

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Mouloud MAMMERY Tizi-Ouzou
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏ ⵜⴰⵎⴻⵎⴻⵔⴰⵏ ⵜⴰⵏⴻⵙⴻⵔⴰⵏⵜ
Faculté de Médecine



THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES

***PROFIL BIOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES
NON À PETITES CELLULES LOCALEMENT
AVANCÉS OU MÉTASTATIQUES DANS LA RÉGION
CENTRE D'ALGÉRIE***

Soutenue publiquement le 21 Décembre 2022 par

Docteur AMMOUR Hayet

Maître Assistante en Oncologie Médicale

Service d'Oncologie Médicale CHU de Tizi-Ouzou ; Unité Belloua

Jury :

Pr. GAMAZ Malika	Présidente	Université d'Alger.
Pr. BOUZID Kamel	Rapporteur	Université d'Alger.
Pr. NEKHLA Ahmed	Examineur	Université Tizi-Ouzou
Pr. SEDKAOUI Cherifa	Examinatrice	Université Tizi-Ouzou
Pr. HAMMACHE Nadia	Examinatrice	Université Tizi-Ouzou

Année : 2021-2022

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Mouloud MAMMERY Tizi-Ouzou
ⵜⴰⵎⴰⵎⵎⵉⵔⵉⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⵉⵔⵉⵏ ⵏ ⵉⵏⵉⵎⵎⵉⵔⵉⵏ
Faculté de Médecine



THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES

***PROFIL BIOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES
NON À PETITES CELLULES LOCALEMENT
AVANCÉS OU MÉTASTATIQUES DANS LA RÉGION
CENTRE D'ALGÉRIE***

Soutenue publiquement le 21 Décembre 2022 par

Docteur AMMOUR Hayet

Maître Assistante en Oncologie Médicale

Service d'Oncologie Médicale CHU de Tizi-Ouzou ; Unité Belloua

Jury :

Pr. GAMAZ Malika	Présidente	Université d'Alger.
Pr. BOUZID Kamel	Rapporteur	Université d'Alger.
Pr. NEKHLA Ahmed	Examineur	Université Tizi-Ouzou
Pr. SEDKAOUI Cherifa	Examinatrice	Université Tizi-Ouzou
Pr. HAMMACHE Nadia	Examinatrice	Université Tizi-Ouzou

Année : 2021-2022

Dédicaces

*A la mémoire du Pr FERHAT Rabah, qui nous a ouvert les portes de
l'oncologie médicale à Tizi-Ouzou*

*A la mémoire de ma grand-mère (AZIZOU) dont les conseils et prières nous
ont accompagnés pour atteindre nos objectifs.*

Pour le souvenir de tous ceux que cette maladie a emporté

Pour l'espoir qui habite ceux qui se battent contre elle

Pour tous mes malades

A tous les patients qui croient en nous

A mes parents :

Je tiens à remercier mes parents pour ces longues années de soutien inconditionnel, pour cette confiance permanente, pour tous les sacrifices, pour l'amour qu'ils nous éprouvent, vous avez suivi avec intérêt toutes mes années d'études. Soyez fières de votre fille aujourd'hui.

Que DIEU vous protège et vous accorde longue vie.

A mes frères et sœurs

Djedjiga, Amar, Kamila, Said et Nanou : pour l'affection qui nous lie, pour les sentiments fraternels, d'amour que j'éprouve à votre égard.

Pour vous qui êtes toujours près de moi à m'encourager et me motiver pour ressortir le meilleur de moi, je vous adore

Ainsi qu'à leurs familles

A ma belle famille

Principalement ma belle-mère qui s'occupe de mes enfants durant mon absence

A mon mari

Qui n'a pas cessé de m'encourager pour évoluer dans ma carrière, pour son aide précieuse, son soutien continu, qui sans sa présence ce projet n'aurait jamais vu le jour

A mes anges

Mes enfants Mayssa, Mohammed-Amine et Ilyas, ma raison de vivre, qui ont supporté le stress de la médecine, le stress de la spécialité d'oncologie et le stress de la thèse, je vous dis aujourd'hui j'ai terminé ma thèse, je suis à vous.

Que DIEU me les protège

Remerciements

A mon directeur de thèse :

Monsieur le professeur BOUZID Kamel

Vous me faites l'honneur de me proposer ce travail et de diriger cette thèse. J'ai été très fière de travailler avec vous, j'ai beaucoup appris avec vous tant sur le plan professionnel qu'humain.

Vous êtes pour moi un modèle dans votre façon d'exercer, je ne pouvais souhaiter mieux comme directeur de thèse. Vous m'avez soutenue dans ce travail malgré, toutes vos obligations professionnelles et personnelles.

Vous êtes tout simplement le pilier de l'oncologie en Algérie.

Vous trouvez ici ma reconnaissance pour votre aide et précieux conseils ainsi que ma gratitude et mon profond respect.

A Ma présidente de jury :

Madame la professeure GAMAZ Malika

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Vous êtes le pilier de l'oncologie thoracique, Pr GAMAZ, je ne sais par quoi commencer, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre aide, vos conseils précieux et votre temps que vous m'avez accordés de façon constante et qui ont contribué à la réalisation de ce projet.

Veillez trouver ma gratitude et ma très haute considération

Je vous remercie infiniment.

A mon honorable membre de jury :

Madame la professeure SEDKAOUI Cherifa

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Vous m'avez fait aimer l'oncologie médicale, grâce à vous j'ai appris la patience, la conscience professionnelle, votre sens de responsabilité, votre sérieux et votre simplicité ont toujours été pour moi un exemple.

Vous m'avez guidée et conseillée tout au long de l'élaboration de ce travail avec la compétence, la rigueur scientifique et l'extrême gentillesse qui vous caractérisent, vous êtes le pilier de l'oncologie à Tizi-Ouzou.

Vous êtes toujours là à mes côtés quelques soient les circonstances, vous êtes mon plus grand soutien, vous m'avez permis de tenir bon dans les moments difficiles, je tiens à vous remercier vivement pour la confiance que vous m'avez accordée, espérant ne pas vous décevoir.

Je vous exprime ici toute ma reconnaissance pour votre aide et vos conseils précieux

Je vous remercie infiniment.

A mon honorable membre de jury :

Monsieur le professeur NEKHLA Ahmed

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail

La perle précieuse de la chirurgie thoracique, avec votre sagesse, votre ambition, votre sérieux et votre rigueur, vous avez pu gérer le service de chirurgie thoracique du CHU de Tizi-Ouzou.

Je vous remercie pour votre collaboration pour une meilleure prise en charge de tous nos patients, pour votre aide précieuse et votre disponibilité.

Vous trouvez ici ma respectueuse considération et ma profonde reconnaissance.

A mon honorable membre de jury :

Madame la professeure HAMMACHE Nadia

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Vous avez accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.

Toujours active, toujours derrière nous, depuis l'externat, j'ai pu profiter de votre énergie et de votre pédagogie.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et ma reconnaissance.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin pour réaliser cette thèse.

Je tiens à remercier tout le personnel du service d'oncologie médicale de l'unité Belloua, assistants et résidents qui m'ont aidé à réaliser ce projet.

Tous mes remerciements et mon profond respect à tous les professeurs chef de service qui ont accepté de participer à ce travail et tous mes collègues qui n'ont pas hésité à collaborer pour réaliser ce projet.

Professeur BOUZID Kamel (oncologie médicale, CPMC)

Professeur GAMAZ Malika (oncologie médicale HDJ, CPMC)

Professeur SEDKAOUI Cherifa (CLCC DBK), Dr AMEZIANE Nadia, Dr BENBELKACEM Salima.

Dr MAHMOUDI Said et Dr SOUDED Ali (Hôpital Chahid Mahmoudi)

Professeur OUKKAL Mohammed et Dr CHALAL Souad (clinique d'oncologie médicale Amine Zirout)

Professeur MAHFOUF Hassen, Dr BELHADEF Said et HADDOUCHE Lila (service d'oncologie médicale EPH Rouiba)

Professeur BOUNEDJAR Adda, Dr IDIR Hassina, Dr BENKALI Radjâa (oncologie médicale CHU Blida)

Professeur SEGHIER Fatima (oncologie médicale sidi-ghilès)

Dr SAIDI Souhila (oncologie médicale Amizour Bejaia)

Dr DAHMANI Louisa et Dr BENALI Lila (oncologie médicale EPH Dellys)

Dr LEKRIM Houria (oncologie médicale Bouira)

Je remercie également :

Mes collègues anatomopathologistes des différents services, qui ont assuré la réalisation de la tâche principale.

L'équipe de l'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou : Dr SAIDI, Dr KITOUS, Dr MESSAD et Dr ISSIAKHEM.

Table des matières :

Dédicaces.....	01
Remerciements	04
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux	17
Liste des abréviations	19

PREMIÈRE PARTIE : PARTIE THÉORIQUE

1 INTRODUCTION	23
2 ÉPIDEMIOLOGIE :.....	23
2.1 Épidémiologie descriptive :.....	23
2.1.1 Épidémiologie des CBP dans le monde :	23
2.1.2 Épidémiologie des CBP en Afrique :	25
2.1.3 Épidémiologie des CBP en Algérie :.....	25
2.2 Épidémiologie analytique :	27
2.2.1 Tabac :	27
2.2.2 Expositions professionnelles	28
2.2.3 Irradiations.....	28
2.2.4 Pollutions atmosphériques :.....	28
2.3 Dépistage – prévention	28
3 CANCÉROGENÈSE / BIOLOGIE MOLÉCULAIRE :.....	31
4 BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DES CBNPC	38
4.1 La mutation EGFR :	38
4.2 Surexpression du gène erbB2/Her-Neu :.....	40
4.3 Mutation RAS	41
4.4 Amplification MET	42
4.5 Réarrangement ALK / ROS1 :.....	43
4.6 La fusion NTRK :	44
4.7 Mutation BRAF VP600E :.....	45
4.8 Réarrangement RET :.....	45
5 ANGIOGENÈSE	46
6 IMMUNOLOGIE ET CANCER	47
7 DIAGNOSTIC :.....	51
7.1 Symptômes révélateurs :.....	51
7.1.1 Symptômes liés à une atteinte locale.....	51
7.1.2 Symptômes d’envahissement locorégional	51
7.1.3 Symptômes liés à des métastases à distance.....	51
7.1.4 Syndromes paranéoplasiques.....	51
7.1.5 Découverte fortuite.....	52

7.2	Examen clinique	52
7.3	Examen radiologique	52
7.3.1	Radiographie thoracique :	52
7.3.2	Scanner thoracique	52
7.4	Fibroscopie bronchique	53
7.5	Biopsie	53
7.5.1	Mode et techniques de prélèvement	53
7.5.2	Anatomie pathologique	53
8	<i>BILAN D'EXTENSION</i>	59
8.1	Extension intra thoracique	59
8.1.1	TDM thoracique	59
8.1.2	Pet scanner.....	59
8.1.3	IRM thoracique :	60
8.1.4	La fibroscopie bronchique	60
8.2	Extension extra thoracique	61
8.2.1	TDM TAP.....	61
8.2.2	IRM cérébrale.....	61
8.2.3	Scintigraphie osseuse	61
9	<i>CLASSIFICATION TNM 2016 (8^{ème} édition)</i>	61
10	<i>BILAN PRETHERAPEUTIQUE</i>	61
11	<i>STRATEGIE THERAPEUTIQUE</i>	62
11.1	Armes thérapeutiques	62
11.1.1	Chirurgie.....	62
11.1.2	Radiothérapie :	62
11.1.3	Chimiothérapie	63
11.1.4	Thérapie ciblée :	63
11.1.5	Immunothérapie.....	73
11.2	Indications	75
11.2.1	Stade I, II opérable	75
11.2.2	Stade IIIA opérable	78
11.2.3	Stades localement avancés IIIA, IIIB et IIIC	79
11.2.4	Stades métastatiques.....	80
12	<i>PRONOSTIC</i>	100
13	<i>SURVEILLANCE</i>	102
14	<i>CONCLUSION</i> :.....	104

DEUXIÈME PARTIE : PARTIE PRATIQUE

1	INTRODUCTION	106
2	OBJECTIFS	109
2.1	Objectif principal	109
2.2	Objectifs secondaires	109
3	MATERIEL ET METHODE	110
3.1	Type d'étude	110
3.2	Population d'étude :	110
3.2.1	Critères d'inclusion	110
3.2.2	Critères de non inclusion	110
3.2.3	Critères d'exclusion.....	110
3.3	Taille de l'échantillon	111
3.4	Durée et lieu d'étude :	112
3.4.1	Durée :	112
3.4.2	Lieu :	112
3.5	Recueil et analyse des données	113
3.5.1	Collecte des données :	113
3.5.2	Saisie et traitement des données :	115
3.5.3	Analyse des données :	115
4	RESULTATS	117
4.1	Répartition des patients selon la wilaya ou le service de suivi	118
4.2	Répartition des patients selon l'année du recrutement	119
4.3	Répartition des patients selon l'âge :	120
4.4	Répartition des patients selon les tranches d'âge :	120
4.5	Répartition des patients selon le genre	121
4.6	Répartition des patients selon l'âge et le genre :	121
4.7	Principaux paramètres caractérisant la variable d'âge selon le genre :	122
4.8	Répartition des patients selon le statut marital	122
4.9	Répartition des patients selon les habitudes toxiques	123
4.9.1	Tabagisme	123
4.9.2	Tabac à chiquer :	124
4.9.3	Alcool	124
4.10	Répartition des patients selon l'exposition professionnelle	125
4.10.1	Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'exposition professionnelle.	125
4.10.2	Répartition des patients selon le type de professions à risque :	125
4.11	Résultats selon le site du prélèvement :	126
4.12	Résultats selon le type histologique	126
4.13	Résultats selon le profil immunohistochimique	127

4.14	Résultats selon le stade de la maladie	129
4.15	Résultats selon le site métastatique et le nombre de sites atteints :	129
4.16	Résultats selon le taux de test et échantillons invalides.....	132
4.17	Profil biologique :	133
4.17.1	Mutation EGFR	133
4.17.2	Expression PDL-1	144
4.17.3	Réarrangement ALK	154
4.18	Délai du diagnostic du profil biologique :	155
4.18.1	Délai entre le diagnostic morphologique et/ ou immunohistochimique et les résultats du profil biologique :.....	155
4.18.2	Délai entre le diagnostic morphologique et/ ou immunohistochimique et les résultats du profil biologique en fonction des différents centres :.....	156
4.18.3	Récupération des résultats du profil biologique après le décès du patient :	157
4.19	Délai de prise en charge (PEC) :	158
4.19.1	Délai de prise en charge (entre la biopsie et 1 ^{ère} cure).....	158
4.19.2	Délai de prise en charge (entre biopsie et 1 ^{ère} cure) en fonction des différents services.....	158
4.20	Statut de performance (PS) :	159
4.21	Type du traitement chez tous les patients :	160
4.22	Caractéristiques générales de la population	161
4.23	Type du traitement de première ligne chez les cas EGFR muté :	162
4.24	Type du traitement de première ligne selon l'expression de PDL-1 :	163
4.25	Type du traitement de première ligne selon le réarrangement ALK	163
4.26	Evaluation thérapeutique	164
4.26.1	Evaluation thérapeutique en fonction du type de traitement de 1 ^{ère} ligne chez l'ensemble des patients :	164
4.26.2	Evaluation thérapeutique du traitement de 1 ^{ère} ligne chez les cas avec mutation EGFR.....	165
4.26.3	Evaluation thérapeutique en fonction du type de traitement de 1 ^{ère} ligne chez les cas avec mutation EGFR :	166
4.26.4	Evaluation thérapeutique du traitement de 1 ^{ère} ligne selon l'expression du PDL-1 : ..	167
4.27	Survie :	168
4.27.1	Survie globale de l'ensemble des patients :	168
4.27.2	Survie globale en fonction de l'âge	169
4.27.3	Survie globale en fonction du genre :	172
4.27.4	Survie globale en fonction du tabagisme :	174
4.27.5	Survie globale en fonction du type histologique :	175
4.27.6	Survie globale en fonction du stade :	176
4.27.7	Survie globale en fonction du performance status.....	179
4.27.8	Survie globale en fonction de la mutation EGFR.....	180
4.27.9	Survie globale chez les cas présentant une mutation de l'EGFR en fonction du type du traitement de 1 ^{ère} ligne :	181
4.27.10	Survie globale chez les patients en fonction de l'expression PDL-1.....	182

5	<i>DISCUSSION</i>	183
5.1	L'analyse des caractéristiques cliniques, sociodémographiques et comportementales :	183
5.2	Le profil biologique :	190
5.2.1	Mutation EGFR :.....	190
5.2.2	Expression PDL-1 :.....	193
5.2.3	Réarrangement ALK :.....	196
5.3	L'atteinte des autres objectifs secondaires	196
5.3.1	Délai d'attente pour avoir les résultats de biologie moléculaire :.....	196
5.3.2	Délai de prise en charge :.....	199
5.3.3	Réponse thérapeutique :.....	199
5.4	Survie :	201
5.4.1	La survie selon la mutation EGFR :.....	203
5.4.2	La survie selon l'expression du PDL-1 :.....	204
5.5	Coût de la prise en charge des cancers bronchopulmonaires :	205
6	<i>CONCLUSION</i> :.....	207
7	<i>RECOMMANDATIONS / PERSPECTIVES</i> :.....	209
	<i>Bibliographie</i> :.....	211
	<i>Annexes</i> :.....	228
	<i>Résumé</i> :.....	2546

Liste des figures

Figure 1: L'évolution de la mortalité du cancer du poumon chez les hommes et les femmes en Europe entre 1970 et 2020.....	25
Figure 2: Tendances de l'incidence brute des cinq premiers cancers chez l'homme. Alger (2015-2019)	26
Figure 3: Carcinogénèse bronchique multi étapes.....	31
Figure 4: Mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse.....	33
Figure 5: Principales anomalies moléculaires observées chez les fumeurs et non-fumeurs dans les CBNPC.....	36
Figure 6: Fréquence des différentes anomalies moléculaires observées dans les CBNPC	36
Figure 7: Évolution des anomalies moléculaires dans les CBNPC	37
Figure 8: Ciblage des récepteurs à activité tyrosine kinase dans les CBNPC	39
Figure 9: Principales mutations du gène EGFR	40
Figure 10: Voies de signalisation ERBB.....	41
Figure 11: Cascades de signalisation de la voie RAS.	42
Figure 12 : Translocation chromosomique du gène ALK.	44
Figure 13: Interactions entre cellules endothéliales, cellules tumorales et stromales pendant l'angiogénèse et l'invasion tumorale.	47
Figure 14: Schéma récapitulatif des mécanismes d'échappement tumoral	48
Figure 15: Le micro-environnement immunosuppresseur.....	49
Figure 16: Mécanisme d'action de l'axe PD-1 / PD-L1 dans la résistance immunitaire adaptative	50
Figure 17: Mécanisme d'action des anti-PD-1 et des anti- PDL-1.....	50
Figure 18: Arbre décisionnel pour le diagnostic des cancers bronchiques indifférenciés.....	54
Figure 19: Algorithme diagnostique pour le testing des biomarqueurs dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques.....	55
Figure 20: Champ microscopique de réarrangement ALK et expression d'ALK en IHC	56
Figure 21: Algorithme pour le testing ALK en IHC	56
Figure 22: Diagnostic du réarrangement ROS1 en IHC et FISH	57
Figure 23: Expression de PD-L1 en IHC	57
Figure 24: Les différentes thérapies selon l'anomalie moléculaire.....	64
Figure 25: L'activité anti tumorale de l'Amivantamab	66
Figure 26A: La survie des patients selon la séquence thérapeutique des thérapies anti-ALK	68
Figure 26B : Développement des TKI anti ALK de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} génération	69
Figure 27: Les différentes molécules de thérapie ciblée et d'immunothérapie pour les stades localement avancés ou métastatiques	74
Figure 28: Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux.....	76
Figure 29: Impact des mutations EGFR sur la survie globale et la Survie sans progression dans les essais anti-PD-1/PDL-1 vs docetaxel	80
Figure 30: Traitement de 1 ^{ère} ligne des CBNPC aux stades métastatiques si PDL1≥50%.....	81
Figure 31: Traitement des CBNPC non épidermoïdes au stade IV sans altérations ciblables avec PDL-1 ≥ 50%	83
Figure 32 : Traitement des CBNPC épidermoïdes au stade IV sans altérations ciblables avec PDL-1 ≥ 50%	84
Figure 33: Traitement des CBNPC non épidermoïdes au stade IV sans altérations ciblables avec PDL-1 < 50%	85
Figure 34: Traitement des CBNPC épidermoïdes au stade IV sans altérations ciblables avec PDL-1 < 50%	86
Figure 35: Maintenance de continuation et switch maintenance.....	87

Figure 36: Traitement 2 ^{ème} ligne des CBNPC au stade métastatique	89
Figure 37: Les caractéristiques cliniques ne prédisent pas de manière fiable le profil mutationnel de l'EGFR.....	92
Figure 38: Bénéfice de la thérapie ciblée vs chimiothérapie en termes de SSP et le taux de réponse ..	93
Figure 39: Différentes mutations identifiées sur le gène EGFR.....	93
Figure 40: Anti EGFR en 1 ^{ère} ligne si mutation de l'exon19 (délétion) ou L858R.....	94
Figure 41: Anti EGFR en 1 ^{ère} ligne si mutation S768I, L861Q et G719X.	95
Figure 42: Traitement des CBNPC au stade métastatique avec réarrangement ALK.....	97
Figure 43: Traitement des CBNPC au stade métastatique avec réarrangement ROS1	98
Figure 44: Facteurs pronostiques des CBNPC résécables.....	100
Figure 45: Facteurs pronostiques des CBNPC localement avancés ou métastatiques	100
Figure 46: Classification moléculaire pronostique des adénocarcinomes pulmonaires	101
Figure 47: Valeur pronostique des mutations BRAF	101
Figure 48: Anomalies recherchées et thérapeutiques disponibles dans le monde et en Algérie	107
Figure 49: Variations de la mutation EGFR dans le monde.....	108
Figure 50: Régions du nord centre d'Algérie	113
Figure 51: Organigramme des services participants à l'étude.....	117
Figure 52: Répartition des patients atteints du CBNPC selon l'année du recrutement	119
Figure 53: Répartition des patients atteints du CBNPC selon l'âge.....	120
Figure 54 : Répartition des patients atteints du CBNPC selon les tranches d'âge.....	120
Figure 55: Répartition des patients atteints du CBNPC selon le sexe.....	121
Figure 56: Statut Marital de l'ensemble de la population d'étude	122
Figure 57: Répartition des patients atteints du CBNPC en fonction du tabagisme	123
Figure 58: La consommation tabagique en fonction du sexe	123
Figure 59: Répartition des patients atteints du CBNPC selon l'exposition professionnelle	125
Figure 60: Sites des prélèvements biopsiques.....	126
Figure 61: Répartition des cas selon le type histologique	126
Figure 62: Répartition des cas avec un seul site métastatique.....	130
Figure 63: Taux de test et échantillons invalides	132
Figure 64: Taux de positivité de la mutation EGFR.....	133
Figure 65: Taux de positivité de la mutation EGFR selon les wilayas.....	135
Figure 66 : Répartition des cas mutés selon l'âge	136
Figure 67: Corrélation de la mutation EGFR avec l'âge des patients	136
Figure 68: Taux de positivité de la mutation EGFR en fonction du tabagisme passif	138
Figure 69: Taux de positivité de la mutation EGFR en fonction du tabac à chiquer	139
Figure 70: Taux de positivité de la mutation EGFR en fonction de la consommation d'alcool	139
Figure 71: Taux de positivité de la mutation EGFR selon l'étude immunohistochimique	140
Figure 72: Taux de positivité de la mutation EGFR selon l'origine du prélèvement.....	141
Figure 73: Taux de positivité de la mutation EGFR selon le stade de la maladie.....	141
Figure 74: Taux de positivité de la mutation EGFR selon site métastatique	142
Figure 75: Taux d'expression du PDL-1 selon les wilayas.....	145
Figure 76: Taux d'expression du PDL-1 selon les tranches d'âge.....	146
Figure 77 : Taux d'expression du PDL-1 selon le genre.....	147
Figure 78: Taux d'expression du PDL-1 en fonction du nombre de paquet-année.....	148
Figure 79: Taux d'expression du PDL-1 selon le site de la biopsie	150
Figure 80: Taux d'expression du PDL-1 en fonction du type histologique	151
Figure 81: Taux de positivité du PDL-1 selon le site métastatique.....	152
Figure 82: Taux d'expression du PDL-1 selon le site métastatique	152
Figure 83: Répartition des patients selon l'état général (PS)	159
Figure 84: Type du traitement de première ligne chez tous les patients	160
Figure 85: Type du traitement de première ligne chez les cas EGFR muté	162

Figure 86: Résultats de l'évaluation thérapeutique de la 1 ^{ère} ligne chez l'ensemble des patients selon les critères RECIST 1.1	164
Figure 87: Résultats de l'évaluation thérapeutique du traitement de 1 ^{ère} ligne chez les cas avec mutation EGFR	165
Figure 88: Résultats de l'évaluation thérapeutique en fonction du type de traitement de 1 ^{ère} ligne chez les cas avec mutation EGFR.....	166
Figure 89: Evaluation thérapeutique en fonction du type de traitement de 1 ^{ère} ligne selon le taux d'expression du PDL-1.....	167
Figure 90: Taux de progression en fonction du taux d'expression du PDL-1.....	167
Figure 91: Courbe de survie globale de l'ensemble des patients	168
Figure 92: Courbe de survie en fonction des tranches d'âge.....	170
Figure 93: Médiane de survie en fonction de l'âge < 50 ans vs ≥ 50 ans.....	171
Figure 94: Courbe de survie en fonction du genre	172
Figure 95: Courbe de survie en fonction du tabagisme.....	174
Figure 96: Courbe de survie globale en fonction du type histologique.....	175
Figure 97: Courbe de survie médiane en fonction des stades localement avancés ou métastatiques..	176
Figure 98: Courbe de survie en fonction des différents stades.....	178
Figure 99: Courbe de survie en fonction du performance statut	179
Figure 100: Courbe de survie en fonction de la mutation EGFR	180
Figure 101: Courbe de survie chez les cas mutés EGFR en fonction du type de traitement reçu en 1 ^{ère} ligne.....	181
Figure 102: Courbe de survie en fonction du taux d'expression du PDL-1	182
Figure 103: Taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France (1990 -2018).....	185
Figure 104: Variations de la mutation EGFR dans le monde avec les données actualisées en Algérie d'après notre étude en 2022.....	191
Figure 105: Survie des patients atteints du CBNPC en fonction du stade	202
Figure 106: Différence de survie entre les patients présentant une altération moléculaire et recevant un traitement bioguidé (groupe A) ou non (groupe B) et les patients sans altération moléculaire retrouvée (groupe C) (p < 0,001).....	204
Figure 107: Courbe de survie globale dans l'étude KEYNOTE-042.....	205

Sources des figures

N° de la figure	Source
Figure 1	Estimations nationales de l'incidence et de mortalité en France 1970-2020. V 1- Tumeurs solides
Figure 2	Registre des tumeurs d'Alger 2018-2019
Figure 3	Oncologie fondamentale cancer bronchopulmonaire (livre)
Figure 4	D'après Hanahan et al. RA Weinberg Cell 2011
Figure 5	L. Gibault ; revue de pneumologie clic, V70, Avril 2014
Figure 6	Source : Jordan EJ, et al. Cancer Disc. 2017 ;(6) :596-609
Figure 7	Clin Cancer Res 2012, JCO 2012, Nature Med 2012.
Figure 8	http://www.researchgate.net/publication/322750840 .Cataldo et al 2011.
Figure 9	Nature Review 2007, 7 : 169
Figure 10	Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR, revue des Maladies Res V28, 2011
Figure 11	Simanshu, Nissley and McCormick, Cell, 2017 et Nature Rev cancer 2006
Figure 12	Roche [Internet]. (Cité le 01 Juillet 2019) : roche.fr/patient/info/cancer/translocation-alk-cancer-poumon
Figure 13	Science Directe ; revue de Med Int. 1998
Figure 14	D. Tougeron, Bull. Cancer, V 100, Mars 2013
Figure 15	S. Champiat, la lettre de sénologue. N° 74. 2016
Figure 16, 17	Dumas. ccsd.cnrs.fr d'après : Pardoll et al
Figure 18	Pr Westeel V ; Référentiel Auvergne Rhône-Alpes 2022
Figure 19	P. Garrido et al. Oncologie clinique et translationnelle ; V22, P 989-1003. 2020
Figure 20	Tsao MS et al. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in lung cancer. 2017
Figure 21	JTO, V 9, 2014
Figure 22	Mazierez et al. JCO 2015 Mar 20 ; 33(9) :992-9
Figure 23	Tsao MS et al. IASLC Atlas PD-L1 Testing in lung cancer. 2016
Figure 24	Delahaye, C.; et al Early Steps of Resistance to Targeted Therapies in Non-Small-Cell Lung Cancer. Cancers 2022, 14, 2613. https://doi.org/10.3390/cancers14112613
Figure 25	Yun J, Cho BC. Cancer Discover 2020
Figure 26	Ferrara et al. JTO 2018
Figure 27, 30, 40-43	NCCN GUIDELINES® Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2022
Figure 28	Pr Westeel V ; Référentiel Auvergne Rhône-Alpes 2022
Figure 29	Lee CK et al. JTO2017, 12403 ; Dong ZY et al. Oncoimmunology.
Figure 35	Polo, Ann Oncol 13
Figure 37	http://www.peerviewpress.com/o1/r147
Figure 38	Zhong ESMO 2018
Figure 39	http://www.peerviewpress.com/01/r147
Figure 44, 45	UICC Manual of clinical oncology, John wiley 2015.
Figure 46	Ruiz-Cordero BMC Cancer
Figure 47	Marchetti et al. JCO 2011
Figure 48	JSO. 2018 et Thèse Touizi 2019
Figure 49	wolf, ELCC 2018
Figure 50	https://upload.wikimedia.org/algeria_administrative_divisions_tell.png
Figure 103	Estimations nationales de l'incidence et de mortalité en France 1990-2018. V 1- Tumeurs solides
Figure 105	Journeonologie.com : Traitement du cancer du poumon métastatique.
Figure 106	C. Fournier et al. Analyse moléculaire et survie des ADK bronchiques. Revue des Maladies Respiratoires. 2016.
Figure 107	Lopes G et al. Abstr. LBA4. Congrès américain en oncologie clinique

Liste des tableaux

Tableau 1: Évolution de l'incidence brute des cinq premiers cancers chez l'homme.....	26
Tableau 2: Surveillance d'un nodule solide ou en partie solide.....	29
Tableau 3: Surveillance d'un nodule non solide ou opacité en verre dépoli.....	30
Tableau 4: Principales anomalies moléculaires observées dans les CBNPC.....	34
Tableau 5: Les différentes anomalies à rechercher dans les CBNPC localement avancés ou métastatique et leurs méthodes de détection.....	58
Tableau 6: Définition SFCTCV de la qualité de la résection.....	78
Tableau 7: Principales molécules de chimiothérapie.....	90
Tableau 8: Principales molécules d'immunothérapie.....	91
Tableau 9: Principales TKI anti EGFR.....	96
Tableau 10 : Principales TKI anti ALK.....	97
Tableau 11: Proposition de surveillance minimale des CBNPC.....	103
Tableau 12: Répartition des patients selon la wilaya ou le service de suivi.....	118
Tableau 13: Répartition des patients selon l'âge et le genre.....	121
Tableau 14: Principaux paramètres caractérisant la variable d'âge de la population d'étude selon le genre.....	122
Tableau 15: Consommation du tabac à chiquer.....	124
Tableau 16: Répartition des patients selon la consommation d'alcool.....	124
Tableau 17: Répartition des patients atteints du CBNPC selon les professions à risque :.....	125
Tableau 18: Résultats selon le profil immunohistochimique.....	127
Tableau 19: Résultats du profil immunohistochimique selon le genre.....	128
Tableau 20: Répartition des patients atteints du CBNPC selon le stade de la maladie.....	129
Tableau 21: Répartition des cas selon le site métastatique.....	129
Tableau 22: Les combinaison fréquentes des sites métastatiques multiples.....	131
Tableau 23: Type de mutation EGFR détectée.....	134
Tableau 24: Principaux paramètres caractérisant la variable d'âge en fonction de la mutation du gène EGFR.....	137
Tableau 25: Taux de positivité de la mutation de l'EGFR en fonction du genre.....	137
Tableau 26: Taux de positivité de la mutation de l'EGFR en fonction du tabagisme.....	138
Tableau 27: Taux de positivité de la mutation de l'EGFR en fonction du type histologique.....	140
Tableau 28: Corrélation entre la mutation EGFR et l'expression PDL-1.....	143
Tableau 29: Corrélation entre la mutation EGFR et le réarrangement ALK.....	143
Tableau 30: Taux d'expression du PDL-1 chez les cas testés.....	144
Tableau 31: Taux d'expression du PDL-1 selon les tranches d'âge.....	146
Tableau 32: Taux d'expression du PDL-1 en fonction du tabagisme.....	148
Tableau 33: Taux d'expression du PDL-1 en fonction de la consommation du tabac à chiquer.....	149
Tableau 34: Taux d'expression du PDL-1 en fonction de l'exogénose.....	149
Tableau 35: Taux d'expression du PDL-1 en fonction de la profession.....	150
Tableau 36: Corrélation entre expression du PDL-1 et réarrangement ALK.....	153
Tableau 37: Caractéristiques des cas porteurs d'un réarrangement ALK.....	154
Tableau 38: Délai entre le diagnostic morphologique et/ ou immunohistochimique et les résultats du profil biologique.....	155
Tableau 39 : Délai entre le diagnostic morphologique et/ ou immunohistochimique et les résultats du profil biologique en fonction des différents services :.....	156
Tableau 40 : Nombres de résultats du profil biologique récupérés après le décès du patient par wilaya.....	157
Tableau 41 : Délai de prise en charge (entre la biopsie et 1 ^{ère} cure).....	158

Tableau 42: Délai de prise en charge en fonction des différents services.....	158
Tableau 43: Caractéristiques générales de la population de l'étude.....	161
Tableau 44: Type de traitement de première ligne selon l'expression de PDL-1	163
Tableau 45: Type de traitement de première ligne selon le réarrangement ALK	163
Tableau 46: Probabilité de survie des patients atteints du CBNPC.....	169
Tableau 47: Médiane de survie en fonction des tranches d'âge	169
Tableau 48: Médiane de survie en fonction de l'âge < 50 ans VS ≥ 50 ans.....	171
Tableau 49: Médiane de survie en fonction du genre.....	172
Tableau 50: Probabilité de survie en fonction du genre	173
Tableau 51: Médiane de survie en fonction du tabagisme	174
Tableau 52: Survie médiane en fonction du type histologique	175
Tableau 53: Survie médiane en fonction du stade de la maladie.....	176
Tableau 54: Probabilité de survie en fonction du stade.....	177
Tableau 55: Médiane de survie en fonction du stade	177
Tableau 56: Médiane de survie en fonction de la mutation EGFR	180
Tableau 57: Médiane de survie chez les cas mutés EGFR en fonction du type de traitement de 1 ^{ère} ligne.....	181
Tableau 58: Médiane de survie chez les patients en fonction du taux d'expression du PDL-1	182
Tableau 59: La moyenne d'âge du cancer broncho-pulmonaire rapportée par la littérature	184
Tableau 60: Répartition du type histologique du cancer broncho-pulmonaire rapportée par la littérature internationale.....	187
Tableau 61: Caractéristiques cliniques, sociodémographiques et anatomopathologiques des patients dans l'étude LuCaReAl et dans notre série	189
Tableau 62 : Taux d'expression du PDL-1 à travers les séries	194
Tableau 63: Le taux d'expression du PDL-1 en fonction du type histologique	195
Tableau 64: Traitements innovants et leurs accès dans les pays européens.....	198
Tableau 65: Comparaison de taux de réponse en fonction du PDL-1 (< 1% versus ≥ 1%).....	200

Liste des abréviations

ABREVIATIONS

ACTH	Adreno Cortico Tropin Hormone
ADH	Hormone Anti-Diurétique
ADK	Adénocarcinome
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide Ribonucléique
ASCO	American society of clinical oncology
AUC	Area under the curve
BA	Bleu Alcian
BRAF	B-Raf proto-oncogène
CAP	College of American Pathologists
CBNPC	Cancers bronchiques non à petite cellule
CBP	Cancer broncho-pulmonaire
CBPC	Carcinome bronchique à petites cellules
CDDP	Cisplatine
CE	Carcinome épidermoïde
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIRC	Centre International de Recherche sur Le Cancer
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CK	Cytokératine
CLCC DBK	Centre de lutte contre le cancer du Draa Ben Khedda
CPC	Carcinome à petites cellules
CPMC	Centre Pierre et Marie Curie
CPNPC	Cancer Pulmonaire Non à Petites Cellules
CT	Chimiothérapie
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated antigen 4
DNS	Différence Non Significative
DS	Différence Significative
EBRT	External Beam Radiation Therapy
EBUS	Endobronchial ultrasound
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EML4	Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4

EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPH	Etablissement Public Hospitalier
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FICH	Hybridation in situ par fluorescence
FIG	FIG : Fusionné dans les glioblastomes
FOG	Filtre Onco Gériatrique
FOXA1	Forkhead Box A1
GTP	Guanosine triphosphate
GY	Gray
HCA	Hôpital central de l'armée
HCM	Hôpital Chahid Mahmoudi
HE	Hématoxyline Eosine
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HGF	L'hépatocyte growth factor
HGFR	L'hépatocyte growth factor receptor
HIC	Hypertension intracrânienne
HNF3A	Hépatocyt Nuclear Factor 3alpha
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Intervalle de confiance
IFN	Interféron
IHC	Immunohistochimie
IL2	Interleukine 2
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITK	Inhibiteurs des tyrosines kinases
IV	Intra-veineux
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene
LDH	Lactate déshydrogénase
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MET	Mesenchymal epithelial transition
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NELSON	Nederlands-Leuvens Longkanker Screening Onderzoek
NGS	Next Generation Sequencing
NLST	National Lung Screening Trial
NOS	Not otherwise specified
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase

NVB	Vinorelbine
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORR	Taux de réponse objective
P13K	Phosphatidyl inositol 3 kinase
PAL	Phosphatase alcaline
PCR	Polymerase chain reaction
PD-1	Programmed death - 1
PDL-1	Programmed death-ligand 1
PEC	Délai de prise en charge
PS	Score de performance
RCC	Radio-Chimiothérapie Concomitante
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RET	Rearranged during transfection
ROS1	ROS proto-oncogène 1, receptor tyrosine kinase
RT	RRadiothérapie
SG	Survie globale
SNC	Système nerveux central
SPSS	Statistical package for the Social Sciences
SSP	Survie sans progression
TDM LD	Scanner thoracique Low Dose
TDM TAP	Scanner thoracoabdominopelvien
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positon
TLT	Radiographie thoracique
TNM	Tumor nodes metastases
TRG	Taux de réponse global
TSH	Thyroïde stimulating hormon
TTF1	Thyroid transcription factor 1
UI	Unité internationale
UICC	Union for International Cancer Control
VCS	Veine cave supérieure
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VES 13	Vulnerable Elder Survey-13
VPN	Valeur prédictive négative
WCLC	World Conference on Lung Cancer

PREMIÈRE PARTIE
PARTIE THÉORIQUE

1 INTRODUCTION

Les cancers broncho-pulmonaires (CBP) représentent un problème majeur de santé publique en raison de leur fréquence et de leur mauvais pronostic.

