmentation de la survie, même si l'évaluation montre que la maladie est stable ou qu'une réponse au traitement est obtenue. De plus, une augmentation de la toxicité a été notée après 6 cycles de traitement. Un total de 4 cycles d'induction peut être fait

lorsqu'un traitement d'entretien est envisagé (Barata [293]- Vonplessen [292]).

- L'essai de Park [294] 2007 a comparé chez des patients stables ou ayant répondu à 2 premiers cycles de chimiothérapie, le bénéfice de 2 *versus* 4 cycles supplémentaires. La survie des patients après 4 cycles de chimiothérapie s'est avérée non inférieure en comparaison aux patients traités avec 6 cycles (survie médiane à 1 an de respectivement 15,9 mois *versus* 14,9 mois, $p = 0,451$). En termes de survie sans progression (objectif secondaire de l'étude), les résultats ont été statistiquement en faveur des 6 cycles de chimiothérapie (médiane de 4,6 mois *versus* 6,2 mois ; $p = 0,001$).

24. Survie en fonction des délais de prise en charge :

- Plusieurs études se sont intéressées à l'impact du retard de prise en charge sur la survie des patients atteints de cancer du poumon.
- Les différents délais de prise en charge (délai d'orientation du patient, délai diagnostic) n'avaient pas un impact sur la survie dans notre série, en revanche le délai thérapeutique influençait significativement la survie des patients ($p=0,001$).
- Olsson et al [345], ont rapporté le résultat de 18 études concernant l'impact du retard de prise en charge sur la survie. Trois de ces études ont montré une moins bonne survie suite à un retard de prise en charge, Huit études n'ont pas montré d'association entre le retard de prise en charge et l'impact sur la survie.
- Dans l'étude de Diaconescu R[346] , pour les cancers avancés, les patients recevant un traitement plus rapidement ont un pronostic de survie de 6,8 mois versus 11,6 mois pour ceux recevant un traitement plus tardivement ($p=0,027$).
- Cependant, nos résultats sont contradictoires avec ceux rapportés par S .Jablil et al [331], qui dans leurs étude rétrospective portant sur 155 cas de CBP colligés au service de pneumologie de Sousse, durant la période 2014- 2015. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survie quel que soit le délai de consultation ($p = 0,41$), de diagnostic histologique ($p = 0,71$), ou de traitement ($p = 0,57$).

25. Survie en fonction de la qualité de vie :

- Dans notre étude, la qualité de vie apparaît comme un facteur pronostique de survie, en effet , les patients avec une qualité de vie conservée avaient une meilleure survie par rapport à ceux dont la qualité de vie est altérée. Nos résultats rejoignent les données de la littérature.
- Une méta-analyse de 2009, portant sur 30 essais randomisés concernant 10 108 patients atteints de cancer, a évalué la QDV de façon spécifique ainsi que son impact pronostique. Le questionnaire d'évaluation utilisé était le QLQ-C30. La QDV physique est apparue comme un facteur pronostique

indépendant déterminant pour la survie globale, comme l'âge ou la présence de métastases. Ces résultats confirment l'importance d'une évaluation systématique de la QDV dans les études cliniques comme l'un des éléments prédictifs de la survie du patient (Quintin [413]).

Perspectives et implications dans la pratique clinique :

- a)** Notre analyse a mis en évidence des particularités des CBP chez les femmes, les non-fumeurs, les sujets jeunes et les sujets âgés, ainsi une analyse épidémiologique plus poussée pourrait être menée. Il faudrait donc stratifier les essais cliniques selon le sexe et le statut tabagique afin de pouvoir identifier les meilleures molécules en fonction de la population traitée.
- b)** Grâce à notre questionnaire, nous pourrions analyser l'impact de certains facteurs de risque comme le tabagisme actif, le tabagisme passif, les antécédents respiratoires, les antécédents familiaux de cancer bronchique et la combustion traditionnelle. Un autre axe pourrait être l'étude de l'impact de certains facteurs de risque professionnels, en particulier le rôle de l'amiante, les facteurs de risque alimentaires et hormonaux sur la survie.
- c)** Dans notre étude nous avons eu la chance de réaliser un testing EGFR à la recherche de mutations activatrices de l'EGFR chez tous les patients présentant un adénocarcinome stade IV. Une analyse au niveau moléculaire plus complète (recherche de mutations KRAS, EML-ALK, ROS ...) est également à envisager afin d'identifier les mécanismes de carcinogénèse et les particularités biologiques, moléculaires et génétiques du cancer du poumon selon le tabagisme et le sexe.
- d)** Le diagnostic du cancer bronchique reste tardif avec un retard de consultation et un retard de confirmation diagnostique. Les délais sont allongés du fait de l'attente entre les différentes étapes de la prise en charge, ceci doit être amélioré afin de ne pas retarder le début du traitement, ce qui pourrait retentir par la suite sur la qualité de prise en charge globale. Ainsi la rapidité de la prise en charge est une dimension importante pour les patients atteints de CBP, il est donc important de multiplier les efforts d'une part au près des médecins des unités de soins de base (USB) et d'autre part de revoir notre stratégie de prise en charge des malades présentant un CBP ; ceci pourrait se faire par :
- La mise en place de réunion de concertation pluridisciplinaire et des recommandations à suivre pour la gestion des patients présentant un cancer du poumon.
 - La formation des médecins généralistes dans le domaine de l'oncologie thoracique. En effet ils doivent prendre en considération de façon attentive les symptômes de faible valeur prédictive de CBP que présentent les patients, notamment pour la toux chronique et la dyspnée et ils doivent également être conscients de la faible sensibilité des radiographies thoraciques lors du diagnostic d'un cancer du poumon.
 - Il est indispensable de faciliter la coordination entre les médecins, afin de ne pas retarder le bilan et la prise en charge (pneumologue, radiologue, anatomopathologiste, oncologue, chirurgien)

- Il est nécessaire d'améliorer le plateau technique afin d'obtenir certains examens rapidement, surtout lorsqu'un traitement curatif est envisagé (TEP scanner, bilan cardiaque, EFR)
- Il serait intéressant de généraliser l'étude moléculaire à la recherche des différentes mutations et ce devant un CBNPC, de type adénocarcinome (stade IV)

e) L'étude de la qualité de vie des patients atteints de cancer du poumon est indispensable pour une meilleure prise en charge.

- Dans la pratique clinique, les patients âgés forment une population hétérogène présentant des dysfonctionnements organiques fondamentaux et divers comorbidités, négativement corrélés au statut fonctionnel, ces patients prennent souvent plusieurs médicaments, ils pourraient présenter un syndrome gériatrique et souffrir parfois d'isolement social.

L'évaluation gériatrique approfondie (EGA) repose sur une approche multidisciplinaire et globale aux patients âgés, couvrant le statut fonctionnel, les capacités cognitives, le statut émotionnel, les comorbidités, le statut nutritionnel, la poly médication, les situations sociales et environnementales et un éventuel syndrome gériatrique. Cette évaluation globale approfondie (EGA) peut prédire la morbidité et la mortalité chez les patients âgés atteints de CBP et peut aider à adapter la prise en charge du cancer à l'état de santé ou au degré de fragilité de chaque patient. Il est donc indispensable d'intégrer cette évaluation via des questionnaires dans la pratique médicale et ce pour une meilleure prise en charge des patients atteints de CBP.

- La dénutrition a un impact négatif sur le statut fonctionnel, la qualité de vie et sur la survie des patients atteints de CBP. Ainsi pour une meilleure prise en charge des patients, il faut intégrer l'évaluation nutritionnelle et établir le suivi selon les critères de surveillance suivants :

- Le poids (la perte de poids), l'IMC, le dosage de l'albumine couplée à la CRP, doivent être recueillis à chaque consultation, il faut en reporter l'évolution dans le dossier médical

f) Nous avons vécu cette dernière décennie de notables progrès dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire. Ceux-ci sont issus en particulier d'une meilleure compréhension de la biologie, avec des conséquences thérapeutiques aboutissant à des traitements plus personnalisés qui nous ont permis de passer d'une monotonie léthargique à une stratégie innovante, basée non seulement sur l'histologie mais également sur des caractéristiques moléculaires. Ainsi le développement de plates formes de biologie moléculaire sur tout le territoire national s'avère indispensable pour une meilleure prise en charge des patients atteints de CBP. La réduction de la mortalité par cancers est un défi majeur à travers le monde. Plusieurs axes d'action existent :

- La lutte contre le cancer du poumon par des campagnes de sensibilisation sur les facteurs de risque notamment le tabagisme.
- La création de consultation de sevrage tabagique dans tous les hôpitaux.

- La réduction du délai diagnostique par l'amélioration du plateau technique et l'octroi de matériels endoscopiques, écho-endoscopiques, des pleuroscopes et d'un plateau technique d'exploration radiologique notamment un PET scan aux CHU et aux hôpitaux régionaux de tout le territoire national.
- La pratique systématique de la fibroscopie bronchique devant toute symptomatologie respiratoire trainante chez un fumeur plus de 40 ans.
- L'amélioration des stratégies thérapeutiques et la création des services de chirurgie thoracique dans tous les hôpitaux, afin de prendre en charge rapidement les patients opérables.
- La création d'un service d'archivage médical informatisé dans chaque établissement hospitalier.

g) Prévention :

- La première cause du cancer du poumon étant le tabagisme, il est donc crucial d'insister sur la cessation du tabagisme pour la prévention
- Les bénéfices du sevrage tabagique existent quel que soit l'âge du fumeur et sont d'autant plus importants que l'arrêt du tabac est précoce. La diminution du risque de CBP est de 40 à 90 % dans les 10 ans qui suivent l'arrêt du tabac.
- La prévention primaire repose sur l'augmentation significative et régulière du prix de vente, l'interdiction de la vente aux mineurs de moins de 16 ans, l'application stricte de l'interdiction de fumer dans les lieux collectifs, et la création de la consultation du sevrage tabagique. Sans oublier les mesures de protection dans les professions à risque.
- La prévention secondaire repose sur le dépistage des lésions pré néoplasiques et des cancers asymptomatiques (TDM thoracique, endoscopie bronchique).
- La prévention tertiaire s'adresse directement aux malades : actuellement, la meilleure prévention est de convaincre les fumeurs d'abandonner leur addiction au tabagisme et de mettre en garde les plus jeunes contre les méfaits du tabac. Ceci fait maintenant partie intégrante de la politique de santé. Ainsi, les recommandations concernant la prise en charge du CBP placent le sevrage tabagique au premier plan, et ce, quel que soit le stade de la maladie.

h) Dépistage du cancer bronchique :

- Actuellement, les trois-quarts des CBP sont diagnostiqués à un stade avancé. Une politique de dépistage ciblé permet d'inverser exactement la proportion. Depuis novembre 2018 des preuves incontestables sont apparues en faveur du bénéfice d'un dépistage dans la population cible (les plus de 50 ans, ex-ou actuels gros fumeurs) en termes de décès évités. L'étude belgo-néerlandaise Nelson (Nederlands-Leuven Screening Onderzoek) dont les résultats préliminaires ont été présentés au 19^{ème} congrès du WCLC (World Conference on Lung Cancer) fin 2018 à Toronto (Canada) affirme que grâce au dépistage systématique, la mortalité liée au cancer du poumon serait réduite de 25 %, voire un peu plus chez les femmes, ce qui est considérable.

Biais et limites

- Dans notre série de 200 patients, le nombre de non-fumeurs était peu important (35 patients) par rapport aux études de la littérature. De plus, le nombre de femmes n'était que de 26, alors que la population masculine était beaucoup plus représentée. Cela pourrait induire un biais de sélection et ainsi un biais dans la classification des expositions au tabagisme passif et aux différents cancérigènes.
- 35 patients ont été exclus de notre étude ce qui est à l'origine d'un biais de sélection.
- L'analyse des caractéristiques du tabagisme n'a pas pris en considération le type de cigarettes consommées (consommation de cigarettes avec ou sans filtres, taux de nicotine contenus dans les cigarettes consommées).
- Sur le plan clinique, une donnée importante est l'évaluation de la masse maigre (masse musculaire). En effet, un patient ayant un surpoids ou une obésité mais une masse musculaire faible ne sera pas détecté avec les seules mesures du poids et de l'IMC, d'où l'utilité d'outils comme l'impédancemétrie pour quantifier la perte de masse maigre et dépister les patients de façon plus fine.
- Sur le plan moléculaire : nous ne pouvions pas étudier l'association possible de certains facteurs biologiques tels que les mutations K-RAS, HER 2 et ROS avec la survie, en effet notre étude s'est limitée à la recherche de mutations activatrices de l'EGFR.
- Un dérèglement profond de la voie de signalisation par le récepteur à l'EGF (EGFR) est fréquemment associé à une progression tumorale, une surexpression de l'EGFR est décrite dans 40 à 80% de NSCLC et est corrélée à une survie réduite. Cependant dans notre étude la recherche d'expression EGFR, ERCC1 par IHC n'ont pas été réalisés au service d'anatomo-pathologie au CHU de Sétif par manque de réactifs.
- N'ayant eu que 6 patients mutés EGFR dans notre étude, nous n'avons pas pu évaluer l'impact de la détermination de ce statut sur la survie. Cela pourrait se faire sur une étude à grande échelle.
- L'absence de plateau technique complet pour une meilleure prise en charge des patients, en effet tous les scanners thoraciques, les TEP scan ainsi que les bilans d'extension ont été réalisés en ambulatoire, ce qui a retardé davantage la prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- L'absence de service de chirurgie thoracique à Sétif, a rendu la prise en charge chirurgicale difficile et tardive.
- Un autre biais que nous avons rencontré au cours de cette étude, est celui de l'interprétation de la cotation des toxicités cliniques chimio-induites. En effet, il s'agit d'une cotation relativement subjective qui peut donc varier d'un médecin à l'autre, pouvant être à l'origine d'un biais d'évaluation.

CONCLUSION :

- Notre étude confirme les données de la littérature concernant le CBNPC : avec augmentation du pourcentage de femmes (13,1%), de non-fumeurs (17,7%), de sujets âgés > 70 ans (21,5%), d'adénocarcinomes bronchiques (50,7%) et de stades IV (67,6%).
- Notre étude confirme certaines spécificités du cancer bronchique.
 - Caractéristiques du cancer broncho-pulmonaire chez la femme :
 - Alors que le nombre de cancers du poumon baisse chez les hommes, il explose littéralement chez les femmes. Le CBP est une maladie hétérogène dont les femmes constituent un sous groupe distinct, en augmentation.
 - Des variations dans l'expression et le taux de mutation dans plusieurs voies de signalisation, des capacités de réparation de l'ADN moindre ainsi que des effets hormonaux sont des facteurs pouvant expliquer les disparités observées entre hommes et femmes face au CBP. Le cancer bronchique chez la femme a de nombreuses spécificités, tant en ce qui concerne :
 - Les facteurs de risques : qui sont dominés dans notre série par, le tabagisme passif et la combustion traditionnelle.
 - La présentation radio-clinique : les femmes étaient plus asymptomatiques au moment du diagnostic que les hommes, elles avaient moins de comorbidités, un bon état général avec un PS souvent à 0/1, une perte de poids moins importante que les hommes, un IMC le plus souvent normal et sur le plan radiologique elles présentaient souvent des lésions périphériques dont seule la biopsie trans pariétale permet de confirmer le diagnostic.
 - Sur le plan histologique, les femmes présentaient davantage des adénocarcinomes avec plus de mutations activatrices de l'EGFR.
 - Globalement, les femmes présentent des cancers pulmonaires avec un profil plus favorable ainsi qu'un taux de réponses aux traitements classiques (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) meilleur que les hommes. La toxicité à la chimiothérapie et la fréquence de survenue des pneumopathies radiques est plus grande chez les femmes.
 - Dans notre série, la survie des femmes était meilleure que celle des hommes.
 - Toutes ces spécificités font du cancer bronchique au féminin une entité très différente du cancer bronchique au masculin. En effet, une meilleure compréhension des différences moléculaires des tumeurs pulmonaires chez l'homme et la femme permettra d'ouvrir de nouvelles voies de recherche et de développer des prises en charge plus personnalisées afin d'améliorer le pronostic de patients atteints d'un CBP.

- Caractéristiques de la population des non-fumeurs

- L'incidence du cancer bronchique est corrélée au tabagisme, qui est le facteur de risque principal de cette pathologie. Cependant, un nombre important de CBP apparaît non lié au tabagisme. L'organisation mondiale de santé estimait que 25% des CBP dans le monde survenaient chez les patients non-fumeurs. Considéré comme une entité à part, le CBNF était alors à la 7^{ème} cause de mortalité dans le monde. Le cancer broncho-pulmonaire du non-fumeur (CBNF) s'est imposé donc comme une entité à part, avec ses spécificités épidémiologiques, biologiques, cliniques et thérapeutiques.
- Différentes études rétrospectives montrent des différences entre le cancer bronchique survenant chez les patients fumeurs et chez les non-fumeurs, tant au niveau de la présentation clinique que de la survie.
- Notre série retrouve les mêmes résultats, en effet :
 - La proportion des femmes était plus importante parmi les sujets non-fumeurs (73,9 % de femmes parmi tous les non fumeurs).
 - Les non-fumeurs étaient plus jeunes que les fumeurs (avec un âge moyen de 51,4 ans vs 60,24 ans pour les fumeurs actifs et 64,08 pour les anciens fumeurs, $p < 0,001$) et ils avaient moins de comorbidités.
 - Les non-fumeurs développaient plus souvent des adénocarcinomes (53,7%) et sur le plan moléculaire, il a été identifié des différences entre les fumeurs et les non-fumeurs au niveau de mutations activatrices de l'EGFR, suggérant ainsi que ces deux entités de CBP possèdent des voies d'oncogénèse différentes.
 - Pour le stade TNM, les non-fumeurs avaient plus de stade II et III que les fumeurs et ex-fumeurs, mais tous avaient plus de stade IV au moment du diagnostic.
 - Au sein du groupe des non-fumeurs, il n'y a aucune différence entre hommes et femmes concernant l'âge, l'histologie, le stade TNM.
 - Sur le plan thérapeutique, les non-fumeurs avaient plus de réponses à la chimiothérapie et aux inhibiteurs de la tyrosine kinase que les fumeurs et ils avaient moins de toxicités.
 - Enfin, les non-fumeurs porteurs d'un CBP présentaient une meilleure survie comparativement aux fumeurs et ceci indépendamment du stade, du traitement, des facteurs de comorbidités.

- Caractéristiques du CBP Chez le sujet âgé :

- Notre étude confirme les données de la littérature, ainsi le CBP chez le sujet âgé est une entité particulière.
- Comparativement aux sujets jeunes, les sujets âgés de notre série présentaient plus de comorbidités et ils avaient de moins bons performance status.
- Sur le plan clinique, les sujets âgés étaient plus symptomatiques au moment du diagnostic et présentaient plus de stades IV par rapport aux sujets jeunes.

- Sur le plan anatomopathologiques, ils avaient plus de carcinomes épidermoïdes et de ce fait moins de mutations activatrices de l'EGFR.
- Sur le plan thérapeutique, les sujets âgés de notre cohorte avaient moins de réponse à la chimiothérapie et plus de toxicités de grade 3 par rapport aux sujets jeunes.
- Facteurs pronostiques
 - Notre étude confirme les données de la littérature concernant les facteurs pronostiques. La survie globale de nos patients à 1 an et à 2 ans était respectivement de 53.2% et 32.6 %.
 - Parmi les variables qui ont été identifiées comme facteurs pronostiques éventuels on retrouve avec un effet favorable : le sexe féminin, les patients jeunes, les non-fumeurs, l'état général conservé, l'absence de symptômes, le stade précoce TNM. À l'inverse un indice de Karnofsky altéré, la présence de comorbidités et les anomalies biologiques semblent avoir un rôle pronostique défavorable
 - Par contre en analyse univariée selon le modèle de Cox ; le délai de sevrage tabagique ($p=0,494$), le niveau socio-économique ($p=0,382$), le score de Charlson ($p=0,071$), le délai d'orientation du patient ($p=0,361$), le délai diagnostique ($p=0,866$), la présence de métastases cérébrales ($p=0,810$), et ganglionnaires ($p=0,176$), le nombre de métastases ($p=0,075$), le type histologique ($p=0,272$), le degré de différenciation tumorale ($p=0,960$) et pour les stades IV les toxicités non hématologiques n'étaient pas significativement associés à la survie.
 - Toutes ces conclusions sont à prendre en compte sur le plan thérapeutique. En effet, il faudrait peut-être stratifier les essais cliniques selon le sexe, l'âge ou le statut tabagique afin de pouvoir identifier les meilleures molécules en fonction de la population traitée.

Bibliographie

1. Globocan 2018.<http://globocan.IARC.fr>
2. Ferlay J, Shine HR, Bray F et al. Estimates of cancer incidence and mortality in 2008. *Globocan 2008.Eur J Cancer* 2010 ; 46:765-81.
3. Hill C et al. Le point sur l'épidémiologie de cancer du poumon dû au tabagisme. *BEH* 2010; 19- 20:2010 -3.
4. The health effects of active smoking: a report of the surgeon general 2004 in US printing office US Department of Health and Human Services .Washington DC: 2004.
5. Hiramaya T. Non smoking wives of heavy smokers have higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J* (1981):282:183-5.
6. Wirth N, Bahadona A, Spinoza A et al. Les pathologies respiratoires liées au tabagisme passif .*Revue des Maladies Respiratoires* (2009) :26 :667-78.
7. Bouffetta P, Autier P, Boniol M et al .Estimate of cancers attributable to occupational exposures in France *J Occup Environ Med* (2010) :399-406.
8. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-De-Mesquita B et al. Fruits and vegetables and lung cancer: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (2004) : *Int J Cancer* 108:269-76.
9. Siegfried JM. Women and lung Cancer: Does estrogen play a role? *Lancet Oncol* 2001;2:506-13.
10. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Looking to the future .*J Clin Oncol*.2005; 23:3175-85.
11. Heine H Hansen. Lung Cancer Therapy Annual 5. Edition Informa healthcare 2007, 22 pages.
12. Johnson D, Shepherd F, Bost G. Lung Cancer. Reviews. *J Clin Oncol* 2005 ; 23:3173-3193.
13. E.Quoix, E.Lemarié. Epidémiologie du cancer bronchique primitif ; Aspects classiques et nouveautés.*Revue des Maladies Respiratoires* 2011 (28) ,1048-1058.
14. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. WHO classification of Tumours of the Lung Pleura, Thymus and Heart (3rd edition). IARC 2004.
15. Morère J-F, Westeel V. Thérapie ciblée .*Oncologie Thoracique Pratique* (2011).12 :127-133.
16. Buqué A , Bloy N,Aranda F, Castoldi F, Eggermont A, Cremer I et al. Trial Watch: Immunomodulatory monoclonal antibodies for oncological indications .*Oncoimmunology* 2015; 4:e 1008814.
17. Barlési .F.Diagnostic et bilan d'extension des cancers broncho-pulmonaires .*Oncologie Thoracique Pratique* (2011).51-65.
18. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ .Prognostic factors in non -small cell lung cancer: a decade of progress.*Chest* 2002; 122:1037-57.
19. Kyzas PA, Denaxa D, Loannidis JP.Almost all articles on cancer prognostic markers report statistically Significant results.*Eur J Cancer* 2007 ; 43:2559-79.
20. Berghmans.T. Facteurs pronostiques et cancers broncho-pulmonaire .*Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015):7:322-330.
21. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E. Global cancer statistics.*CA Cancer Clin*.2011;61:69-90.
22. Remontet T, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy J et al. Cancer incidence and mortality over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51:3-33.
23. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*, 132(5):1133–1145.
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D,Bray, F (2013). GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
25. Ries L, Eisner M, Kosary C. Cancer statistics review : National Cancer Institute, IARC 2015. Données accessibles sur <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>.
26. Tangka FK, Subramanian S, Edwards P, Cole-Beebe M, Parkin DM, Bray F, Joseph R, Mery L, Saraiya M; Resource requirements for cancer registration in areas with limited resources: Analysis of cost data from four low- and middle-income countries. *Cancer Epidemiol*. 2016; 25.
27. Tyczynski, J.E., Bray, F., and Parkin, D.M. (2003). Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 4, 45-55.

28. Gasperino J, Rom, W.N et al (2004). Gender and lung cancer. *Clin Lung Cancer* 5, 353-359.
29. Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: Wild CP, Stewart B, eds. *World cancer report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
30. Hamdi-Chérif M, Zaidi Z, Abdellouche D et al. Registre du cancer de Sétif (Algérie) : incidence tendance et survie, 1986- 2005 *J Afr Cancer* 2010 ; 2 :245.
31. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008; 8:819-831.
32. Herbst, R.S., Heymach, J.V., and Lippman, S.M. (2008). Lung cancer. *N Engl J Med* 359, 1367-1380
33. Church et al., 2013 Church, T.R., Black, W.C, Aberle, D.R, Berg, C.D, Clingan, K.L, Duan, F, Fagerstrom, S170 (2013) Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 368:1980-1991.).
34. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
35. Doll R, Hill A et al. study of etiology of carcinoma of the lung .*Br Med J* 1950;2:740-8.
36. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE (2007).Lung Cancer Diagnosis and management. *Am FAM Physician* 75; 56-63.
37. IARC.Working group of the evaluation of carcinogenic risks to humans.Tabacco smoke and involuntary smoking IARC Monogr Eval Carcinog Hum 2004: 83:1-1438.
38. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM et al .American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132:29S-55S.
39. Fielding JE, Phenow KJ et al . Health effects of involuntary smoking. *N Engl j Med*, 1988, 319, 1452-1460.
40. Doll R, Peto R et al. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non smokers. *J Epidemiol Commun Health*, 1978, 32, 303-313.
41. Peto R, Darby S, Deo H et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies.*Br med J*, 2000, 321, 323-329.
42. Doll, R., Peto, R, Boreham, J Sutherland, I (2004) Mortality in relation to smoking: 50 years' Observations on male British doctors. *BMJ* 328:1519.
43. Trichopoulos D,Kalandidi A,Sparros L et al .Lung cancer and passive smoking .*Int J Cancer* 1981 :27 : 1-4.
44. Couraud, S., Zalcmán, G, Milleron, B, Morin, F Souquet, P (2012) Lung cancer in never Smokers: a review. *Eur J Cancer* 48:1299-131
45. Centre internationale de recherche contre le cancer; CIRC monograph.Tabacco smoke and involuntary smoking WHO, Lyon.France, 2004.
46. NCI 2004 .National Cancer Institute, Cancer Progress Report 2003. Publique health service, National institutes of healths,US department of Health and Human service,2004)
47. Jamrozik K.An estimate of deaths attributable to passive smoking in Europe. In *lifting to smokescreen: 10 reasons for a smoke free Europe* .2006 :17-41.
48. De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk.Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008; 79:34-42.)
49. Doll R et al.Mortality from lung cancer in asbestos workers.*Br J Ind Med* 1995, 12:81-86
50. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:748-755.]
51. Kurihara N, Wada O.Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers.*Ind Health* 2004, 42:303-314.
52. Pellucchi C,Pira E,Piollatto G,Coggiola M ,Carta P et al.Occupational silicaexposure and lung cancer risk : A review of epidemiological studies 1996-2005.*Ann Oncol* 2006,17 :1039-1050
53. IARC (International Agency for Research on Cancer).Berillium, Cadmium, Mercury and exposures in the glass manufacturing industry.IARC Monographs on zvaluation to carcinogenic risks to humans.IARC,Lyon,France, 1993; 444p
54. Nawot T, Plusquin M, et al. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet*, 2006, 17, 119-126.).
55. Verougstraete V,LisonD,Hotz P,Cadmium lung cancer .A systematic rewiew of recent epidemiological data .*J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003;6:227-255
56. E.Lemarié. Epidemiologie, facteurs de risque, depistage des cancers broncho-pulmonaires .*Oncologie thoracique* 2011.18-29.

57. Amabile JC, Leuraud K, Vacquier B, et al. Multifactorial study of the risk of lung cancer among French uranium miners: radon, smoking and silicosis. *Health Phys* 2009;97:613-21.
58. Catelinois, O., Rogel, A, Laurier, D, Billon, S, Hemon, D, Verger, P, Tirmarche, M (2006). Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 114:1361-1366.
59. Darby S, Hill D, Deo H et al. Residential radon and lung cancer: detailed results of collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health* 2006;32:1-83.
60. Lubin J, Boice JD, Edling JC, Hourning RW et al. Radon and lung cancer risk: a analysis of 11 underground miner studies. National Institutes of Health (NCI) 1994.
61. Vineis P, Forastiere F, Hoek J et al. (2004). Outdoor air pollution and lung cancer: Recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer* 111:667-52
62. Trédaniel et al. 2009, Bouffetta P, Auta P, Boniol M et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med*. 2010;52:399-460.
63. Olson AL, Fevotte J, Fletcher T et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe. *Occup Environ Med* 2009;67:98-103
64. Aldington S, Harwood M, Cox B et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case control study. *Eur Resp J* 2008;31:280-6.
65. Park SK, Cho LY, Yang JJ, Park B, Chang SH, Lee KS,; The Scientific Committee, Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case-control study. *Lung Cancer* 2009. In press.
66. Rachtan J, Sokołowski A, Niepsuj S, Zemła B, Zwierko M. Familial lung cancer risk among women in Poland. *Lung Cancer* 2008;65:138-143.
67. Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994:397-412.
68. Sun S, Schiller JH. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778-779.
69. Siegfried JM. Women and lung cancer. Does oestrogen play a role? *Lancet Oncol* 2001;2:506-13
70. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in post-menopausal women: a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;374:1243-51
71. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical activity, and Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007. Last update on 08/19/2009.
72. Leitzmann MF, Koebnick C, Abnet CC, Freedman ND, Park Y, Hollenbeck A, Ballard-Barbash R, Schatzkin A. Prospective study of physical activity and lung cancer by histologic type in current, former, and never smokers. *Am J Epidemiol* 2009;169:542-553.
73. Sinner P, Folsom AR, Harnack L, Eberly LE, Schmitz KH. The association of physical activity with lung cancer incidence in a cohort of older women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2359-2363.
74. Monier R, Tubiana M. Cancérogénèse. Accroissement des connaissances et évolution des concepts. *Oncologie* 10:319-347 (2008).
75. Hanahan, D. Weinberg, R.A (2000) the hallmarks of cancer. *Cell* 100:57-70.
76. Hanahan, D. Weinberg, R.A (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646-74.
77. Osada H, Takahashi T (2002). Genetic alterations of multiple tumor suppressors and oncogenes in the carcinogenesis and progression of lung cancer. *Oncogene* 21:7421-34.
78. Shigematsu H, Gazdar AF et al (2006). Somatic mutation of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 118:252-62.
79. Gorrini C, Squatrio M, Luise C et al. Tip 60 is a haplo-insufficient tumour suppressor required for an oncogene-induced DNA damage response. *Nature* 448:1063-7 (2007)
80. Burkart, W., Jung, T. & Frasch, G. Damage pattern as a function of radiation quality and other factors. *Comptes Rendus Biologies* 322, 89-101.
81. Takahashi, S. et al. Mutation induction by mechanical irritation caused by uracil-induced urolithiasis in Big Blue R rats. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 447, 275-280 (2000).
82. Stamenkovic, I. Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *Semin Cancer Biol* 10,415-33 (2000)

83. Hirsch, F.R., Herbst, R.S,al (2008) Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 26:3351-3357.
84. Mendelsohn, J. & Baselga, J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Publ.Online* 08 Febr. 2001.
85. Jorissen, R. N. et al. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling.*Exp.Cell Res.* 284, 31–53 (2003).
86. 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.
87. 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.
88. Carlson, J.J., et al., Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and metaanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009. 135(11): p. 1483-93.
89. Gazdar, A.F., Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors.*J Thorac Oncol*, 2009. 28 Suppl 1: p. S24-31.
90. Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J. & Haber, D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* 7, 169–181 (2007).
91. Hirsch, F.R., Varella-Garcia, M, Bunn, P.A.J, Di Maria, M.V, Veve, R, Bremmes, R.M, Barón, A.E (2003) Epidermal growth factor receptor in non-smallcell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 21:3798-3807.
92. 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.
93. 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- 106.
94. 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.
95. La croix, L., et al. [KRAS status versus EGFR status in lung cancer therapy]. *Bull Cancer*, 2009. 96 Suppl: p. S75-83.
96. 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.
97. Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R.A, et al. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 50, 2129-2139.
98. Travis, W. D. et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic Society /european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol. Off.Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* 6, 244–285 (2011)/
99. F. A. et al. Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J.Med*:353: 123-132 (2005).
100. Downward, J. (2003). Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 3, 11-22.
101. 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.
102. Riely, G.J., Kris, M.G, Rosenbaum, D, Marks, J, Li, A, Chitale, D.A, Nafa, K, Riedel, E.R, Hsu (2008) Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma.*Clin Cancer Res* 14:5731- 5734.
103. Hirsch, F.R., Varella-Garcia, M, Franklin, W.A, Veve, R, Chen, L, Helfrich, B, Zeng, C, Baron (2002) Evaluation of HER-2/neu gene amplification and protein expression in non-small cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 86:1449-1456
104. Heinmoller, P., et al., HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patien screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res*, 2003. 9(14): p. 5238-43.
105. Arcila, M.E., Chaft, J.E, Nafa, K, Roy-Chowdhuri, S, Lau, C, Zaidinski, M, Paik, P.K, Zakowski, M.F(2012) Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 18:4910-4918.
106. Mazières, J., Peters, S, Lepage, B, Cortot, A.B, Barlesi, F, Beau-Faller, M, Besse, B, Blons, al (2013) Lung Cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 31:1997- 2003.