C'est la première cause de mortalité par cancer dans le monde.

Sa présentation (âge, sexe, type histologique) s'est récemment modifiée, essentiellement en raison de changement des pratiques tabagiques. Les expositions aux cancérogènes en milieu professionnel sont aussi plus largement prises en compte. Parallèlement, la mise en évidence d'anomalies génétiques motrices de la cancérogenèse a totalement modifié l'approche de l'épidémiologie conventionnelle.

On classifie désormais les tumeurs selon leurs profil moléculaire ce qui permet un traitement personnalisé pour chaque patient. [1]

Les schémas de mortalité parallèles à ceux de l'incidence reflètent le mauvais pronostic de ce type du cancer avec un taux de mortalité élevé.

L'amélioration des résultats thérapeutiques chez certaines catégories de patients a permis une optimisation du pronostic ainsi qu'une amélioration de la survie globale. [2, 3, 4]

2 ÉPIDEMIOLOGIE :

2.1 Épidémiologie descriptive :

2.1.1 Épidémiologie des CBP dans le monde :

L'incidence du cancer du poumon ne cesse d'augmenter, en 2018, il était le premier cancer dans le monde en termes d'incidence et de mortalité avec 2 millions nouveaux cas enregistrés soit 11,6%, et en termes de mortalité, 1,76 million de décès lui ont été attribués, soit 18,4% de l'ensemble des décès. [5]

En 2020, il occupe le deuxième rang après le cancer du sein en termes d'incidence avec environ 2,2 millions de nouveaux cas enregistrés, mais reste la principale cause de mortalité par cancer avec 1,8 million de décès, représentant environ un cancer sur 10 (11,4 %) diagnostiqué et un sur 5 (18,0 %) décès. [6]

Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Europe de l'Est et du Sud, en Asie de l'Est et en Asie de l'Ouest, où la Turquie a le taux le plus élevé chez les hommes au niveau mondial.

Les taux d'incidence restent généralement faibles en Afrique, bien qu'ils varient d'intermédiaires à élevés dans les régions du sud et du nord. (Annexe 1)

➤ **Variation selon le sexe :**

Chez l'homme :

Le cancer du poumon est la première cause de morbidité et de mortalité par cancer chez l'homme, avec 1 435 943 nouveaux cas enregistrés et 1 188 679 de décès (18%) selon IARC (International Agency for Research on Cancer), cette mortalité est stable voire en légère diminution depuis quelques années en rapport avec la lutte contre le tabac. [7, 8]

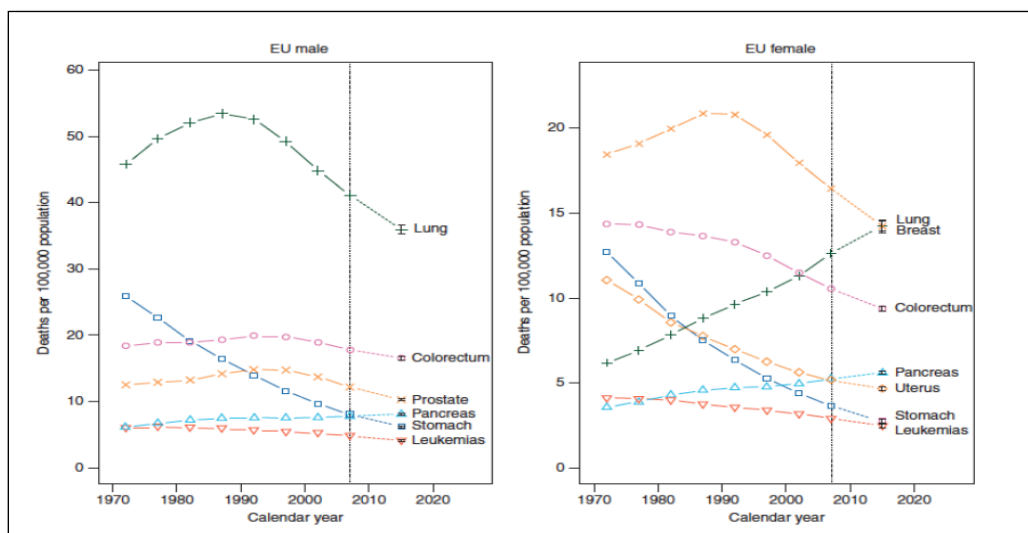
Chez la femme :

Il se classe au troisième rang pour l'incidence avec 770 828 nouveaux cas, après les cancers du sein et colorectal, en rapport avec l'épidémie du tabagisme féminin. (Figure 1)

Des taux élevés sont également enregistrés en Asie de l'Est, reflétant en grande partie le fardeau élevé chez les femmes chinoises, qui est censé refléter la forte pollution de l'air ambiant extérieur et les expositions à d'autres agents inhalables, tels que la combustion domestique de combustibles solides pour le chauffage et la cuisine, compte tenu de leur faible prévalence du tabagisme. [9, 10]

En France et selon les derniers chiffres du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) qui dépend de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ; 46363 nouveaux cas ont été enregistrés chez les femmes en 2018.

En termes de mortalité, il occupe le deuxième rang avec 607 465 décès, après le cancer du sein, mais représente la principale cause de décès par cancer dans 25 pays d'Amérique du Nord, d'Océanie et de certaines parties de l'Europe.



Source : Estimations nationales de l'incidence et de mortalité en France 1970-2020. V 1- Tumeurs solides

Figure 1: L'évolution de la mortalité du cancer du poumon chez les hommes et les femmes en Europe entre 1970 et 2020

Les taux d'incidence et de mortalité sont environ 2 fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes, bien que le rapport hommes-femmes varie considérablement d'une région à l'autre, allant de 1,2 en Amérique du Nord à 5,6 en Afrique du Nord. (Annexe 2)

2.1.2 Épidémiologie des CBP en Afrique :

Le cancer broncho-pulmonaire n'est pas fréquent en Afrique, son incidence en 2018 était de 8,5%, elle est passée à 9,8% en 2020 avec 45988 nouveaux cas.

Chez les hommes, il est passé du 4^{ème} rang en 2018 au 3^{ème} rang en 2020 après le cancer de la prostate et celui du foie, tandis que son incidence reste très faible chez les femmes, de l'ordre de 3,2%, occupant ainsi le 7^{ème} rang.

Le cancer broncho-pulmonaire est responsable de 6,2% et 5,6% de décès par cancer chez les hommes et les femmes respectivement. (Annexe 3)

2.1.3 Épidémiologie des CBP en Algérie :

En Algérie, en termes d'incidence, et selon Globocan 2018, [5] le cancer broncho-pulmonaire occupe le 3^{ème} rang après le cancer du sein et le cancer colorectal avec une incidence qui avoisine 10,1% en 2018, qui est passée à 11,5% en 2020.

Chez les hommes, il garde sa première position en termes d'incidence qui est de l'ordre de 17,4% en 2018, et de 20,2% en 2020 avec 4159 nouveaux cas, par contre chez la femme, il reste rare avec une incidence de 2,9%. [6]

En termes de mortalité, c'est la deuxième cause de mortalité après le cancer du sein, il est responsable de 10,4% des décès. (Annexe 4)

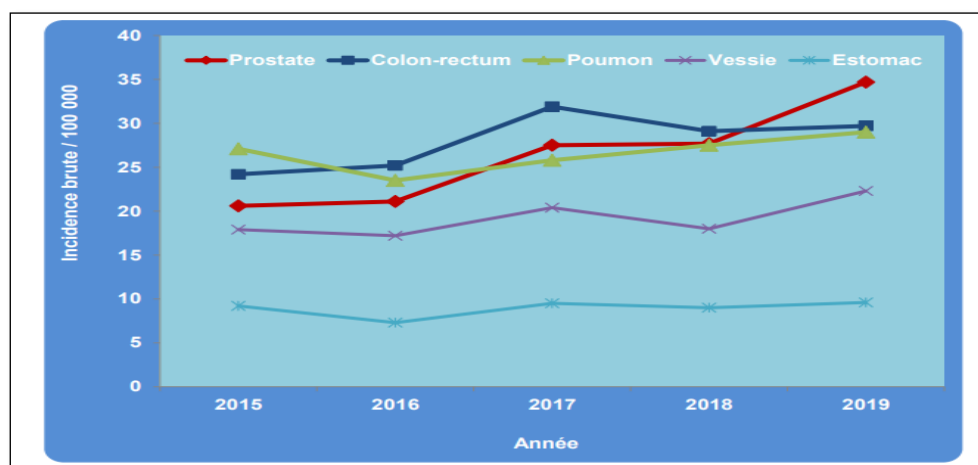
Selon le registre des tumeurs d'Alger 2018 et 2019 [11, 12] chez les hommes, le cancer du poumon n'est plus la première localisation cancéreuse depuis 2016, il occupe le 3^{ème} rang avec un taux d'incidence de 27,5 /100000 hbts en 2018 qui est passée à 29 en 2019. (Tableau 1) et (Figure 2)

A Tizi-Ouzou, il occupe également le deuxième rang après les cancers colorectaux avec une incidence de 22,9/100000 habitants. [13]

Tableau 1: Évolution de l'incidence brute des cinq premiers cancers chez l'homme

Localisations primitives	2012	2015	2016	2017	2018	2019
Prostate	12,9	20,6	21,1	27,5	27,7	34,7
Colon-rectum	19,4	24,2	25,2	31,9	29,1	29,7
Poumon	20,1	27,1	23,5	25,8	27,5	29,0
Vessie	11,6	17,9	17,2	20,4	18,0	22,3
Estomac	08,4	9,2	7,3	9,5	09,0	9,6

Source : Registre des tumeurs d'Alger 2018-2019



Source : Registre des tumeurs d'Alger 2018-2019

Figure 2: Tendence de l'incidence brute des cinq premiers cancers chez l'homme. Alger (2015-2019)

2.2 Épidémiologie analytique :

2.2.1 Tabac :

➤ **Le tabagisme actif** : est la première cause des cancers bronchiques responsable de plus de 80% des cas, sa prévalence chez les fumeurs est de l'ordre de 24 à 60%.

Ce risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées, mais aussi et surtout en fonction du nombre d'années cumulées d'exposition à la fumée.

L'effet de la nicotine dans la carcinogénèse reste débattu, l'activation des récepteurs nicotiques a un rôle protumoral et pro angiogénique in-vitro. [14]

➤ **Le tabagisme passif** : augmente le risque de cancers bronchique de 30%. [15]

Ce risque a été mis en évidence en 1981, par une étude japonaise chez des femmes mariées à des fumeurs. [16]

➤ **Cannabis** : sa fumée est quasi identique à celle du tabac, mais elle contient deux fois plus d'hydrocarbures.

Plusieurs études ont montré l'augmentation du risque de cancer bronchique chez les fumeurs de cannabis, mais ce rôle ne peut être confirmé vu la consommation concomitante du tabac.

➤ **Sevrage tabagique** : Quel que soit le stade du cancer, le sevrage tabagique permet d'améliorer la dyspnée, l'appétit et l'asthénie, ce qui se traduit par une meilleure qualité de vie. [17]

Stade localisé et localement avancé :

- Amélioration de la survie globale (103 mois *versus* 43 mois, $p= 0,002$) ainsi que la survie sans progression. [18]
- Diminution du risque de survenue d'un deuxième cancer
- En péri-opératoire : limiter les complications infectieuses et la durée d'hospitalisation.

Stade métastatique :

- L'effet du tabac sur la chimiothérapie reste discuté. Il pourrait altérer le métabolisme de certaines chimiothérapies par interaction via le cytochrome P450.
- Le tabac diminue l'efficacité des inhibiteurs spécifiques de la tyrosine kinase de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*), notamment la biodisponibilité de l'Erlotinib.

2.2.2 Expositions professionnelles

L'exposition professionnelle est incriminée dans 10 à 15 % des cancers bronchiques.

Le tabac multiplie le risque de ces cancers liés aux différents toxiques professionnels tels que :

- **Asbeste (Amiante)** : charpentiers des chantiers navals couvreurs, mécaniciens auto, métiers de bâtiments, ouvriers de textile. [19]
- **Nickel, chrome** : travailleur à l'affinage, frittage, chromage, tannage et soudeur. [20]
- **Arsenic et uranium** : mineurs, fondeur de minerai et production et utilisation des pesticides. [21]
- **Hydrocarbures** provenant du charbon et du pétrole : ouvriers d'usine chimique, imprimeurs, travailleurs de goudron. [22]

2.2.3 Irradiations

L'irradiation en mantelet des lymphomes Hodgkiniens a été suivie de développement d'un nombre non négligeable de cancers bronchiques.

2.2.4 Pollutions atmosphériques :

La proportion mondiale de décès par cancer du poumon attribuables à la pollution de l'air extérieur par les PM (appelées *particules fines*) était de 14 % en 2017, allant de 4,7 % aux États-Unis à 20,5 % en Chine. [23, 24]

2.3 Dépistage – prévention

Le but de dépistage est de détecter le cancer bronchique à un stade précoce asymptomatique, afin de proposer un traitement curateur qui permettra de réduire la mortalité, sachant que les malades atteints de formes étendues ont une faible survie à 5 ans, ceux atteints de cancers de stades précoces sont, à plus de 80% en vie à 10 ans. Enfin, le cancer bronchique étant essentiellement lié au tabac, il est possible de définir facilement une population cible. [25, 26, 27]

Il doit être :

- Scientifiquement validé en termes de spécificité et de sensibilité
- Reproductible, accessible, de faible risque et non coûteux
- Capable d'améliorer les résultats après traitement spécifique

La réduction de la mortalité via le dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique low-dose (TDM LD) ne fait désormais plus débat, avec deux grandes études princeps qui le démontrent formellement (études NELSON (Nederlands-Leuvens Longkanker Screening Onderzoek) (européenne) : avec un (Hazard ratio) HR : 0,80 chez les hommes et 0,58 chez les femmes et NLST (National Lung Screening Trial : USA) : réduction de 20% de mortalité spécifique).

La population cible étant définie : âge de 55 à 75 ans, tabagisme actif ou sevré depuis moins de 10 ans et ≥ 15 paquet-années (NELSON) ou ≥ 30 paquet-années (NLST). [28, 29]

Rythme :

Le rythme de surveillance varie en fonction des lésions initiales. [30]

- Si TDM normale : refaire la TDM chaque année
- Si anomalies :
 - ✓ Nodule solide ou en partie solide : (Tableau 02)
 - ✓ Nodule(s) non solide(s) ou opacité en verre dépoli : (Tableau 03)

Tableau 2: Surveillance d'un nodule solide ou en partie solide

< 6mm	TDM low dose /année	
6 – 8 mm	TDM à 3 mois	Si stable : TDM à 6 mois
		Si augmentation : chirurgie
> 8mm	Pet-scan* positif	Chirurgie
	Pet-scan* négatif	TDM à 3mois
Nodule endobronchique	TDM à 1mois	Si persistance : bronchoscopie

* Pet-scanner ou Tep-scanner : Tomographie par émission de positon

Tableau 3: Surveillance d'un nodule non solide ou opacité en verre dépoli

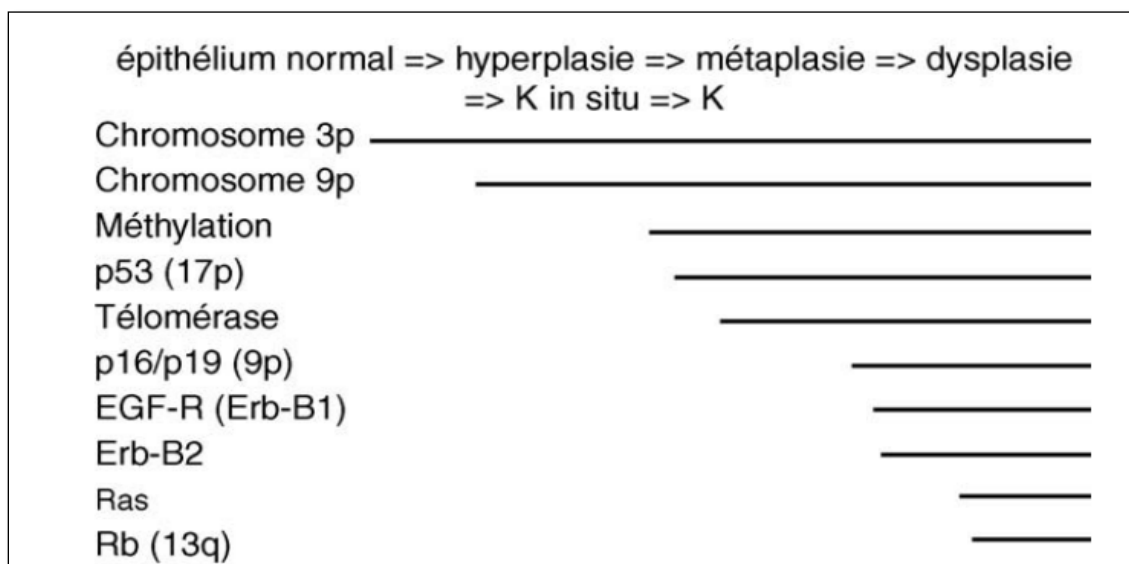
≤ 5 mm	TDM LD*	Stable	TDM LD* / année
	à 12 mois	Augmentation en taille ou nodule devient solide	TDM LD* à 6 mois ou chirurgie
5 à 10 mm	TDM LD*	Stable	TDM LD* à 1 an
	à 6 mois	Augmentation ou nodule devient solide	Chirurgie
> 10 mm	TDM LD*	Stable	TDM LD* à 6 -12 mois ou biopsie ou chirurgie
	3 à 6 mois	Augmentation ou nodule devient solide	Chirurgie

* TDM LD : scanner thoracique low dose

3 CANCÉROGÈNESE / BIOLOGIE MOLÉCULAIRE :

La vie de la cellule épithéliale bronchique normale nécessite l'expression équilibrée de gènes « prolifératifs », contrôlant la division ou la prolifération cellulaire (proto-oncogènes), et de gènes « antiprolifératifs » (gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes), freinant le cycle cellulaire ou induisant la mort cellulaire programmée (apoptose).

Après une agression par un agent cancérigène, une instabilité chromosomique s'installe responsable de modifications de l'information génétique avec altération des mécanismes de division, de maturation, et de différenciation cellulaire aboutissant à des modifications morphologiques de gravité croissante de l'épithélium respiratoire : hyperplasie-métaplasie-dysplasie-carcinome in situ puis carcinome invasif. (Figure 3)



Source : oncologie fondamentale cancer bronchopulmonaire

Figure 3: Carcinogenèse bronchique multi étapes.

Le cancer bronchique est considéré comme une maladie de l'ADN (Acide désoxyribonucléique) héréditaire ou acquise :

- ✓ **Formes héréditaires** : 1% des cas est associé à un marqueur phénotypique
- ✓ **Facteurs prédisposants** : 5 à 10% sont des formes familiales
- ✓ **Formes acquises** : 95% des cancers sont issus d'anomalies acquises

Les principales anomalies sont des pertes ou des gains de chromosomes ou de fragments de chromosomes.

La délétion de ces gènes au cours du processus de carcinogenèse implique qu'il s'agit de gènes récessifs inactivés par une délétion d'un allèle, et la perte de l'allèle restant (par mutation, délétion, voire méthylation du promoteur entraînant un arrêt de la transcription du gène).

Ces gènes récessifs inactivés correspondent à des gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes) dont l'action normale est de freiner la prolifération cellulaire ou d'induire l'apoptose, et dont l'inactivation entraîne une dérégulation de cette prolifération.

P53 est un gène suppresseur de tumeur et représente le gène le plus fréquemment inactivé par mutation d'un allèle et délétion de l'autre allèle dans les cancers bronchiques.

C'est la protéine nucléaire P53 qui assure cette tâche de *gardien du génome*, elle assure soit une réparation de l'ADN, soit une autodestruction de la cellule ou apoptose, ce choix est en fait déterminé par l'importance de la nature des dommages de l'ADN ou le type cellulaire.

L'absence de protéine P53 fonctionnelle permet à des cellules comportant des dommages d'ADN de se diviser, transmettant aux cellules filles ces mutations. Au fil des divisions ces mutations vont s'accumuler, conférant à ces cellules mutées un avantage sélectif de prolifération, et participant à l'acquisition du phénotype cancéreux complet.

Ces anomalies sont responsables de l'acquisition, par la cellule épithéliale bronchique normale de six propriétés élémentaires qui en font une cellule tumorale.

- L'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance qui permettent aux cellules de rester dans un état de prolifération active. Ces facteurs de croissance stimulent les cellules tumorales par l'intermédiaire de récepteurs membranaires générant eux-mêmes des cascades multiples et parallèles de messagers intracellulaires, via des molécules de transduction de signaux.

- L'insensibilité aux signaux antiprolifératifs provenant du milieu extracellulaire (cytokines) via des récepteurs membranaires

- La capacité d'échapper à l'apoptose

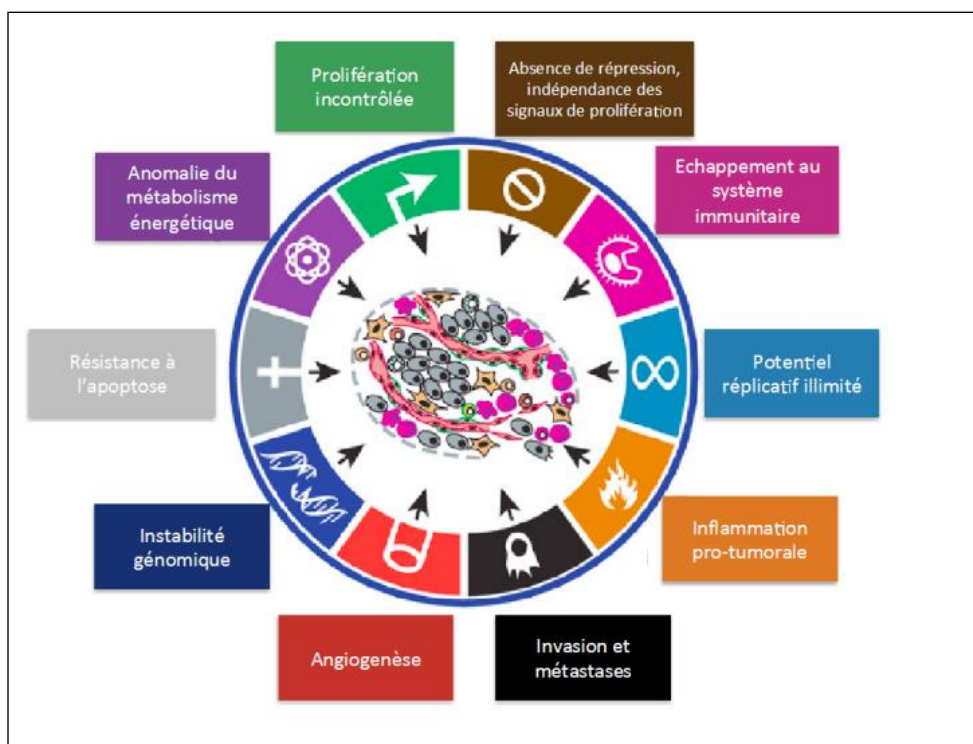
- L'acquisition d'un potentiel répliatif illimité par divisions illimitées des chromosomes

- La capacité à induire un réseau de néo vaisseaux permettant un apport d'oxygène et de nutriments aux cellules tumorales : c'est l'angiogenèse.

- L'acquisition d'un phénomène « mobile » et invasif, donnant à la cellule tumorale la capacité de s'échapper de son tissu d'origine : c'est le pouvoir métastasant. (Figure 4)

Plus rarement, dans le cancer bronchique, sont observés des gains de matériels génétiques avec amplifications de segments chromosomiques, au niveau desquels siègent des gènes dominants proto-oncogènes, le plus souvent codant pour des récepteurs à des facteurs de croissance (*epidermal growth factor receptor* [EGFR], *erbB2/neu*) ou des régulateurs nucléaires du cycle cellulaire (cycline D1, HNF3 α /FOXA1 : Hépatocyt Nuclear Factor 3alpha (protéine)/Forkhead Box A1 (gène)) ou de l'apoptose, (P 63 AIS).[31, 32]

A cette instabilité chromosomique est associée une instabilité génique confirmée par l'étude des microsatellites dans 22% (2 à 49%) des cancers bronchiques non à petite cellule (CBNPC) en anglais Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC).



Source : D'après Hanahan et al. RA Weinberg Cell 2011

Figure 4: Mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse

Parmi ces nombreuses anomalies géniques, si certaines peuvent n'être que des stigmates de la progression tumorale, la plupart ont bien une responsabilité non seulement dans l'initiation mais également dans la progression tumorale ainsi que dans la mise en place de sous clones tumoraux.

Au niveau des cellules tumorales elles-mêmes, de nombreuses anomalies moléculaires altérant au moins dix à quinze gènes ont été décrites. [33] (Tableau 04)

Tableau 4: Principales anomalies moléculaires observées dans les CBNPC

Gènes	Anomalies	Pourcentages
K-Ras	Mutation	30% (adénocarcinome)
Myc	Amplification	5-10%
ERB-B1	Expression	40-80%
ERB-B2	Expression	30% (adénocarcinome)
Kit/SCF	Coexpression	15%
3p LOH	Délétion	50-90%
4p LOH	Délétion	20%
4q LOH	Délétion	30%
8p21-23	Délétion	80-100%
p53	Délétion/mutation	50%
RB	Délétion/inactivation	15-20%
INK4a	Délétion/mutation/inactivation	60-70%
Microsatellites	Instabilité	22%
Bcl-2	Expression	10-35%
VEGF	Hyperexpression	
Téломérase	Activité	80-85%
Métalloprotéase	Expression	65%
COX 2	Expression	70% (adénocarcinome)

Source : oncologie fondamentale cancer bronchopulmonaire

Récemment Ding et al. ont rapporté une liste de 26 gènes [34] avec des mutations sélectionnées par un modèle statistique. Cette liste inclut des gènes suppresseurs de tumeur (p53, STK11, NF1, ATM, APC, CDKN2A, RB1, INHBA), des oncogènes (KRAS, NRAS), des récepteurs à tyrosine kinase (EGFR, ERBB4, FGFR4, EPHA3, EPHA5, NTRK1, KDR, NTRK3, PDGFRA, LTK, PAK3), et d'autres gènes avec des rôles indéterminés (LRP1B, PTPRD, GNAS, ZMYND10/BLU, SLC38A3).

Les mutations, l'amplification ou la surexpression de récepteurs de facteurs de croissance tels que EGFR, HER-2 (Human epidermal growth factor receptor 2) et C-MET (Mesenchymal epithelial transition) sont les plus fréquentes dans les tumeurs NSCLC de patients non-fumeurs. Toutes ces altérations génétiques ont été observées couramment dans les adénocarcinomes, les femmes et l'ethnie asiatique.

Le gène de fusion EML4/ALK (Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4 / Anaplastic Lymphoma Kinase) est associé au CBNPC de patients jeunes et non-fumeurs. Les mutations de KRAS (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene) et la voie de signalisation dépendant de KRAS sont les plus fréquentes chez les patients fumeurs.

Les modifications de la voie de signalisation PI3K (Phosphatidyl inositol 3 kinase) sont le plus fréquemment observées dans les carcinomes épidermoïdes. (Figures 5 et 6)

Plusieurs techniques de biologie moléculaire permettent d'extraire l'ADN (Acide désoxyribonucléique) des cellules tumorales et de le dupliquer jusqu'à obtenir une quantité suffisante pour l'analyser. Le test diagnostique consiste ensuite à décrypter l'ADN tumoral pour identifier les mutations

La recherche de ces différentes mutations peut se faire sur le matériel issu de :

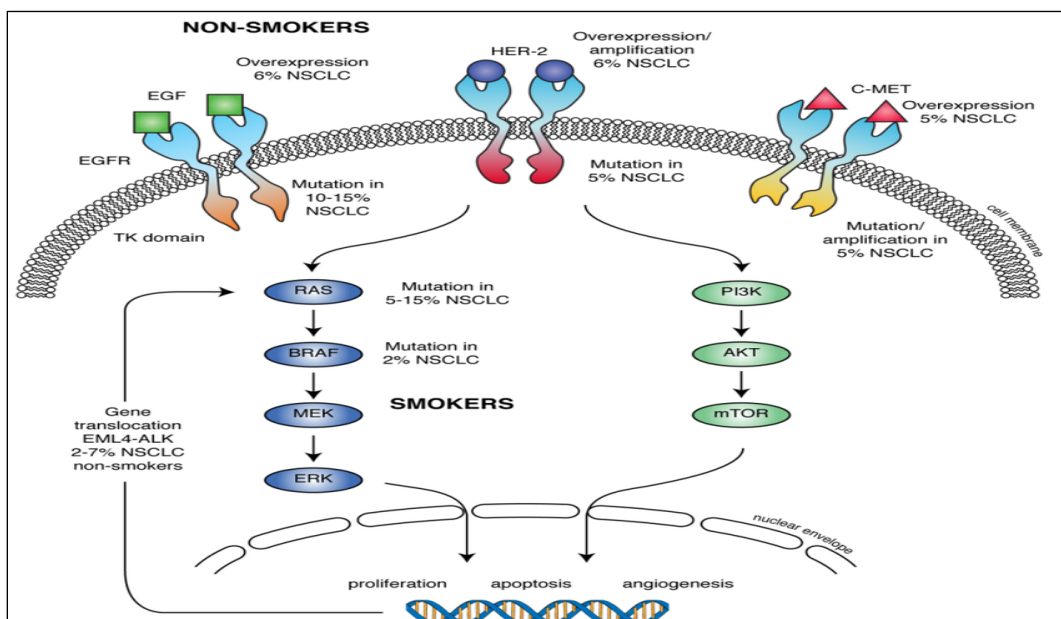
- La biopsie initiale de la tumeur primitive ou de la métastase.
- La biopsie liquide : c'est la recherche des marqueurs moléculaires dans le sang (ADN circulant ou cellules tumorales circulantes issus de la tumeur primitive ou les différents sites métastatiques).