107. Takahashi, T., Sonobe, M, Kobayashi, M, Yoshizawa, A, Menju, T, Nakayama, E, Mino, N, Iwakiri, S, Sato, K, Miyahara, R, Okubo, K, Manabe, T Date, H (2010) Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol* 17:889-897.
108. Shaw, A.T., Yeap, B.Y, Mino-Kenudson, M, Digumarthy, S.R, Costa, D.B, Heist, R.S, Solomon, B, (2009) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27:4247-4253.
109. 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.
110. Marchetti, A., Ardizzoni, A, Papotti, M, Crinò, L, Rossi, al(2013) Recommendations for the analysis of ALK gene rearrangements in non-small-cell lung cancer: a consensus of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Pathology and Cytopathology. *J Thorac Oncol* 8:352-358.
111. 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.
112. Solomon B, Pearson RB. Class IA phosphatidylinositol 3-kinase signaling in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4:787-791.
113. Yamamoto, H., et al., PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res*, 2008. 68 (17): p. 6913-21.
114. Weingetner N, Meyer N, Voegeli A-C, Guenot D et al .Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer* 2012:12:89-103.
115. Cortot AB, Janne PA.Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung Adenocarcinomas. *Eur Resp Rev* 2014:23:356-66
116. Albin A, Sporn MB.The tumour microenvironment as a target for chemoprevention.*Nat Rev Cancer* 2007:7:139-47.
117. Fridman, W.H., Pagès, F, Sautès-Fridman, C Galon, J (2012) the immune contexture in human tumours impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 12:298-306.
118. Dunn, G.P., Old, L.J Schreiber, R.D (2004) the three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 22:329-360.
119. Schreiber, R.D., Old, L.J Smyth, M.J (2011) Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331:1565-1570.
120. Balkwill F, Montovani A.Inflammation and cancer; back to Virchow? *Lancet* 2001; 357:539-45.
121. Steinman, R.M. Banchereau, J (2007) Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 449:419- 426.
122. Hao NB,Lu MH,Fan YH ,Gao YL,Zhang ZR et al.Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors .*Clin Rev Immunol* 2012:2012:9480-98
123. Belloq A,Antoine M,Flahault A,Philippe C,Crestani B et al.Neutrophil alveolitis in bronchiolalveolar Carcinoma : induction by tumor-derived interleukin-8and relation to clinical outcome .*Am J Pathol* 1998:152:83-92
124. Shah, S., Divekar, A.A, Hilchey, S.P, Cho, H, Newman, C.L, Shin, S, Nechustan, H, ChallitaEid, P.M, Segal, B.M, Yi, K.H Rosenblatt, J.D (2005) Increased rejection of primary tumors in mice lacking B cells: inhibition of anti-tumor CTL and TH1 cytokine responses by B cells. *Int J Cancer* 117:574-586.
125. Imada A,Shijubo N, Kojima H,Abes S.Mast cells correlate with angiogenesis and poor outcome in stage lung Adenocarcinoma.*Europ Resp J* 2000:15:1087-93.
126. A.M.Ruppert, N.Rozensztajn, T.Viera, M.Antoine, A.Lavoine, J.Cadranel, M.Wislez.Cancer bronchique et inflammation .*Revue des maladies respiratoires Actualités* (2015) :7 :554-563)
127. Travis, W.D., Brambilla, E, Noguchi, M, Nicholson, A.G, Geisinger, K, Yatabe,E Tsao, M (2013) Diagnosis of lung cancer in small 200 biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 137:668-684.
128. Mukhopadhyay S, Katzenstein A, Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentia panel containing TTF-1 ,napsin A,p63 .*Am J Surg Pathol* 2011 ;35 :15-2.
129. Terry J, Leung S,Leslie KO ,Gown AN et al.Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumours sample .*Am J Surg Pathol* 2010 : 34 :1805-11.
130. Bishop JA, Teruya –Feldstein J.Westra WHet al.P40 is superior to p63for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma.*Mod Pathol* 2012 :25 :405-15 .

131. Ciuleanu, T., Brodowicz, T, Zielinski, C, Kim, al (2009) Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374:1432-1440.
132. Rekhtman, N., Ang, D.C, Sima, C.S, Travis, W.D, Moreira, A.L (2011) Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 24:1348-1359.
133. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. *Who classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press, 2015. World Health Organization Classification of Tumours.
134. Yoshizawa, A., Motoi, N, Riely, G.J, Sima, C.S, Gerald, W.L, Kris, M.G, Park, B.J, Rusch, V.W, Travis, W.D (2011) Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 24:653-664.
135. Kadota, K., Yeh, Y, Sima, C.S, Rusch, V.W, al (2013) The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol* 5:690-700.
136. Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with Lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based Clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:149S-160S.
137. Barlesi F. Diagnostic et bilan d'extesion des cancers broncho-pulmonaires .*Oncologie Thoracique* (2011) :52-65.
138. Spiro SG. Bronchial tumours. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, eds. *Respiratory medicine*. London, UK: WB Saunders, 1995.
139. White A, Clark AJL. Review: the cellular and molecular basis of the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;39:131-41
140. Moseley JM, Kubota M, Diefenbach jagger H et al. Parathyroid hormonelated protein purified from a human lung cancer cellline .*Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5048-52.
141. Bonnet D, Molinier S, Fartouart P et al. Cancer bronchique à image thoracique normale de découverte endoscopique .*Rev Pneumol Clin* 1993 :49 :180-5.
142. Rivera MP, Mehta AC (2007) .Initial diagnosis of lung cancer. *Chest* 132:131-48
143. Goldstraw P. Mediastinal exploration by mediastinoscopy and mediastinotomy. *Br J Dis Chest* 1988; 82:111-120.
144. Sculie 12, Rusch V W, Asamura H, Watanabe H et al. 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; 4:568-77.
145. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer ;a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 :139 :897-92.
146. Gounant V, Khalil A, Kerrou K, Masmoudi H, Giol M et al. Optimiser le bilan d'extension locorégional. *Revue des Maldies Respiratoires* (2015)7,331-339).
147. Vitmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM et al. Combnd endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer cooperation : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in with the european Resperatory Society (ERS) and the European Society of thoracic Surgeons (ESTS) .*Endoscopy* 2015:47.
148. Eberhard W, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P ,Hoffmann H et al .ESMO Consensus Guidelines: Locally advenced stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2015;26:1573-88.
149. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Lee GK, Nam BH, Zo JI. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 2009; 135(5):1280- 1287.
150. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA et al. Endoscopic ultrasound –guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging .A systematic review and meta-analysis .*Chest* 2007 :131 :539-48).
151. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, al. Pungpapong S, Hardee JN. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008;299(5):540-546.
152. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK. . Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e211S-250S.

153. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines: Non-small cell lung cancer. Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, 139 p.
154. Denoix PF (1946) Enquête permanente dans les centres anti-cancéreux. *Bull Inst Natl Hyg* 1 :70-5.
155. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD (1974). A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol* 120:130-8
156. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non small-cell lung cancer. The PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002 :359:1388-1393.
157. Herder GJ, Hoekstra OS et al. Traditional versus up-front (18F) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non small-cell lung cancer : a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006: 24 :1800-1806.
158. Falcoz P-E. Bilan d'opérabilité des cancers bronchiques non à petites cellules. Connaître les aspects fonctionnels et chirurgicaux du bilan d'opérabilité d'un patient atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules. *Oncologie Thoracique Pratique* (2011):81-91.
159. Berry MF, Onaitis MW, Tong BC, Harpole DH, D'Amico TA. A model for morbidity after lung resection in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 :39 :989-94.
160. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Resp J* 2009 :34 :17-41.
161. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. (2006) ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 47 :2343-55.
162. Cartier L, Fournel P et al. Principes et traitements par chimiothérapie et radiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules. *EMC Pneumologie* 2009 :6 :002-L-12
163. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5Suppl):e314S40S.
164. Jeon JH, Kang CH, Kim H-S, Seong YW, Park IK, Kim YT, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2014;45(4):640:5
165. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P-J, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011: 28(13):2181:90.
166. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group (2008) Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 26 : 4617-25.
167. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. poly-chemotherapy in advanced Non Small Cell Lung Cancer : a meta-analysis. *Lancet* :342 :19-20 (1993).
168. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013 ; 31(24):3004: 11.
169. M. Pérol, V. Avrillon. Traitement de première ligne des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules de stade IV en l'absence d'addiction oncogénique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*(2015) :7 :404-413.
170. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 14 oct 2016;
171. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 370 (26):2537-9.
172. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(21):1980- 91.
173. Folkman J 1990. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Ins* 82:4-6.
174. Buqué A, Bloy N, Aranda F, Eggermont A, Cremer I et al. Trial Watch ; immunomodulatory monoclonal antibodies for oncological indications. *Oncoimmunology* 2015 :4 :e 10088114.

175. B.Mennecier.Immunothérapie dans le cancer bronchique : les inhibiteurs de checkpoints .Rev Mal Resp 2015 7 : 353-360 .
- 176.Bouleuc C,Chvetzoff G et al. Comment intégrer de manière précoce les soins palliatifs pour les patients atteints de cancer bronchique .Revue des maladies respiratoires Actualités (2015) 7,539-544.
177. Jean –françois Morère.Virginie Westeel. Facteurs prédictifs pour un traitement personnalisé des CBNPC. Oncologie thoracique (2011):104-121.
178. Paesmans M.Prognostic and predictive factors for lung cancer. Breathe, 2012, 9, 113-122.
179. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer : a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. J Thorac Oncol, 2010, 5, 620-630.
180. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, Spitz M, Hong WK (2006) Smoking effects treatment out come in patients with advenced non small-cell lung cancer .Cancer106:2428-36.
181. Tomita M1, Shimizu T, Hara M, et al. Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer. Anticancer Res, 2009, 29, 2687-2690.
182. Haura EB, Livingston S, Coppola D.Autocrine interleukin-6/interleukin-6 receptor stimulation in nonsmall-cell lung cancer. Clin Lung Cancer, 2006, 7, 273-275.
183. Alifano M, Mansuet-Lupo A, Lococo F, et al.Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected nonsmall cell lung cancer. PLoS ONE, 2014, 9, e106914.
184. Quejeda MI, Albain K.Prognostic Factors in non small cell lung cancer In: Sculier JP, Fry WA. Malignant tumors of the lung .Springer verlag.Berlin Heidelberg 2004 :405-22.
185. Paesman M. Fcteurs pronostiques du cancer bronchique .Revue des maladies Respiratoires 2005. 22 : 8S76-8S80 .
186. Souilah S. Facteurs pronostiques et facteurs prédictifs dans le Cancer bronchique non à petites cellules .Thèse de doctorat en sciences médicales. Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda: 2014, 165 p.
187. Bousahba A. Cancer bronchique primitif, étude de phase II de l'association gemcitabine-cisplatine dans les cancers bronchiques non à petites cellules des stades IIIB et IV. Thèse de doctorat en sciences
188. Fissah A. Le cancer bronchique dans un service spécialisé d'Alger, aspects épidémiologique et caractéristiques cliniques .Thèse de doctorat en sciences médicales. Université d'Alger : 2006 ,338p.
189. S.KadourM. .A.BennaniF, Z.DrissiM.HadjoudjS.BoukhariS.Kebbatl. Épidémiologie et délais de prise en charge de 50 patients atteints de cancer bronchique primitif .Revue des maladies respiratoires(2017).Volume 34 : A 84-168.
190. A.Zegmout H.Souhi H. El Ouazzani A.Rhorfi A.Ahmed . Retard diagnostique des cancers broncho-pulmonaires. Revue des maladies respiratoires. Volume, January 2017, Page A79-154.
191. S.JabliI.Gargouri A.Knaz S.Aissa M. BenKhelifa A. AbdelghaniA. Garrouch A . Hayouni M. Benzarti B. Délais diagnostique et thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans un service de pneumologie en Tunisie. Revue des Maladies Respiratoires. Volume 35, Supplément, January 2018 : A222-A22.
192. A. Ben Amar, I. Yangui, W. Ketata [et al]: Contribution à l'étude du cancer bronchique primitif dans le service de pneumologie de Sfax (Tunisie). Revue des Maladies Respiratoires, Volume 29, Supplément 1, January 2012, Page A162.
193. Bernard.L, Julien .G, Graziella.P, Philippe-Jean.B et al. Étude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon dans plusieurs régions de France en 2011. INCa -juin 2012 :98.
194. M.Grivaux et al .Amélioration de la survie à un an chez les patients atteints de cancer bronchique primitif ; étude KBP 2000 CPGH (n=5667) et KBP 2010 CPGH (n=7051).Revue des maladies respiratoires ; volume 30 hors série 2013.A17-A18
195. PJ Souquet, Durand L, ZaleskiC, Chouaid D, Debieuve A et al. Diagnostic de cancer du poumon à un stade avancé : déterminants socioéconomiques et accès aux soins primaires et secondaires (étude Territoire) Respiratoires. Volume, January 2017, Pages A8-A9.
196. A. Ben Tkhayat H.RacilIS.Bacha S.Habibech S.Chikhrouhou A.Ayadi A.Chabbou N.Chaouch. Délai et moyens diagnostiques du cancer broncho-pulmonaire primitif. Respiratoires. Volume, January 2017, Page A82-164.
197. N.SoumaréK.OuttaraT.KanoutéY.TolobaB.BayaS.Diallo. Aspect épidémiologiques et histopathologiques des cancers broncho-pulmonaires au Mali au cours d'une décennie : données du registre des cancers.Revue des Maladies Respiratoires.Volume 34, Supplement, January 2017, A 89-181.