En effet, l'hétérogénéité tumorale se présente sous plusieurs aspects : intra-tumoral, inter-métastatique et intra-métastatique, et les anomalies trouvées dans le sang pourraient mieux représenter les anomalies moléculaires au sein de la tumeur ou entre les différents sites métastatiques, c'est un test non invasif facilement renouvelé.

Depuis 2007, plusieurs études ont rapporté des spécificités entre 87 à 100%, et des sensibilités allant de 36 à 100%.

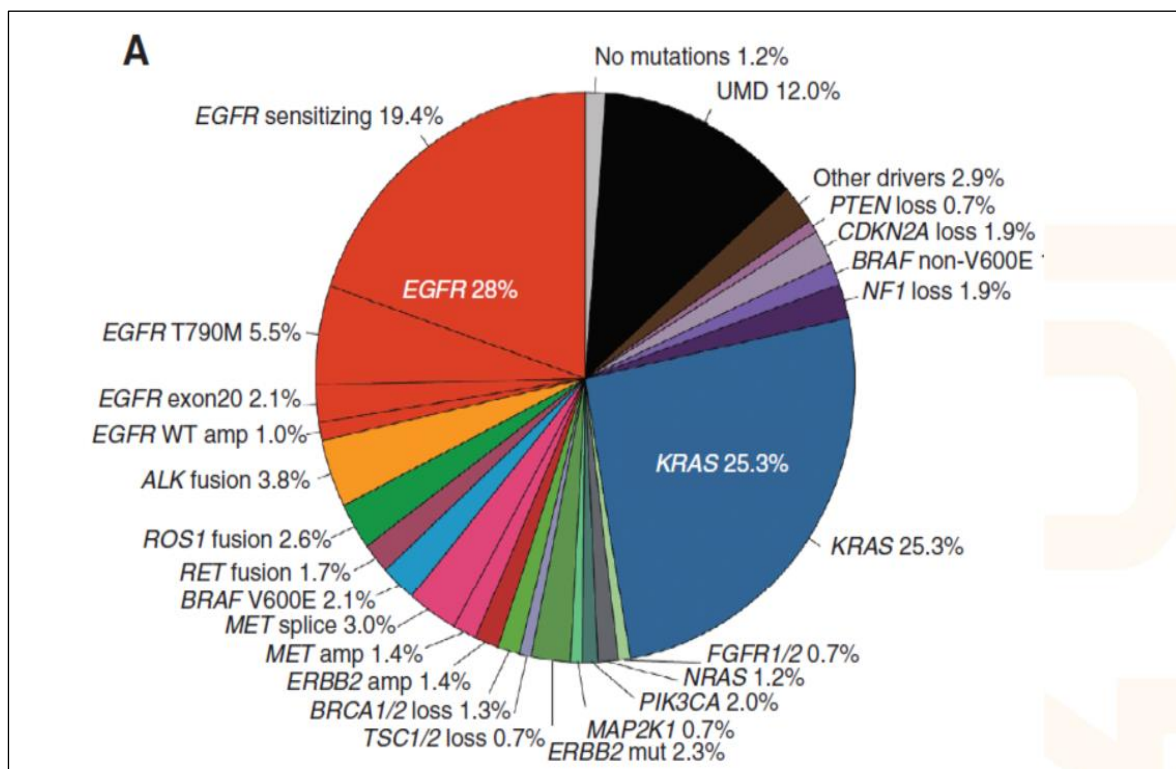
C'est une alternative intéressante quand le prélèvement tissulaire est épuisé, et pour la recherche d'émergence de nouvelles mutations.

De plus, le fait que le prélèvement est non invasif le rend plus facile à répéter au cours des différentes lignes de traitement que des procédures invasives et permettrait donc de monitorer les anomalies moléculaires au cours du traitement et avant chaque nouvelle ligne de traitement.



Source : L. Gibault ; revue de pneumologie clic, V70, Avril 2014

Figure 5: Principales anomalies moléculaires observées chez les fumeurs et non-fumeurs dans les CBNPC



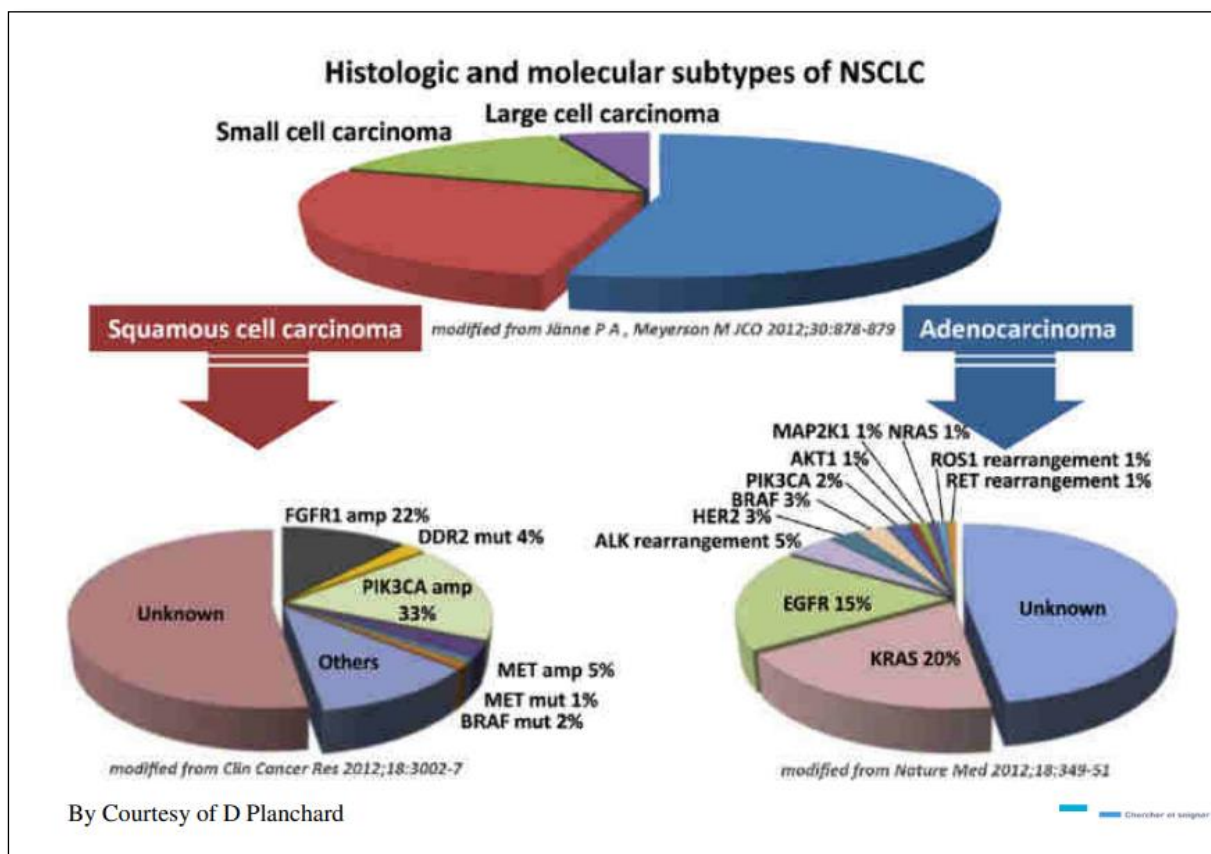
Source : Jordan EJ, et al. Cancer Disc. 2017 ;(6) :596-609

Figure 6: Fréquence des différentes anomalies moléculaires observées dans les CBNPC

Aujourd'hui, il est possible d'identifier une anomalie biologique ou mutation dans environ 40% des cancers bronchiques non à petites cellules, permettant d'envisager un traitement « à la carte » pour ces patients. (Figure 7)

Parmi ces différentes anomalies, seulement certaines d'entre elles ont des thérapies validées au jour d'aujourd'hui. [35,36] Ce sont :

La mutation EGFR, la translocation ou réarrangement ALK, la translocation ROS-1 (ROS proto-oncogène 1, receptor tyrosine kinase), la fusion NTRK (Neurotrophic tyrosine receptor kinase), le réarrangement RET (Rearranged during transfection), la mutation BRAF VP600E (B-Raf proto-oncogène), l'amplification MET, la mutation RAS et la surexpression du gène erbB2/Her-Neu.



Source : Clin Cancer Res 2012, JCO 2012, Nature Med 2012.

Figure 7: Évolution des anomalies moléculaires dans les CBNPC

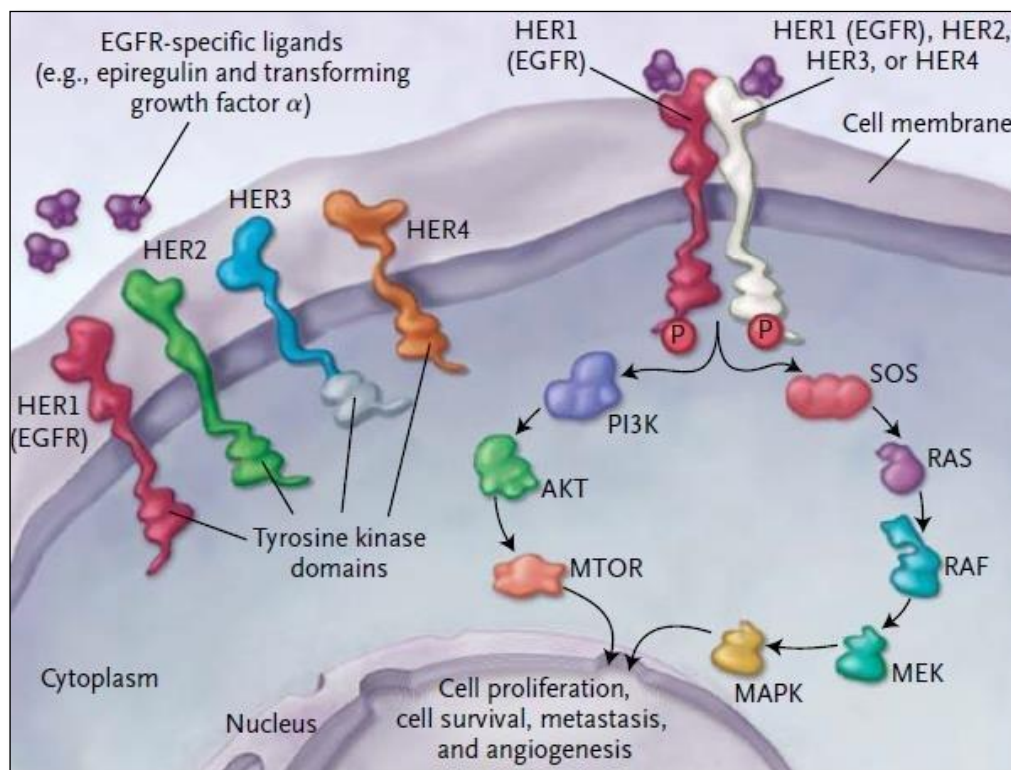
4 BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DES CBNPC

4.1 La mutation EGFR :

Soixante à quatre-vingt pour cent (60 à 80%) des CBNPC expriment abondamment sur leur membrane plasmique le récepteur à l'EGF. Beaucoup de ces tumeurs sécrètent aussi l'EGF, ce qui réalise une boucle autocrine, les rendant autosuffisante vis-à-vis de l'EGF. La stimulation de ce récepteur entraîne un signal constitutif de prolifération cellulaire. L'EGF est aussi un puissant agent pro angiogénique stimulant la prolifération des cellules endothéliales et la formation des néovaisseaux. (Figure 8)

Le mécanisme le plus fréquent en cause dans cette expression importante est l'amplification du gène de récepteur à l'EGF (EGFR) en plusieurs copies, qui est localisé sur le chromosome 7. [37]

En fait, 90 % des mutations somatiques activatrices d'EGFR dites « activatrices » sont de courtes délétions de l'exon 19 (la plus fréquente étant del E746-A750) et la mutation ponctuelle de l'exon 21 (L858R). Ces deux mutations sont associées à une haute sensibilité aux anti-EGFR dans les CBNPC. Les délétions les plus fréquentes de l'exon 19 sont des délétions de 15 paires de bases (-bp) et 19-bp, impliquant 3 à 7 codons centrés autour des codons 747 et 748 qui sont systématiquement délétés. Mais des délétions de 9-bp, 12-bp, 24-bp et 27-bp existent également, ainsi que des insertions de 15-bp et 18-bp. D'autres mutations activatrices d'EGFR plus rares ont été identifiées dans l'exon 18 (E709 et G719X) et dans l'exon 21 (T854 et L861X).



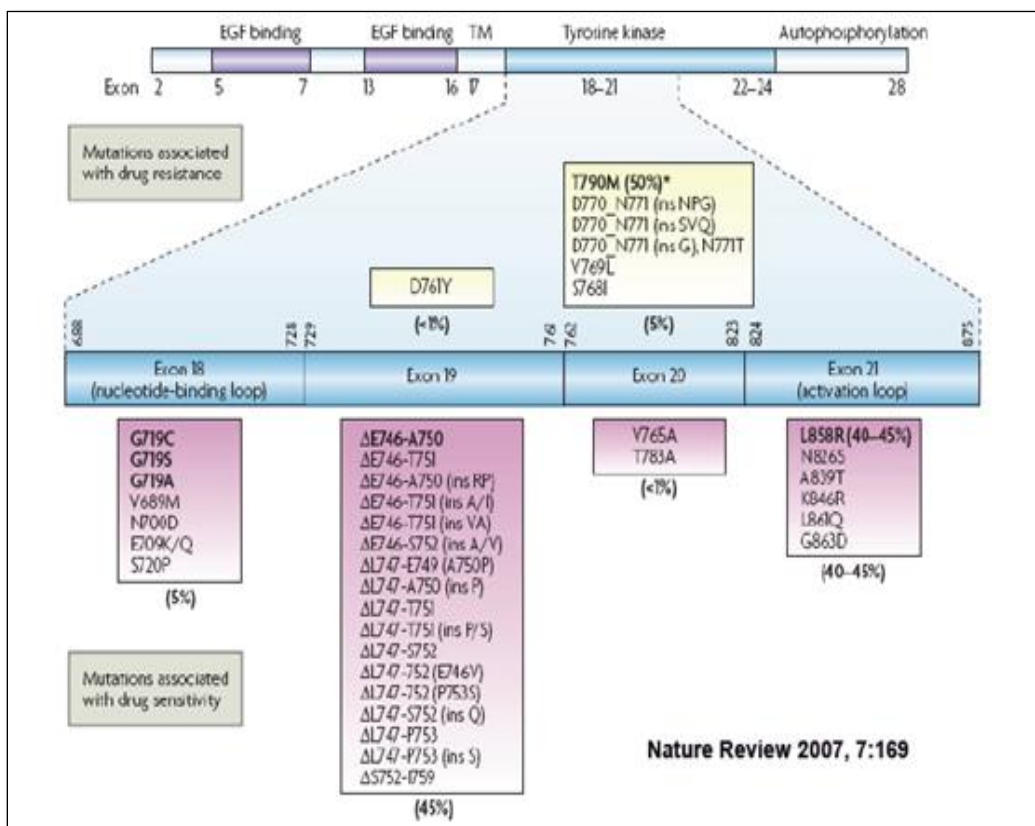
Source : Cataldo et al 2011.

Figure 8: Ciblage des récepteurs à activité tyrosine kinase dans les CBNPC

Toutes ces mutations ont pour conséquence l'activation constitutive du récepteur et sont associées à la sensibilité des CBNPC aux anti-EGFR.

Le diagnostic moléculaire de ce type de mutations décrites dès l'année 2009, permettrait de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier des inhibiteurs de l'EGFR.

Des résistances primaires et secondaires aux anti-EGFR ont été rapportées. Après une réponse initiale ou une stabilisation de plusieurs mois, la majorité, sinon la totalité, des CBNPC porteurs de mutations activatrices d'EGFR vont devenir résistants aux anti-EGFR. La mutation T790M de l'exon 20 est le mécanisme de résistance secondaire acquis le plus fréquent sous traitement par anti-EGFR (observé dans 50 % des cas). Dans de rares cas, la mutation T790M peut être retrouvée initialement avant tout traitement par anti-EGFR. (Figure 9)



Source : Nature Review 2007, 7 : 169

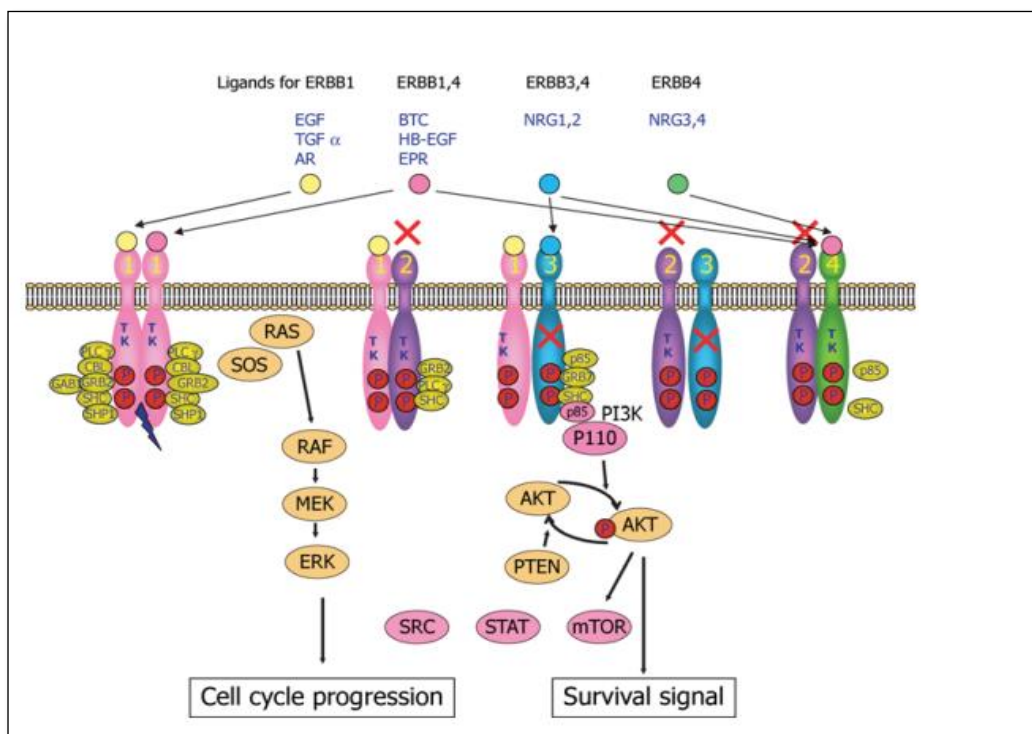
Figure 9: Principales mutations du gène EGFR

4.2 Surexpression du gène erbB2/Her-Neu :

ErbB2 ou Her2 est un récepteur tyrosine kinase de la même famille que le récepteur à l'EGF, avec lequel il est compatible et peut se dimériser (hétérodimère), comme avec les deux autres membres de la famille, erbB3 et erbB4. (Figure 10).

ErbB2 est surexprimé dans 20% des CBNPC, quasi exclusivement des adénocarcinomes (ADK). Cette surexpression est liée à une amplification génique.

Les signalisations en aval de erbB2 sont responsables d'un potentiel prolifératif accru, d'un pouvoir invasif et d'un phénotype angiogénique accru. La surexpression de erbB2 pourrait ainsi être associée à un pronostic péjoratif. [38]



Source : Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR, revue des Maladies Res V28, 2011

Figure 10: Voies de signalisation ERBB

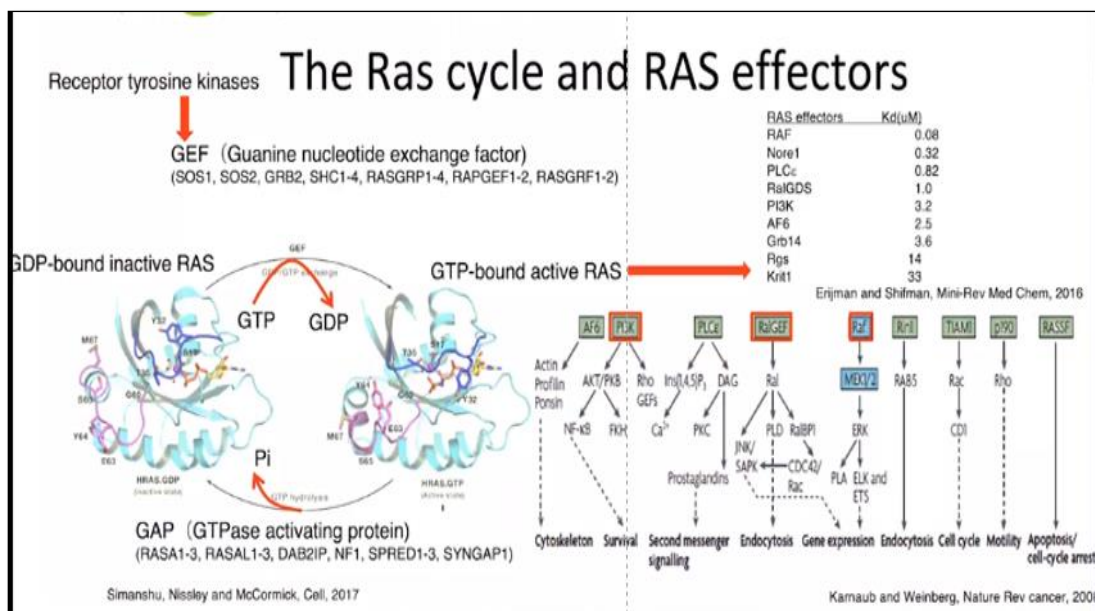
4.3 Mutation RAS

Environ 30% des ADK bronchiques présentent une mutation du gène K-Ras situé sur le chromosome 12, dont 13% correspondent à la mutation G12C. Ces mutations sont majoritairement des transversions, c'est-à-dire des mutations qui ne peuvent survenir qu'après l'interaction des bases de l'ADN avec une substance chimique exogène, en l'occurrence les carcinogènes de la fumée de tabac. Il s'agit d'un gène dominant, un oncogène.

Ces mutations ont pour effet de bloquer Ras sous sa conformation active, liée au GTP (Guanosine triphosphate). La conséquence en est une activation constitutive, non régulée des cascades de signalisation en aval des récepteurs membranaires aux facteurs de croissance, sans que ces récepteurs aient besoin d'être stimulés, ce qui rend les cellules indépendantes de la présence dans le milieu extracellulaire de facteurs de croissance. [39, 40]

Ces mutations surviennent tardivement dans la carcinogénèse bronchique, elles favorisent la survie et la prolifération cellulaire, et elles sont associées à un phénotype invasif et angiogénique des tumeurs. (Figure 11)

Elles sont le plus souvent associées au tabagisme. Leur présence peut être prédictive de la non efficacité de certains traitements, notamment la résistance aux anti-EGFR. Les anomalies moléculaires dans les cancers du poumon sont toutes mutuellement exclusives, hormis le PDL-1.



Source : Simanshu, Nissley and McCormick, Cell, 2017

Figure 11: Cascades de signalisation de la voie RAS.

4.4 Amplification MET

L'hépatocyte growth factor (HGF) et son récepteur tyrosine kinase c-met forment une boucle autocrine dont la présence a été associée à un pronostic péjoratif dans les CBNPC, et une néo angiogenèse accrue. L'HGF simule la motilité cellulaire et les capacités d'invasion tumorale. [41]

Le récepteur c-MET (ou récepteur de facteur de croissance [HGFR]) module plusieurs voies métaboliques en aval d'EGFR, dont celle de PI3K. En cas d'amplification, c-MET se couple à ErbB3, avec pour conséquence une activation de la voie métabolique de PI3K/Akt signaling pathway, contournant l'inhibition d'EGFR, de plus l'amplification de MET est un mécanisme commun de résistance au traitement anti-EGFR. Ce phénomène est observé dans environ 20% des CBNPC mutés EGFR après traitement par inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) de troisième génération.

L'inhibition combinée de MET et d'EGFR représente donc une approche thérapeutique convaincante.

4.5 Réarrangement ALK / ROS1 :

Les anomalies de ALK et ROS1 sont deux anomalies différentes mais qui ont beaucoup de similitudes.

ALK et ROS1 sont des gènes normaux de la cellule. Dans certains cancers du poumon (cancer non à petites cellules), ces gènes peuvent être anormaux. L'altération la plus fréquente est une translocation (ou réarrangement).

L'altération du gène ALK (de l'anglais Anaplastic Lymphoma Kinase) permet l'expression d'une protéine qui est normalement exprimée dans le cerveau où elle joue un rôle important dans le développement neuronal. Des altérations au niveau de ce gène vont amener à l'expression d'une protéine anormale, notamment dans les poumons, occasionnant un dysfonctionnement de la cellule.

Elle correspond à un réarrangement entre deux gènes, c'est-à-dire qu'un morceau de gène va se couper et se fixer dans un autre gène, à un autre endroit de notre génome.

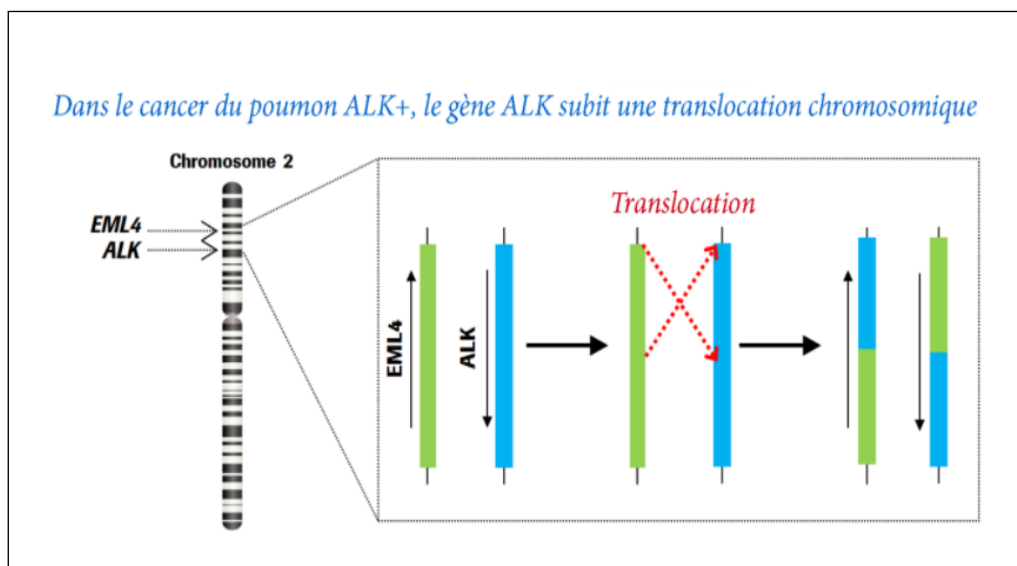
Différentes translocations du gène ALK associées à la maladie sont connues. Néanmoins, en laboratoire, une en particulier est recherchée. Elle correspond à une fusion aberrante entre le gène ALK et un autre gène nommé EML4 (de l'anglais Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4). Le gène de fusion entre l'Echinoderm microtubule-like (EML4) et ALK résulte d'une inversion dans le bras court du chromosome 2 qui réunit l'intron 13, contenant EML4, à l'intron 19, contenant ALK. (Figure 12) On parle alors de translocation EML4-ALK et de cancer du poumon ALK-positif, identifiée pour la première fois en 2007 par une équipe japonaise. La protéine ALK-EML4 qui en résulte possède des propriétés d'activation de la prolifération cellulaire.

On retrouve une translocation ALK- EML4 dans 3 à 7 % des CBNPC, plus fréquemment chez les patients ayant un adénocarcinome et chez les patients non ou peu fumeurs.

ROS1 est un récepteur à kinase de la famille des récepteurs à insuline, il est normalement exprimé dans le poumon et dans d'autres organes, mais sa fonction physiologique est inconnue. Des réarrangements chromosomiques du gène ROS1 ont été d'abord identifiés dans les glioblastomes, où ROS1 (chromosome 6q22) est fusionné avec le gène dit « fusionné dans les glioblastomes » (FIG) localisé juste à côté de ROS1. Plus récemment, des fusions de ROS1 ont été mises en évidence dans les CBNPC

Le réarrangement du gène ROS1 est présent dans 1% des cancers du poumon.

Les deux (réarrangement ALK et ROS1) ne surviennent jamais ensemble.



Source : Roche [Internet]. (Cité le 01 Juillet 2019)

Figure 12 : Translocation chromosomique du gène ALK.

4.6 La fusion NTRK :

Les gènes NTRK (pour neurotrophic tyrosine receptor kinase - NTRK1/2/3) permettent la production de 3 protéines, TRKA, TRKB et TRKC, jouant un rôle dans la vie des cellules et le développement du système nerveux. Ces protéines vont notamment agir sur la différenciation (spécialisation cellulaire), la survie et la prolifération des cellules ainsi que leur migration dans l'organisme (mouvement cellulaire permettant notamment la cicatrisation des tissus). Dans certaines tumeurs, les gènes NTRK subissent une altération dénommée translocation chromosomique. Ceci correspond à l'insertion anormale d'un fragment d'ADN issu de la cassure d'un chromosome dans une autre partie du génome. Tel un livre dont une page serait déplacée et recollée, l'histoire en est modifiée. Le résultat ici est la production d'une protéine anormale appelée protéine de fusion. Dans le cas de la fusion du gène NTRK, la protéine de fusion NTRK est anormalement active menant à un dérèglement cellulaire et au développement de divers types de cancers. Les cellules exprimant cette protéine anormale se multiplient de manière incontrôlée, ont une durée de vie allongée et une forte capacité à envahir d'autres parties de l'organisme. [42]

4.7 Mutation BRAF VP600E :

BRAF est un gène normal de la cellule (B-Raf proto-oncogène). Dans certains cancers du poumon (cancer non à petites cellules), le gène BRAF est anormal : on parle de mutation. Cette anomalie est responsable de la cancérisation de la cellule.

Environ 2% des cancers du poumon non à petites cellules sont porteurs de cette mutation (mutation BRAF VP600E), sa présence est associée à un mauvais pronostic. [43]

4.8 Réarrangement RET :

L'oncogène RET est nécessaire au développement, la maturation et le maintien de nombreux tissus et types cellulaires (rein, cellules souches spermatiques, neurones...).

C'est aussi un récepteur à tyrosine-kinase transmembranaire

Il contribue à l'activation des voies de signalisation intra-cellulaire : RAS-MAPK, JAK-STAT, PI3K-AKT, PKC...

Des altérations du RET sont retrouvées dans les carcinomes médullaires de la thyroïde et le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Les plus fréquentes sont les mutations, les fusions et les amplifications. Ces anomalies au niveau de RET sont rares et retrouvées dans seulement 2 % des CBNPC.

Depuis sa découverte en 1985, l'oncogène RET a été reconnu comme une cible importante pour le traitement de certains cancers. [44]

5 ANGIOGENÈSE

Le concept d'angiogenèse tumorale et l'intuition de ses applications futures reviennent à Judah Folkman, dès le début des années 1970.

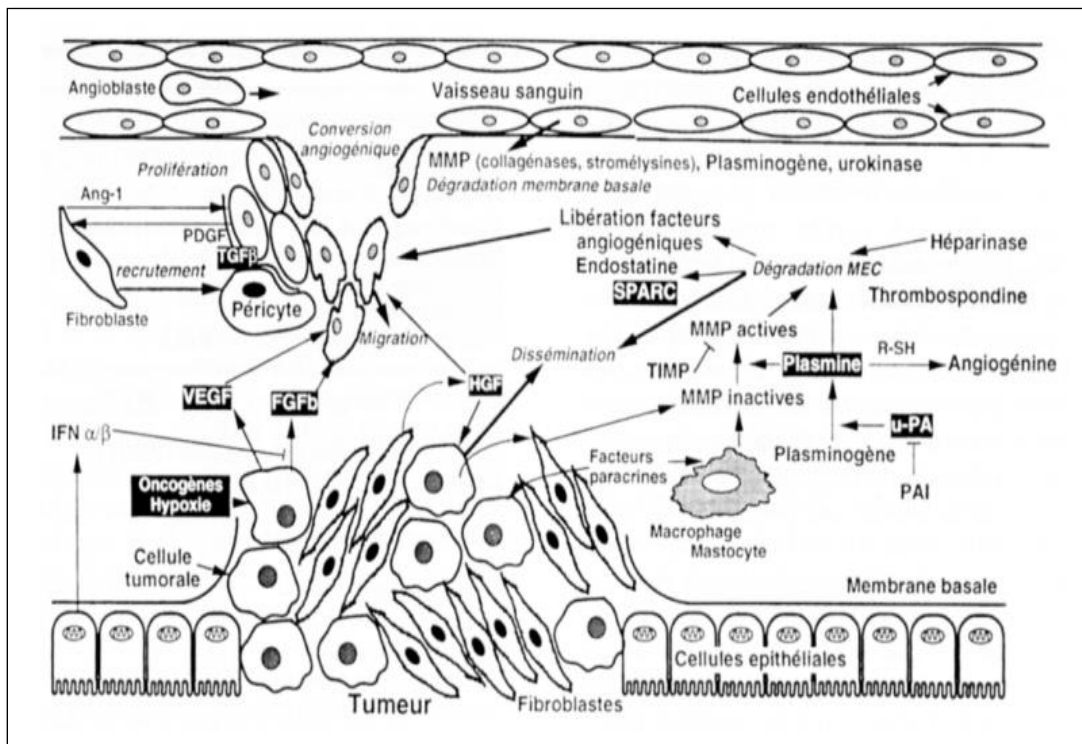
La croissance de la tumeur et le développement des métastases dépendent de l'angiogenèse. Une tumeur de moins de 1 à 2 mm de diamètre peut recevoir tous les nutriments par simple diffusion, mais la croissance tumorale ultérieure dépend du développement d'une vascularisation par néo angiogenèse.

À partir de ce stade, l'angiogenèse tumorale acquiert des caractéristiques qui la distinguent de celle des tissus sains : c'est le « switch » angiogénique. [45, 46]

L'angiogenèse tumorale se met en place grâce à des interactions cellulaires et moléculaires complexes entre cellules cancéreuses, cellules endothéliales, cellules du stroma tumoral et les constituants de la matrice extracellulaire. (Figure 13). [47]

Un des facteurs de croissance de l'angiogenèse les plus étudiés, le vascular endothelial growth factor A (VEGF A), est synthétisé par les cellules tumorales, puis se fixe sur des récepteurs (VEGFR) situés sur les cellules endothéliales, qui une fois stimulées se multiplient, prolifèrent et migrent pour former les nouveaux vaisseaux. [48] L'hypoxie est un des principaux activateurs de l'expression du VEGF. Il existe trois récepteurs VEGFR qui ont chacun une activité tyrosine-kinase : VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3. C'est VEGFR-2 qui assure la majorité des effets biologiques du VEGF sur la cellule endothéliale. [49, 50]

Bien que les cancers pulmonaires se développent dans un organe initialement richement vascularisé, en particulier au niveau alvéolaire, les mécanismes d'angiogenèse y sont particulièrement importants, d'ailleurs plus marqués dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes épidermoïdes, et plusieurs thérapies ciblées anti angiogéniques ont eu l'AMM dans la prise en charge des CBNPC.