198. N. Leveque, L. Brouchet, B. Lepagec, [et al] Analyse des délais de prise en charge des cancers thoraciques : étude prospective *Revue des Maladies Respiratoires* (2014) 31, p208-213.
199. Blanchon F, Grivau M, Collon T et al. Épidémiologie du cancer bronchique primitif et prise en charge dans les hôpitaux généraux français. Étude KBP-2000-CPHG des collèges des Pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Resp* 2002 ;19 :727-34.
200. J.Cadranel .E.Quoix et al .impact pronostique du choix de la première ligne thérapeutique et de la connaissance des résultats des biomarqueurs chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire étendus en France ; résultats de l'étude IFCT.PREDICT.amm.*Revue des maladies respiratoires* volume 34 hors série 2017 ; A8.
201. Laurent.v .Étude rétrospective de l'impact de la dénutrition sur la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules de stade iv (2014) Présentée et soutenue publiquement le 18 mars 2014 au pôle recherche faculté de médecine Henri warembourg.
202. Quoix E, Monnet I, Scheid P et al. (2010) management et outcome of French elderly patients with lung cancer. An IFCT survey .*Revue des maladies respiratoires* ; 27:421-30.
203. Rezvani A, Mollie A, Doyon F(1997) Atlas de la mortalité par cancer en France : Période 1986-1993.In /INSERM. Statistiques de santé: 147-152.
204. Yang P, al.Clinical features of 5628 primary lung cancer patients' experience of Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest* 2005.128 (1):p.452-62.
205. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: Analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9 :649-56.
- 206 .Salomaa E, Sallinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 2005; 128: p 2282-2288.
207. Sidorochuk A, Travis WD, Travis LB, Devesa SS.Lung Cancer.*Cancer* 2000:75:191-202.
208. Doll, R. et Peto, R. (1976) Mortality in relation to smoking; 20 years' observations on male British doctors. [Mortalité liée à l'usage du tabac ; suivi de médecins britanniques sur 20 ans]. *Brit. Med J* 2, 1525-1536.
209. Toh CK, Gao F, Lim WT et al. (2006) Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of distinct disease entity .*J Clin Oncol* 24:2245-51.
210. Bacha Saoussen, Mami Arianna, Habibech Sonia, Sghaier Améni, Racil Hager. Les facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules aux stades avancés. *Journal de la société tunisienne des sciences médicales* 2016. Volume 34. Supplement, January 2017, Pages A8-A9.
211. Tan YK, Wee TC, Koh WP et al.(2003)Survival among Chinese women with lung cancer in Singapore: a comparison by stage, histology and smoking status. *Lung cancer: 40:237-46.*
212. Wakai K, Inoue M, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Nagata C, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *J Clin Oncol* 2006; 36:309-324.
213. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, DarbySC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Rösch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91:876-887.
214. A.-C.Toffart¹M.Duruisseaux¹H.Nagy-Mignotte¹L.Sakhri¹P. Y.Brichon²J. Villa³ HoffmanJ.-F.Timsit⁶ .Cancer bronchiques oligométastatiques : une survie proche des maladies localement avancé .*Revue des maladies respiratoires* ; Volume 32, Supplément, January 2015, Page A43.
215. Hackshaw AK.Law MR.Wald NJ et al .Lung cancer and passive smoking, increased risk is not disputed .*Br Med J* 2000.321:1221-2].
216. Bouffetta P,Agudo A,Ahens W.Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *Nat Cancer Inst* 1998;90:1440-50.
217. Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, Jin F. A case-control study of lung cancer and environmental tobacco smoke among nonsmoking women living in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 1999; 10:607-616.
218. Hu J, Mao Y, Dryer D, White K; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev* 2002; 26:129-138.
219. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study.*JAMA* 1994 ; 271:1752-1759.

220. Clément-Duchêne, Vignaud J.M., Stoufflet A., et al. Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors *Lung Cancer* 2010; 67: 144-150].
221. Gorlova OY, Zhang Y, Schabath MB et al (2006) Never smokers and lung cancer risk ; a case cotrol study of epidemiological factors .*Int J Cancer* 118;1798-804.
222. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, et al.Improved survival in never-smokers vs current smokers with Primary adenocarcinoma of the lung .*Chest* 2004; 126:347-35
223. Bain C, Feskaniche D,Speizer FE, Thun N et al .Lung cancer rates in man and women with comparable histories of smoking .*J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11):826-34.
224. Thun MJ,Hannan LM, Adams Campbell et al. (2008)Lung cancer occurrence in never-smokers :an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies .*PLos Med* 5: el 85.
224. Zell JA, Ou SH, Ziogas A, Anton-Culver H. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma: improvement in survival after release of the 1999 WHO classification of lung tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:8396-8405.
225. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer SA, Garver RI. Women with pathologic stage II, III non-small cell lung cancer, and I have better survival than men. *Chest* 2006; 130:1796-1802.
226. Liu, W., Zhao, L, Pang, Q, Yuan, Z, Li, B Wang, P (2014) Prognostic value of epidermal growth factor receptor mutations in resected lung adenocarcinomas. *Med Oncol* 31:771.
227. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers: a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:778-790.
228. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, Holmberg L,Yong LC, Kolonel LN, Gould MK, West DW. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007; 25:472-478.
229. Pohlabein H, Boffetta P, Ahrens W, Merletti F, Agudo A, Benhamou . Occupational risks for lung cancer among nonsmokers. *Epidemiology* 2000; 11:532-538.
230. G. Cadelis, S. Kaddah, B. Bhakkan, M. Quellery, J. Deloumeaux: Épidémiologie et incidence du cancer bronchique primitif dans une région à faible consommation tabagique : la Guadeloupe. Données 2008-2009 du registre des cancers. *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 30, Issue 7, September 2013, Pages 537-548.
231. S.Sihem Ait Ali .Le cancer bronchique primitif : à propos de 228 cas. Expérience du service de pneumologie de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès
232. Lee CH, Ko YC, Cheng SH, Lin YC, Lin HJ, Huang MS, Huang JJ, Kao EL, Wang HZ. Th heterogeneity in risk factors of lung cancer and the difference of histologic distribution between genders in Taiwan. *Cancer Causes and Control* 2001; 12:289-300.
233. Hinds MW, Cohen HI, Kolonel LN. Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmokin Women. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:776-778
234. Arrieta O, Michel Ortega SM, Serna- Thomé MG et al .Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel cisplatin chemotherapy .Aprospective study .*BMC Cancer*.2010;10:50
235. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse Outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004 Apr 20; 90(10):1905–11.
236. Lemarié E.Golowasser F. Michallet M .Prevalence of malnutrition in lung cancer patients: a one -day survey; P-257. *J Thorac Oncol*.Aout 2007;2(supplement).S 840-1
237. Choubi M,Jabri H,Moubachir H,El Kettabi W et coll.Nutrition et Cancer broncho- pulmonaire .*Revue des Maladies Respiratoires* (2016) volume 33 :A199.
238. Blel S,Joobeur S,Mribah H,Cheich Mhemed S et al.Valeur pronostique de l'incidence de masse corporelle au cours du cancer bronchique non à petites cellules .*Revue des Maladies Respiratoires* (2017).Volume 34, série 1.A77-149.
239. H. El Ouazzani, I. Menchafou, L. Achachi, [et al]. Retard diagnostique du cancer bronchique primitif. Étude réalisée dans le service de pneumologie du CHU Ibn Sina de Rabat (Maroc). *Revue de Pneumologie Clinique* (2010) 66,p 335-341
240. Etienne Giroux Leprieur, Sylvie Labrune, Violaine Giraud, [et al] Delay Between the Initial Symptoms, the Diagnosis and the Onset of Specific Treatment in Elderly Patients with Lung Cancer *Clinical Lung Cancer* September 2012, Vol.13, No. 5, p 363-368.
241. El moubakkir bouchra.Delaide prise en charge Diagnostique et therapeutique du cancer broncho pulmonaire. Université sidi Mohammed ben abdallah Faculté de médecine et de pharmacie de FÈS.2016 thèse n° µ 092/16 :91 :44-64 .

242. Jabri H, Lahroussi M, El Khattabi W, Affi H. Analyse des délais de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires .Revue des Maladies Respiratoires (2016) volume 33 : 201 :A90.
243. Keita B, Konandji M, Sangare S. Le cancer en milieu hospitalier à Bamako. Médecine d'Afrique Noire 1992;39(11)
244. S. Aniked et al. La prise en charge du cancer broncho-pulmonaire primitif, expérience du service Pneumologie à l'HMIMV de Rabat. Revue des maladies respiratoires (volume 30) 2013. A82.
245. Kwas H, Guermazi E, Zandah I, Fesi R, Khatab A et coll. Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des cancers bronchiques primitifs localement avancés ou métastatiques.
246. Serhane H, Rachidi M, Sajai H, Aitbatahar S, Amro L. Bronchoscopie et cancer bronchique : quelle rentabilité diagnostic ? Pour quel aspect endoscopique ? Revue des Maladies Respiratoires (2016) : volume 33 hors série 530:A210.
247. Subramanian J, Govindan R (2007) Lung cancer in never-smokers .A review .J Clin Oncol 25; 561-70.
248. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, Hsu AA, Eng P, Koong HN, Thirugnanam A, Tan EH. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. J Clin Oncol 2006; 24:2245-2251.
249. Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. J Natl Cancer Inst 1984; 73:383-389.
250. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, Colditz GA. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. J Natl Cancer Inst 2004; 96:826-834.
251. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, Simonato L. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. Br J Cancer 2000; 82:227-233
252. Thun MJ, Lally CA, Calle EE, Heath CW, Flannery JT, Flanders WD. Cigarette Smoking and Changes in the Histopathology of Lung Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 1997 Nov 5; 89(21):1580-6.
253. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. Int J Cancer 2005; 117:294-299.
254. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. Lung Cancer 2001; 32:255-264
255. Herbert SH, Curran WJ Jr, Rosenthal SA, Stafford PM, McKenna WG, Hughes EN, Sandler HM. Adverse influence of younger age on outcome in patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) treated with radiation therapy (RT) alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24:37-42.
256. Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, Rouquette I, Quafik L, Mosser J et al. Biomarkers (BM) France: results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutation detection and EML-ALK gene fusion assessment of the first 10 000 non small-cell -lung cancer patients .J Clin Oncol 2013 :31:A8000.
257. Fournier C, Tomasini P, Fina F, Secq V, Nanni-Metellus et al. Quel bénéfice à l'évaluation moléculaire en routine chez les patients souffrant d'un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde métastatique ? Revue des Maladies Respiratoires (2016) .Volume 33 hors série. 251 :A107.
258. Yatabe, Y., Matsuo, K Mitsudomi, T (2011) Heterogeneous distribution of EGFR mutations I extremely rare in lung adenocarcinoma. J Clin Oncol 29:2972-2977.
259. Sun Z, Aubry M-C, Deschamps C, Marks RS, Okuno SH, Williams BA, Sugimura H, Pankratz VS, Yang P. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in nonsmall cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. J Thorac Cardiovascular Surg 2006; 131:1014-1020
260. Chang JW, Asamura H, Kawachi R, Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137:807-812.
261. Gao Y, Goldstein AM, Consonni D, Pesatori AC, Wacholder S, Tucker MA, Caporaso NE, Goldin L, Landi MT. Family history of cancer and nonmalignant lung diseases as risk factors for lung cancer. Int J Cancer 2009; 125:146-152.
262. Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27(36):6251-6266.
263. S. Blel S, Joobeur H, Mribah A, Ben Saad S, Jabli S, Cheikh Mhamed N, Fahem. Survie du cancer bronchique non à petites cellules : étude comparative mono-métastatique vs. poly-métastatique. Revue des Maladies Respiratoires Volume 34, Supplement, January 2017, Pages A76-A77.

264. Salbeck R, Grau HC, Artmann H et al. Cerebral tumors staging in patients with bronchiol carcinoma by computed tomography. *Cancer* 1990; 66:2007-11.
265. Salvaterra A, Baamonde C, Lamas J, et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97:1052-8.
266. Milleron B, Guigay J, Rugeri L et al. Le bilan d'extension des adénocarcinomes bronchiques doit-il différer de celui des autres cancers bronchiques non à petites cellules ? *Rev Pneumo Clin* 1992; 48:159-62.
267. Tornyo K, Garcia O, Karr B et al. Correlation study of bone scanning with clinical and laboratory findings in the staging of non-small-lung cancer. *Clin Nucl Med* 1991; 16:107-9.
268. Michel F, Soler F, Imhof E et al. Initial staging of non-small-lung cancer, value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 1991; 46:469-73.
269. Nottebaert M, Exner GU, von Hochstetter AR, Schreiber A. Metastatic bone disease from occult carcinoma: a profile. *Int Orthop*. 1989; 13(2):119-23.
270. Zeghmout A, Souhi H, El Ouazani A, Ahmed A. La protéine C-réactive dans les cancers pulmonaires non à petites cellules. *Revue des Maladies Respiratoires* (2017) : Vol 34 : A 87-176.
271. Kallel N, Moussa N, Kchaou A, Feki W, Bahloul N et al. La CRP : facteur prédictif de survie dans les cancers broncho-pulmonaires. *Revue des Maladies respiratoires* (2017). Volume 34, série : A97-222.
272. Kacem A, Gargouri I, Mejendel I, Bensalem H et coll. CRP et cancer broncho-pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires* (2016). Volume 33 hors série : 220 :A96.
273. N. Kallel I, Yanguis S, Msaad W, Feki H, Ayadi S, Kammoun. Facteurs pronostiques des cancers bronchiques primitifs. *Revue des Maladies Respiratoires*. Volume 34, Supplement, January 2017, Pages A80-A81.
274. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced Non small-Cell-Lung Cancer: meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*; 311:899-909, 1995.
275. Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non small-cell-lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*; 311:899-909, 1995.
276. Lilebbaum RC, Langenberg LJ, Dickersin K et al. Single agent versus combination chemotherapy in patients with advanced Non Small-Cell Lung Carcinoma : a meta-analysis of response, toxicity and survival. *Cancer* (1998); 82:116-126.
277. Non Small-Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in Non Small-Cell Lung Cancer (1995) : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* : 311 :899-909.
278. F. Pinquie¹, F. Goupil², J.P. Oster², R. Riou³, A. Dixmier⁴, P.A. Renault⁵, A. Lévy⁶, J.P. Mathieu⁷, N. Paillot⁸, F. Goutorbe⁹, P. Masson¹⁰, O. Molinier¹, D. Debieuvre¹¹, M. Grivaux¹² ESCAP-2011-CPHG : stratégies thérapeutiques chez les patients opérés d'un cancer bronchique non à petites cellules. *Revue des Maladies Respiratoires* Volume 34, Supplement, January 2017, Pages A54-A55.
279. Ardizoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M et al. CISCA (CISplatin versus Carboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin-versus-carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer : an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:847-57.
280. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3852-9.
281. Scagliotti G, Parikh P, Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-51.
282. Quoix E, Oster JP, Westeel V et al. (2010) Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single agent therapy in patients age 70 to 89. IFCT 0501 randomized study elderly patients with advanced non-small-lung cancer. *J Clin Oncol*; 28:18S378:1079-88
283. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V et al. Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer / IFCT-0501 randomized, phase III trial. *Lancet* 2011; 467.
284. Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, Cinieri S et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine alone in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2: The CAPP2 study. *Lung Cancer* 2013; 81:77-83.
285. Zukin M, Barrios CH, Rodrigues Peirera J, De Albuquerque Ribeiro R et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin-pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013; 31:2849-53.
286. Gridelli C, et al. Milles investigators. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer in the elderly Study (MILLES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362-72.

287. Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, Li X, Zeng Z et al. Randomized phase III trial of gemcitabine –based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for reponse prediction in non-small cell lung cancer .J Clin Oncol 2009;27:5808-15.
288. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K. Phase III comparing a defined duration of chemotherapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced –stage III/IV non small-cell-lung cancer .J Oncol 2002;20:1335-43.
289. Smith IE, Talbot DC, Nicolson MC, Monsi JL, al. Duration of chemotherapy in advanced non small-cell -lung cancer :a randomized trial of three versus six courses for mitomycin , vinblastine and cisplatin .J Clin Oncol 2001;19:1336-43.
290. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, Norton A, Ashley S. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. J Clin Oncol 2001;19(5):1336-1343.
291. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M, Kies MS. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20(5):1335-1343.
292. Von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M, Stephens R, Vilsvik J, Aasebo U, Sorenson S. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality- of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2006 ; 95(8) :966-973. 419.
293. Barata FJ, Parente B, Teixeira E, et al. Optimal duration of chemotherapy in non-small-cell lung cancer: Multicenter, randomized, prospective clinical trial comparing 4 vs 6 cycles of carboplatin and gemcitabine. J Thorac Oncol 2007;2(suppl):abstrP2-235.
294. Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, Cho EK, Yang SH, Choi JH, Heo DS, Park SY, Shin SW, Ahn MJ, Yun YH, Lee JW, Park K. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25(33):5233-5239.
295. Paesmans M. Stage IV NSCLC. Prognostic factors. Rev Mal Respir 2008; 25:S99-S106.
296. Donington JS, Le QT, Wakelee HA. Lung cancer in women: exploring sex differences in susceptibility, biology, and therapeutic response. Clin Lung Cancer 2006;8:22-29.
297. Novello S, Baldini E. Women and lung cancer. Ann Oncol 2006 ; 17:1179-1182.
298. Mazieres J, Rouquette I, Brouchet L. Cancer bronchique de la femme. Rev Mal Respir 2007; 24:983-990.
299. Grideli C, Langer C, Maione P et al (2007) Lung cancer in the elderly. J Clin Oncol 25 :1898-907.
300. Extermann M, Aapro M, Bernabei R et al. Task force on CGA of the international Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients; recommendations from the Task force on CGA of the SIOG. Crit Rev Oncol Hematol 2005 :55 :241-52.
301. Palis AG, Gridelli C, Wedding U et al .Management of elderly patients with NSCLC ,uptaded expert's opinion paper :EORTC elderly Tasl Force Lung Cancer group and international Society for Geriatric Oncology. Ann Oncol 2014 :25 :1270-83).
302. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Péllissier S et al. Screening older cancer patients :first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol 2012 :23 :2166-72.
303. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al . (2002) Phase III randomized trial comparing three platinum –based doublets in advenced non-small-lung cancer .J Clin Oncol 20 ; 4285-91.
304. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desh C, al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-lung cancer; the cancer and leukemia group B (study 9730). J Clin Oncol 2005: 23:190-6.
305. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for european patients with advenced EGFR mutation –positive non small lung cancer (EURTAC). A multicentre, open-labe, randomised phase 3 trial .Lancet Oncol 2012 ;13 :239- 4
306. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al (2004). Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non –small-cell lung cancer .J Clin Oncol 22:2184-91.
307. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al (2005). Erlotinib in lung cancer. Molecular and clinical predictors of Outcome N Engl J Med 535:133-44.
308. Thatcher N, Chang A, Parkin P et al (2005). Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced nonsmall-cell-lung cancer :results of a randomized ,placebo controlled ,multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) .Lancet 366:1527-37.

309. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi S, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
310. Maemondo M, Miniguishi Y, Inoue A, et al. First-line Gefitinib in patients with advanced non-small-cell-lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1417-22.
311. Mok, T.S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009.361(10): p. 947-57.
312. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non small-cell lung cancer patients: results of an on line tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Resp* 2009;15:5267-73.
313. Carlson, J.J., et al., Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and metaanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009. 135(11): p. 1483-93.
314. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra 26.
315. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2):121-128
316. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugarawa S et al. Gefitinib or chemotherapy for non small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Eng J Med* 2010;362:2380-8.
317. Toh CK, Wong EH, Lim WT et al (2004) the impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small-lung cancer ; Aretrospective analysis. *Chest* 126:1750-6.
318. Shepherd, F.A., Rodrigues Pereira, J, Ciuleanu, T, Tan, E.H, Hirsh, V, Thongprasert, S, Campos, D, Maoleekoonpiroj, S, Smylie, M, Martins, R, van Kooten, M, Dediu, M, Findlay, B, Tu, D, Johnston, D, Bezjak, A, Clark, G, Santabárbara, P, Seymour, L (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353:123-132.
319. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non –small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
320. Lippe P, Silva RR, Monterubbianesi MC, Giulodori L, Maru D, Cancellari MA, Santo A, Pasini F, Cetto GL, Rossi D, Porfiri E, Cascinu S, Cellerino R : Advanced non small cell lung cancer in the elderly : symptoms-relief after weekly gemcitabine and cisplatin. *Proc ASCO* 1999; 18 : 514a-1984.
321. Singh S, Parulekar W, Murray N, Feld R, Evans WK, Tu D, Shepherd FA. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6439-6440.
322. Shiller JH, Harington D, Belani CP, Langer C, et al. Co,parison of four chemotherapy regimens for advanced non Small-cell-lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
323. Pujol JL, Barlesi F, Daurés JP. Shoud chemotherapy combinations for advanced non small-cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006;51:335-45.
324. Komidis PA, Dimopoulos DA, Syrios K et al (2007) Gemcitabine versus gemcitabin-carboplatin for patients with advanced non-small-cell lung cancer and performance status of 2: a prospective randomized phase II study of Hellenic cooperative Oncology group. *J Thorac Oncol* 2:135-40.
325. Langer C, Li SG, Schiller J, Tester W, Rapoport BL et al (2007). Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine plus cisplatin in eastern cooperative oncology group performans status 2 non small- cell lung cancer patients: ECOG 1599. *J Clin Oncol* 25:418-23.
326. Marion Abelleria. Dénutrition et toxicités des chimiothérapies dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire. Thèse pour le Doctorat en Médecine (2015) :34 :Pages 58.
327. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB et al. (2001) Outcome of patients with a performans status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. *Cancer* 92:2639-47.
328. Salomaa E, Sallinen S, Hiekkänen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 2005 ; 128 : p 2282-2288
329. El moubakkir bouchra. Delaide prise en charge Diagnostique et therapeutique du cancer broncho pulmonaire. Université sidi Mohammed ben abdallâh Faculté de médecine et de pharmacie de FÈS. 2016 thèse n° 092/16 : 91:44-64.
330. Marianne Bjerager. Dr. Med. Sci. Delay in diagnosis and treatment of lung cancer. the medical PhD. Faculty of Health Sciences, University of Aarhus Denmark. 2006.

331. Jabri H, Lahroussi M, El Khattabi W, Affi H. Analyse des délais de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires .Revue des Maladies Respiratoires (2016) volume 33 : 201 :A90.
332. H.El Ouazzani ,Menchafou.L .Retard diagnostique du cancer bronchique primitif .Etude réalisée dans le service de Pneumologie du CHU Ibn Sina de Rabat .Revue de pneumologie clinique (2010)66 :335-341.
333. J.Ben AmmarE.Ben JemiaB.Ben SaftaB.DhahriS.AzzabiB.Mohamed AliH.Aouina. Facteurs influençant les délais diagnostiques du cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé.Revue Des Maladies Respiratoires Volume 33, Supplement, January 2016, Pages A86-A87.
334. F.Adila¹F.Ziane¹F.Chiba¹S.Guediri²A.Benzadi¹A.Zitouni¹. Le cancer bronchique dans un service de Pneumologie : étude de série de 640 cas. Revue des Maladies Respiratoires Volume 34, Supplement, January 2017. A232-A233.
335. Anne-Laur CHENE.Evaluation des délais de prise en charge des patients présentant un cancer pulmonaire : une étude prospective réalisée en Hopital du jour au CHU de Nantes.Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine (2014) ; 69 .
336. Sajjai H, Elidrissi S, Serhane H, Aitbatahar S, Amro L.Délais diagnostique et thérapeutique du cancer bronchique primitif .Revue des Maladies Respiratoires (2016) : volume 33 : A88.
337. De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2000 ; 119:21-26.
338. J. Virally, L. Choudat, M. Chebbo, R. Sartene, [et al]. Épidémiologie et délais de prise en charge de 355 patients atteints de cancer bronchique. Revue des Maladies Respiratoires 2006 ; 23 :p 43-8.
339. Yorio et al. Delays in lung cancer care. Journal of Thoracic Oncology 2009; 4(11): 1322-9.
340. Berthelet et al. Examining time intervals between diagnosis and treatment in the management of patients with limited stage small cell lung cancer. American Journal of Clinical Oncology 2006; 29(1): 21-6
341. Hirsh Koyi, Gunnar Hillerdal, Eva Brande. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. Lung Cancer 35 (2002) p 53-57.
342. Anne-Deborah Bouhnik, Marc-Karim Bendiane,Luis Sagaon Teyssier, DominiqueRey, Cyril Berenger, Valerie Seror, Patrick Peretti-Watel, members of the VICAN Group BMJ Open. 2015 Mar 24; 5(3).
343. Etienne Giroux Leprieur, Sylvie Labrune, Violaine Giraud, [et al] Delay between the Initial Symptoms, the Diagnosis and the Onset of Specific Treatment in Elderly Patients with Lung Cancer Clinical Lung Cancer September 2012, Vol.13, No. 5, p 363-368
344. A.Knoepfli¹A.Tiotiu¹M.Zysman¹I.Clerc Urmes²J.M.Vignaud³A.Chaouat¹F.Chabot¹ Influence de l'âge du patient sur le délai de prise en charge thérapeutique du cancer bronchique : expérience au CHRU de Nancy. Revue des maladies respiratoires 2017;34:194-445.
345. Olsson JK, Schltz EM, Gould MK, timeliness of care in patients with lung cancer; systematic review: Thorax. 2009; 64(9); 749-756.
346. Diaconescu R, Lafond C, al.Treatment delays in non small-cell lung cancer and their prognostic implications J Thor Oncol off Pub Assoc Study Lung Cancr 2011;6(7):1254-1259.
347. Léo et al. Multidisciplinary management of lung cancer: how to test its efficacy? Journal of Thoracic Oncology 2007; 2(1): 69-72
348. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G,[et al]. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. Thorax 2004; 59:45-9.
349. Simunovic M, Gagliardi A, McCready D, [et al]. A snapshot of waiting times for cancer surgery provided by surgeons affiliated with regional cancer centres in Ontario. Can med assoc j 2001; 165:421-5.
350. Sulu E, Tasolar FJ,Berk Takir H. Delays on the diagnosis and treatment of non -small -cell lung cancer . Tumori 2011; 97(6); 673-9.
351. British thoracic society: BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer:the lung cancer working party of the BTS standards of care committee. Thorax1998; 53(Suppl.):S1-S8.
352. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N. Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2003 Feb; 129(2):114-22.
353. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP, Johnson DH; for the Eastern Cooperative Oncology Group. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer On Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. J Thorac Oncol 2006; 1:441-446.

354. Koyi H, Hillerdal G, Branden E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer* 2002; 35:53-57
355. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, Vries ED, Izarzugaza I, Zambon P, Gatta G, Angelis RD; the EUROCARE-4 Working Group. The advantage of women in cancer survival: An analysis of EUROCARE-4 data. *Eur J Cancer* 2008; 45:931-991.185.
356. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, Beasley KR, Livingston RB. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20:3454-3460.
357. Ouellette D, Desbiens G, Emond C, Beauchamp G. Lung cancer in women compared with men: Stage, treatment and survival. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1140-1144.
358. Foeglé J, Hedelin G, Lebitasy MP, Purohit A, Velten M, Quoix E. Specific features of nonsmall cell lung cancer in women: a retrospective study of 1738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997. *J Thorac Oncol* 2007; 2:466-474.
359. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol*, 2008, 3, 457-466.
360. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, Marks RS, Jett JR, Aubry MC, Edell ES, Wampfler JA, Molina JR, Yang P. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:209-215.
361. Maeda T, Ueoka H, Tabata M, Kiura K, Shibayama T, Gemba K, Takigawa N, Hiraki A, Katayama H, Harada M. Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum levels of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:534-541.
362. Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leigh NB, Winton TL, Whitehead M, Spaans JN, Graham BC, Goss GD; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:54-59.
363. Nakamura h, ando k, shinmyo t, et al. female gender is an independent prognostic factor in nonsmall-cell lung cancer : a meta-analysis. *Ann thorac cardiovasc surg*, 2011, 17, 469-480.
364. Zhang J, Gold KA, Swicher SG, al. Relationship between tumor size and survival in non-small lung cancer: an analysis of the surveillance, epidemiology and end results (SEER) registry. *J Thorac Oncol* 2015; 10:682-90.
365. Sun Z, Aubry M-C, Deschamps C, Marks RS, Okuno SH, Williams BA, Sugimura H, Pankratz VS, Yang P. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in nonsmall cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2006; 131:1014-1020
366. Dibble R, Langeburg W, Bair S et al. Natural history of non-small cell lung cancer in nonsmokers. *J Clin Oncol* 2005; 23:7252.
367. Itaya T, Yamaoto N, Ando M, Ebisawa M, Nakamura Y, Murakami H, Asai G, Endo M, Takahashi T. Influence of histological type, smoking history and chemotherapy on survival after first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 98:226-230.
368. Janjigian YY, Mc Donnell K, Kris MG et al. (2010) Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV non small -cell -lung cancer. *Cancer* 116 :670-5.
369. Bacha Saoussen, Mami Arianna, Habibech Sonia, Sghaier Améni, Racil Hager. Les facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules aux stades avancés. *Journal de la société tunisienne des sciences médicales* 2016. Volume 34. Supplement, January 2017, Pages A8-A9.
370. Soumaré D.N, Outtara K, Knouté T, Toloba Y, Baya B, Diallo S. Aspects épidémiologiques et histo-pathologiques des cancers broncho-pulmonaires au Mali au cours d'une décennie : données du registre des cancers. *Revue des maladies respiratoires* (2017). Volume 34 :A89-181.
371. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, Vierkant RA, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol* 2003 ; 21:921-926.
372. Tammemagi CM, Neslund -Dudas C, Simoff M et al. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest* 125:27-37.
373. Zang J, Gold KA, Lin HY, Swisher SG, Lee JJ et al. relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer (NSCLC) :an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *J Thoracic Oncol* 2015; 10:682 -90.

374. Hendriks L, Derks J, Postmus PE, Damhuis R, Houben R, Troost E et al. Single organ metastatic disease, a new prognostic factor for overall survival (OS) in stage IV non small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2015; 26:35.
375. Soria J-C, Brisgand D, Le chevalier T, Do all patients with advanced non-small-cell lung cancer benefit from cisplatin –based combination therapy ? *Ann Oncol* 2001; 12:1667-70.
376. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA et al. (2005) Single-agent versus combination chemotherapy in advanced Non-small-cell-lung cancer .*The cancer and leukemia B . J Clin Oncol* 23:190-6.
377. Alberola V. Cisplatin plus gemcitabine versus cisplatin –based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer :A spanish Lung Group phase III randomized trial.*J Clin Oncol* 2013;21:3207-13.
378. Smith EF, Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non small-cell lung cancer: A phase III trial of European Organization Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975.*J Clin Oncol* 2013; 21:3909-17.
379. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M.-Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*, 1996, 32, 1135-1141.
380. Marion A. Dénutrition et toxicité des chimiothérapies dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. Thèse pour Doctorat en Médecine (2015) : pages 56.
381. Blé S, Joobeur S, Mribah H et al. Valeur pronostique de l'incidence de masse corporelle au cours du cancer bronchique non à petites cellules .*Revue des Maladies Respiratoires* (2017). Volume 34, série 1. A77-149.
382. Blé S, Joobeur S, Mribah H, Ben Saad A et al. Valeur pronostique du score de comorbidité simplifié dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique. *Revue des Maladies Respiratoires* (2017). Volume 34, série 1 : A198-454.
383. Win T, Sharples L, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. *Lung* 2008; 186:97-102.
384. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2002; 71:956-960.
385. Port JL, Kent MS, Korst RJ, Libby D, Pasmantier M, Altorki NK. Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124:1828-1833.
386. Ignatius Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I non-small cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007; 110:1532-1541.
387. Iwasaki A, Shirakusa T, Enatsu S, Maekawa S, Yoshinaga Y, Yoneda S, Hoshino S. Is T2 non-small cell lung cancer located in left lower lobe appropriate to upstage? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:126-129.
388. Port JL, Kent MS, Korst RJ, Libby D, Pasmantier M, Altorki NK. Tumor size predicts survival within stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124:1828-1833.
389. Myrdal G, Lambe M, Gustafsson G, Nilsson K, Stahle E. Survival in primary lung cancer potentially cured by operation: influence of tumor stage and clinical characteristics. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75:356-363-189.
390. Blé S, Joobeur H, Mribah H, Ben Saad A, Jabli S et al. Survie du cancer bronchique non à petites cellules: étude comparative mono-métastatique vs poly-métastatiques .*Revue des Maladies Respiratoires* (2017). Volume 34, série 1 : A76-147.
391. A.-C. Toffart¹, M. Duruisseaux¹, H. Nagy-Mignotte¹, L. Sakhri¹, P.-Y. Brichon², J. Villa³, D. Hoffman⁴, P. Guillem⁵, J.-F. Timsit⁶, D. Moro-Sibilot¹. Cancer bronchiques oligométastatiques : une survie proche des maladies localement avancées. *Revue des maladies respiratoires*; Volume 32, Supplement, January 2015, Page A43 .
392. Spirdulo PW, Kased N, Roberge D et al. Summary report on the graded prognostic assessment : an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012 ;30:491:25.
393. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF et al. Intracerebral metastases in solid tumor patients : natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48: 384-94
394. Antoni D, Clavier JB, Pop M, Schumacher C et al. Institutional retrospective analysis of 777 patients with brain metastases: treatment outcome and diagnosis –specific prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 86:630-7.
395. Russell, P.A., Wainer, Z, Wright, G.M, Daniels, M, Conron, M Williams, R.A (2011) Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 6:1496-1504.