Source : Science Direct ; revue de Med Int. 1998

Figure 13: Interactions entre cellules endothéliales, cellules tumorales et stromales pendant l'angiogenèse et l'invasion tumorale.

6 IMMUNOLOGIE ET CANCER

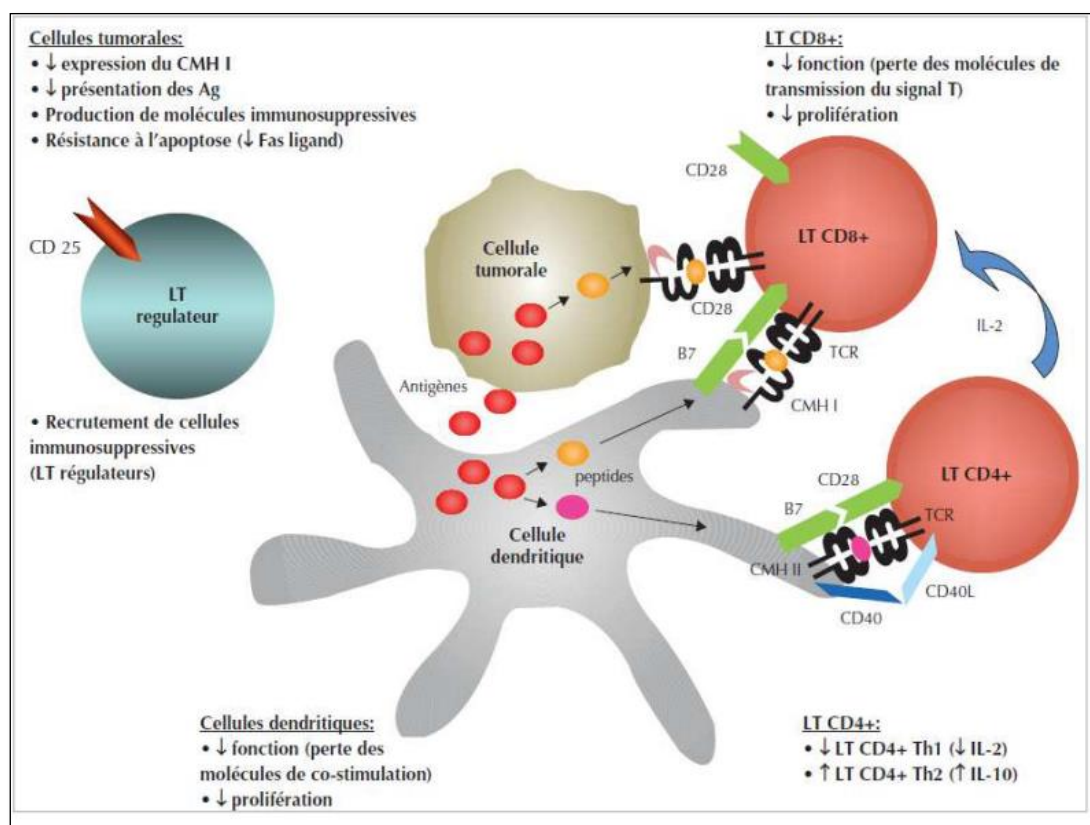
La théorie de l'immuno-surveillance des tumeurs, d'abord énoncée par Ehrlich au début du 20^{ème} siècle, puis reprise par Burnett et Thomas, reconnaissent au système immunitaire un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération des tumeurs. Malgré sa sophistication, le système de défense peut être contourné par la cellule tumorale. En effet, certaines cellules tumorales présentent peu de caractéristiques trahissant leur nature, celles-ci ne sont ni reconnues, ni attaquées par le système immunitaire. D'autres cellules cancéreuses peuvent également mettre en place des stratégies d'échappement en se multipliant très rapidement ou en inhibant directement le fonctionnement normal de l'immunité. (Figure 14 et 15).

Une étude récente publiée dans la célèbre revue Nature ; dissèque avec précision l'implication du système immunitaire dans la carcinogénèse du carcinome épidermoïde bronchique primitif :

- Ces données confortent l'importance de l'échappement immunitaire comme mécanisme précoce de la carcinogénèse du carcinome épidermoïde bronchique primitif.

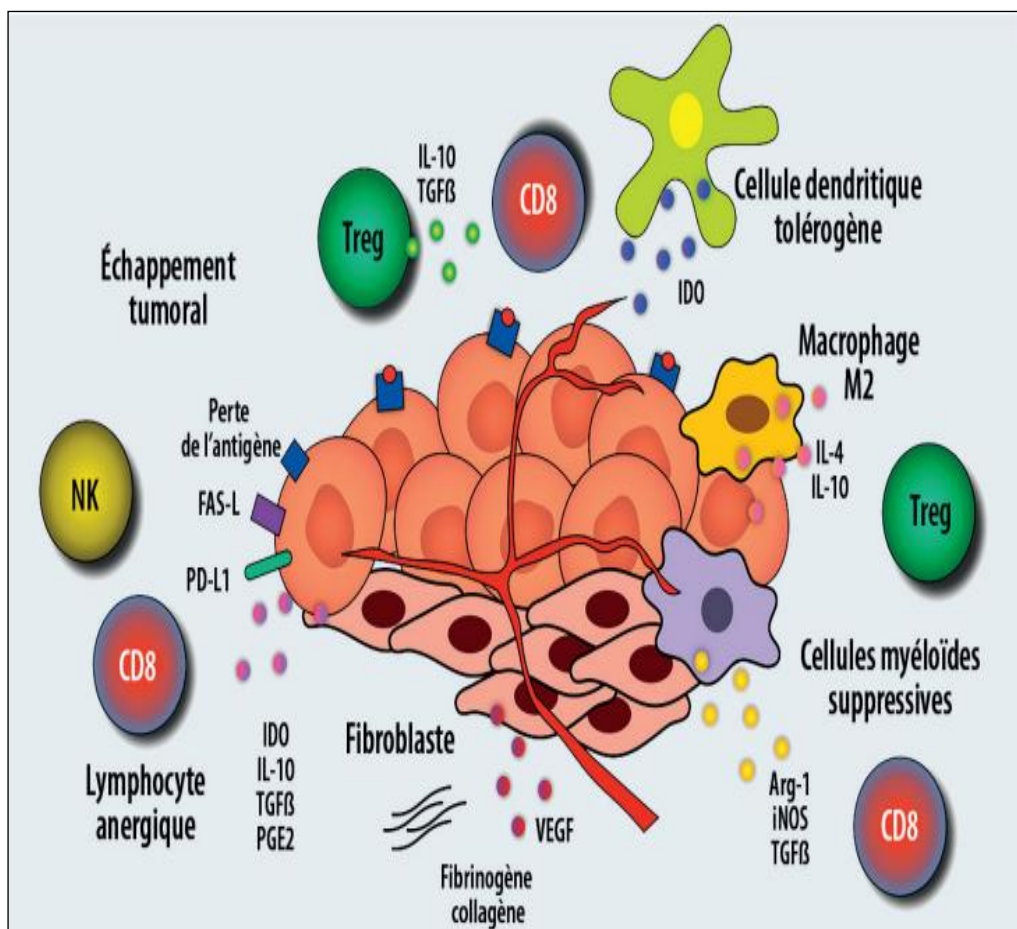
- Progressivement, avec la meilleure compréhension des interactions cellulaires impliquées au niveau du système immunitaire et capables de moduler la réponse immunitaire, le concept d'immuno-surveillance s'est imposé : il existe une immunité antitumorale grâce à laquelle le système immunitaire peut limiter le développement tumoral [51]. L'échappement des cellules tumorales au système immunitaire est ensuite apparu comme un des mécanismes fondamentaux de la cancérogénèse. Favoriser l'activité antitumorale du système immunitaire est ainsi devenu un nouvel axe de développement thérapeutique. [52, 53]

- La perte de l'immuno-surveillance apparaît dès les lésions de dysplasie sévères et précèdent donc l'acquisition d'un caractère invasif.



Source : D. Tougeron, Bull. Cancer, V 100, Mars 2013

Figure 14: Schéma récapitulatif des mécanismes d'échappement tumoral

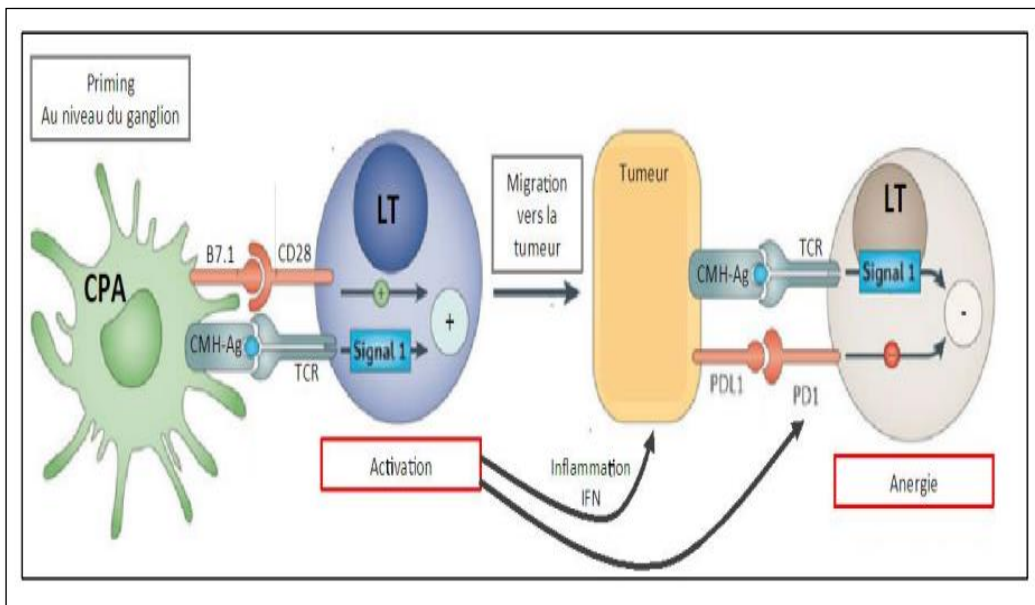


Source : S. Champiat, la lettre de sénologie. N° 74. 2016

Figure 15: Le micro-environnement immunosuppresseur

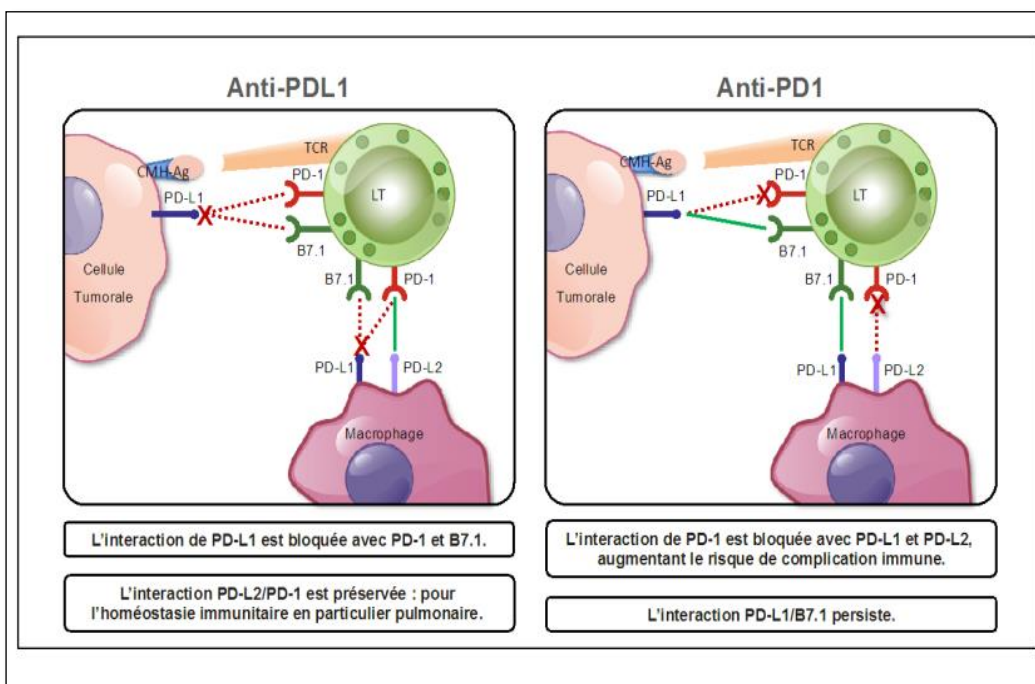
Les immunothérapies de première génération ont reposé sur l'utilisation de cytokines telles que l'interféron (IFN) et l'interleukine 2 (IL2); puis l'immunothérapie est devenue progressivement une voie de recherche majeure en oncologie, avec l'avènement des molécules ciblant les points de contrôle du système immunitaire (ou immune checkpoints) qui s'opposent à l'immunosuppression induite par la tumeur et son microenvironnement, en bloquant des récepteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire, pour induire l'inhibition finale du cycle «cancer-immunité» décrit par Chen et al. (Figure 16)

Ces molécules (anti PD-1 (Programmed death-1) et anti- PDL-1 (Programmed death-ligand-1)) ont montré des taux de réponses durables sans précédent. (Figure 17)



Source : d'après Pardoll et al

Figure 16: Mécanisme d'action de l'axe PD-1 / PD-L1 dans la résistance immunitaire adaptative



Source : Dumas. ccscd.cnrs.fr

Figure 17: Mécanisme d'action des anti-PD-1 et des anti- PDL-1.

7 DIAGNOSTIC :

7.1 Symptômes révélateurs :

Le cancer du poumon peut être suspecté devant ces signes cliniques :

7.1.1 Symptômes liés à une atteinte locale

- **La toux** : apparition ou modification de la toux
- **La dyspnée** : le plus souvent aggravation d'une dyspnée préexistante
- **L'hémoptysie** : retrouvée chez 2/3 des patients, elle constitue un signe alarmant
- **L'infection** pulmonaire traînante ou récidivante

7.1.2 Symptômes d'envahissement locorégional

- **Douleurs thoraciques** : atteinte pleurale, paroi thoracique ou envahissement médiastinal
- **Syndrome cave supérieur** : par compression de la veine cave supérieure (VCS)
- **Dysphonie** : atteinte du nerf récurrent
- **Dysphagie** : compression de l'œsophage
- **Syndrome apico-costo-vertébral** : syndrome de Pancoast Tobias ; pour les tumeurs de l'apex, qui se manifestent par des douleurs du membre supérieur de type radiculaire C8-D1 et syndrome de Claude Bernard Horner homolatéral : myosis, ptosis et enophtalmie.

7.1.3 Symptômes liés à des métastases à distance

Plus de la moitié des cancers bronchiques sont métastatiques d'emblée : cerveau, os, foie et surrénales.

7.1.4 Syndromes paranéoplasiques

Présents dans 10% des cas, les plus fréquemment observés sont :

- **Ostéoarticulaires** : ostéo Arthropathie Hypertrophiante Pneumique de Pierre Marie
- **Hématologiques** : hyperleucocytose, thrombopénie, CIVD (Coagulation intravasculaire disséminée)
- **Endocriniens** : syndrome de Schwartz Bartter (ADH : Hormone Anti-Diurétique), syndrome de Cushing (ACTH : Adreno Cortico Tropin Hormone), hypoglycémie (Insulin-like factor), hyperthyroïdie (TSH : Thyroïde Stimulating Hormon)
- **Neurologiques** : myasthénie de Lambert-Eaton, neuropathie périphérique

7.1.5 *Découverte fortuite*

Le cancer bronchique peut être découvert fortuitement dans 10% des cas, dans le cadre d'un bilan radiologique réalisé pour une autre indication, ou dans le cadre d'un dépistage.

La réalisation systématique du scanner thoracique dans la cadre de prise en charge de l'infection COVID 19 durant la dernière pandémie, a permis la multiplication de ces découvertes fortuites.

7.2 **Examen clinique**

Devant une suspicion de cancer du poumon, l'interrogatoire recherche systématiquement l'exposition à des facteurs de risque, en particulier le tabagisme (actif ou passif), une exposition professionnelle et une éventuelle altération de l'état général.

L'examen clinique recherche principalement les éléments en faveur d'une localisation métastatique et les urgences (syndrome cave supérieur, hémoptysie de moyenne à grande abondance, hypertension intracrânienne (HIC)).

Cette consultation est l'occasion d'évaluer la dépendance au tabac et d'encourager le sevrage tabagique, car le tabac majore notamment le risque de complications des traitements et de second cancer.

7.3 **Examen radiologique**

7.3.1 *Radiographie thoracique :*

Les performances de la radiographie thoracique (TLT (face et profil)) pour le diagnostic d'un cancer du poumon sont limitées : une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic, et toute image suspecte doit amener à un scanner thoracique dans les plus brefs délais.

7.3.2 *Scanner thoracique*

Il doit être réalisé avec injection de produit de contraste.

Lorsqu'il s'agit d'une image nodulaire isolée, les éléments en faveur de la malignité sont la taille tumorale supra centimétrique, les contours spiculés, l'absence de contenu graisseux et surtout le caractère évolutif sur deux imageries successives.

Les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules ont une présentation polymorphe.

Le siège périphérique, l'aspect en verre dépoli, les condensations alvéolaires systématisées orientent beaucoup plus vers le type Adénocarcinome.

Les carcinomes épidermoïdes sont le plus souvent de topographie centrale et excavée, nécrotique, que les ADK, mais en pratique il n'y a pas de distinction formelle. [54, 55, 56]

7.4 Fibroscopie bronchique

La bronchoscopie souple est réalisée dans le cas de tumeur centrale, elle permet la visualisation de la tumeur ainsi que ses caractéristiques (bourgeonnante, saignante au contact, sténosante), la réalisation de biopsie (3 à 5 fragments) accompagnée d'un brossage, d'un lavage et d'une aspiration bronchique.

Dans le cas de tumeur périphérique la fibroscopie est souvent sans anomalies. [57]

7.5 Biopsie

Le diagnostic de cancer bronchique ne peut être confirmé que sur étude histologique.

7.5.1 Mode et techniques de prélèvement

L'examen histologique peut se faire sur plusieurs prélèvements en fonction de la localisation de la tumeur :

- Biopsie bronchique : réalisée au cours d'une fibroscopie pour les tumeurs centrales
- Biopsie sous Echo endoscopie EBUS (Endro Bronchial Ultra Sound)
- Biopsie transthoracique scanno-guidée : pour les tumeurs périphériques (risque de pneumothorax dans 17 à 50%)
- Biopsie ganglionnaire ou d'une métastase pleurale, hépatique
- Biopsie chirurgicale : wedge résection, médiastinoscopie ou par sternotomie (si les autres techniques précédemment décrites ne permettaient pas un diagnostic de certitude).
- Biopsie liquide : si les autres alternatives sont impossibles à réaliser [58, 59]

7.5.2 Anatomie pathologique

Il existe deux grands types histologiques de cancer du poumon : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) qui représentent environ 15% des cancers diagnostiqués et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent la grande majorité des cancers du poumon diagnostiqués. Parmi les cancers pulmonaires non à petites cellules on distingue les adénocarcinomes (qui représentent environ 45% des cas), les carcinomes épidermoïdes (environ 30-35% des cas), et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (environs 5-10% des cas)

➤ Morphologie

Lorsque le diagnostic d'un adénocarcinome (ADK) ou de carcinome épidermoïde (CE) est évident, la nouvelle classification histomoléculaire IASLC/2015 (International Association for the Study of Lung Cancer) doit être utilisée. (Annexe 05)

- **Carcinome épidermoïde** : se définit par la présence de kératinisation et / ou les ponts d'union intercellulaires à l'HE (Hématoxyline Eosine).

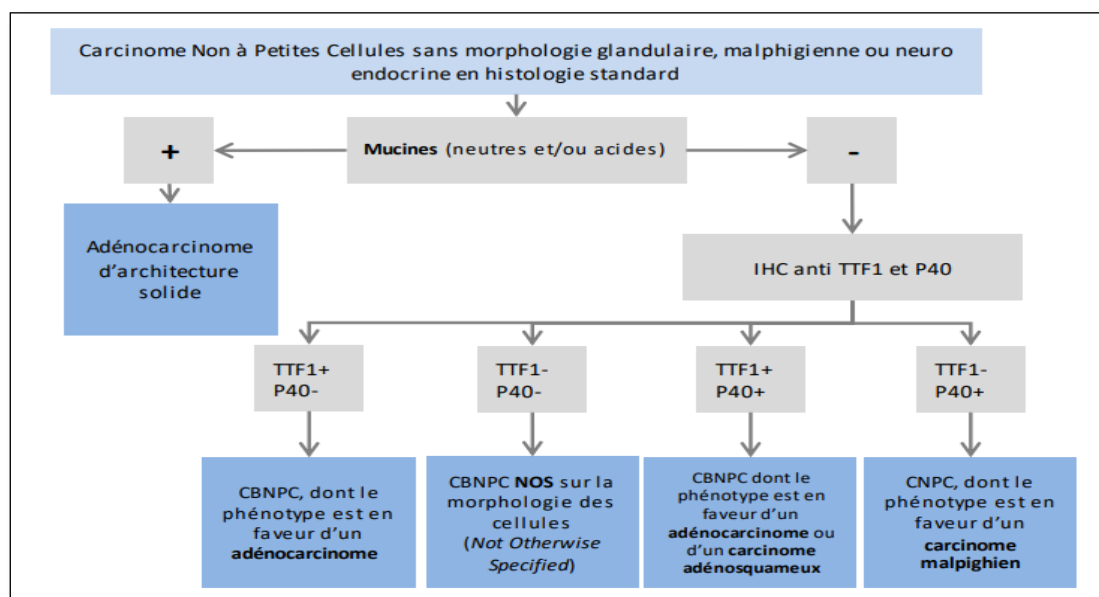
- **Adénocarcinome** : se définit par la présence d'une différenciation glandulaire ou de production de mucine à l'HE (Hématoxyline Eosine) +/- BA (Bleu Alcian).

En absence de différenciation glandulaire ou épidermoïde, il est recommandé de réaliser un complément d'étude immunohistochimique. [60]

➤ Méthode d'immunohistochimie

L'indication de l'immunohistochimie (IHC) doit être précise et sélective. L'IHC n'est pas un examen obligatoire.

- Elle permet différencier l'ADK primitif d'un ADK secondaire ou d'un CE.
- Il faut utiliser des marqueurs de différenciation glandulaire et n'en utiliser qu'un seul (Thyroïde Transcription Factor 1 (TTF1) ou Napsine A) ; le TTF1 est positif dans 70 à 100% des ADK non mucineux d'origine pulmonaire, et des marqueurs de différenciation épidermoïde (P40 ou P63) et cytokératine 5/6. (Figure 18). [61, 62, 63]

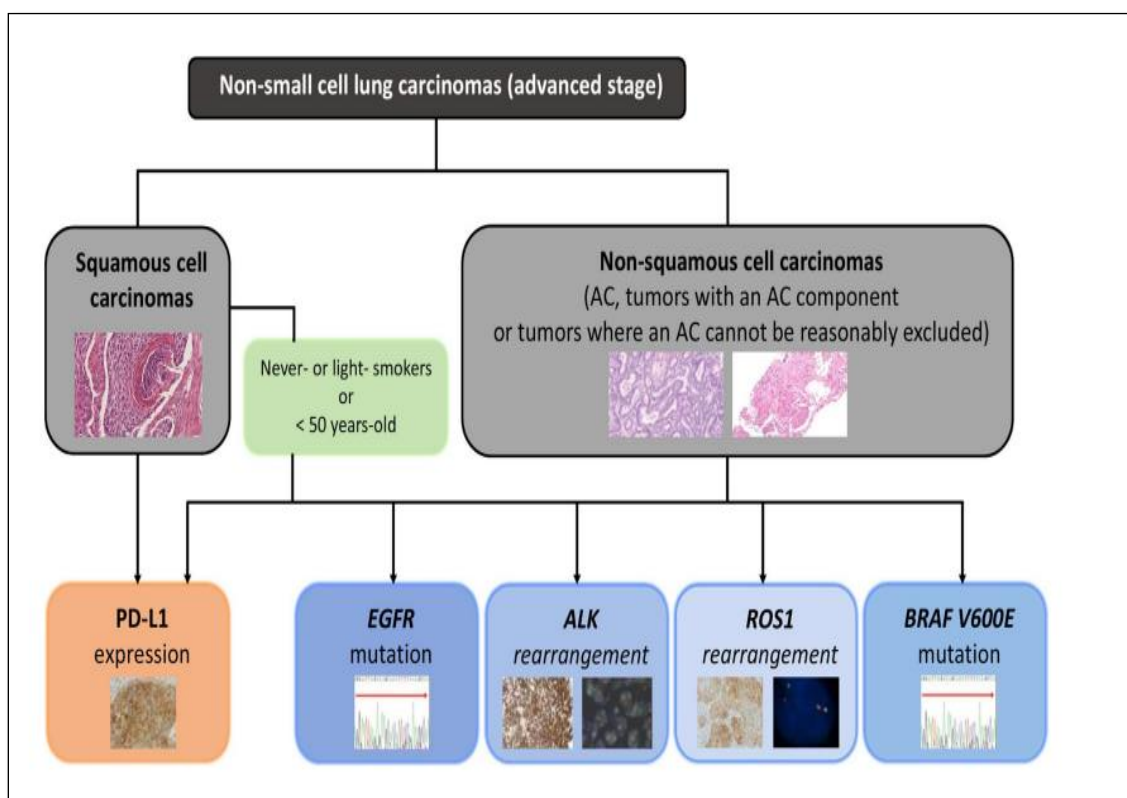


Source : Pr Westeel V ; Référentiel Auvergne Rhône-Alpes 2022

Figure 18: Arbre décisionnel pour le diagnostic des cancers bronchiques indifférenciés

- Il faut préserver le tissu pour la recherche des anomalies moléculaires.
- A ce jour on a 10 marqueurs à rechercher avec des drogues validées pour chaque type d'anomalies.

Une fois le diagnostic du CBNPC est confirmé, la recherche de ces biomarqueurs (EGFR, ALK, ROS-1, KRAS, BRAF, HER2, RET, MET, NTRK) et l'expression du PDL-1 doit être complétée selon l'algorithme suivant. (Figure 19).

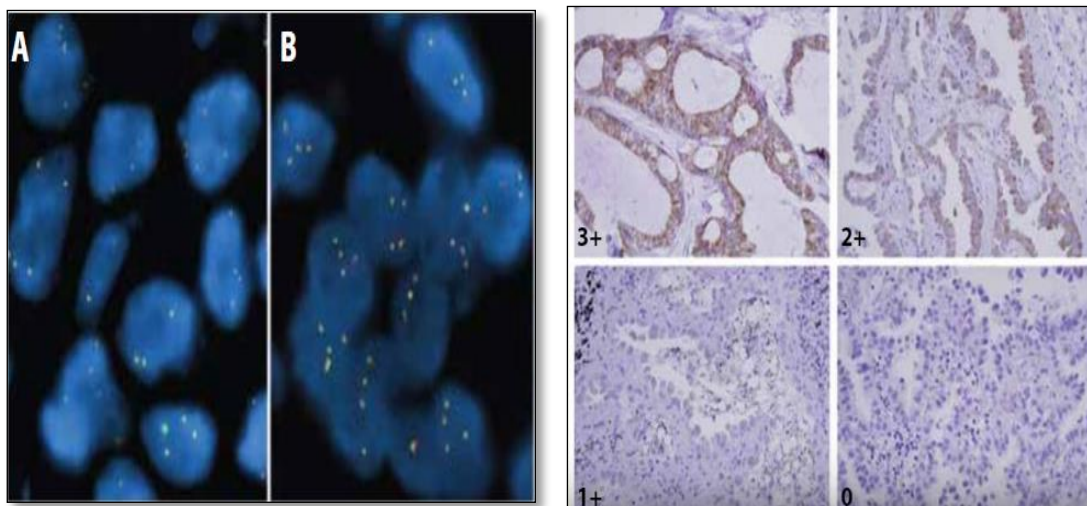


Source : P. Garrido et al. Oncologie clinique et translationnelle ; V22, P 989-1003. 2020

Figure 19: Algorithme diagnostique pour le testing des biomarqueurs dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques.

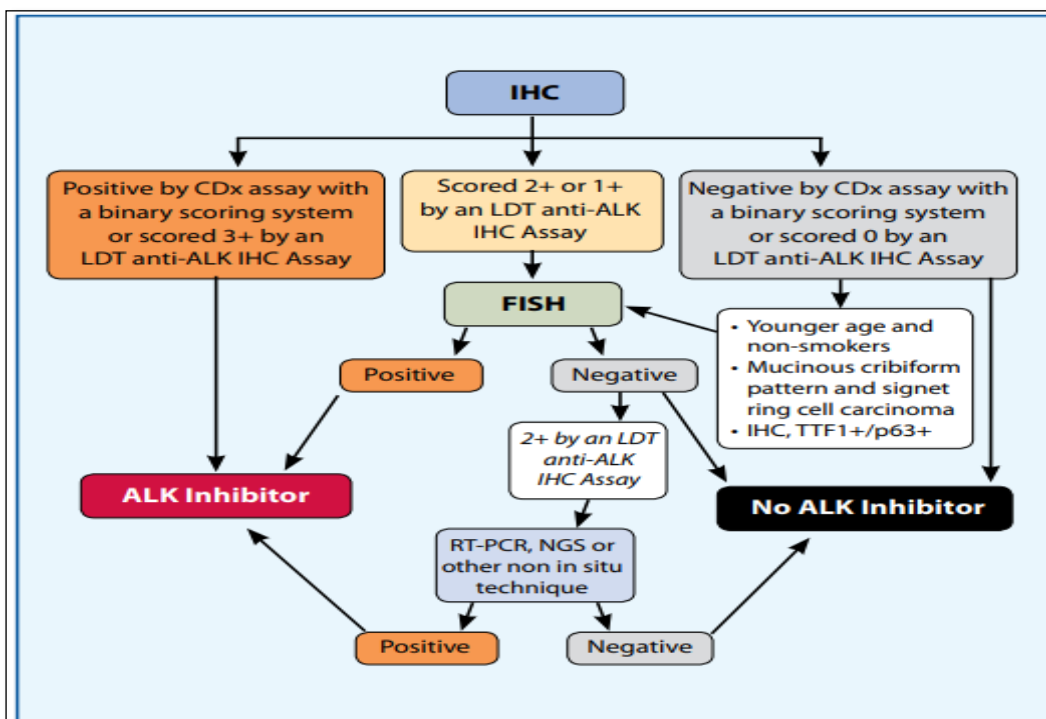
- La recherche de la surexpression **ALK** (Anaplastic Lymphoma Kinase) :

Les premiers essais ont validé l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) comme test pour identifier le réarrangement du gène ALK, mais l'association étroite entre un test FISH positif et une protéine ALK légèrement élevée à l'IHC dans les cellules tumorales a permis de valider l'utilisation de l'IHC pour rechercher le réarrangement ALK grâce à l'anticorps D5F3. [64, 65, 66, 67] (Figures 20 et 21)



Source : Tsao MS et al. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in lung cancer. 2017

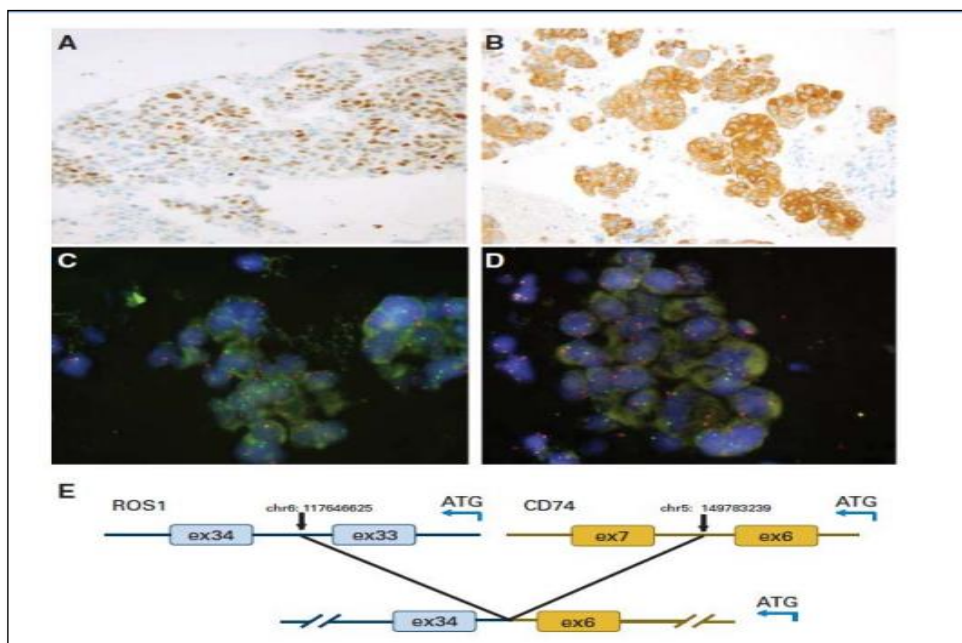
Figure 20: Champ microscopique de réarrangement ALK et expression d'ALK en IHC



Source : JTO, V 9, 2014

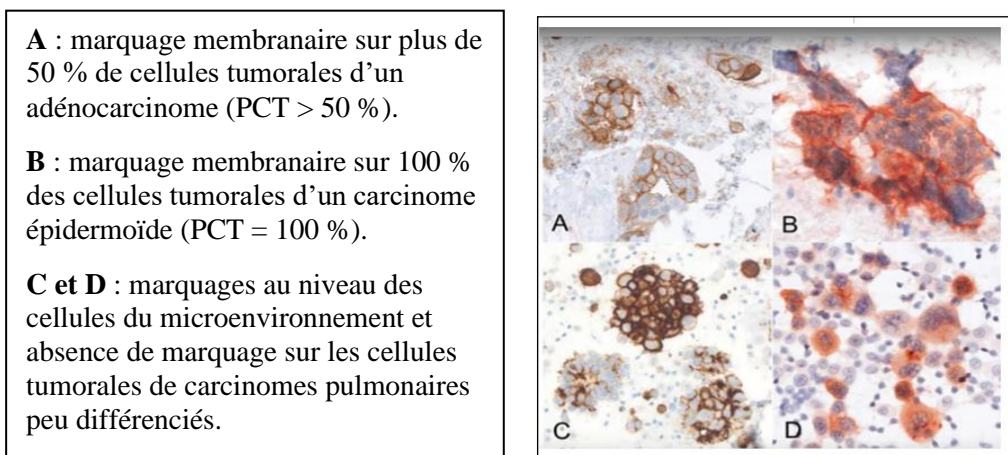
Figure 21: Algorithme pour le testing ALK en IHC

- La recherche de réarrangement **ROS 1**. (Figure 22)
- La recherche de la surexpression du **PD-L1**. [68] (Figure 23)



Source : Mazierez et al. JCO 2015 Mar 20 ; 33(9) :992-9

Figure 22: Diagnostic du réarrangement ROS1 en IHC et FISH



Source : Tsao MS et al. IASLC Atlas PD-L1 Testing in lung cancer. 2016

Figure 23: Expression de PD-L1 en IHC

➤ *Méthode de biologie moléculaire*

La prise en charge du cancer bronchique a considérablement évolué. En effet on est passé d'une classification simple basée sur l'histologie à un démembrement moléculaire, permettant d'isoler de nombreux sous-types de tumeurs en fonction de leur profil d'altérations moléculaires. [69-72] (Tableau 5).