396. Yoshizawa, A., Motoi, N, Riely, G.J, Sima, C.S, Gerald, W.L, Kris, M.G, Park, B.J, Rusch, V.W Travis, W.D (2011) Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 24:653-664
397. Xu, L., Tavora, F Burke, A (2013) Histologic features associated with metastatic potential in invasive adenocarcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol* 37:1100-1108.
398. Warth, A., Muley, T, Meister, M, Stenzinger, A, Thomas, M, Schirmacher, P, Schnabel, P.A, Budczies, J, Hoffmann, H Weichert, W (2012) The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 30:1438-1446.
399. Chang JW, Asamura H, Kawachi R, Watanabe S. Gender difference in survival of resected non-small cell lung cancer: histology-related phenomenon? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:807-812.
400. Izar, B., Sequist, L, Lee, M, Muzikansky, A, Heist, R, Iafrate, J, Dias-Santagata, D, Mathisen, D Lanuti, M (2013) The impact of EGFR mutation status on outcomes in patients with resected stage I non-small cell lung cancers. *Ann Thorac Surg* 96:962-968.
401. S. Kim , V. Westeel .Le cancer du poumon du non-fumeur : une entité à part Lung cancer in nonsmoker: A Separate entity *Revue des Maladies Respiratoires*(2013).Volume 30, numéro 7 pages 527-528.
402. N.Kellal et al .L'anémie est –elle un élément prédictif de la réponse à la chimiothérapie et du pronostic ? *Revue des maladies respiratoires* .volume 34 ; 2017 ; A8
403. Watine J, Rouzaud P, Charet JC. Bibliographic analysis of the use of laboratory blood parameters for the prognosis of primary lung cancer. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999; 57:57-68.
404. Blanco R, Maestu I, De la torre MG et al.A review of management of elderly patients with non small-cell-lung Cancer.*Ann Oncol* 2015;26:451-63.
405. Elisabeth Quoix, Bernard Milleron, Virginie Westeel. *REVUE des maladies respiratoires Actualités* vol 7.2015. 406-407.
406. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, Kaasa S, von Plessen C, Stornes F, Tollali T, Wammer F, Aasebo U, Sundstrom S. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(19) :3217- 3224.
407. Mok T, Wu Y, Thongprasert S et al. Phase III andomised open –label first line of gefitinib vs carboplatin /paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer .*Ann Oncol* 2008:abstract LBA2.
408. Le chevalier T, Brisgand D, Douillard JY et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vinorelbine alone in advanced non small cell –lung cancer .result of an European multicenter trial including 612 patients .*J Clin Oncol* 1994;12:360-7
409. Jean Trédaniel. *Thérapeutique biologique des cancers bronchiques primitifs. Lecancer du poumon. Issy les moulineaux : Édition Masson, 2004 ; 282-288.*

Annexe 1 : Classification OMS 2015**TUMEURS ÉPITHÉLIALES :**

- **Adénocarcinomes invasifs :**
 - Prédominance lépidique
 - Prédominance acineuse
 - Prédominance papillaire
 - Prédominance micropapillaire
 - Prédominance solide
 - Adénocarcinome mucineux invasif mixte et non mucine
 - Adénocarcinome colloïde
 - Adénocarcinome fœtal
 - Adénocarcinome entérique
 - Adénocarcinome à invasion minimale : Non mucineux et mucineux
 - Lésions préinvasives :
 - Hyperplasie atypique adénomateuse
 - Adénocarcinome in situ : Non mucineux et mucineux
- **Carcinomes épidermoïdes :**
 - Kératinisant
 - Non kératinisant
 - Basaloïde
 - Lésions pré-invasives : carcinome épidermoïde in situ

TUMEURS NEUROENDOCRINES :

- **Carcinomes à petites cellules :**
 - CPC composite ou mixte
- **Carcinome à grandes cellules :**
 - CNEGC composite
- **Carcinoïdes :**
 - Carcinoïde typique
 - Carcinoïde atypique
 - Lésions pré-invasives
 - Hyperplasie neuroendocrine pulmonaire idiopathique diffuse
- **Carcinomes à grandes cellules**
- **Carcinome adénoquameux**
- **Carcinome sarcomatoïde :**
 - Carcinome pléiophage
 - Carcinomes à cellules géantes
 - Carcinome à cellules fusiformes
 - Carcinosarcome
 - Blastome pulmonaire
- **Autres carcinomes inclassés**
 - Carcinome lympho- épithélioma like
- **Tumeurs de type glandes salivaires :**
 - Carcinome muco-épidermoïde
 - Carcinome adénoïde kystique
 - Carcinome épithélial myoépithélial
 - Adénome pléomorphe

Annexe 2 : Classification TNM des cancers bronchiques (8ème édition)

Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
T0	Absence de tumeur identifiable.
Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1 a : < cm
	T1 b : ≥ 1 cm et < 2 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm , avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : -Envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, -envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène -Existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire) - De plus grand diamètre.
	T2 a : ≥ 3 cm mais < 4 cm
	T2 b : ≥ 4 cm mais < 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -Atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -Atteinte du nerf phrénique, -Atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde, -Nodules tumoraux dans le même lobe.
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -Médiastin, -Cœur ou gros vaisseaux, -Trachée, -Diaphragme, -Nerf récurrent, -Œsophage, -Corps vertébraux, -Carène, -Nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.

Extension locorégionale de la tumeur

Nx	Envahissement locorégional inconnu
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1a : 1 seule station N1 atteinte
	N1b : Plusieurs stations N1 atteintes
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N2a : 1 seule station N2 atteinte sans N1 « <i>skip metastasis</i> »
	N2b : 1 seule station N2 avec atteinte N1
	N2c Plusieurs stations N2 atteintes
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.

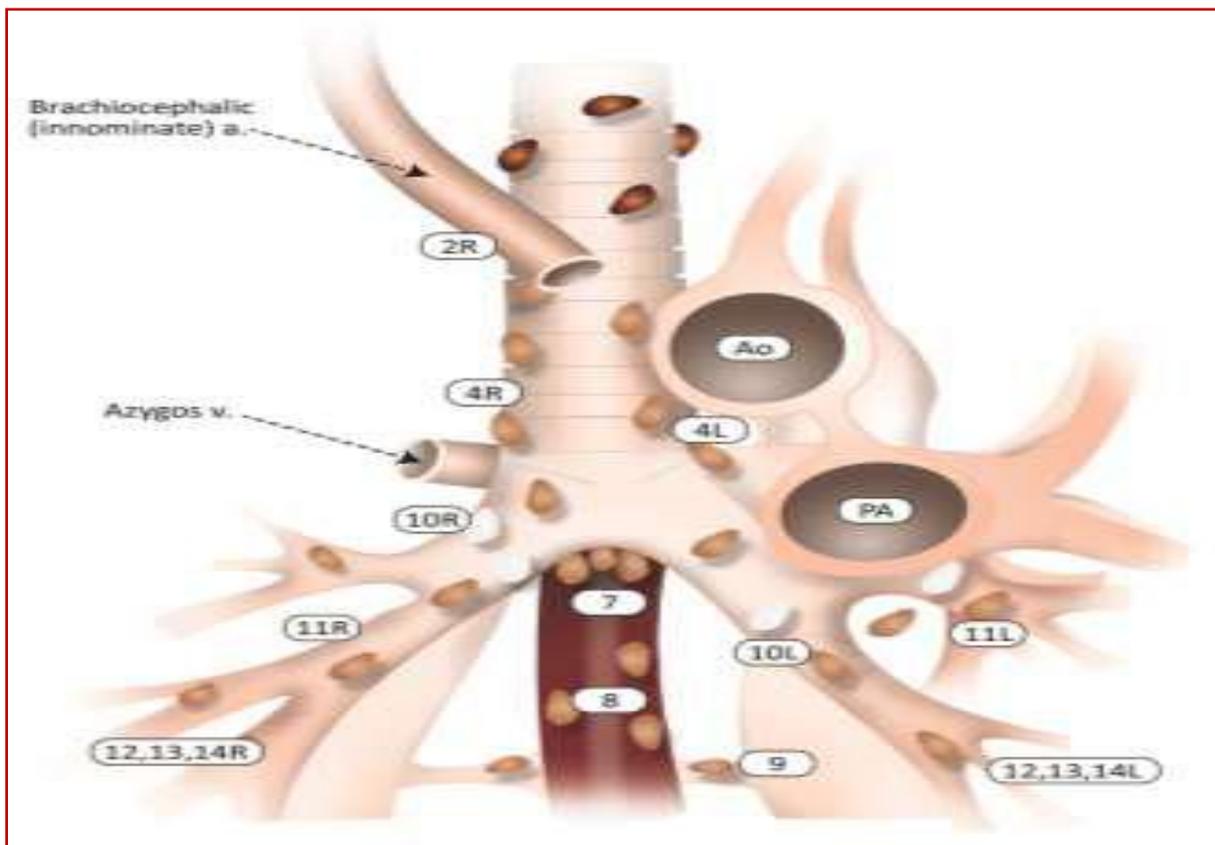
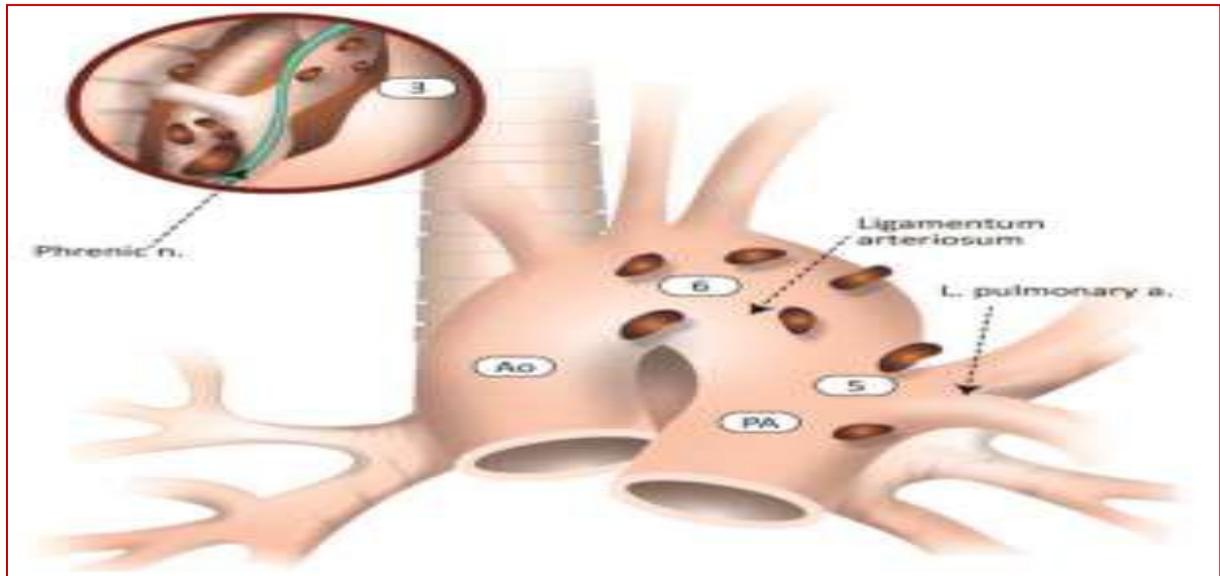
Atteinte ganglionnaire médiastinale

M0	Envahissement locorégional inconnu.
	Existence de métastases :
M1	M1a : Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne.
	M1b : 1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c : Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Extension métastatique de la tumeur

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1 a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T2 b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIA	IVA	IVB

Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux.



2 R- 4R chaîne paratrachéale droite . **2L-4L** chaîne paratrachéale gauche

5 ganglions sous-aortiques. **6** ganglions para-aortiques. **7** ganglions intertrachéo bronchiques .**8** ganglions latéro-oesophagiens. **9** ganglions du ligament triangulaire.**10-11** ganglions intra pulmonaires et extra-lobaires. **12-13-14** ganglions intra-lobaires