Les anomalies moléculaires de l'EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, KRAS, MET, RET, HER2, et NTRK... sont recherchées chez les patients porteurs de cancers bronchiques localement avancé ou métastatique non épidermoïde, ou carcinome épidermoïde des non-fumeurs ou peu fumeurs (< 15 paquets-années). [73, 74]

Tableau 5: Les différentes anomalies à rechercher dans les CBNPC localement avancés ou métastatique et leurs méthodes de détection

Gène/protéine	Altération prédictive	Méthodologie (en tissu)
EGFR	Mutation	PCR : sanger, PCR en temps réel et NGS
ALK	Réarrangement	IHC, FISH et NGS
ROS-1	Réarrangement	IHC, FISH et NGS
BRAF V600	Mutation	PCR : sanger, PCR en temps réel et NGS
MET exon14	Mutation	NGS, RNA NGS
RET	Réarrangement	FISH, RNA NGS
HER2	Mutation	PCR
KRAS	Mutation	Sanger sequencing
NTRK	Gène de fusion	PCR, Sanger sequencing
PDL-1	Surexpression	IHC

8 BILAN D'EXTENSION

Le bilan d'extension doit être réalisé dans des délais les plus courts possibles, il doit préciser la taille et l'extension locorégionale de la tumeur (**T**), la présence de métastases ganglionnaires (**N**) ou de métastases thoraciques ou extra thoraciques (**M**). [75, 76, 77]

TNM : T : Tumor, N : Nodes et M ; Metastases

8.1 Extension intra thoracique

8.1.1 TDM thoracique

L'examen tomodensitométrie (TDM) est un élément essentiel du bilan initial des cancers bronchiques non à petites cellules. Il permet à la fois de préciser le stade de la maladie et de cibler les prélèvements histologiques et cytologiques.

La TDM thoracique reste l'examen de référence et de première intention pour détecter une extension anatomique de la tumeur ainsi que l'atteinte ganglionnaire en précisant leur nombre et leur topographie (le caractère anormal de ces adénopathies ne préjuge pas de leur nature néoplasique). Toutefois, il a été démontré que plus la taille est grande, plus l'envahissement néoplasique est fréquent (de l'ordre de 30 % pour les adénopathies entre 1 et 2 cm, et de plus de 70 % au-delà de 2 cm), son objectif est de préciser si la lésion est localisée, pouvant bénéficier d'un traitement local à visée curative ou s'il s'agit d'un stade avancé pertinent d'un traitement médical. La tomodensitométrie thoracique est particulièrement utile pour l'évaluation de l'extension locorégionale. [78, 79]

8.1.2 Pet scanner

La TEP-TDM (Tomographie par émission de positon couplée au scanner) est une technique d'imagerie irradiante qui fusionne des images métaboliques de médecine nucléaire, obtenues après injection d'un traceur émetteur de positons, et des images anatomiques d'un tomodensitomètre. Ce coulage aboutit à visualiser et à quantifier les anomalies sur des images du corps entier. [80]

Il doit être réalisé :

- Chez les patients potentiellement opérables
- Chez les patients relevant d'une radiothérapie curative, il est extrêmement important dans la définition des volumes cibles, que ce soit pour la lésion primitive ou les aires ganglionnaires envahies. [81, 82]

Il Permet également de :

- Dépister les extensions ganglionnaires car il a une plus grande spécificité (78%) et sensibilité (100%) que le scanner si ganglion >15 mm, selon l'histologie la valeur prédictive négative [VPN] = 87% dans les ADK et 95% dans les autres types histologiques, néanmoins l'extension ganglionnaire dépistée au TEP-scan doit être confirmée par une *médiastinoscopie ou une échographie avec ponction transbronchique ou transoesophagienne*, si cela doit changer la prise en charge. [29, 83, 84, 85]

- Déterminer la nature des lésions équivoques sur la TDM. [86 - 89]

En cas d'épanchement pleural à la radiographie ou au scanner, la ponction pleurale pour examen cytologique est recommandée. En cas de négativité de la cytologie, *une thoracoscopie* est recommandée lorsqu'il n'existe pas d'autre contre-indication à l'exérèse, afin de préciser le caractère néoplasique ou non de l'épanchement.

- Évaluer la réponse thérapeutique
- Différencier entre une masse résiduelle post thérapeutique (fibrose) et un reliquat tumoral viable. [90]

8.1.3 IRM thoracique :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) [91] est recommandée car elle est plus performante que la TDM thoracique, elle permet de préciser :

- 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

8.1.4 La fibroscopie bronchique

Examen diagnostique, et également un moyen indirect de suspecter les atteintes médiastinales (refoulement, infiltration ou bourgeonnement), elle permet également l'exploration des ADP médiastinales à l'aide de l'écho endoscopie bronchique (non encore disponible en Algérie). [92, 93]

8.2 Extension extra thoracique

8.2.1 TDM TAP

A la recherche de métastases hépatiques et surrenaliennes.

8.2.2 IRM cérébrale

A la recherche de métastases cérébrales. (Recommandée car elle est plus performante que la TDM cérébrale).

8.2.3 Scintigraphie osseuse

Doit être réalisée dans le cadre du bilan d'extension lorsqu'il n'existe pas d'indication de TEP-scan car il est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse pour mettre en évidence les métastases osseuses du cancer bronchique. [14]

9 CLASSIFICATION TNM 2016 (8^{ème} édition)

Au terme du bilan d'extension la maladie sera classée selon la classification TNM. Cette classification est une classification clinique et topographique (CIM-O 3) : (Annexe 6). (Atlas of lung cancer staging) (Annexe 7, Annexe 8)

- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, la maladie sera reclassée en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

La dernière version est celle de 2016 (8^{ème} édition). [94, 95] (Annexe 9).

10 BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan pré thérapeutique identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options de traitement discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Ce bilan comprend systématiquement :

- Une détermination du score de performance (PS) du patient. (Annexe 10, Annexe 11)
- Une évaluation nutritionnelle comprenant le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et la recherche d'un amaigrissement au cours des 3 mois précédents
- Une évaluation du tabagisme et l'encouragement ainsi que l'accompagnement au sevrage tabagique. Il est recommandé d'informer les patients que le tabagisme entraîne une augmentation du risque de morbi-mortalité après une chirurgie thoracique et une diminution des chances de guérison.

- Évaluation gériatrique pour les patients >70 ans : cette évaluation explore plusieurs domaines, elle détecte des anomalies dans 70 à 80% des cas, qui doivent conduire à une prise en charge gériatrique adéquate et souvent à une adaptation du traitement du cancer.

Un certain nombre d'outils de dépistage de la fragilité gériatrique en cancérologie ont été développés : le G8 [96] et le VES 13 (Vulnerable Elder Survey-13) [97].

Une équipe française a validé un autre outil (FOG) le Filtre Onco Gériatrique [98]

Le G8 ONCODAGE est l'outil le plus utilisé en pratique car il est fiable et très sensible, il est composé de 8 questions. (Annexe 12)

- D'autres explorations peuvent être nécessaires selon le projet de soins, elles sont prescrites par l'équipe spécialisée principalement avant chirurgie. [99, 100] (Annexe 13)

- ✓ Évaluation de la fonction respiratoire
- ✓ Évaluation du risque cardio-vasculaire.

11 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

11.1 Armes thérapeutiques

11.1.1 Chirurgie

La chirurgie reste le seul traitement qui peut garantir la guérison d'un cancer broncho-pulmonaire, mais son indication est limitée aux stades précoces, qui représentent moins de 20% de l'ensemble des malades.

Elle consiste à une résection large associée à un curage ganglionnaire systématique en fonction du volume et du siège de la tumeur.

Les différents types de résection sont :

- Exérèses réglées : segmentectomie, lobectomie, bi-lobectomie, ou pneumonectomie
- Exérèses limitées : wedge résection, sleeve lobectomie avec angioplastie sur l'artère pulmonaire.
- Exérèses élargies aux structures de voisinage : au péricarde, veine cave sup, la paroi thoracique

11.1.2 Radiothérapie :

La radiothérapie est une arme majeure à action locorégionale, elle peut être complémentaire d'une chirurgie dans le cadre d'un traitement adjuvant ou associée à une chimiothérapie dans les formes localement avancées.

Son indication en monothérapie est limitée aux formes localisées résecables mais patient inopérable.

Dans les stades avancés : la radiothérapie externe (EBRT : External Beam Radiation Therapy) joue un rôle majeur dans le contrôle des symptômes des métastases, telles que la maladie douloureuse de la paroi thoracique, les métastases osseuses douloureuses, le syndrome de la veine cave supérieure ou l'invasion neurale.

11.1.3 Chimiothérapie

La chimiothérapie dans le CBNPC trouve sa place quel que soit le stade de la maladie :

- En péri-opératoire : néoadjuvante
- En post-opératoire : adjuvante
- En association avec la radiothérapie : concomitante ou séquentielle
- Dans les stades avancés

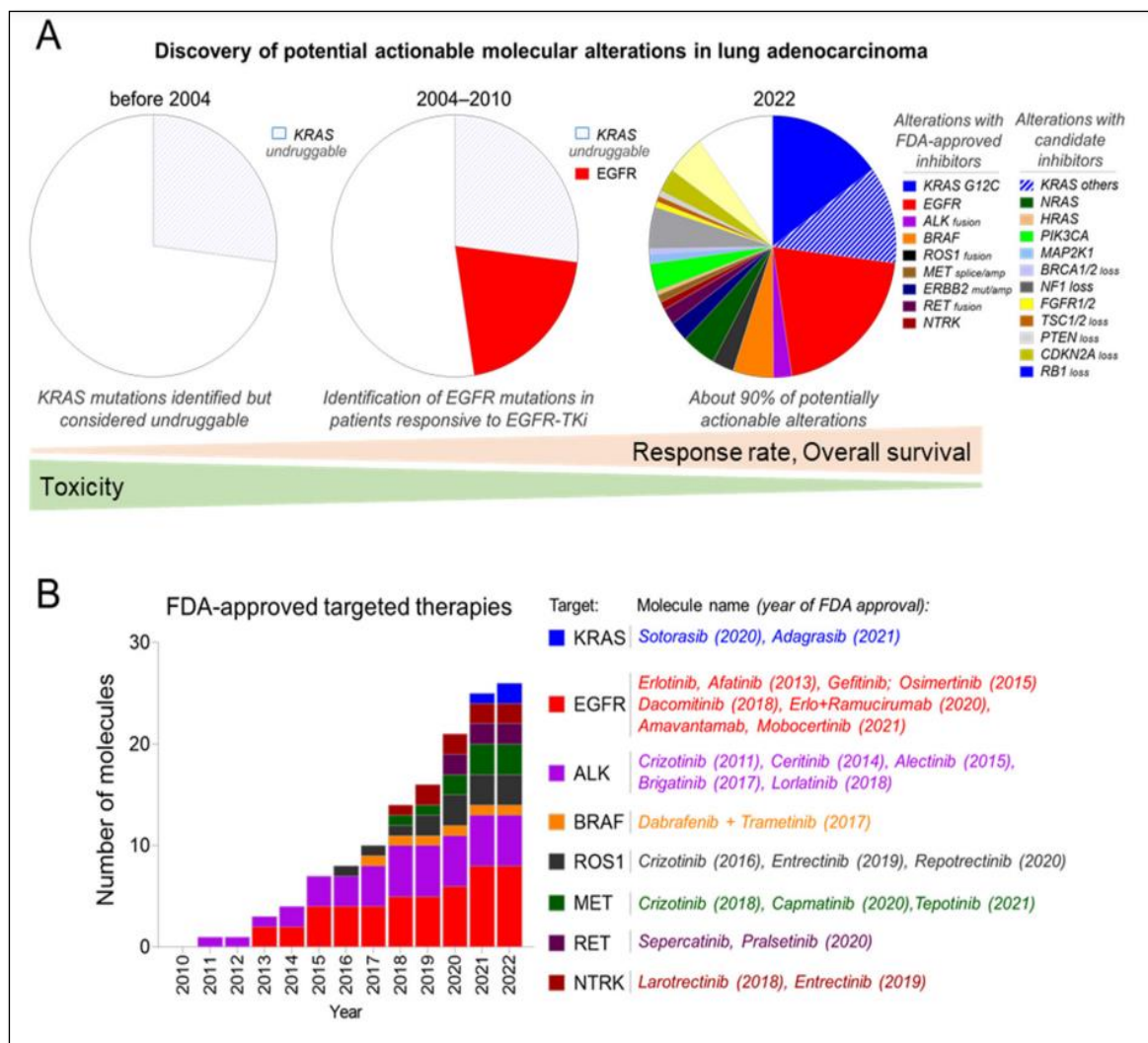
Malgré l'identification d'une altération génétique responsable de l'oncogenèse chez une part croissante des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules métastatiques, la chimiothérapie cytotoxique reste la base du traitement de la grande majorité des patients pour lesquels il n'existe pas d'addiction oncogénique accessible à un traitement spécifique, ou en cas de contre-indication à une immunothérapie.

La chimiothérapie de première ligne demeure fondée sur l'association d'un sel de platine, cisplatine ou carboplatine (si âge > 70 ans ou PS > 1) et d'une drogue de troisième génération (vinorelbine, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine ou pemetrexed si histologie non épidermoïde) chez les patients conservant un bon état général à l'initiation du traitement.

La chimiothérapie trouve aussi sa place en 2^{ème} ligne et en maintenance.

11.1.4 Thérapie ciblée :

La médecine personnalisée a fait ses premiers pas dans les CBNPC à partir des années 2009 avec l'apparition des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) du récepteur EGFR, puis plusieurs autres altérations moléculaires agissant comme drivers oncogéniques et conférant une sensibilité à des traitements ciblés sont apparues.[101] Elles sont recherchées systématiquement, principalement dans les adénocarcinomes. (Figure 24).



Source : Delahaye, C ; et al Early Steps of Resistance to Targeted Therapies in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers* 2022, 14, 2613. <https://doi.org/10.3390/cancers14112613>

Figure 24: Les différentes thérapies selon l'anomalie moléculaire

11.1.4.1 Mutation EGFR :

11.1.4.1.1 Définition :

Le récepteur de l'EGF appelé aussi HER1 ou ErbB1, appartient à la famille des récepteurs de tyrosine kinase (1^{er} récepteur à avoir été identifié et cloné). C'est une protéine dimérique transmembranaire composée de deux monomères.

11.1.4.1.2 Rôle physiologique :

L'interaction de l'EGF avec son récepteur provoque sa dimérisation et l'autophosphorylation des tyrosines kinases de l'EGFR conduisant à une prolifération cellulaire.

11.1.4.1.3 Conséquence si anomalie :

La présence des différentes mutations du gène EGFR, de l'exon 19 à l'exon 21 induit une prolifération cellulaire non contrôlée, et une angiogénèse. [102]

11.1.4.1.4 Méthode de détection :

PCR (Polymerase Chain Reaction en temps réel) ou NGS (Next Generation Sequencing)

11.1.4.1.5 Molécules : [103, 104]

Anti EGFR : 1^{ère} génération : Gefitinib, Erlotinib

2^{ème} génération : Afatinib, Dacomitinib

3^{ème} génération : Osimertinib, Amivantamab, Lazertinib

11.1.4.1.6 Indication :

➤ 1^{ère} génération : **Gefitinib** : indiqué en présence de mutation EGFR en 1^{ère} ligne (étude IPASS) si mutation de l'exon 18 ou l'exon 21 (S7681, L861Q et ou G719X).

Erlotinib : Indiqué en présence de mutation EGFR en 1^{ère} ligne si mutation de l'exon 18 ou l'exon 21 (S7681, L861Q et ou G719X).

Quel que soit le statut mutationnel : en 2^{ème} ligne

➤ 2^{ème} génération : **Afatinib** : Indiqué en présence de mutation EGFR en 1^{ère} ligne (étude Lux Lung 3, 6 et 7) si mutation de l'exon 18 ou l'exon 21 (S7681, L861Q et ou G719X)

➤ 3^{ème} génération : **Osimertinib** : Indiqué en présence de mutation EGFR en 1^{ère} ligne (étude FLAURA) si mutation de l'exon 18 ou l'exon 21 (S7681, L861Q et ou G719X), ou mutation de résistance T790M innée ou acquise. [105]

Osimertinib et Afatinib à préférer si disponibles par rapport au Gefitinib et erlotinib en 1^{ère} ligne.

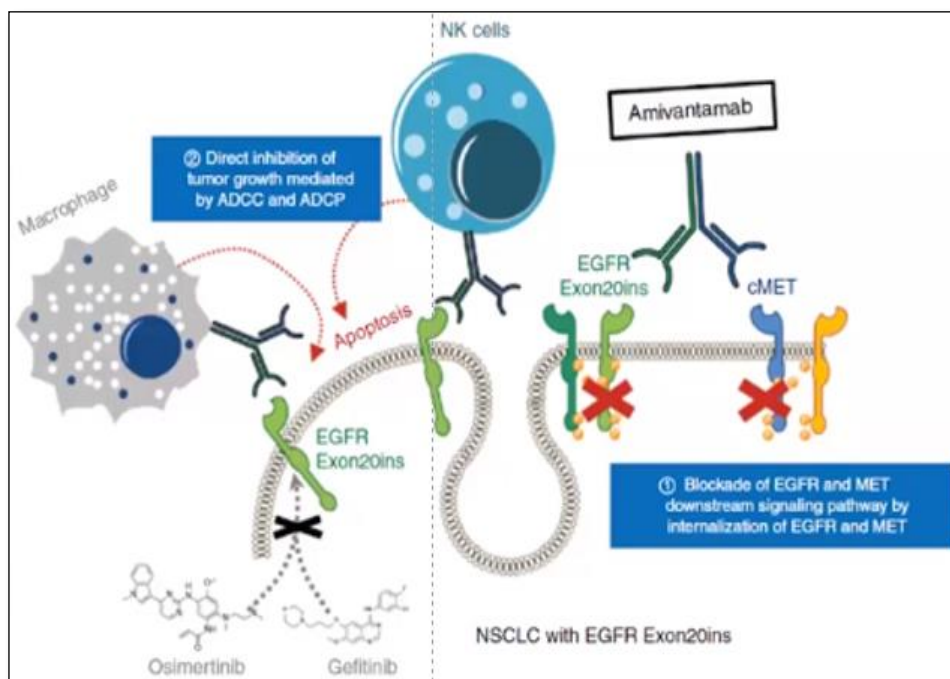
11.1.4.1.7 Physiopathologie des résistances : [106-107]

Après un traitement avec une molécule de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, 50% des patients acquièrent une mutation de résistance type :

- Mutation T790M
- Insertion de l'exon 20 [108]
- Amplification MET

11.1.4.1.8 Traitement des résistances :

- **Osimertinib** : Mutation T790M [109 -113]
- **Amivantamab** : Anti EGFR 3^{ème} génération qui assure un double blocage EGFR et blocage MET) [114, 115], indiqué si amplification MET, ou insertion de l'exon 20, ou émergence d'une mutation de résistance à une TKI de 3^{ème} génération C797S. [116-118] (Figure25)
- **Lazertinib** : Est un EGFR-TKI de 3^{ème} génération irréversible pénétrant dans le cerveau, ciblant la mutation T790M, il a reçu sa première approbation en 2021 pour le traitement des patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques avec mutation T790M qui ont déjà reçu un traitement par EGFR-TKI de 1^{ère} ou 2^{ème} génération.



Source : Yun J, Cho BC. Cancer Discover 2020

Figure 25: L'activité anti tumorale de l'Amivantamab

11.1.4.2 Réarrangement ALK : sensible aux anti-ALK

11.1.4.2.1 Définition :

C'est un récepteur à tyrosine kinase

11.1.4.2.2 Rôle physiologique :

Le gène ALK code un récepteur à activité tyrosine kinase dont l'expression est restreinte au système nerveux central, la protéine codée comportant 1620 acides aminés, joue un rôle important dans le développement neuronal.

11.1.4.2.3 Conséquence si anomalie :

La translocation ALK-EML4 code pour une nouvelle protéine ALK-EML4 qui possède des propriétés d'activation et de prolifération cellulaire. [119, 120] Bien que la preuve d'un réarrangement ALK ne soit présent que dans 2 à 12% de tous les cas de CBNPC, environ 60% des patients répondent à l'inhibition ciblée de l'ALK.

Les caractéristiques cliniques associées au réarrangement ALK (ADK, tabagisme léger/jamais jeune âge) n'ont qu'une valeur prédictive, car la fusion ALK a également été détectée chez des patients plus âgés (> 70 ans) ayant des antécédents de tabagisme et chez des patients atteints de CE. [121, 122]

11.1.4.2.4 Méthode de détection :

IHC (ImmunoHistoChimie) ou FISH (Hybridation In Situ par Fluorescence)

Le test par IHC (anticorps D5F3) permet de visualiser et de localiser directement la protéine ALK dans les cellules tumorales par microscopie.

Un niveau de détection élevé et une localisation dans la cellule aberrante permettent de mettre en évidence une translocation ALK. Cette technique est simple, rapide et peu coûteuse et assure des résultats comparables à ceux obtenus par test FISH.

Le test de FISH permet par observation au microscope d'identifier et de compter les cellules cancéreuses porteuses de la translocation ALK. Cette technique nécessite un temps de préparation et d'analyse plus long que le test IHC.

La technique de référence validée est le test IHC.

11.1.4.2.5 Molécules : [123, 124]

- 1^{ère} génération : Crizotinib
- 2^{ème} génération : Ceritinib, Alectinib, Brigatinib

- 3^{ème} génération : Lorlatinib, qui permet d'obtenir une meilleure survie globale comparativement aux autres TKI (Tyrosines Kinases Inhibitors) ou ITK en français (Inhibiteurs des tyrosines kinases) (Figure 26A).

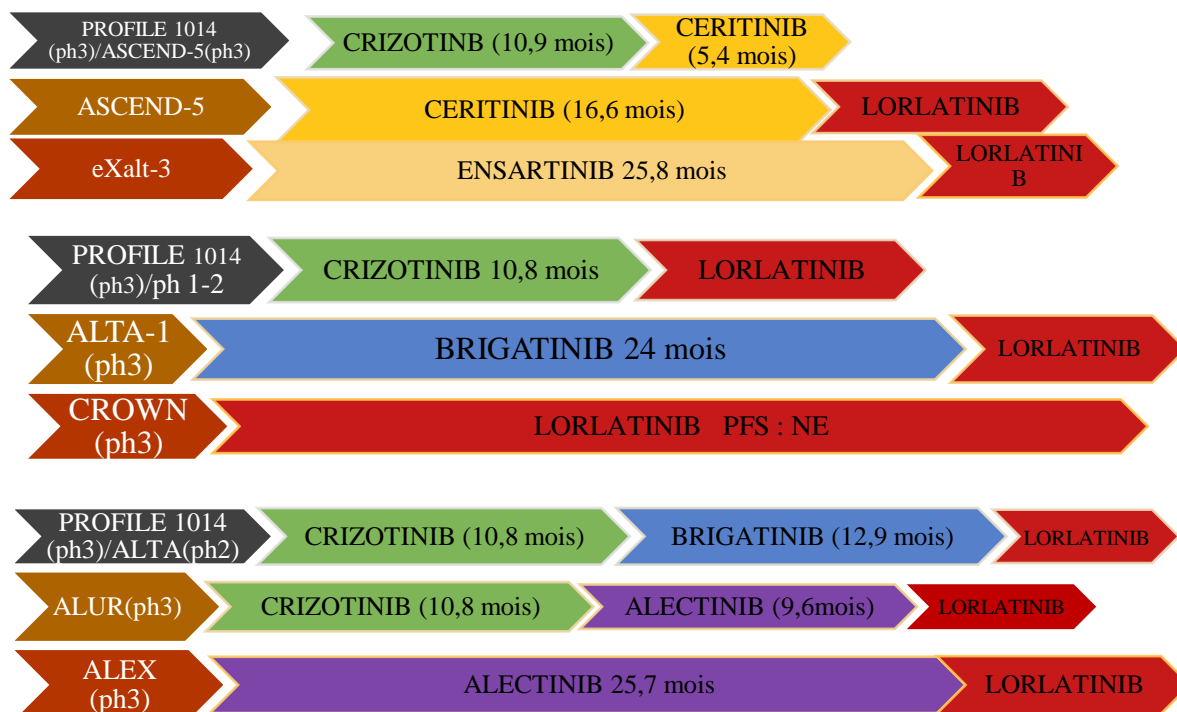
11.1.4.2.6 Indication

- 1^{ère} génération : **Crizotinib** indiqué en présence de réarrangement ALK en 1^{ère} ligne (étude PROFILE 1014)
- 2^{ème} génération : **Brigatinib**, **Ceritinib** ou **Alectinib** indiqués en présence de réarrangement ALK en 1^{ère} ligne (étude ASCEND-4, étude ALEX respectivement)
- 3^{ème} génération : **Lorlatinib** : indiqué en présence de réarrangement ALK en 1^{ère} ligne (étude CROWN : [209, 210])

11.1.4.2.7 Traitement des résistances :

En fonction du type d'anomalies de résistance :

- Aux anti-ALK de 1^{ère} génération post Crizotinib, afin de proposer d'autres molécules type Ceritinib, Alectinib et Brigatinib,
- Aux anti-ALK de 2^{ème} génération pour proposer une molécule de 3^{ème} génération (Lorlatinib). [125, 126] (Figure 26B)



Source : Ferrara et al. JTO 2018

Figure 26 A : La survie des patients selon la séquence thérapeutique des thérapies anti-ALK

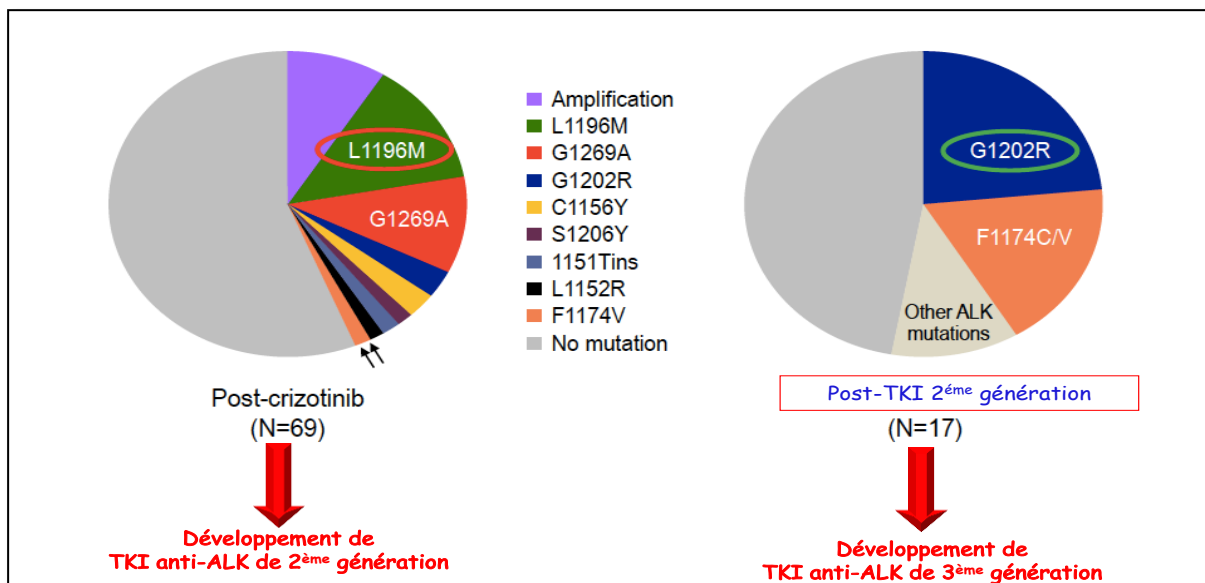


Figure 26 B : Développement des TKI anti ALK de 2^{ème} et 3^{ème} génération

11.1.4.3 Réarrangement ROS1 : sensible aux anti-ALK

11.1.4.3.1 Définition :

Le ROS1 (ROS proto-oncogène 1, receptor tyrosine kinase) est un récepteur à kinase de la famille des récepteurs à insuline, il est normalement exprimé dans le poumon et dans d'autres organes.

11.1.4.3.2 Rôle physiologique :

Son rôle physiologique reste inconnu.

11.1.4.3.3 Conséquence si anomalie :

Le réarrangement du gène ROS-1 induit une activation de la prolifération cellulaire et un pouvoir métastatique accru.

11.1.4.3.4 Méthode de détection :

La détection du réarrangement ROS-1 peut se faire par IHC, si résultat positif à confirmer FISH (Hybridation in situ par fluorescence)

11.1.4.3.5 Molécules :

Crizotinib, Entrectinib et Ceritinib [127] : les 3 molécules actuellement validées en 1^{ère} ligne.

11.1.4.4 Mutation du gène BRAF : sensible aux anti-BRAF

11.1.4.4.1 Définition :

C'est un gène situé sur le chromosome 7, responsable de la production de la protéine B-Raf, la mutation V600E est la plus courante de la famille BRAF V600 (BRAF : B-Raf proto-oncogène), et semble s'exclure mutuellement des mutations EGFR, et KRAS, ALK et ROS1 réarrangement.

11.1.4.4.2 Rôle physiologique :

La protéine B-Raf est impliquée dans l'envoi des signaux qui déterminent la croissance des cellules au sein de celles-ci.

11.1.4.4.3 Conséquence si anomalie :

Sa mutation provoque des malformations congénitales ou certains cancers.

11.1.4.4.4 Méthode de détection :

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour la détection de la mutation BRAF : FISH, IHC, PCR, NGS.

11.1.4.4.5 Molécules :

- Dabrafenib, Trametinib [128, 129] et Vemurafenib

11.1.4.4.6 Indication :

➤ **Dabrafenib en association au trametinib** : Indiqué en présence de mutation BRAF en 1^{ère} ligne

11.1.4.5 Mutation du gène KRAS :

11.1.4.5.1 Définition :

Ces mutations ont pour effet de bloquer Ras sous sa conformation active, liée au GTP, le plus actif des trois frères de la famille RAS est le gène KRAS, 13% correspondent à la mutation G12C.

11.1.4.5.2 Rôle physiologique :

La protéine KRAS fait partie des protéines qui participent à augmenter la prolifération de très nombreuses cellules, elle est donc pro oncogène. Elle transmet les signaux de récepteurs d'hormones de croissance et notamment le récepteur de l'EGF, qui reçoit le signal depuis l'extérieur de la cellule.

11.1.4.5.3 Conséquence si anomalies :

Les mutations du gène KRAS favorisent la survie et la prolifération cellulaire, et elles sont associées à un phénotype invasif et angiogénique des tumeurs, et résistance aux anti-EGFR.

11.1.4.5.4 Méthode de détection :

Sanger sequencing

11.1.4.5.5 Molécules :

- Sotorasib

11.1.4.5.6 Indication :

➤ **Sotorasib** : si présence de mutation KRAS G12C. (en cours) (Etude BREAK 100) [130, 131] en 2^{ème} ligne.

11.1.4.6 Mutation MET :

11.1.4.6.1 Définition :

C'est en 1984 que le récepteur MET (Mesenchymal epithelial transsition) a été décrit pour la première fois sous la forme d'un oncogène issu d'un réarrangement chromosomique à l'origine de la fusion TPR-MET (TPR : Translocated Promotor Region), situé sur le chromosome 7.

11.1.4.6.2 Rôle physiologique :

Les gènes MET sont exprimés normalement sur les cellules épithéliales, endothéliales et neuronales.

11.1.4.6.3 Conséquence si anomalie :

L'activation permanente du domaine kinase MET même en absence de son ligand HGF (Hépatocyte Growth Factor), stimule la motilité et l'invasion tumorale ainsi que la néoangiogenèse.

11.1.4.6.4 Méthode de détection :

Ces mutations sont mieux identifiées en utilisant l'ARN (Acide Ribonucléique) que le séquençage d'ADN, par les différentes méthodes NGS, RNA NGS.

11.1.4.6.5 Molécules :

- Tepotinib (Etude VISION) [132], Capmatinib et Crizotinib : indiqués si mutation MET Exon14 en 1^{ère} ligne
- Savolitinib : étude en cours

11.1.4.7 Amplification du gène HER2 :

11.1.4.7.1 Définition :

Le récepteur HER2 ou erbB2, (Human epidermal growth factor receptor 2) appartient à la famille des récepteurs de tyrosine kinase

11.1.4.7.2 Rôle physiologique :

Il joue un rôle principal dans la prolifération cellulaire

11.1.4.7.3 Conséquence si anomalie :

Sa surexpression liée à une amplification génique est associée à un potentiel prolifératif accru, un pouvoir invasif et un phénotype angiogénique accru.

11.1.4.7.4 Méthode de détection :

L'IHC permet de détecter la surexpression du gène (Hyper-expression protéine (> 20 %)

La NGS permet la recherche de la mutation du gène HER2. Mutation exon 20 (2 à 3 %)

La NGS ou FISH permet la recherche de l'amplification du gène (3 à 5 %)

11.1.4.7.5 Traitement :

Au jour d'aujourd'hui aucun traitement anti-HER2 n'est validé en 1^{ère} ligne.

Trastuzumab-déruxtécan et Trastuzumab-Emtacine en 2^{ème} ligne. (En cours) (Etude DESTINY Lung 01) [133, 134]

11.1.4.8 Réarrangement RET :

11.1.4.8.1 Définition :

Le gène RET : Rearranged during transfection code pour un récepteur à tyrosine-kinase transmembranaire qui assure la maturation et le maintien de nombreux tissus et types cellulaires, qui peut subir une mutation, amplification ou fusion.