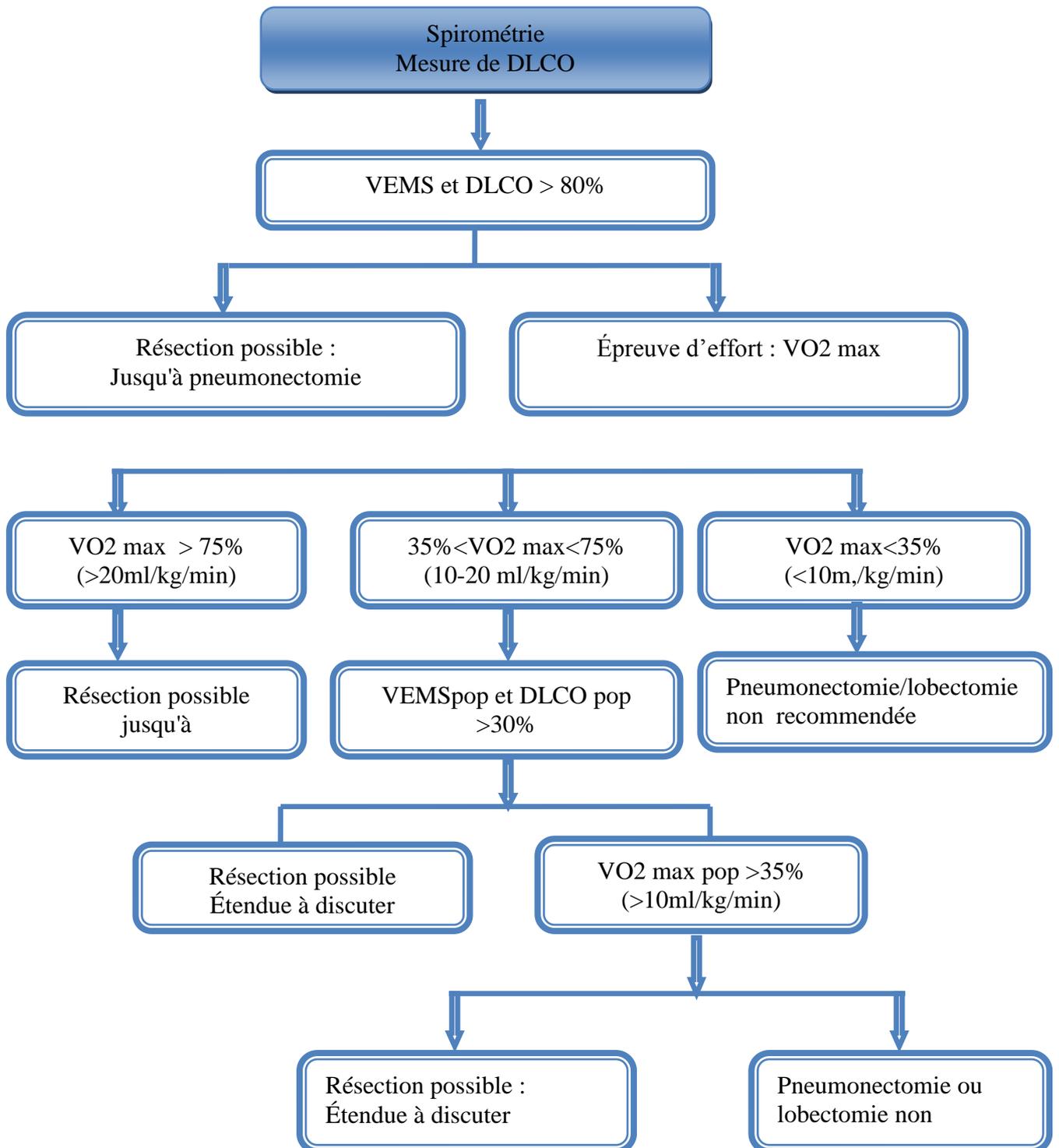
Annexe 3 : Indice de performance OMS

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

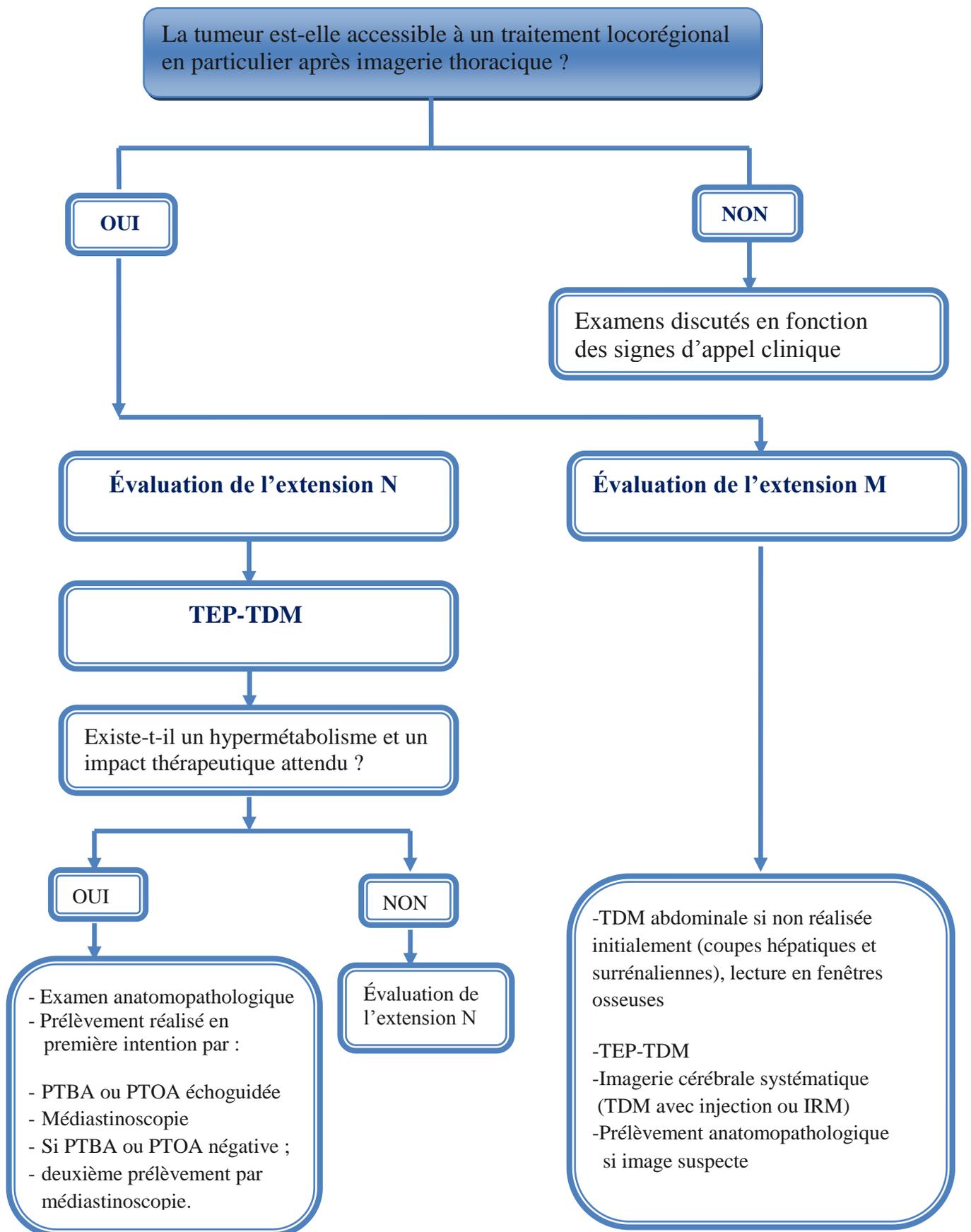
Annexe 4 : Indice de performance de Karnofsky

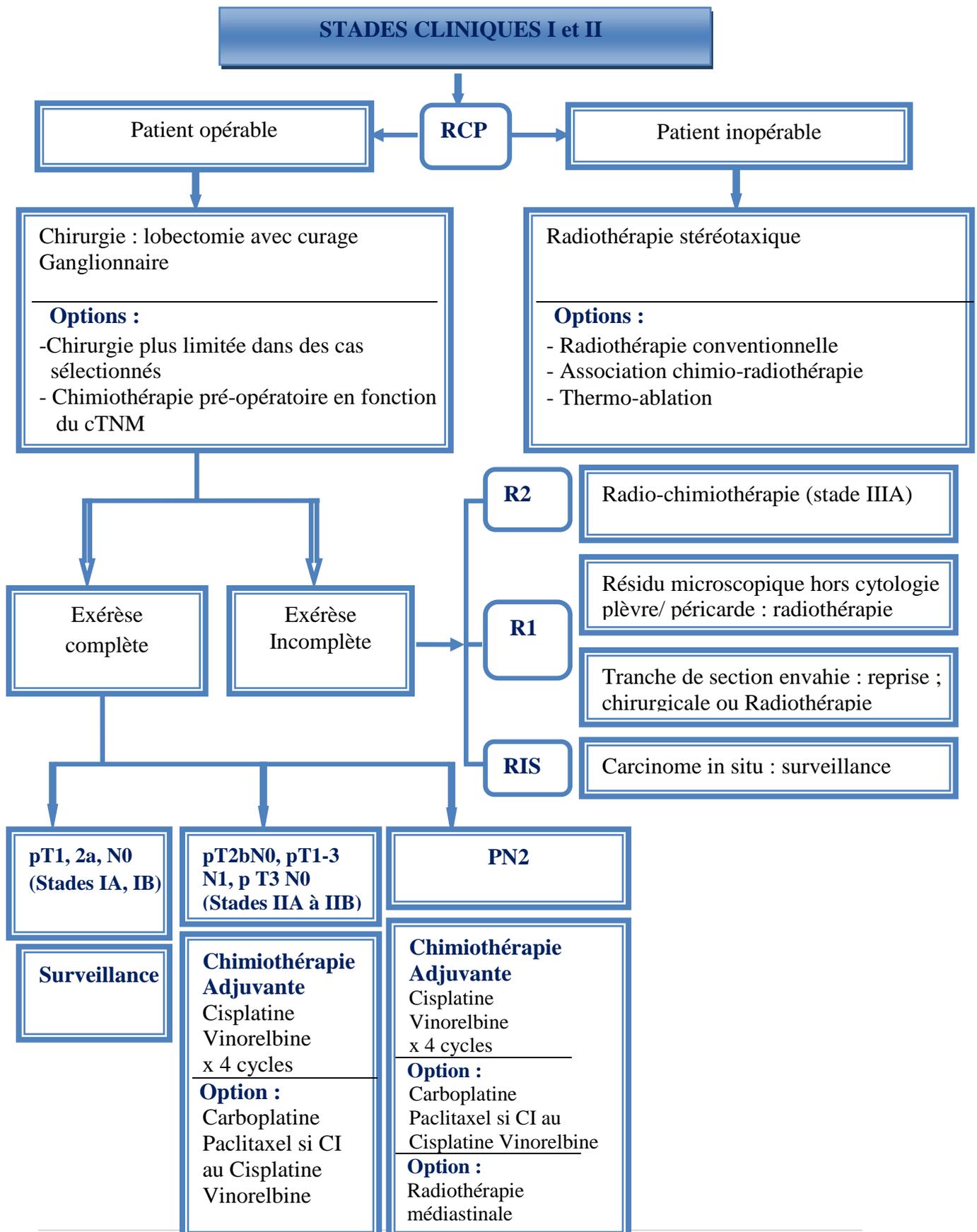
100%	Activité normale, sans difficulté ni plainte.
90%	Activité normale, minimes symptômes de la maladie.
80%	Activité normale, mais avec effort. Quelques symptômes de la maladie.
70%	Capable de vivre seul. Incapable d'avoir une activité normale ou de faire un travail actif.
60%	Capable de vivre seul, mais nécessite de temps en temps une aide.
50%	Nécessite une aide importante et des soins médicaux fréquents.
40%	Handicapé. Nécessite des soins spéciaux et une assistance.
30%	Grabataire. Hospitalisation indiquée mais mort non imminente.
20%	Très malade. Hospitalisation indispensable pour nursing.
10%	10 % Moribond.

Annexe 5 : Algorithme d'évaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie du cancer bronchique

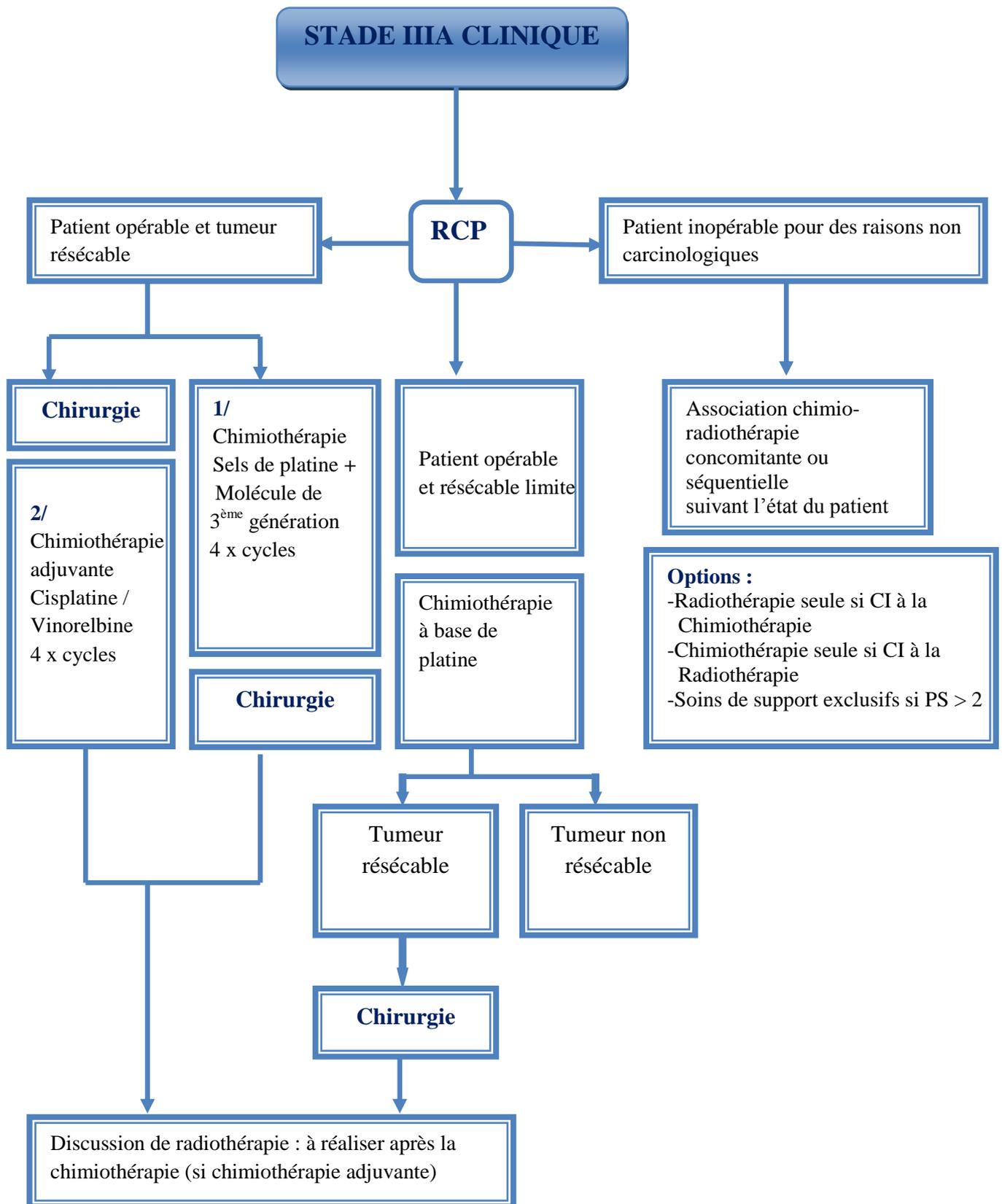


Annexe 6 : Arbre décisionnel pour la prise en charge diagnostique du CBP (INCa)