11.1.4.8.2 Rôle physiologique :

La protéine codée par le gène RET assure l'activation des voies de signalisation intra-cellulaire: RAS-MAPK (Mitogen-Activated Arotein Kinases), JAK-STAT, PI3K-AKT, PKC

11.1.4.8.3 Conséquence si anomalie :

La mutation du gène RET est associée à une prolifération cellulaire, un pronostic sévère et une résistance à certaines thérapeutiques (anti- EGFR).

11.1.4.8.4 Méthode de détection :

Cette mutation peut être détectée par : FISH, RNA NGS (ARN : Acide Ribonucléique)

11.1.4.8.5 Traitement :

- Selpercatinib, Pralsetinib, Cabozantinib [135] : indiqués en 1^{ère} ligne

11.1.4.9 NTRK :

11.1.4.9.1 Définition :

La mutation NTRK est une translocation chromosomique à l'origine de production d'une protéine anormale appelée protéine de fusion, ces fusions sont relativement fréquentes dans un petit groupe de tumeurs pédiatriques, et rares dans les tumeurs solides de l'adulte, avec une prévalence de l'ordre de 0,2% des adénocarcinomes bronchiques. NTRK pour Neurotrophic tyrosine receptor kinase

11.1.4.9.2 Rôle physiologique :

Les 3 protéines, TRKA, TRKB et TRKC, jouent un rôle dans la vie des cellules et le développement du système nerveux, ainsi que la différenciation cellulaire et permet la cicatrisation des tissus.

11.1.4.9.3 Conséquence si anomalie :

La mutation NTRK provoque une multiplication anarchique et incontrôlée des cellules, un pouvoir métastatique et angiogénique accru.

11.1.4.9.4 Méthode de détection :

Cette mutation peut être détectée par : PCR, Sanger sequencing, NGS.

11.1.4.9.5 Traitement :

Entrectinib, Larotrectinib [136, 137] : indiqués en 1^{ère} ligne.

11.1.5 Immunothérapie

L'immunothérapie anticancéreuse a enfin fait son entrée dans l'arsenal thérapeutique des CBNPC après la multiplication de résultats positifs d'essais évaluant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

11.1.5.1 En 1^{ère} ligne :

- **Immunothérapie seule** : Pembrolizumab : si PDL -1 \geq 50% (KEYNOTE-024)
- **Immunothérapie et chimiothérapie** : - Pembrolizumab + CT (KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407)
- Atezolizumab + CT (IMPOWER-150 et IMPOWER-131)
- **Immunothérapie combinée** : Ipilimumab + Nivolumab (CheckMate-227)

11.1.5.2 En 2^{ème} ligne :

- Nivolumab : étude CheckMate-017
- Atezolizumab : étude OAK
- Pembrolizumab : KEYNOTE-010

11.1.5.3 En consolidation :

Durvalumab : a eu son approbation pour traiter les patients atteints d'un CPNPC de stade III, localement avancé, non résecable et n'ayant pas progressé après la chimio-radiothérapie, présentant une expression des cellules tumorales PD-L1 ≥ 1 % pendant une année. (Étude PACIFIC) [138]

La figure 27 illustre les différentes molécules des thérapies ciblées et de l'immunothérapie ainsi que leurs indications dans le cancer bronchopulmonaire selon les dernières recommandations de NCCN version 5.2022.

National Comprehensive Cancer Network®		NCCN Guidelines Version 5.2022		NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion								
Non-Small Cell Lung Cancer												
TARGETED THERAPY OR IMMUNOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE ^{a,b}												
<p>EGFR Exon 19 Deletion or L858R</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Afatinib¹ ➤ Erlotinib² ➤ Dacomitinib³ ➤ Gefitinib^{4,5} ➤ Osimertinib⁶ ➤ Erlotinib + ramucirumab⁷ ➤ Erlotinib + bevacizumab^c (nonsquamous)⁸ • Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Osimertinib⁹ 	<p>ALK Rearrangement Positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Alectinib^{15,16} ➤ Brigatinib¹⁷ ➤ Ceritinib¹⁸ ➤ Crizotinib^{15,19} ➤ Lorlatinib²⁰ • Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Alectinib^{21,22} ➤ Brigatinib²³ ➤ Ceritinib²⁴ ➤ Lorlatinib²⁵ 	<p>MET Exon 14 Skipping Mutation</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy/Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Capmatinib³⁵ ➤ Crizotinib³⁶ ➤ Tepotinib³⁷ 	<p>PD-L1 $\geq 1\%$</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy^d <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pembrolizumab^{44,46} ➤ (Carboplatin or cisplatin)/pemetrexed/pembrolizumab (nonsquamous)^{47,48} ➤ Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^c/atezolizumab (nonsquamous)⁴⁹ ➤ Carboplatin/(paclitaxel or albumin-bound paclitaxel)/pembrolizumab (squamous)⁵⁰ ➤ Carboplatin/albumin-bound paclitaxel/atezolizumab (nonsquamous)⁵⁰ ➤ Nivolumab/ipilimumab⁵¹ ➤ Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) (nonsquamous)⁵² ➤ Nivolumab/ipilimumab/paclitaxel/carboplatin (squamous)⁵² 	<p>EGFR S768I, L861Q, and/or G719X</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Afatinib^{1,10} ➤ Erlotinib² ➤ Dacomitinib³ ➤ Gefitinib^{4,5} ➤ Osimertinib^{6,11} • Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Osimertinib⁹ 	<p>RQS1 Rearrangement Positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ceritinib²⁴ ➤ Crizotinib²⁷ ➤ Entrectinib²⁸ • Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Lorlatinib²⁹ ➤ Entrectinib²⁸ 	<p>RET Rearrangement Positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy/Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Selpercatinib³⁸ ➤ Pralsetinib³⁹ ➤ Cabozantinib^{40,41} 	<p>PD-L1 $\geq 50\%$ (In addition to above)</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy^d <ul style="list-style-type: none"> ➤ Atezolizumab⁵³ ➤ Cemiplimab-rwlc⁵⁴ 	<p>EGFR Exon 20 Insertion Mutation Positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Amivantamab-vmjw¹² ➤ Mobocertinib¹³ 	<p>BRAF V600E Mutation Positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dabrafenib/trametinib^{30,31} ➤ Dabrafenib³⁰ ➤ Vemurafenib • Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dabrafenib/trametinib^{31,32} 	<p>ERBB2 (HER2) Mutation Positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Fam-trastuzumab ➤ deruxtecan-nxki⁴² ➤ Ado-trastuzumab emtansine⁴³ 	<p>KRAS G12C Mutation Positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sotorasib¹⁴ 	<p>NTRK1/2/3 Gene Fusion Positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-line/Subsequent therapy <ul style="list-style-type: none"> ➤ Larotrectinib³³ ➤ Entrectinib³⁴

Source : NCCN GUIDELINES® Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2022

Figure 27: Les différentes molécules de thérapie ciblée et d'immunothérapie pour les stades localement avancés ou métastatiques

11.2 Indications

11.2.1 Stade I, II opérable

11.2.1.1 Chirurgie

Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet est recommandée. [139-142]

- La lobectomie reste le standard.
- La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces : Avec une diminution des douleurs et des complications postopératoires et une durée de séjour plus courte par comparaison à la voie ouverte sans différence en termes de qualité d'exérèse (ganglionnaire et R0) selon l'essai VIOLET. [143]

- Le curage ganglionnaire est systématique, il dépend de la localisation de la tumeur. [144-146]

- Le curage ganglionnaire minimal recommandé est le suivant : (Figure 28) (Annexe7)

➤ ***Pour l'exérèse du lobe supérieur droit ou du lobe moyen :***

- Station 2R et 4R : chaîne para trachéales droites
- Station 7 : ganglions inter trachéobronchiques
- Station 8 : ganglions inter trachéo-oesophagiens
- Station 10 et 11 : ganglions intra pulmonaires et extra lobaires

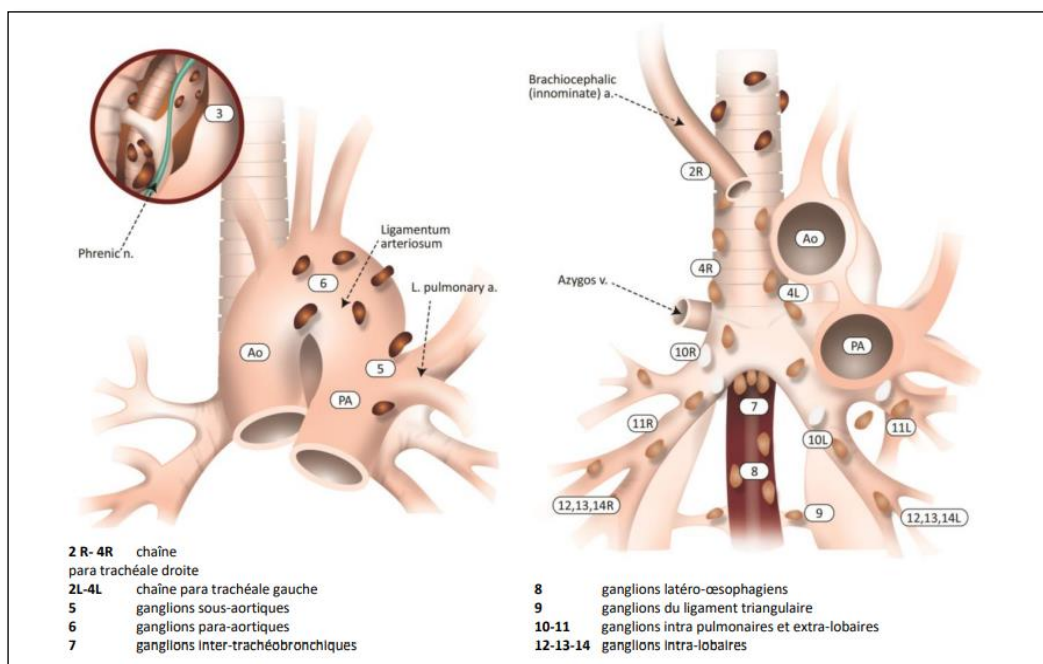
➤ ***Pour l'exérèse des lobes inférieurs droit et gauche :***

- Station 4R/ 4L : chaîne para trachéales droites / gauches
- Station 7 : ganglions inter trachéobronchiques
- Station 8 : ganglions inter trachéo-oesophagiens
- Station 9 : ganglions du ligament triangulaire
- Station 10 et 11 : ganglions intra pulmonaires et extra lobaires

➤ ***Pour l'exérèse du lobe supérieur gauche :***

- Station 5 : ganglions sous aortiques
- Station 6 : ganglions para aortiques
- Station 7 : ganglions inter trachéobronchiques
- Station 8 : ganglions inter trachéo-oesophagiens
- Station 10 et 11 : ganglions intra pulmonaires et extra lobaires
- Si atteinte 7 ou 4L, indication de curage du médiastin supérieur.

La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques.



Source : Pr Westeel V ; Référentiel Auvergne Rhône-Alpes 2022

Figure 28: Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux.

11.2.1.2 Chimiothérapie adjuvante

11.2.1.2.1 Stade pI :

Surveillance pas d'indication de chimiothérapie adjuvante

11.2.1.2.2 Stade pII :

➤ Chimiothérapie adjuvante :

- Débutée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical.
- Patient en bon état général (PS < 2)
- Absence de complications post opératoires
- Âge < 75 ans
- Protocole : le choix se fait selon l'âge, l'état général, le type histologique, le

profil biologique et les comorbidités

Chimiothérapie à base de Cisplatine ou Carboplatine :

Histologie non épidermoïde : Cisplatine 75 mg/m² j1, pemetrexed 500 mg/m² j1 tous les 21 jours (4 cycles) [147]

Histologie épidermoïde : Cisplatine 75 mg/m² j1, gemcitabine 1250 mg/m² j1 et j8, tous les 21j (4 cycles) ou Cisplatine 75 mg/m² j1, docetaxel 75 mg/m² j1 tous les 21 jours (4cycles)

Autres recommandations : Cisplatine 100 mg/m² j1, etoposide 100 mg/m² j1–3, tous les 28 jours (4 cycles) ou CDDP 80 mg/m² J1, vinorelbine 30 mg/m² J1 et J8 tous les 21 jours, 4 cycles (ou vinorelbine orale 60 à 80 mg/m²) [148]

- Si contre-indication documentée à Cisplatine, une chimiothérapie avec Carboplatine : Carboplatine AUC 6 à j1, paclitaxel 200 mg/m² j1, tous les 21 jours (4 cycles)
- Carboplatine AUC 5 à j1, gemcitabine 1000 mg/m² j1 et j8, tous les 21 jours (4 cycles)
- Carboplatine AUC 5 à j1, pemetrexed 500 mg/m² j1 tous les 21 jours (4 cycles) (si histologie non épidermoïde)

11.2.1.3 Thérapie ciblée

Si mutation EGFR L858R ou délétion de l'exon 19, patient PS 0 et 1 :

Osimertinib : 80 mg/j en continu pendant 5 ans (étude ADAURA) [149]

11.2.1.4 Immunothérapie :

Atezolizumab : 840 mg toutes les 2 semaines ou 1200 mg toutes les 3 semaines, ou 1680 mg toutes les 4 semaines pendant 1 an. (IMpower010)

11.2.1.5 Radiothérapie

11.2.1.5.1 La radiothérapie adjuvante :

En fonction du type de résection (Tableau 6)

Elle doit être débutée après la fin de la chimiothérapie adjuvante

- Résection complète : R0 pas d'indication de radiothérapie adjuvante
- Résection incomplète : R1 radiothérapie adjuvante si reprise chirurgicale impossible

R2 : RCC (radio-chimiothérapie concomitante)

Protocoles de chimiothérapie en concomitant avec la radiothérapie :

- Paclitaxel 45–50 mg/m² hebdomadaire ; carboplatine AUC 2, en concomitant avec la RT ± 2 cycles tous les 21 jours de paclitaxel 200 mg/m² et carboplatine AUC 6
- Cisplatine 50 mg/m² j1, j8, j29, et j36 ; etoposide 50 mg/m² j1–5 et j29–33 ; en concomitant avec la RT
 - Si histologie non épidermoïde :
 - Cisplatine 75 mg/m² j1, pemetrexed 500 mg/m² j1 tous les 21 jours (3 cycles) en concomitant avec la RT puis pemetrexed 500 mg/m² j1 tous les 21 jours (4 cycles)
 - Carboplatine AUC 5 à j1, pemetrexed 500 mg/m² j1 tous les 21 jours (4 cycles)

11.2.1.5.2 Radiothérapie exclusive : (RT)

En conditions stéréotaxiques si patient inopérable

Tableau 6: Définition SFCTCV de la qualité de la résection

Résection R	Définition
R0	Marges vasculaires, bronchiques, périphéries des structures réséquées en bloc histologiquement saines.
R1	Marges histologiquement non saines. Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive.
R2	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place.

Source : Nicolas C. et al. Revue médicale suisse 2017.

NB. Chez les patients âgés ou fragiles, ou ayant une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) "limite" il est licite de n'effectuer qu'un geste limité (segmentectomie de préférence) même si la fréquence des récurrences locales est plus importante.

En cas de tumeur de petite taille (inférieure à 2 cm), une exérèse limitée par segmentectomie avec curage peut être discutée pour les cN0. [142]

Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une EFR médiocre ou médicalement inopérable ; 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. [150]

11.2.2 Stade IIIA opérable

- Chirurgie première suivie de chimiothérapie adjuvante
- Chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine [151, 152]

Un doublet contenant du carboplatine est recommandé en cas de contre-indication au cisplatine.

- Si R0 : exérèse complète, il n'est pas recommandé de réaliser une radiothérapie médiastinale post opératoire

Option : pas de RT même en cas de pN2 ; Lung ART [153]

- Si R1 : Radiothérapie adjuvante est recommandée
- Si R2 : RCC (radio-chimiothérapie concomitante)

11.2.3 Stades localement avancés IIIA, IIIB et IIIC

RCC

- Chez les patients avec PS 0 ou 1,
- Sans comorbidité,
- De moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, peut être discutée)
- Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés.

- La chimiothérapie doit être à base de sel de platine
- Les 2 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitant de la radiothérapie sont :

- ✓ Cisplatine 80 mg/m² J1 et vinorelbine (NVB) 15 mg/m² J1, J8. J1= J21
- ✓ Carboplatine AUC 2 (Area under the curve), J1, J8, J15 et paclitaxel 45 mg/m² J1, J8, J15. J1= J21

J8, J15. J1= J21

- Après la phase de RCC : Durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois à débiter dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie, chez les patients dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1, en l'absence de progression et de contre-indication. [138, 154, 155]

L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle :

- Chez les patients PS > 1 et/ou âgés et/ou fragiles.

Cas particulier des tumeurs de l'apex : Syndrome de PANCOAST TOBIAS

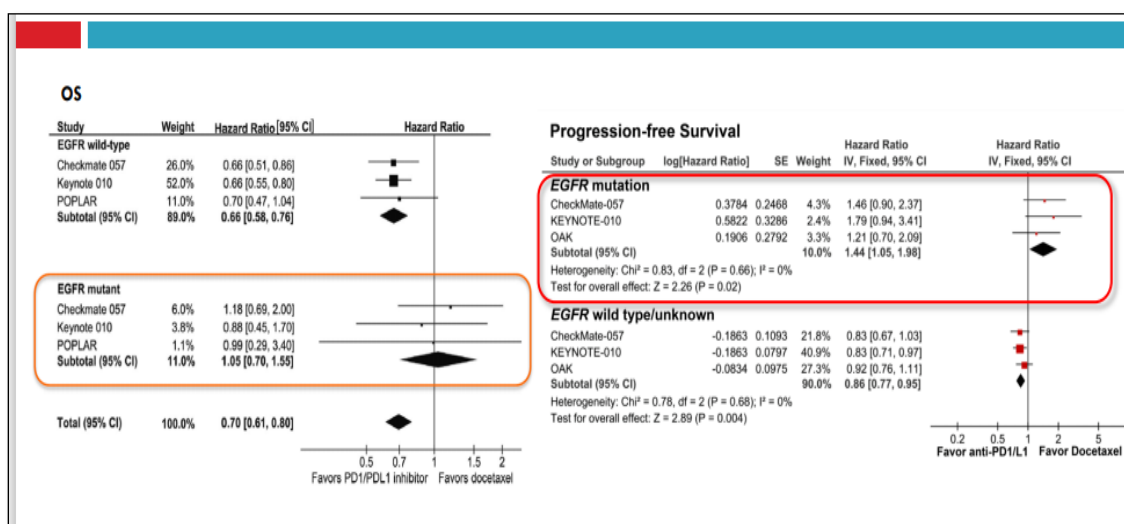
- Il est recommandé de réaliser une RCC jusqu'à 46 Gy (Gray), avec une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy. [156]
- Chez les patients fragiles, non opérables, une association radio-chimiothérapie est réalisée, voire une radiothérapie seule pour les patients douloureux en mauvais état général. [157]
- En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), les patients ne tirent aucun bénéfice d'un acte chirurgical. [158]

11.2.4 Stades métastatiques

Le traitement des stades métastatiques repose sur un traitement médical : chimiothérapie, thérapie ciblée et immunothérapie.

Le choix du traitement se fera selon le type histologique, l'âge, les anomalies moléculaires et l'expression du PDL-1.

- La recherche d'anomalies moléculaires doit être systématiquement demandée
- Il est démontré que l'utilisation d'une immunothérapie chez un patient présentant une altération de l'EGFR, ALK, ou ROS1 est délétère, même chez ceux dont la tumeur exprime fortement PDL1. Il est recommandé de vérifier la négativité de ces altérations oncogéniques avant de débuter une immunothérapie. [159] (Figure 29)



Source : Lee CK et al. JTO2017, 12403 ; Dong ZY et al. Oncoimmunology.

Figure 29: Impact des mutations EGFR sur la survie globale et la Survie sans progression dans les essais anti-PD-1/PDL-1 vs docetaxel

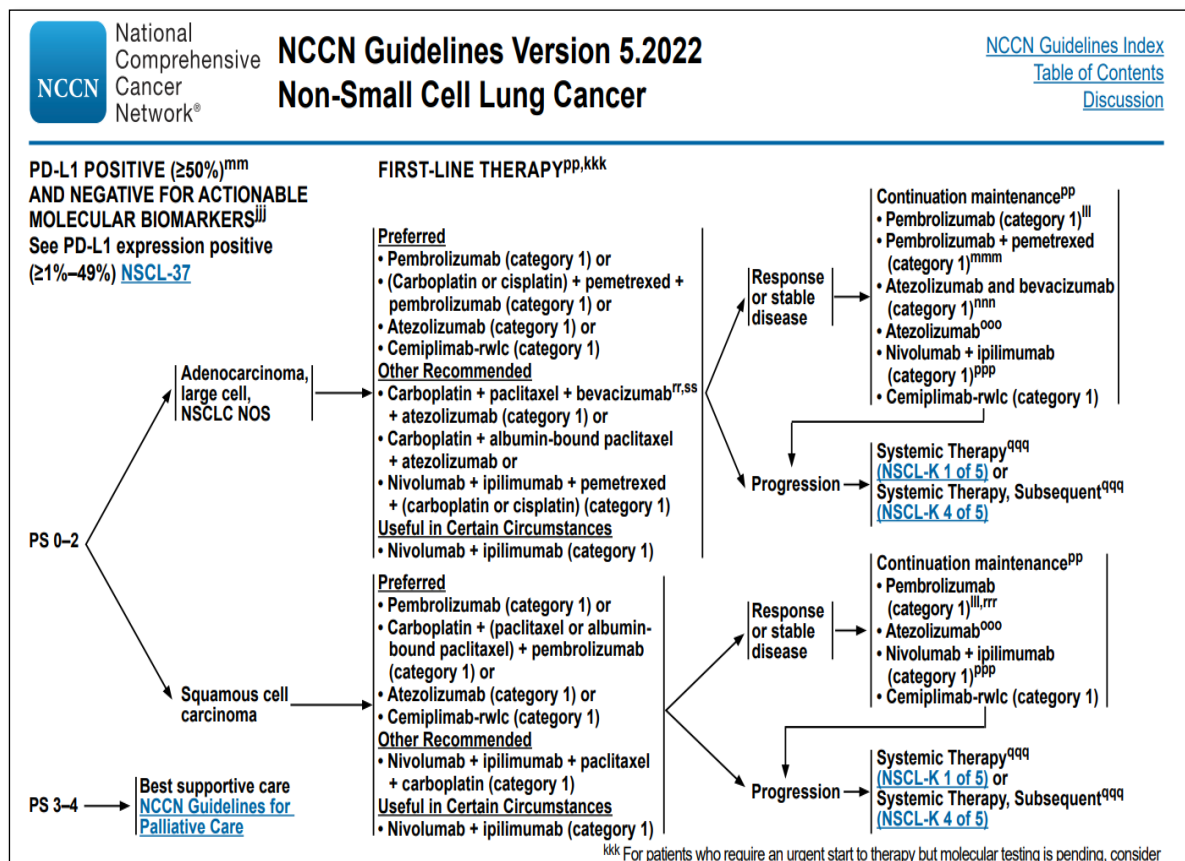
- En cas de positivité d'un biomarqueur obtenue au cours d'une 1^{ère} ligne de chimiothérapie, il est recommandé de poursuivre la ligne débutée selon les standards. La thérapie ciblée peut être débutée en traitement d'entretien en cas de contrôle de la maladie ou en 2^{ème} ligne après progression.

11.2.4.1 En l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1

11.2.4.1.1 Traitement de 1^{ère} ligne

11.2.4.1.1.1 PDL1 ≥50 % :

Chez les patients qui présentent des tumeurs avec une forte expression du PDL-1 $\geq 50\%$, l'immunothérapie peut être prescrite seule ou en association avec la chimiothérapie selon les recommandations NCCN (National Comprehensive Cancer Network). (Figure 30)



Source : NCCN guidelines NSCLC version 5.2022

Figure 30: Traitement de 1^{ère} ligne des CBNPC aux stades métastatiques si PDL1 $\geq 50\%$

Patients PS 0 ou 1

➤ Immunothérapie seule :

✓ Pembrolizumab : 200 mg dose totale et unique, toutes les 3 semaines est recommandée. (Essais KEYNOTE-024 et 042) [160, 161].

✓ Atezolizumab : 1200 mg tous les 21 jours

Si pas de contre-indication :

- Patient avec métastases cérébrales non contrôlées, sous glucocorticoïdes
- Patient sous traitement immunosuppresseur
- Patient présentant une pneumopathie interstitielle active ou une pathologie auto-immune traitée et/ou active.

➤ Immunothérapie + Chimiothérapie :

- **Carcinome non épidermoïde** : (Figure 31)

Pembrolizumab : 200 mg dose totale et unique, toutes les 3 semaines en association avec soit :

- ✓ Carboplatine AUC 6 J1, J22 (Calvert 9) - paclitaxel 200 mg/m² J1, J22
- ✓ Cisplatine 75 mg/m² J1 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours
- ✓ Carboplatine AUC 65 à J1 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

Atezolizumab : 1200mg tous les 21 jours associé à :

- ✓ Carboplatine AUC 6 J1, J22 (Calvert 9) - paclitaxel 200 mg/m² J1, J22

Il est possible d'ajouter du bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité : 7,5 ou 15 mg/kg /3 semaines avec une chimiothérapie à base de cisplatine.

Autres protocoles : Novolumab + Ipilimumab + cisplatine + pemetrexed

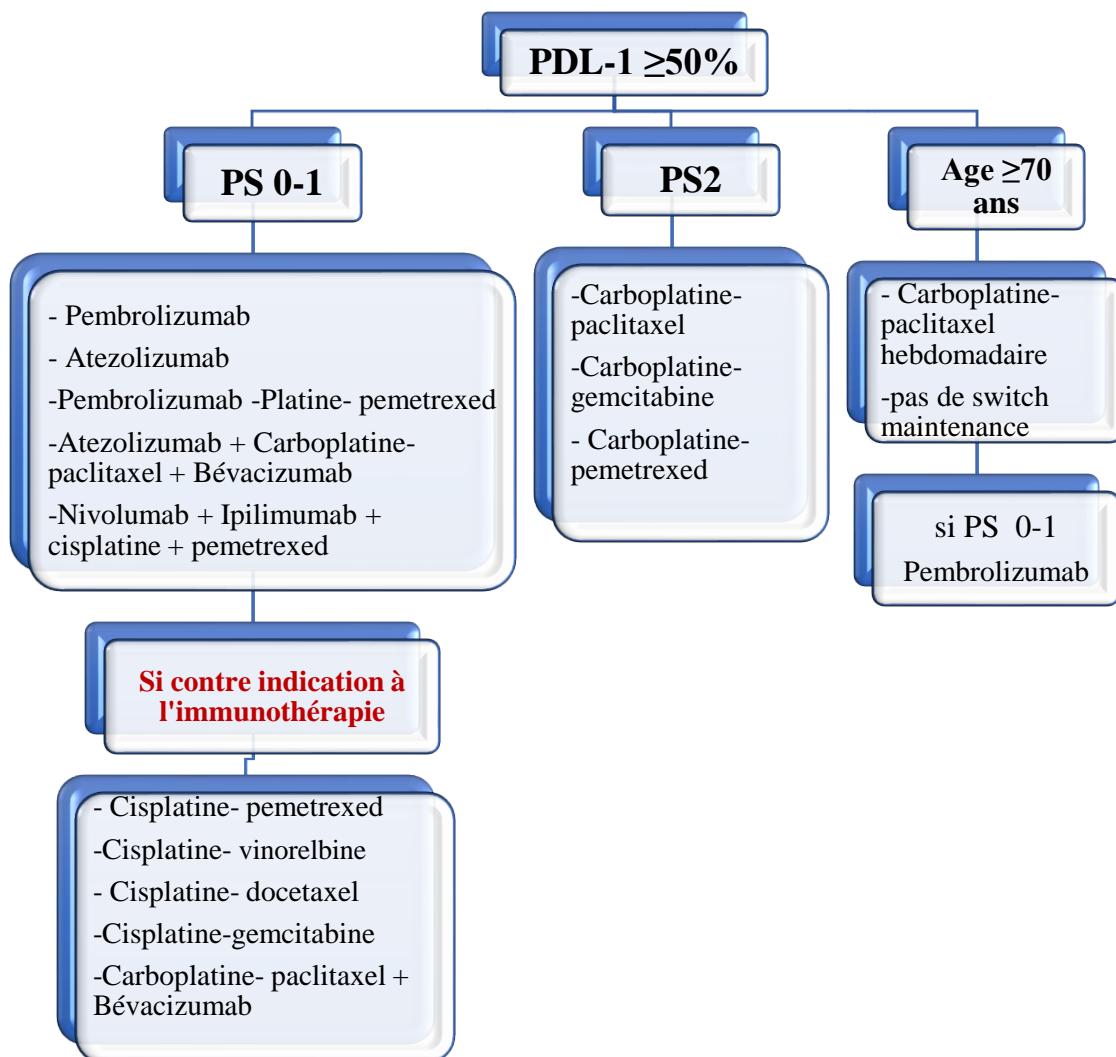


Figure 31: Traitement des CBNPC non épidermoïdes au stade IV sans altérations ciblables avec PDL-1 $\geq 50\%$

- **Carcinome épidermoïde** : (Figure 32)

Pembrolizumab : 200 mg dose totale et unique, toutes les 3 semaines en association avec :

✓ Carboplatine-paclitaxel : carboplatine AUC 6 J1, J22 (Calvert 10) – paclitaxel 200 mg/m² J1, J22

Autres recommandations :

✓ Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatine-paclitaxel : carboplatine AUC 6 J1, J22 (Calvert 10) – paclitaxel 200 mg/m² J1, J22

La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

Au cours de la phase de maintenance, il est possible de proposer du Pembrolizumab 400mg / 6 semaines

Si âge > 70 ans : carboplatine à la place de cisplatine

➤ Chimiothérapie seule si contre-indication à l'immunothérapie

Patient PS 2, ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités :

➤ Chimiothérapie seule à base de carboplatine :

- **Carcinome non épidermoïde :**

✓ Carboplatine – pemetrexed : Carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

- **Carcinome épidermoïde :**

✓ Carboplatine AUC 5 J1, J22 (Calvert) - gemcitabine 1000 mg/m² J1, J8, J22

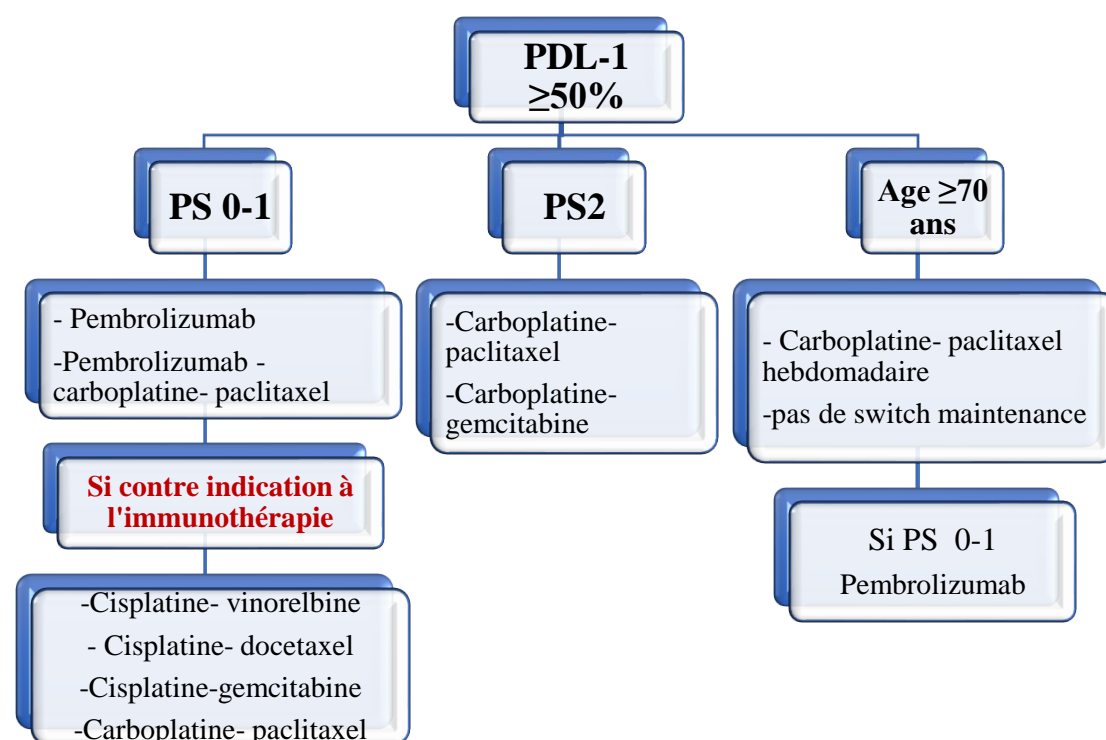


Figure 32 : Traitement des CBNPC épidermoïdes au stade IV sans altérations ciblables avec PDL-1 \geq 50%

11.2.4.1.1.2 PDL1 < 50%

➤ Immunothérapie + Chimiothérapie :

- **Carcinome non épidermoïde :** (Figure 33)

Pembrolizumab en association avec la chimiothérapie :

✓ Carboplatine AUC 6 J1, J22 (Calvert 9) - paclitaxel 200 mg/m² J1, J22

✓ Cisplatine 75 mg/m² J1 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

Atezolizumab en association avec la chimiothérapie :

✓ Carboplatine AUC 6 J1, J22 (Calvert 9) - paclitaxel 200 mg/m² J1, J22

Il est possible d'ajouter du bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité : 7,5 ou 15 mg/kg /3 semaines avec une chimiothérapie à base de cisplatine. [162, 163]

- ✓ Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatine 75 mg/m² J1 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