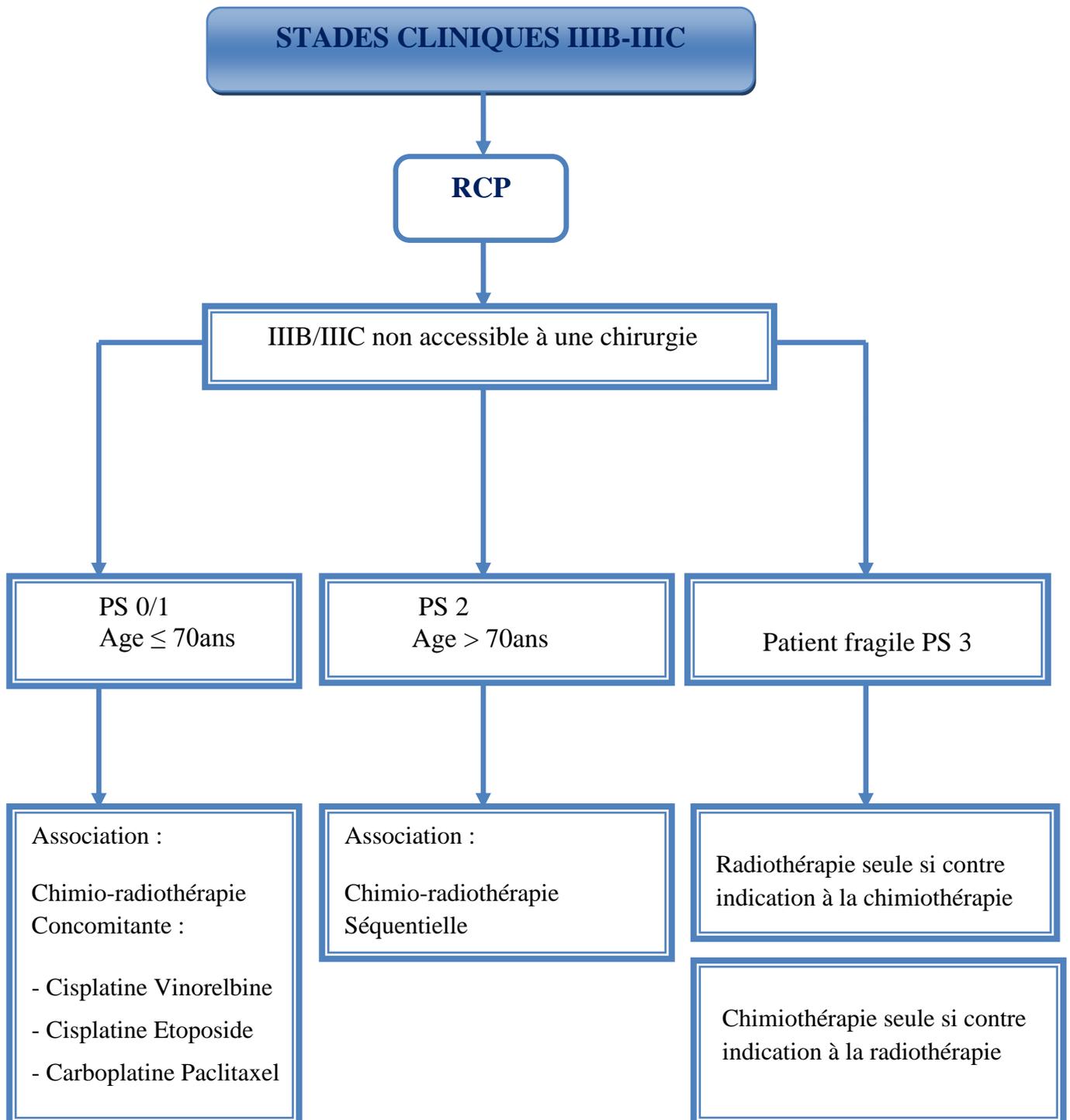


Annexe 7 : Arbre décisionnel pour les stades I et II

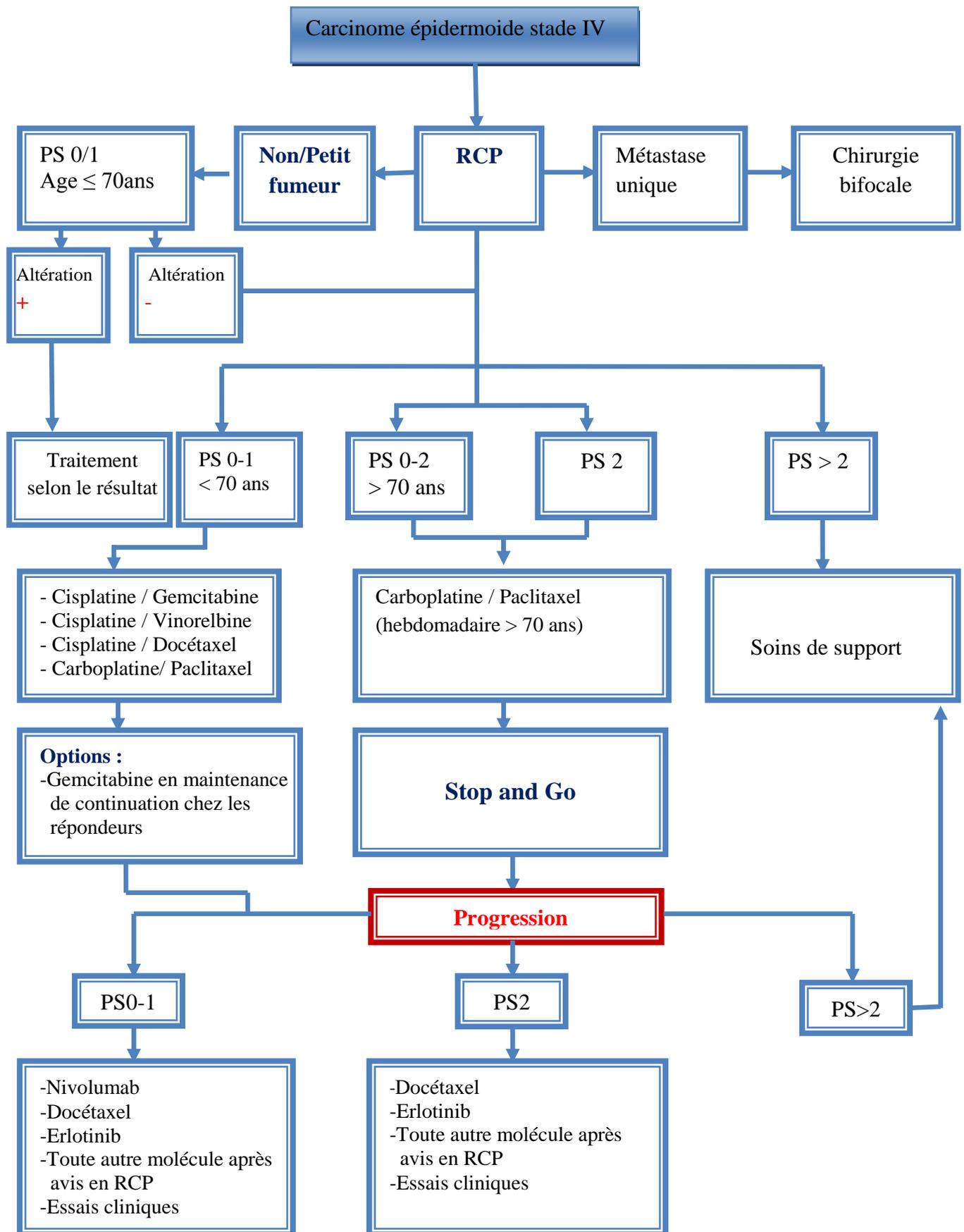
Annexe 8 : Arbre décisionnel pour les stades IIIA



Annexe 9 : Arbre décisionnel des stades IIIB /IIIC



Annexe 10 : Arbre décisionnel des carcinomes stade IV



Annexe 11 : Protocoles de chimiothérapie des CBNPC au stade métastatique

Chimiothérapie palliative		
Cisplatine + vinorelbine	Cisplatine=75mg/m ² J1 Vinorelbine =25-30 mg/m ² J1/J8	J1=J21
Cisplatine + Gemcitabine	Cisplatine=75mg/m ² J1 Gemcitabine =1250mg/m ² J1/J8	J1=J21
Cisplatine +Paclitaxel	Cisplatine=75 mg/m ² J1 Paclitaxel=175 mg/m ² J1 J1=J21	
Cisplatine + Docetaxel	Cisplatine =75 mg/m ² J1 Docetaxel=75 mg/m ² J1	J1=J21
Cisplatine + Pemetrexed	Cisplatine=75mg/m ² J1 Pemetrexed=500mg/m ² J1	J1=J21
Carboplatine+ Vinorelbine	Carboplatine AUC 6 J1 Vinorelbine =25-30 mg/m ² J1/J8	
Carboplatine + Gemcitabine	Carboplatine AUC 6 J1 Gemcitabine =1250mg/m ² J1/J8	J1=J28
Carboplatine + Paclitaxel	Carboplatine AUC 6 J1 Paclitaxel=175 mg/m ² J1	J1=J28
carboplatine + Docetaxel	Carboplatine AUC 6 J1 Docetaxel=75 mg/m ² J1	J1=J28
Carboplatine + Pemetrexed	Carboplatine AUC 6 J1 Pemetrexed=500mg/m ² J1	J1=J28

Annexe 12 : Chimiothérapie comportant des protocoles en monothérapie

Vinorelbine	Vinorelbine =25-30 mg/m ² J1/J8
Gemcitabine	Gemcitabine =1250mg/m ² J1/J8
Docetaxel	Docetaxel=75 mg/m ² J1
Paclitaxel	Paclitaxel=175 mg/m ² J1 J1=J21
Pemetrexed	Pemetrexed=500mg/m ² J1
Etoposide	Etoposide : 100 à 150 mg/m ² 1J

Annexe 13 : Protocoles de thérapie ciblée dans les CBNPC avec drivers moléculaires

Erlotinib	Comprimé à 150mg/jour
Géfitinib	Comprimé à 250mg/jour
Afatinib	Comprimé à 20 mg ,40mg/jour
Osimertinib	Comprimé à 40mg et 80mg ,80mg/jour
Crizotinib	Gélule 200 mg et 250 mg, 500mg/jour
Ceritinib	Gélule 150 mg, dose 750 mg/jour

Annexe 14 : Protocoles de chimiothérapie de maintenance

Bévacizumab	Bévacizumab = 7,5 mg/kg J1	J1=J21
Pemetrexed	Pemetrexed = 500 mg/m ² J1	J1=J21
Bevacizumab + Pemetrexed	Bévacizumab = 7,5 mg/kg J1 Pemetrexed = 500mg/m ² J1	J1=J21
Gemcitabine	Gemcitabine = 1250 mg/m ²	J1=J8
Docétaxel	Docétaxel = 75 mg/m ²	J1=J21

Annexe 15 : Les principaux effets de la chimiothérapie anticancéreuse**Toxicité hématologique**

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine	> 11g/l	9,5 - 10,9	8 - 9,4	6,5 - 7,9	< 6,5
Leucocytes	> 4 .10 ³	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 103
Plaquettes	>10.10 ³	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25.10 ³
Hémorragie	Non	Pétéchies	Légère	Importante	Débilitante

Toxicité rénale

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Urée	<1,25 x Nle	1,26-2,5 x Nle	2,5-5 x Nle	5,1-10 x Nle	>10x Nle
Créatinine	<1,25 x Nle	1,26-2,5x Nle	2,5-5 x Nle	5,1-10 x nle	>10x Nle
Hématurie	Non	Microscopique	Importante	Importante +caillots	Uropathie obstructive

Nle : normale

Toxicité neurologique

TOXICITÉ	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
État de conscience	Éveil	Léthargie transitoire	Somnolence <50% du jour	Somnolence >50% du jour	Coma
Périphérique	Non	Paresthésie, baisse des reflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères	Paresthésies insupportables + déficit moteur	Paralysie
Constipation	Non	Légère	Modérée	Ballonnement abdominal	Ballonnement +Vmt

Toxicité digestive

TOXICITE	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nausées	Aucune	Alimentation possible	Réduction de l'alimentation	Nécessité d'un traitement parentérale	
Vomissement	Absents	1 épisode / 24h	2-5 épisodes /24H	>6 épisodes, nécessité d'un apport liquidien par voie IV	Soins intensifs, défaillance hémodynamiques
Mucite	Absente	Ulcération indolore, érythème	Érythème douloureux, œdème ou ulcération mais il peut manger	Ne peut pas manger nécessite d'une nutrition parentérale	Ulcération sévère
Diarrhée	Aucune	<4 selles par jour	4-6 selles /jour ou selles nocturnes	>7 selles /jour	Troubles hémodynamique, soins intensifs

Toxicité neurologique

TOXICITE	Grade 0	Grade 1	Grade2	Grade 3	Grade 4
État de conscience	Éveil	Léthargie transitoire	Somnolence <50% du jour	Somnolence >50% du jour	Coma
Périphérique	Non	Paresthésie, baisse des reflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères	Paresthésies insupportables + déficit moteur	Paralysie
Constipation	Non	Légère	Modérée	Ballonnement abdominal	Ballonnement + vomissement

Toxicité cardiaque

TOXICITÉ	Grade 0	Grade 1	Grade2	Grade 3	Grade 4
Rythme	Non modifié	Tachycardie sinusale >110 b /mn	Extra systole ventriculaire unifocale	Extrasystoles ventriculaires multifocales	Tachycardie ventriculaire
Fonction	Non modifiée	Asymptomatique . Signes cardiaques anormaux	DSF symptomatique non traité	DSF symptomatique répondant au traitement	DSF symptomatique pas de réponse au traitement
Péricardite	Non	Épanchement asymptomatique	Épanchement symptomatique, ponction non requise	Tamponnade, ponction requise	Tamponnade, Chirurgie requise
<i>DSF : Dysfonctionnement</i>					

Autres toxicités

TOXICITÉ	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fièvre	Non	<38°C	38-40°C	>40°C	Fièvre + hypotension
Alopécie	Non	Légère	Modérée	Majeure	Majeure + Hypotension
Allergie	Non	Œdème	Bronchospasme	Bronchospasme, traitement parentéral requis	Choc anaphylactique
Cutanée	Non	Érythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcérations	Dermatite exfoliative, nécrose
Infection	Non	Mineure	Modérée	Majeure	Majeure

Annexe 16 : Questionnaire de qualité de vie QLO C30

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4			
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4			
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4			
Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup			
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4			
18. Etiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4			
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4			
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4			
21. Vous êtes-vous sentie tendue ?	1	2	3	4			
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4			
23. Vous êtes vous sentie irritable ?	1	2	3	4			
24. Vous êtes vous sentie déprimée ?	1	2	3	4			
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4			
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4			
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)	1	2	3	4			
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4			
<p>POUR LES QUESTIONS SUIVANTES, VEUILLEZ REpondre EN ENTOURANT LE CHIFFRE ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX A VOTRE SITUATION.</p>							
29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ETAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?	1	2	3	4	5	6	7
	Très mauvais						Excellent
30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITE DE VIE au cours de la semaine passée ?							

Résumé :

- Le cancer bronchique est de longue date, la première cause de mortalité par cancer dans le monde. En effet malgré d'importantes avancées, tant dans le domaine de la prise en charge thérapeutique que dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la carcinogénèse, la survie des patients atteints de CBP reste médiocre.
- La prise en charge thérapeutique des patients atteints de CBP, est principalement fondée sur le type histologique de la tumeur et l'extension de la maladie au moment du diagnostic, déterminée par la classification TNM. Cependant les patients appartenant à un même stade TNM conservent toutefois une hétérogénéité pronostique importante, rendant donc nécessaire l'individualisation de facteurs pronostiques, et prédictifs d'efficacité et de toxicité des traitements afin de mieux améliorer la prise en charge thérapeutique des patients
- Nous avons réalisé une étude prospective portant sur 200 patients atteints de CBP. Notre objectif était d'étudier la survie de ces patients et d'analyser les différents facteurs pronostiques.

Le sexe ratio H/F était de 11, l'âge médian au diagnostic était de 59,75 ans .55% étaient des fumeurs actifs, 27,5% des ex fumeurs et seulement 6% non fumeurs. L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (46,5%),suivi du carcinome épidermoïde (41%) , carcinome à grande cellules (2,5%), CPC(4%) et les carcinomes indifférenciés dans 6 % des cas. 63,5% des patients étaient diagnostiqués au stade IV, 23% au stade IIIB /C , 8 % au stade IIIA et seulement 5,5% au stade II.

Le délai moyen d'orientation était de 24,12 jours, le délai moyen diagnostic de jours 19,6 et le délai thérapeutique de 17,35 jours.155 patients avaient reçu une chimiothérapie palliative, une réponse partielle a été objectivée dans 28,7 % des cas , une stabilité dans 22,8 % des cas et une progression dans 48,5 % des cas . La médiane de survie globale était de 13,72 mois, la survie à 1 an et à 2 ans était de 53% et 23% respectivement.
- Notre étude confirme les données de la littérature concernant les facteurs pronostiques. Parmi les variables qui ont été identifiées comme facteurs pronostiques éventuels, on retrouve :
 - Facteurs propres aux patients (l'âge, le sexe, le statut tabagique, les comorbidités, l'indice de performance status, l'indice de masse corporelle, la perte de poids de plus de 10%).
 - Facteurs liés propres à la tumeur (La taille de la tumeur, l'extension médiastinale ganglionnaire, l'extension locorégionale, le stade TNM, certains sites métastatiques (Os, foie, surrénale, poumon).
 - Facteurs biologiques (le taux de neutrophiles, le taux d'hémoglobine, le taux sanguin du LDH, la calcémie, la natrémie, la CRP et le taux d'albumine).Facteurs histologiques (présence de mutation activatrice de l'EGFR). Facteurs thérapeutiques (modalités thérapeutiques, toxicités engendrées par Chimiothérapie et la réponse à la chimiothérapie.)

SUMMURY

- Lung cancer has long been the number one killer of cancer worldwide. In fact, despite significant advances, both in the field of therapeutic management that in understanding the molecular mechanisms of carcinogenesis, patient survival with CBP remains poor.
- The therapeutic management of patients with PBC, is mainly based on the type histology of the tumor and the extent of the disease at the time of diagnosis, determined by the TNM classification. However, patients belonging to the same TNM stage nevertheless keep significant prognostic heterogeneity, thus making it necessary to individualize factors prognosis, and predictive of the efficacy and toxicity of treatments in order to better improve intake in charge of patients
- We carried out a prospective study on 200 patients with PBC. Our objective was to study the survival of these patients and to analyze the different prognostic factors.
- The sex ratio M / F was 11, the median age at diagnosis was 59.75 years. 55% were smoker active, 27.5% of ex-smokers and only 6% non-smokers. Adenocarcinoma was the histological type the most common (46.5%), followed by epidermal carcinoma (41%), large cell carcinoma (2.5%), small lung cell cancer (4%) and undifferentiated carcinomas in 6% of cases. 63.5% of patients were diagnosed at stage IV, 23% at stage IIIB / C, 8% at stage IIIA and only 5.5% at stage II. The average referral time was 24.12 days, the average diagnostic time 19.6 days and the time 17.35 day therapy. 155 patients received palliative chemotherapy, a response partial was objectified in 28.7% of cases, stability in 22.8% of cases and progression in 48.5% of cases. The median overall survival was 13.72 months, the 1-year and 2-year survival was 53% and 23% respectively.
- Our study confirms the data in the literature concerning prognostic factors. Among the variables that have been identified as possible prognostic factors are:
 - Patient-specific factors (age, sex, smoking status, co-morbidities, performance status, body mass index, weight loss of more than 10%).
 - Related factors specific to the tumor (The size of the tumor, the mediastinal lymph node extension, locoregional extension, TNM stage, certain metastatic sites (bone, liver, adrenal, lung).
 - Biological factors (the level of neutrophils, the level of hemoglobin, the blood level of LDH, the calcemia, seremia, CRP and albumin level) Histological factors (presence of mutation activator of EGFR). Therapeutic factors (therapeutic modalities, toxicities caused by chemotherapy and the response to chemotherapy.)