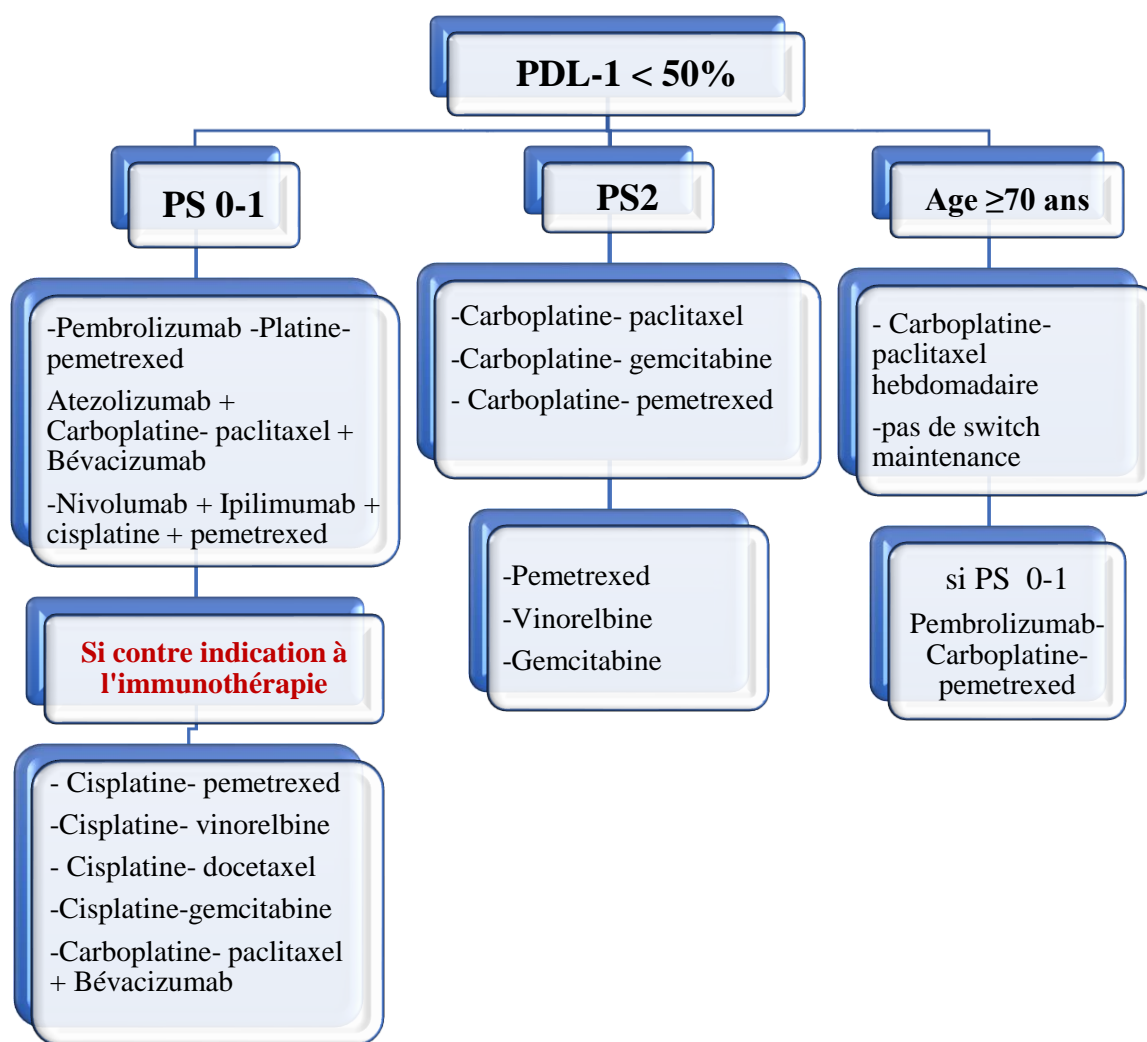


Figure 33: Traitement des CBNPC non épidermoïdes au stade IV sans altérations ciblables avec PDL-1 < 50%

- **Carcinome épidermoïde** : (Figure 34)
- ✓ Pemrolizumab 200 mg j1 + Carboplatine-paclitaxel : carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert 10) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22

- Chimiothérapie seule si contre-indication à l'immunothérapie [164]
- ✓ Cisplatine-vinorelbine : cisplatine 80 mg/m² J1, J22 - vinorelbine 30 mg/m² J1, J8, J22 (ou vinorelbine orale 60 mg/m² les 3 premières prises puis 80 mg/m² en l'absence de toxicité)
- ✓ Cisplatine-gemcitabine : cisplatine 80 mg/m² J1, J22 - gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22
- ✓ Carboplatine-paclitaxel : carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert 10) - paclitaxel 200 mg/m² J1, J22

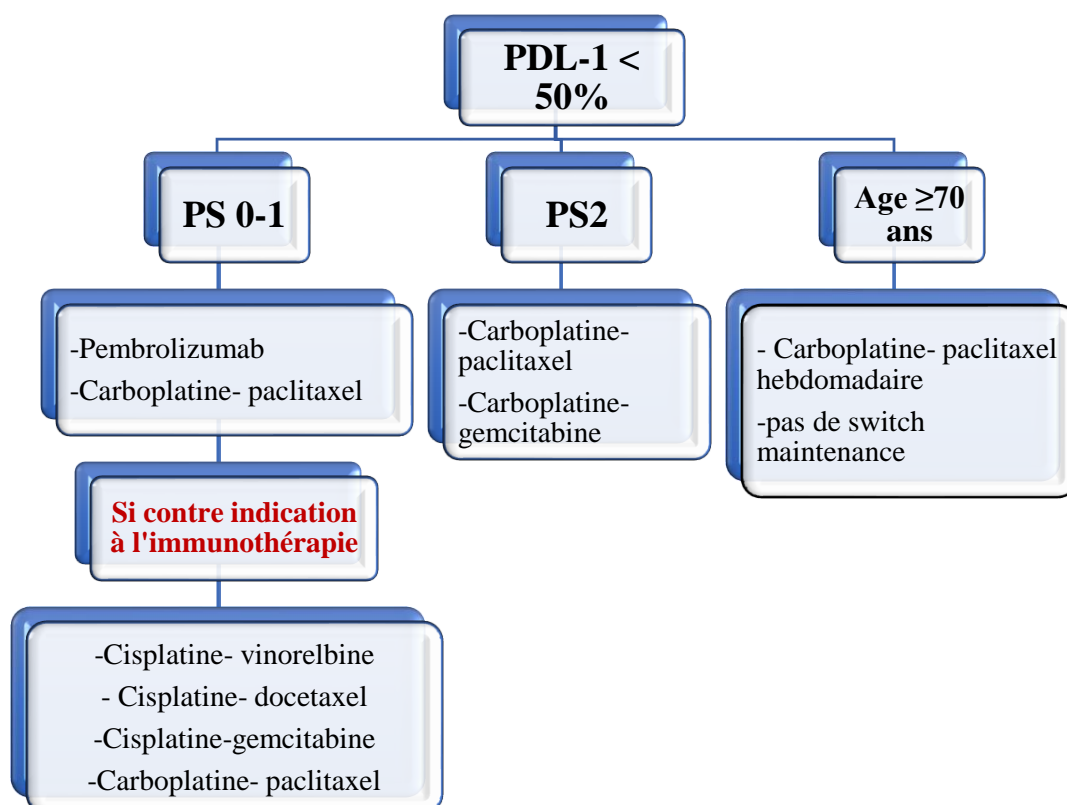


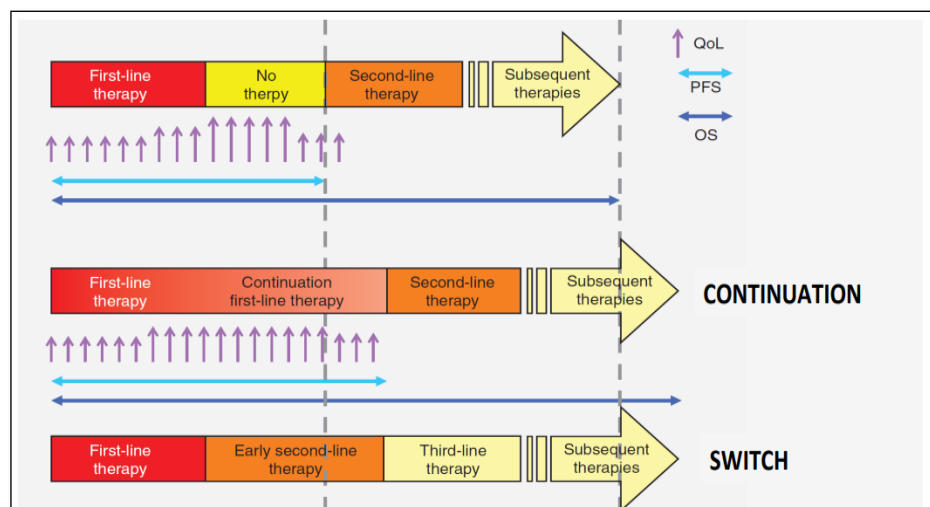
Figure 34: Traitement des CBNPC épidermoïdes au stade IV sans altérations ciblables avec PDL-1 < 50%

11.2.4.1.2 Traitement de maintenance :

Une maintenance doit être systématiquement envisagée chez les patients stables ou répondeurs à l'issue de la chimiothérapie d'induction. [165-170]

➤ **La maintenance de continuation** : Consiste à continuer un des médicaments utilisés en première ligne (une drogue de 3^{ème} génération mais pas les sels de platine). Cette maintenance de continuation doit être réservée pour les patients gardant un bon état général (PS 0 ou 1), répondeurs ou stables après 4 cycles avec doublets de chimiothérapie à base de sels de platine.

➤ **La switch maintenance** : Consiste à utiliser une autre molécule de chimiothérapie différente de celles utilisées lors des 4 premiers cycles. (Figure 35)



Source : Polo, Ann Oncol 13

Figure 35: Maintenance de continuation et switch maintenance

Pour les carcinomes non-épidermoïdes :

- Bevacizumab (7,5 ou 15 mg/kg) J1, J22 en maintenance de continuation uniquement.
- Pemetrexed 500mg/m² J1, J22 en maintenance de continuation ou en switch-maintenance
- Bevacizumab (7,5 ou 15 mg/kg) associé au pemetrexed 500 mg/m² J1, J22 (option)
- Pemetrexed (500 mg/m²) – pembrolizumab (200 mg/3sem) si association pemetrexed – sels de platine – pembrolizumab en induction, jusqu'à 35 cycles, progression ou toxicité inacceptable.

Pour les carcinomes épidermoïdes :

- Pembrolizumab (200 mg/3 sem ou 400 mg/6 sem) si association paclitaxel - carboplatine - pembrolizumab en induction), jusqu'à 35 cycles, progression ou toxicité inacceptable.
- Gemcitabine (1250mg/m² J1, J8, J22) en maintenance de continuation chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine (option) [171]

11.2.4.1.3 Traitement de 2^{ème} ligne :

Chez les patients éligibles, qu'ils aient répondu ou non à une première ligne métastatique, qu'ils aient eu ou non un traitement de maintenance, il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant, du PS et de l'histologie. (Figure 36)

A partir de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie, il n'y pas de limite dans le nombre de cycles de chimiothérapie. La durée du traitement est à évaluer de façon individuelle et peut être prolongée en cas d'efficacité et de bonne tolérance.

11.2.4.1.3.1 Patients ayant reçu une immunothérapie en 1^{ère} ligne en monothérapie :

Chimiothérapie à base de sels de platine sans immunothérapie, dont les modalités de choix (histologie, PS, âge) sont les mêmes que pour la 1^{ère} ligne en cas de non-disponibilité ou contre-indication à l'immunothérapie.

11.2.4.1.3.2 Patients ayant reçu une immunothérapie en association à une chimiothérapie en 1^{ère} ligne :

Toutes histologies :

- Docetaxel : 75 mg/m² J1, J22
- Toute autre molécule après avis d'une RCP, dont gemcitabine, paclitaxel (hebdomadaire) ou vinorelbine (IV (intra-veineux) ou per-os), erlotinib. [172]
- Carcinome non épidermoïde :
- Pemetrexed : 500 mg/m² J1, J22
- Paclitaxel 90 mg/m², J1, J8 et J15 tous les 28 jours - bevacizumab 10 mg/kg J1 et J15 tous les 28 jours [173-175]

11.2.4.1.3.3 Patients ayant reçu une chimiothérapie sans association à une immunothérapie en 1^{ère} ligne :

En l'absence de contre-indication à l'immunothérapie :

- Atezolizumab : 1200 mg J1, J22 : Essai OAK. [176-178]
- Nivolumab : 240 mg J1, J15 : CheckMate 017 et CheckMate 063. [179, 180]
- Pembrolizumab si expression PDL1 $\geq 1\%$: 200 mg J1, J22 ou 400 mg toutes les 6 semaines (KEYNOTE 010). [181, 182]

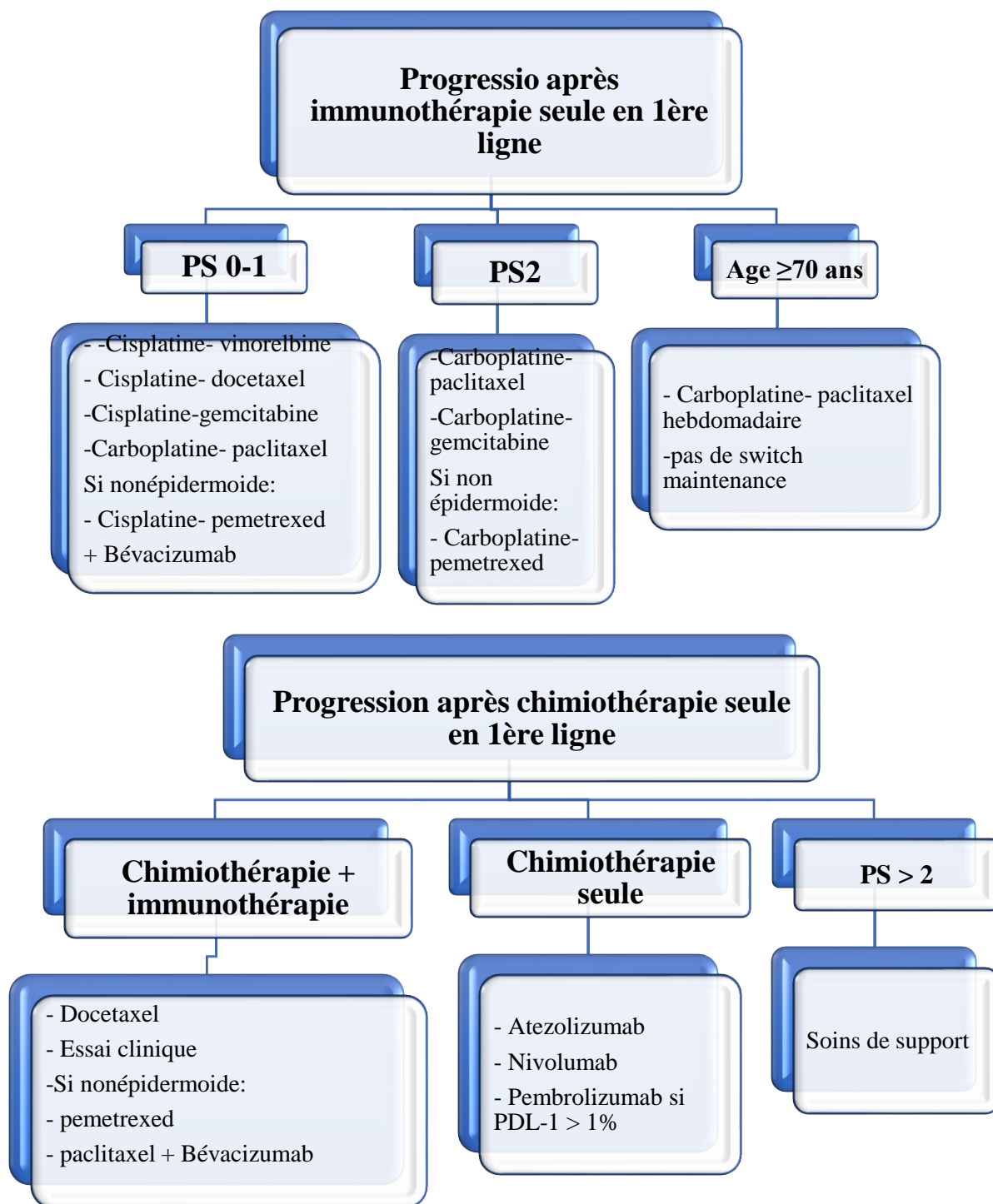


Figure 36: Traitement 2^{ème} ligne des CBNPC au stade métastatique

Tableau 7: Principales molécules de chimiothérapie

Molécule	Présentation	Dose	Effets Secondaires
Cisplatine	Amp* 10 mg 50 mg 100 mg	75 mg/m ²	Nausées vomissement Altération de la fonction rénale et auditive Neuropathie
Carboplatine	Amp 50 mg Amp 150 mg Amp 450 mg	AUC 5 ou AUC 6	Aplasia (thrombopénie, anémie, neutropénie) Neuropathie Nausées vomissement
Paclitaxel	Amp 300 mg	200 à 220 mg / m ²	Réaction d'hypersensibilité Alopécie Neuropathie
Docetaxel	Amp 80 mg Amp 20 mg	75 mg/m ²	Alopécie, Neuropathie, neutropénie fébrile Syndrome main/pied
Gemcitabine	Amp 1000 mg	1250 mg /m ²	Thrombopénie, neutropénie, syndrome grippal
Vinorelbine	Amp 25 mg Amp 30 mg Cap** 20 mg, Cap 30 mg	25 à 30 mg/m ² en IV 60 à 80 mg /m ² par voie orale	Nausées vomissement, neutropénie fébrile Neuropathie, constipation, diarrhée, Fatigue
Pemetrexed	Amp* 500 mg	500 mg/m ²	Aplasia médullaire, fatigue Nausées vomissements, insuffisance rénale

* AMP : Ampoule

** Cap : Capsule

Tableau 8: Principales molécules d'immunothérapie

Molécule	Présentation	Dose	Effets Secondaires
Pembrolizumab	Flc* 100 mg	200 mg/ 3 sem	Pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite Hypophysite, hypothyroïdie et hyperthyroïdie Néphrite, fatigue, prurit, rash, diarrhée
Atézoluzumab	Flc 1200 mg	1200 mg/ 3sem	Diabète, pancréatite, colite, hépatite Hypophysite, hypothyroïdie et hyperthyroïdie, Insuffisance surrénalienne, myasthénie Néphrite, fatigue, prurit, rash, diarrhée
Nivolumab	Flc 100 mg	1mg /kg 240 mg/3sem	Pneumopathie interstitielle, colite, hépatite Hypophysite, hypothyroïdie et hyperthyroïdie Néphrite, fatigue, rash, diarrhée
Durvalumab	Flc 50 mg Flc 500 mg	10 mg/kg / 2 sem ou 1500 mg/ 4sem	Pneumopathie, colite, hépatite Hypophysite, hypothyroïdie et hyperthyroïdie, Insuffisance surrénalienne, myasthénie Néphrite, fatigue, prurit, rash, diarrhée
Ipilimumab	Flc 50 mg Flc 200 mg	3 mg/ kg	Colite, hypothyroïdie et hyperthyroïdie Dyspnée, douleur musculaire, arthralgie, fatigue,

* Flc : Flacon

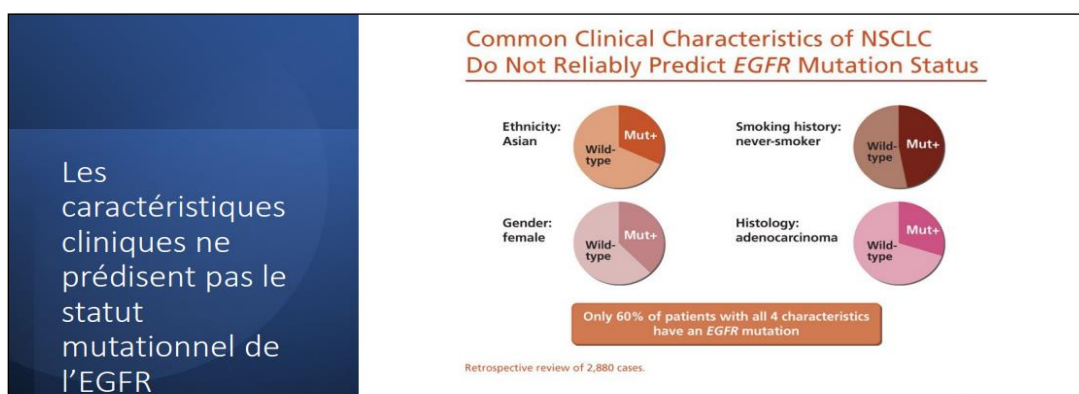
11.2.4.2 Présence d'altérations ciblables

Selon les dernières recommandations, les tests à demander avant d'entamer le traitement sont : les mutations EGFR, BRAF, MET exon 14, HER2, KRAS G12C, les réarrangements ALK, ROS1 et RET, la fusion NTRK, et l'expression du PDL-1.

Chez les patients dont la tumeur exprime ces biomarqueurs, les thérapies ciblées sont le traitement standard, sur la base des améliorations spectaculaires observées dans les essais cliniques. [101, 104, 183]

11.2.4.2.1 Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR :

S'il existe certaines correspondances cliniques, morphologiques et phénotypiques avec le type d'altérations moléculaires, (mutation EGFR : ADK, femmes, origine asiatique et non-fumeurs), celles-ci n'ont qu'une valeur d'orientation et ces tests doivent être pratiqués chez tous les patients présentant un CBNPC au stade avancé. (Figure 37) [184]



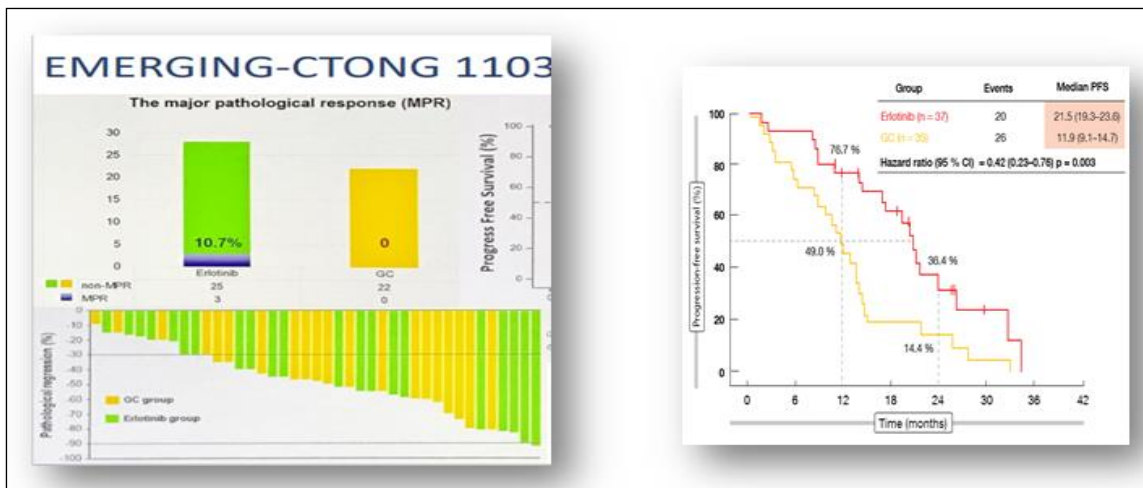
Source : <http://www.peerviewpress.com/01/r147>

Figure 37: Les caractéristiques cliniques ne prédisent pas de manière fiable le profil mutationnel de l'EGFR

Le type de mutation doit être également précisé :

- Mutation de sensibilité : délétion de l'exon 19 et mutation de l'exon 21 : bénéfique prouvé en termes de SSP et SG des thérapies ciblées vs chimiothérapie. (Figure 38).
- Mutation de résistance :
 - ✓ T790M : sensible au TKI de 3^{ème} génération ; Osimertinib.
 - ✓ Insertion de l'exon 20 : sensible à l'Amivantamab ou Mobecertinib. [185]

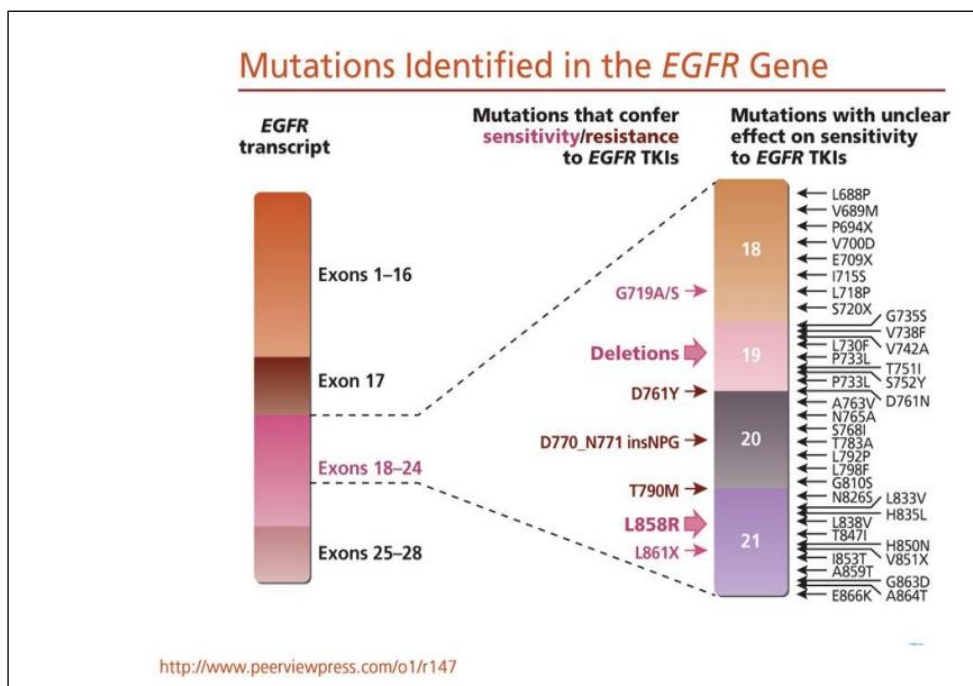
Les lignes directrices actuelles suggèrent que les patients sans mutations sensibilisantes de l'EGFR ne devraient pas être traités avec des ITK de l'EGFR dans aucune ligne de traitement.



Source : Zhong ESMO 2018

Figure 38: Bénéfice de la thérapie ciblée vs chimiothérapie en termes de SSP et le taux de réponse

Les différents types de mutation EGFR sont résumés sur la Figure 39.



Source : <http://www.peerviewpress.com/o1/r147>

Figure 39: Différentes mutations identifiées sur le gène EGFR

Au diagnostic initial

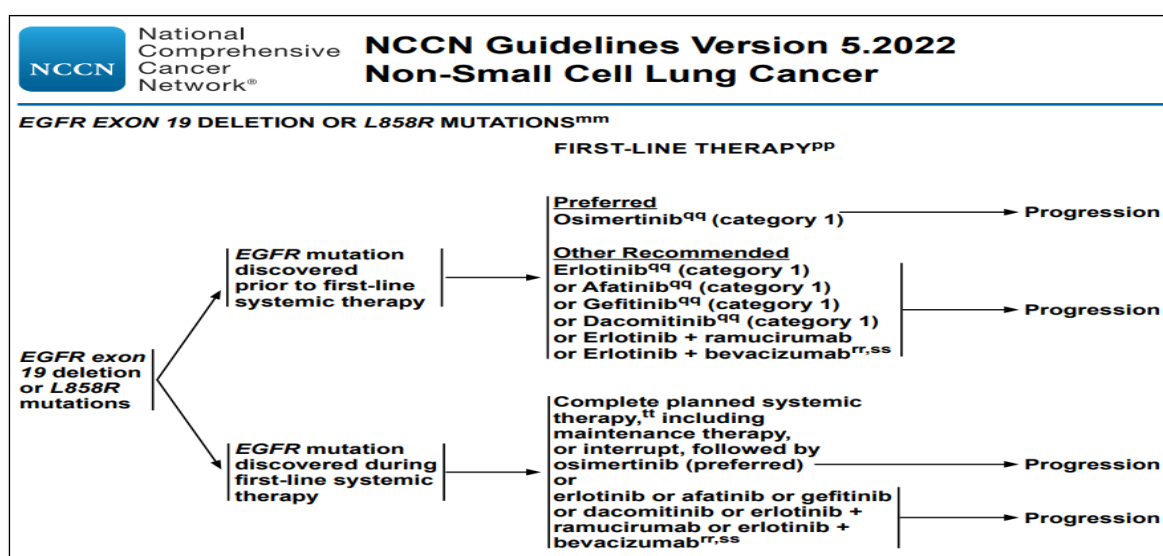
➤ **Standard en 1^{ère} ligne :**

✓ **Osimertinib** 80 mg/j : chez les patients présentant une délétion dans l'exon 19 ou une mutation L858R dans l'exon 21 : (étude FLAURA) [186, 187] (Figure 40)

✓ **Osimertinib** 80 mg/j ou **Afatinib** : 40 mg /j de préférence ou **Gefitinib** 250 mg /j ou **Erlotinib** : 150 mg /j [188 - 192] si mutation S768I, L861Q et G719X. (Figure 41)

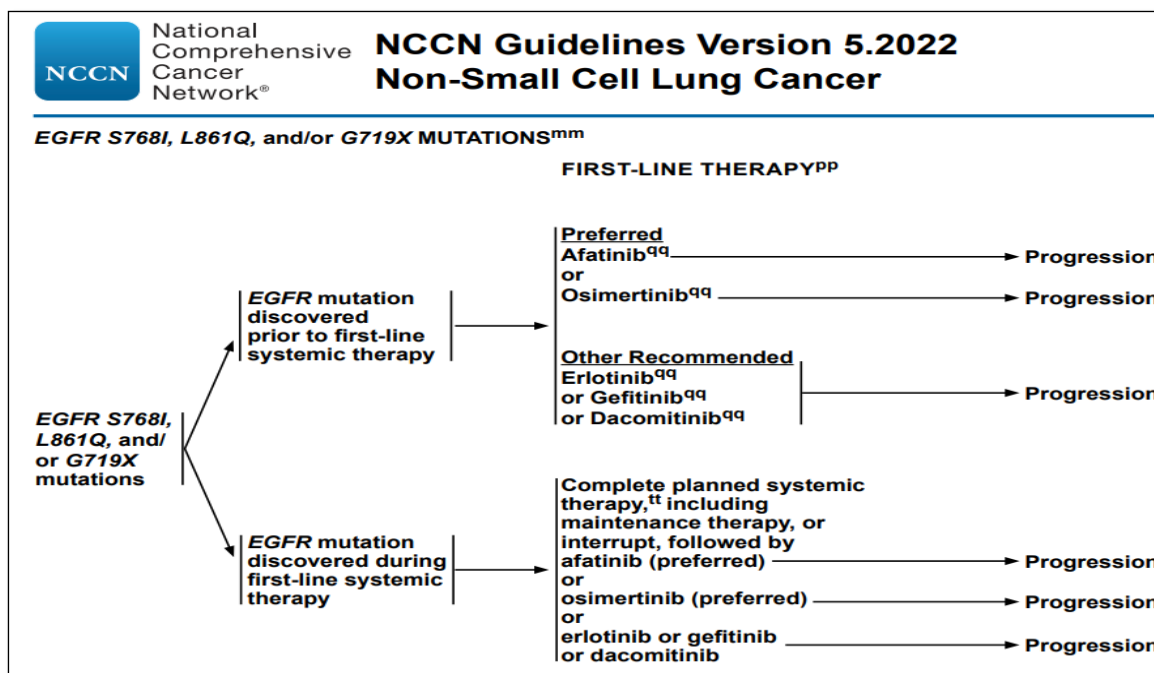
NB : Si mutation de l'exon 20 (mutation de résistance) : Chimiothérapie

Option : Association erlotinib-bevacizumab. [193, 194]



Source : NCCN guidelines NSCLC version 5.2022

Figure 40: Anti EGFR en 1^{ère} ligne si mutation de l'exon19 (délétion) ou L858R



Source : NCCN guidelines NSCLC version 5.2022

Figure 41: Anti EGFR en 1^{ère} ligne si mutation S768I, L861Q et G719X.

➤ **2^{ème} ligne :**

✓ En cas de progression sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, il est recommandé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant :

✓ Si présente : Osimertinib 80 mg/j si non utilisé en 1^{ère} ligne [195-197]

✓ Si absente : Chimiothérapie **sans immunothérapie** (même modalité que 1^{ère} ligne)

Ou traitement en fonction du mécanisme de résistance : [198]

✓ Transformation en carcinome à petites cellules (CPC) : Chimiothérapie type étoposide / sel de platine

✓ Si réarrangement ALK : Anti ALK

✓ Amplification MET : Anti MET

En cas de progression sur un seul site accessible à un traitement local, il doit être discuté en RCP la réalisation de ce traitement local et la poursuite de l'ITK

En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK avec une réévaluation précoce.

Tableau 9: Principales TKI anti EGFR

Molécule	Présentation	Dose	Effets secondaires
Erlotinib	Cp* 150 mg et Cp 100 mg	1Cp (150 mg) / J	Toxicité cutanée, Kératoconjonctivite, Hépatique, diarrhée Perturbation du bilan hépatique
Géfitinib	Cp 250 mg	1Cp / J	Toxicité cutanée, Kératoconjonctivite, blépharite, diarrhée, élévation des transaminases
Afatinib	Cp 20 mg, 30 mg, 40 mg	1Cp / J	Toxicité cutanée, stomatite et le périonyxis Diarrhée, pneumopathie interstitielle
Osimertinib	Cp 80 mg	1Cp 2x / J	Pneumopathie, dyspnée, diarrhée, dermatite, prolongation de l'intervalle QT QT.

* Cp : Comprimé

11.2.4.2.2 Tumeur avec réarrangement ALK

➤ 1^{ère} ligne :

Alectinib et Brigatinib. (Figure 42)

✓ **Alectinib** : 600 mg 2x/jour (étude **ALEX**) ; améliore la survie globale des patients avec des données matures présentées en 2019 à l'ESMO (European Society for Medical Oncology) : 34,8 mois dans le bras Alectinib versus 10,9 mois dans le bras Crizotinib. [199-203]

✓ **Brigatinib** : (90 mg x1/j pendant 7j puis 180 mg x1/j) L'étude ALTA-1L. [204, 205]

✓ **Crizotinib** : 250 mg 2x/jour si Alectinib et Brigatinib non disponibles [206]

✓ **Ceritinib** : étude ASCEND-4, ASCEND-7 [207, 208]

Option : Lorlatinib, ITK d'ALK de troisième génération, a prouvé sa supériorité en première ligne au Crizotinib dans l'étude de phase III CROWN. [209, 210]

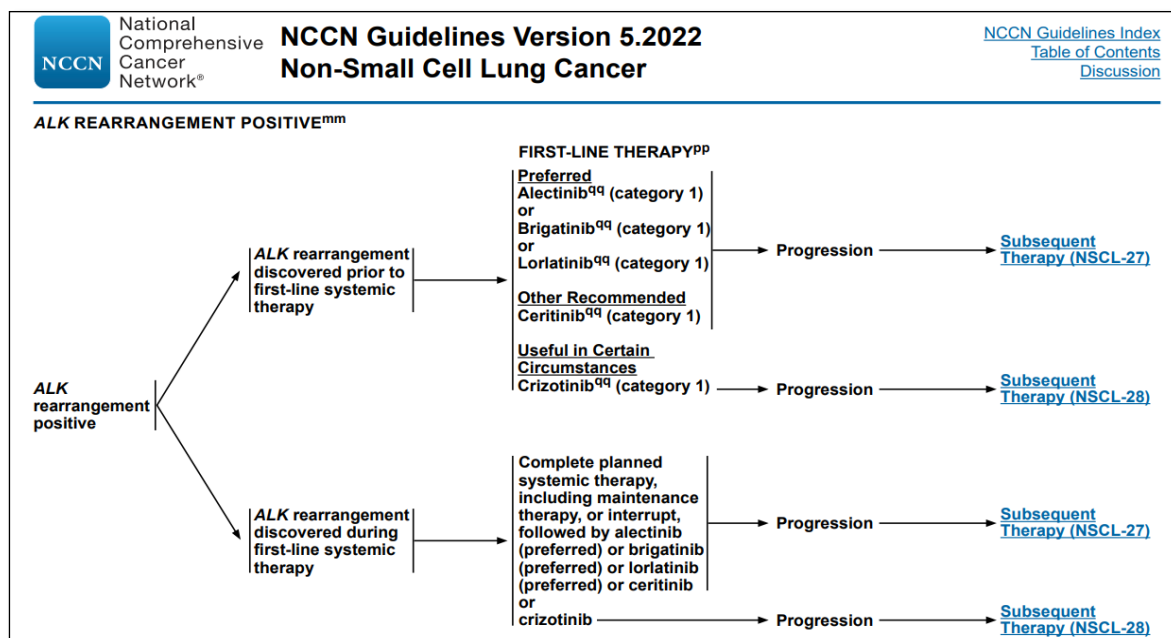
➤ 2^{ème} ligne repose :

Un autre ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression, [211- 213] ou chimiothérapie sans immunothérapie (même modalité que 1^{ère} ligne)

Tableau 10 : Principales TKI anti ALK

Molécules	Présentation	Dose	Effets secondaires
Crizotinib	Cp 250 mg Cp 200 mg	1 cp 2 X/ j	Élévation des transaminases, troubles visuels, diarrhée, constipation, vomissements, neutropénie, prolongation de l'intervalle QT,
Alectinib	Cp 150 mg	600 mg /j en 2 prises	Pneumopathie, élévation des transaminases, Myalgie sévère et augmentation des créatines phosphokinases (CPK)
Brigatinib	Cp 30 mg Cp 90 mg Cp 180 mg	90 mg /j pdt 7j puis 180 mg/J	Hyperglycémie, hyperinsulinémie, élévation des transaminases, augmentation des créatines phosphokinases (CPK)
Ceritinib	Cp 150 mg	750 mg/ j à jeûn	Diarrhée, nausée, vomissements, fatigue, élévations des transaminases, douleurs abdominales, constipation, rash cutanés, hypercréatininémie
Lorlatinib	Cp 100 mg		Hypertriglycéridémie/Hypercholestérolémie – SNC* : Hallucinations, cognition, humeur, altération état mental, trouble du langage – Cardiaque ; Bloc AV**/allongement PR et du QT possible - Neuropathies - Troubles musculosquelettiques - Hépatotoxicité

* SNC : système nerveux central, ** BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire



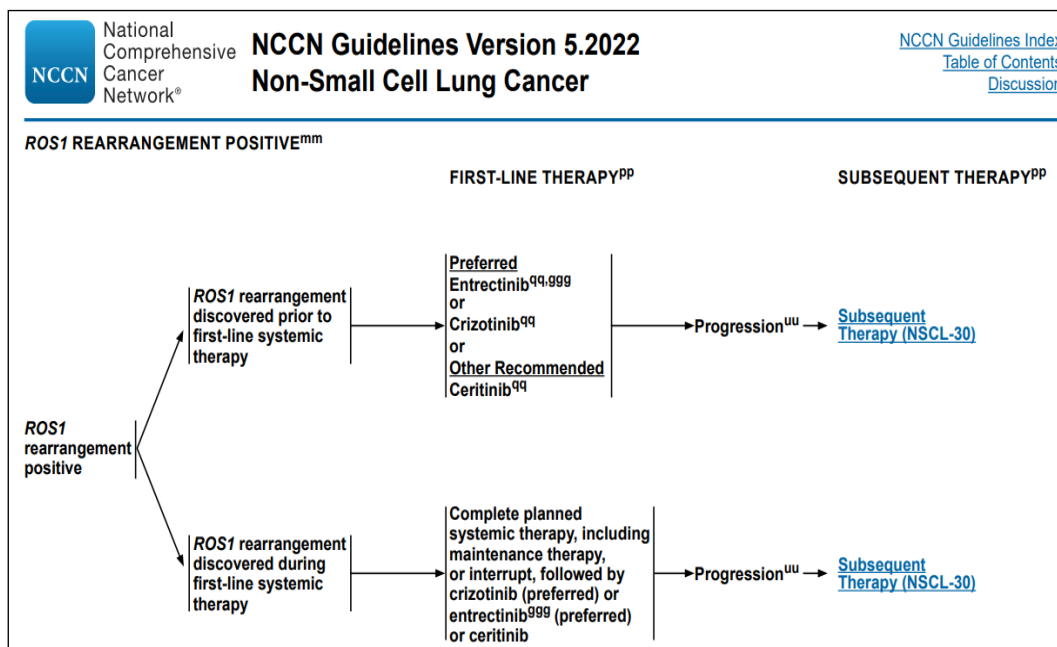
Source : NCCN guidelines NSCLC version 5.2022

Figure 42: Traitement des CBNPC au stade métastatique avec réarrangement ALK

11.2.4.2.3 Réarrangements de ROS1

➤ **1^{ère} ligne : standard** : repose sur une thérapie ciblée orale par **Crizotinib** (250mg x 2/j). (Figure 43). [214, 215]

➤ **Option** : Lorlatinib, Entrectinib [216- 218]



Source : NCCN guidelines NSCLC version 5.2022

Figure 43: Traitement des CBNPC au stade métastatique avec réarrangement ROS1

11.2.4.2.4 Tumeur avec mutation de BRAF V600E

✓ **Dabrafenib** : Seul ou association **Dabrafenib** (150 mg x2/j) et **Trametinib** (2 mg x 1/j) sont indiqués en 2^{ème} ligne (après chimiothérapie et/ou immunothérapie) chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation BRAF V600E. [219- 221]

11.2.4.2.5 Autres mutations :

Fusion de NTRK, mutations dans l'exon 14 de MET, réarrangement de RET, mutations G12C de KRAS : en phase d'essai. [222- 224]

Au total :

Les changements du scénario thérapeutique du cancer du poumon au cours des 15 dernières années ont souligné la nécessité d'une approche multidisciplinaire, qui doit prendre en compte tous ces facteurs : l'histologie, l'âge, le PS, la pathologie moléculaire, les comorbidités et les préférences du patient. [225]

Cette décision doit respecter les dernières recommandations et directives de pratique clinique internationales des différentes sociétés savantes nationales et internationale (NCCN, ESMO, IASLC...) [226, 227]

L'évaluation de la réponse est recommandée après deux ou trois cycles de chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie, en utilisant le même examen radiographique initial qui a démontré les lésions tumorales.

La mesure des lésions doit suivre les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST 1.0, RECIST 1.1, mRECIST, iRECIST). (Annexe 14 et 15) [228 - 230]

12 PRONOSTIC

Les principaux facteurs pronostiques reconnus sont le stade de la néoplasie, la présence des métastases viscérales, l'indice de performance, l'âge, le sexe et le type histologique.

D'autres variables sont également considérées comme pouvant avoir un effet pronostique même si leur rôle apparaît moins constant, notamment : le tabagisme, la perte de poids, l'ethnicité.

On retrouve également des facteurs biologiques : le taux de lactate déshydrogénase (LDH) et de PAL (Phosphatase alcaline), la leucocytose, la calcémie, la natrémie et le taux d'hémoglobine. (Figure 44 et 45)

Prognostic Factors Grid – Non-Small Cell Lung Carcinoma			
Prognostic factors in surgically resected NSCLC			
Prognostic Factors	Tumour Related	Host Related	Environment Related
Essential	T category N category Extracapsular nodal extension	Weight loss Performance status	Resection margins Adequacy of mediastinal dissection
Additional	Histological type Grade Vessel invasion Tumour size	Gender Symptom burden	
New and promising	Molecular/ biological markers	Quality of life Marital status	

Source : UICC Manual of clinical oncology, John wiley 2015.

Figure 44: Facteurs pronostiques des CBNPC résecables

Prognostic risk factors in advanced (locally-advanced or metastatic) NSCLC			
Prognostic Factors	Tumour Related	Host Related	Environment Related
Essential	Stage Superior vena cava obstruction (SVCO) Oligometastatic disease Number of sites	Weight loss Performance status	Chemotherapy Targeted therapy
Additional	Number of metastatic sites Pleural effusion Liver metastasis Haemoglobin Lactate dehydrogenase (LDH) Albumin	Gender	
New and promising	Molecular/ biological markers	Quality of life Marital status Anxiety/ depression	

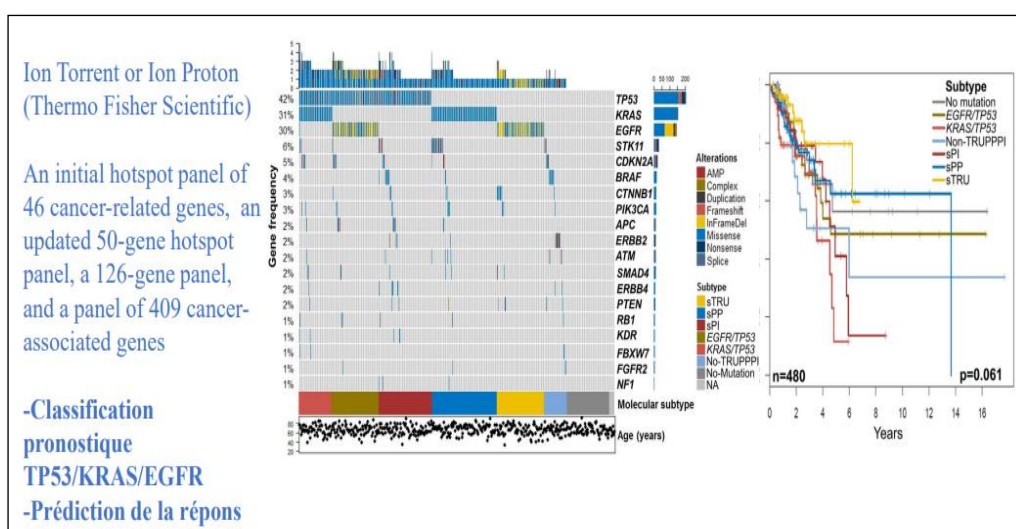
Source : UICC Manual of clinical oncology, John wiley 2015.

Figure 45: Facteurs pronostiques des CBNPC localement avancés ou métastatiques

A l'aire de la biologie moléculaire une nouvelle classification moléculaire pronostique est récemment publiée précisant la valeur pronostique péjorative de certaines mutations notamment la mutation BRAF, KRAS et RET. (Figure 44 et 45). [231, 232]

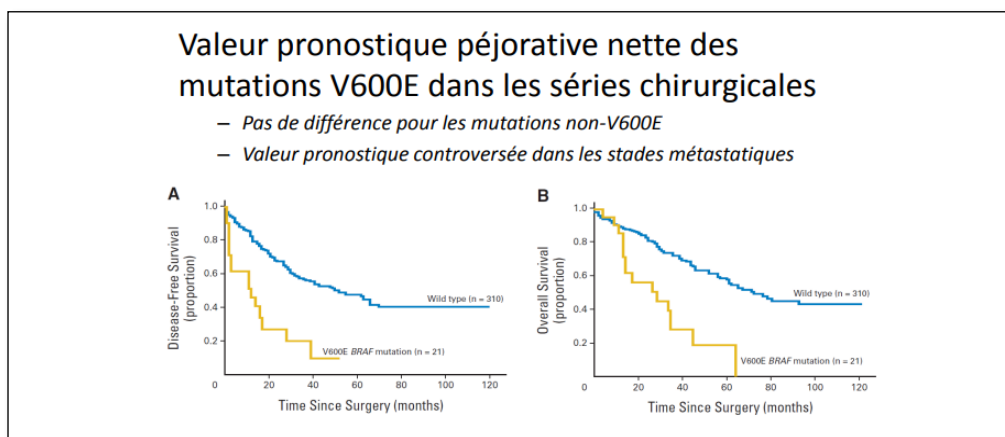
Plusieurs études ont été publiées ces dernières années concernant le pronostic, les patients métastatiques osseux présentant une mutation EGFR conservent un meilleur pronostic que les patients atteints d'une tumeur triple négative. [233]

Par contre l'existence d'une mutation KRAS apparaît clairement comme un facteur de mauvais pronostic chez les patients métastatiques osseux (survie médiane passant de 9,7 mois chez les non mutés à 3,7 mois chez les mutés KRAS ; $p=0,003$). [234]



Source : Ruiz-Cordero BMC Cancer

Figure 46: Classification moléculaire pronostique des adénocarcinomes pulmonaires



Source : Marchetti et al. JCO 2011

Figure 47: Valeur pronostique des mutations BRAF

13 SURVEILLANCE

Quel que soit le stade, le type histologique et les caractéristiques moléculaires de la maladie, la surveillance doit être organisée pour permettre la prise en charge sans délai de tout nouveau symptôme, qu'il soit évocateur d'une évolution tumorale ou d'un effet secondaire des traitements instaurés.

La surveillance des patients recevant un traitement systémique a pour objectif d'évaluer la réponse selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), (Annexe 14,15 et 16) et de détecter les éventuels effets secondaires. Aucune donnée de la littérature ne permet de proposer un rythme de surveillance avec un niveau de preuve suffisant. [235, 236]

L'arrêt du tabac est impératif quel que soit le stade.

Les modifications tomodensitométriques consécutives à la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, en particulier dans les 6 à 12 premiers mois, consistent en des aspects de consolidation et de verre dépoli. Au-delà de 6 à 12 mois, l'aspect tomodensitométrique peut être celui d'une fibrose post-radique classique, (condensation(s), perte volumique, bronchectasies) de volume supérieur au volume de la tumeur irradiée, d'une fibrose cicatricielle, d'une fibrose pseudo-tumorale (condensation(s) bien circonscrite(s) limitée(s) à la zone d'irradiation à forte dose), d'une fibrose sous-pleurale, d'un bronchogramme aérique. [237]

Les images qui doivent faire suspecter une récurrence locale sont :

- L'infiltration des structures adjacentes,
- Des marges bombantes,
- La croissance persistante,
- La croissance prenant l'aspect d'une masse,
- La croissance sphérique,
- La croissance crânio-caudale,
- La perte du bronchogramme aérique.

Tableau 11: Proposition de surveillance minimale des CBNPC

	3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	9 ^{ème} mois	12 ^{ème} mois	18 ^{ème} mois	2ans	3ans	4ans	5ans	/1an ou 2ans
CBNPC opéré	TDM thoraciq ue	TDM thoraciq ue		TDM thoracoa bdomin ale	TDM thorac ique	TDM thoracoa bdomin ale	TDM thorac ique	TDM thorac ique	TDM thorac ique	TDM thoraciq ue
CBNPC RT stéréotax ique	TDM thoraciq ue	TDM thoraciq ue		TDM thoracoa bdomin ale	TDM thorac ique	TDM thoracoa bdomin ale	TDM thorac ique	TDM thorac ique	TDM thorac ique	TDM thoraciq ue
CBNPC stade III non opéré	TDM thoraciq ue	TDM thoracoa bdomin ale	TDM thorac ique	TDM thoracoa bdomin ale et cérébral e	TDM thorac ique	TDM thoracoa bdomin ale et cérébral e	TDM thorac ique	TDM thorac ique	TDM thorac ique	TDM thoraciq ue
CBNPC stade IV	TDM thoracoa bdomin ale et cérébral e	TDM thoracoa bdomin ale et cérébral e	TDM thorac oabdo minal e et cérébr ale	TDM thoracoa bdomin ale et cérébral e	TDM thorac oabdo minal e et cérébr ale	IRM cérébrale si Trt TKI anti EGFR et anti ALK				

14 CONCLUSION :

Le cancer broncho-pulmonaire est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la principale cause de mortalité par cancer dans le monde en 2020. [238]

Le diagnostic est souvent tardif, aux stades localement avancés voir métastatiques.

Les cancers broncho-pulmonaires sont scindés en carcinome à petite cellules (CPC) dans 15% des cas et en carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans 85% des cas. Ces derniers sont les plus fréquents, représentés principalement par l'ADK et le CE. [239]

Le diagnostic histologique des CBNPC est crucial pour de nombreuses décisions thérapeutiques et doit être aussi précis et détaillé que le permettent les échantillons et la technologie disponible. Plusieurs biomarqueurs prédictifs de l'efficacité thérapeutique sont apparus pour le CBNPC, notamment des mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), des altérations du gène de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), réarrangement ROS-1, mutation BRAF, mutation MET, mutation RET, mutation KRAS, mutation HER2, mutation NTRK et les niveaux d'expression du ligand de mort cellulaire programmée-1 (PD-L).

Lors du choix d'une option thérapeutique pour un patient atteint de CBNPC, la détermination de ces biomarqueurs moléculaires joue un rôle clé.

Compte tenu de la vitesse d'apparition des innovations thérapeutiques dans la prise en charge des CBNPC, notamment les thérapies ciblées et l'immunothérapie qui ont révolutionné le pronostic de ces cancers, il est nécessaire de mettre en place des procédures adéquates pour améliorer l'accessibilité à ces traitements.

DEUXIÈME PARTIE
PARTIE PRATIQU

1 INTRODUCTION

Depuis la naissance de l'oncologie moderne, il n'y a pas eu de changements de pratiques aussi massifs dans toutes les spécialités d'organe que ceux apportés par les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

Il y'a dix ans, les modalités thérapeutiques consistaient en la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie ou une combinaison de ces modalités. La chimiothérapie, affecte des mécanismes impliqués dans la division cellulaire, elle se base sur le principe de haut taux de prolifération cellulaire dans les tumeurs, mais cette approche reste peu spécifique et affecte les tissus normaux avec, par conséquent, des effets secondaires majeurs. Par ailleurs, elle est démunie de la possibilité de prédire les répondeurs, beaucoup de patients reçoivent ce traitement sans bénéfice, et avec les désavantages associés tant au niveau de la toxicité que le coût.

Ces dernières années ont vu l'émergence d'une nouvelle classification histologique des cancers pulmonaires intégrant des données moléculaires, on parle désormais de médecine de précision qui a pour objectif de proposer au patient un traitement adapté aux anomalies moléculaires de sa tumeur. Elle repose actuellement sur deux types de traitements, les thérapies ciblées et l'immunothérapie qui sont beaucoup plus spécifiques aux cellules cancéreuses et engendrent donc des effets secondaires différents et gérables, à côté d'une amélioration significative en termes de taux de réponse et de la survie, [240-244] mais surtout, nous prescrivons ces traitements sur base de l'expression de biomarqueurs qui prédisent la sensibilité au médicament. L'utilisation de biomarqueurs prédictifs de réponse est un enjeu important d'une part pour la décision thérapeutique, mais également d'un point de vue médico-économique étant donné le coût de ces traitements.

Le cancer bronchique non à petites cellules est la tumeur solide qui possède la plus grande variété de cibles thérapeutiques potentielles, il représente à la fois une opportunité thérapeutique significative et un défi dans la détermination de biomarqueurs prédictifs. [245,246]

Compte tenu des avantages potentiels de la thérapie ciblée ou de l'immunothérapie, une classification rapide et précise des sous-types de CBNPC est devenue fondamentale chez les patients atteints de CBNPC avancés ou métastatiques.

En effet, la plupart des directives internationales recommandent à ce que tous les patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde à un stade avancé soient testés avant le début du traitement de première intention, [247, 248] avec un délai d'exécution maximum de 10 jours ouvrables, et de préciser le taux d'expression de PDL-1.

Malgré cela, les tests de diagnostic pour les biomarqueurs prédictifs chez les patients atteints de CBNPC nécessitent des ressources et des efforts considérables, et la mise en œuvre des recommandations des lignes directrices dans la pratique de routine n'est pas toujours applicable, en particulier dans notre pays où les politiques de santé locales, l'approbation et la disponibilité des médicaments, les problèmes de remboursement, les contraintes logistiques et le manque de sensibilisation peut entraîner des obstacles au diagnostic et au traitement.

En Algérie, les seuls biomarqueurs dont on dispose pour rechercher les anomalies moléculaires sont : la mutation EGFR, le réarrangement ALK et le taux d'expression du PDL-1.

Pour ce qui concerne les thérapeutiques, la seule thérapie ciblée indiquée dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules disponible est le Gécitinib qui est un anti EGFR indiqué chez les patients atteints de CBNPC avec mutation EGFR. (Figure 48)

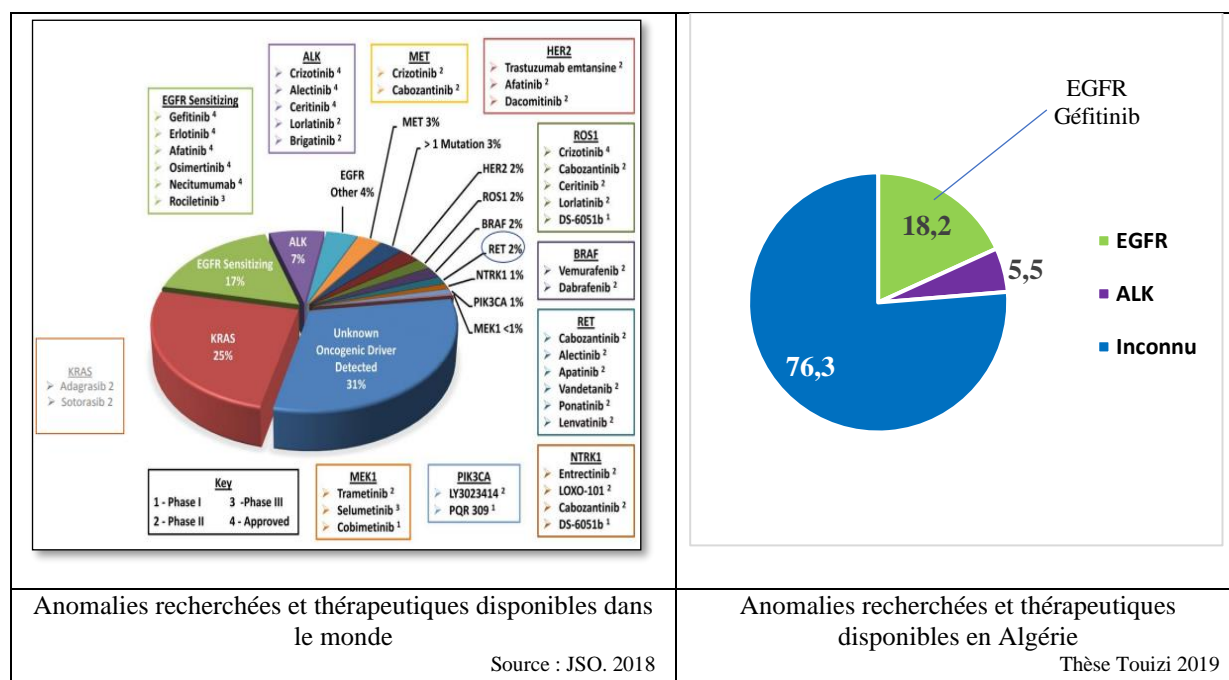
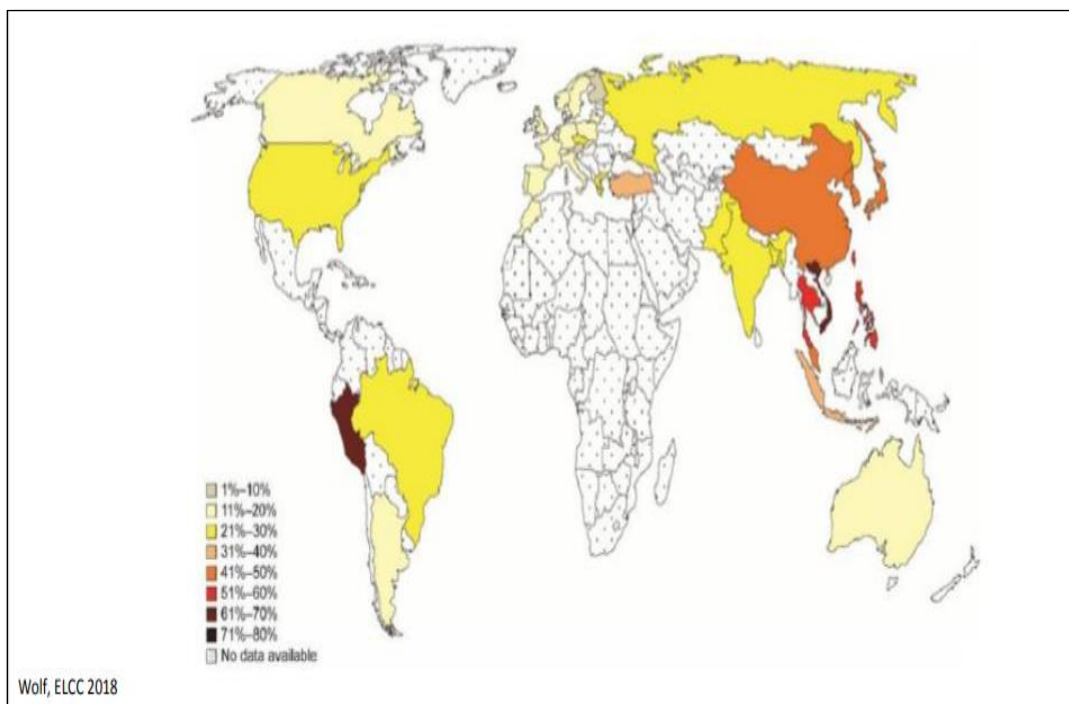


Figure 48: Anomalies recherchées et thérapeutiques disponibles dans le monde et en Algérie

L'épidémiologie du cancer broncho-pulmonaire primitif en Algérie est connue dans les grandes lignes, on connaît les taux d'incidence et de mortalité par les chiffres des différents registres des cancers. Malgré tout, ces données sont peu précises et donnent peu de renseignements, principalement le profil biologique de ce type de tumeur. (Figure 49)



Source : wolf, ELCC 2018.

Figure 49: Variations de la mutation EGFR dans le monde

Nous allons par le biais de ce travail déterminer le profil biologique de ces cancers pulmonaires primitifs dans la région nord centre d'Algérie, en déterminant la mutation EGFR, le réarrangement ALK et le taux d'expression du PDL-1 ; seuls biomarqueurs qu'on peut tester vue l'absence des plateformes spécifiques de biologie moléculaire pour déterminer les autres biomarqueurs.

En parallèle, nous allons étudier les caractéristiques sociodémographiques, anatomo-cliniques et évaluation thérapeutiques en fonction du traitement de la 1^{ère} ligne reçu par ces patients, ainsi que la survie globale durant la période de l'étude.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif principal

Déterminer le profil biologique (mutation EGFR, réarrangement ALK et expression de PD-L1) chez les patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques.

2.2 Objectifs secondaires

- Étudier les caractéristiques cliniques, sociodémographiques et comportementales (tabac) de ces patients.
- Calculer le délai entre le diagnostic anatomopathologique et l'identification du profil biologique
- Calculer le délai de prise en charge (entre la date de confirmation du diagnostic et la date de début du traitement spécifique)
- Évaluer la réponse thérapeutique au traitement de la 1^{ère} ligne en fonction du profil biologique.
- Étudier la survie globale de ces patients durant la période de l'étude, ainsi que la corrélation entre les anomalies moléculaires et les données de la survie.

3 MATERIEL ET METHODE

3.1 Type d'étude

Étude longitudinale prospective multicentrique du profil biologique des patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques notamment mutation EGFR, réarrangement ALK et taux d'expression de PDL-1.

➤ **Définition d'un biomarqueur :**

En cancérologie, un biomarqueur peut se définir comme un paramètre biologique identifiant une entité nosologique distincte ou un sous-groupe de pronostic homogène au sein d'une population de patients atteints d'une maladie donnée, ou permettant de prédire la réponse à un traitement donné.

➤ **Un facteur prédictif** est un facteur clinique ou biologique associé à l'efficacité d'un traitement donné ; il définit l'effet du traitement sur la tumeur. Il implique donc un bénéfice différent du traitement selon qu'il est présent ou non.

3.2 Population d'étude :

3.2.1 Critères d'inclusion

- Patient atteint de cancer bronchique non à petite cellule localement avancé ou métastatique prouvé histologiquement
- Patient âgé de plus de 18 ans

3.2.2 Critères de non inclusion

- Patient suivi pour une autre néoplasie
- Tumeurs neuroendocrines (carcinome neuroendocrine à grande cellule)

3.2.3 Critères d'exclusion

- Prélèvement non éligible (exigu ou non concluant)

3.3 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée selon la formule suivante : $N = Z\alpha^2 p*q/i^2$

- Un risque d'erreur $\alpha = 0,05$
- Une puissance de 80%
- $N = Z\alpha^2 p*q/i^2$
- N : taille minimale de l'échantillon des CBNPC localement avancés ou métastatiques
- $Z\alpha =$ écart réduit = 1,96
- P = prévalence des CBNPC
- $q = 1-p$
- $i =$ degré de précision = 3%
- $p = 0,8 \times 0,75$: prévalence des CBNPC localement avancés ou métastatiques
- $q = 0,2$
- $i = 3\%$ (0,03)
- $N = [(1,96)^2 \times 0,8 \times 0,2] / (0,03)^2 \times 0,75$
- **N = 511 patients**

Au total nous devons inclure au minimum 511 patients.

3.4 Durée et lieu d'étude :

3.4.1 Durée :

Recrutement : Tout patient présentant un CBNPC prouvé histologiquement et confirmé par immunohistochimie à compter du 1^{er} Avril 2020 jusqu'à atteindre le nombre prévu de patients.

Traitement des dossiers au 30 Juin 2022

3.4.2 Lieu :

Multicentrique : différents services de la région nord centre d'Algérie. (Figure 50) [249]

➤ Définition :

Selon la loi N° 10-02 du 29 Juin 2010 portant approbation du Schéma National d'Aménagement du Territoire (SNAT 2025), la région nord-centre d'Algérie comporte 10 wilayas : Alger, Blida, Boumerdes, Tipaza, Bouira, Médéa, Tizi-Ouzou, Bejaïa, Chlef, et Ain Defla. En se basant sur cette définition, les services d'oncologie concernés par le recrutement des patients et qui ont participé dans cette étude sont les suivants :

Tizi-Ouzou : - Service d'oncologie médicale de l'unité Belloua du CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) Tizi-Ouzou

- Service d'oncologie du Centre de lutte contre le cancer du Draa Ben Khedda (CLCC DBK)

- Service d'oncologie de l'hôpital Chahid Mahmoudi (HCM)

Alger : - EHS (Etablissement Hautement Spécialisé) : Centre Pierre & Marie Curie (CPMC)

- Service d'oncologie beau-fraisier

- Service d'oncologie de l'EPH (Etablissement Public Hospitalier) Rouiba

- Service d'oncologie de l'hôpital central de l'armée (HCA)

Bejaïa : - Service d'oncologie Hôpital Amizour

Bouira : - Service d'oncologie Hôpital Bouira

Boumerdes : - Service d'oncologie de l'EPH Dellys

- Service d'oncologie de l'EPH Bordjmnail

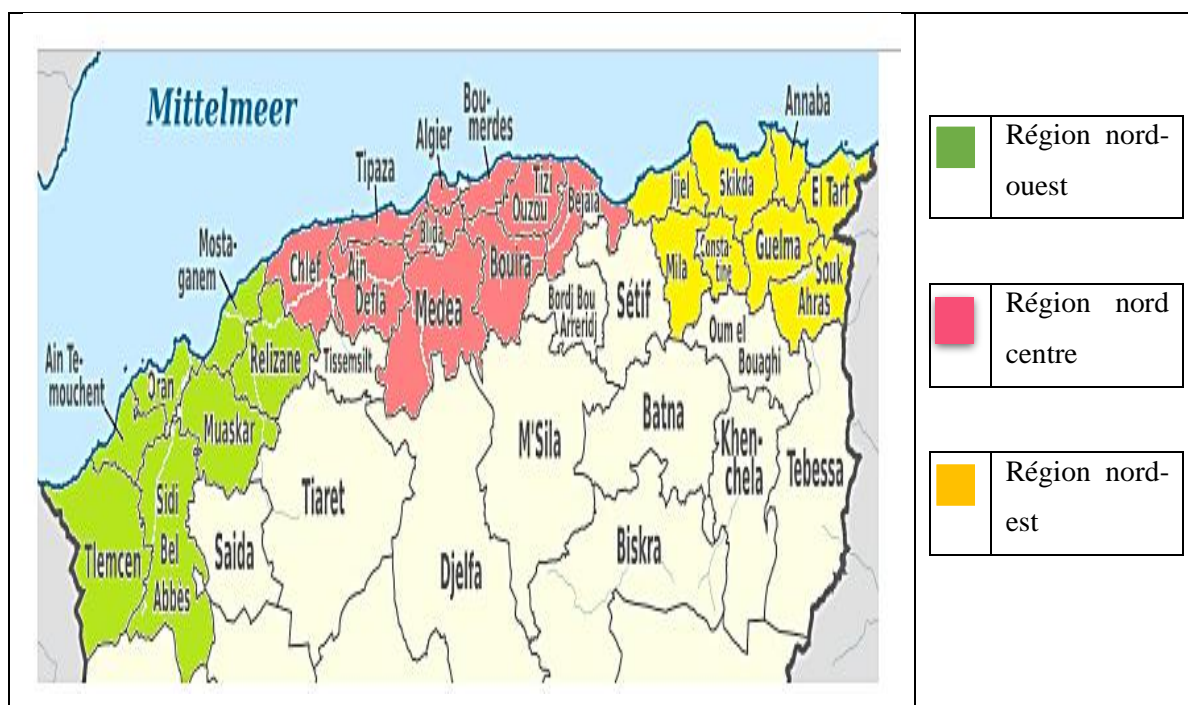
Blida : - Service d'oncologie du CHU Blida

Tipaza : - Service d'oncologie EPH Sidi Ghiles

Médéa : Leurs patients sont orientés au service d'oncologie médicale de Blida

Ain Defla : Leurs patients sont orientés au service d'oncologie médicale de Blida

Chlef : Leurs patients sont orientés au service d'oncologie médicale de Blida



Source : https://upload.wikimedia.org/algeria_administrative_divisions_tell.png

Figure 50: Régions du nord centre d'Algérie

3.5 Recueil et analyse des données

3.5.1 Collecte des données :

La collecte des données est effectuée sur la base d'une fiche préétablie (Annexe N°17), distribuée aux différents confrères prenant en charge les patients atteints de CBNPC dans les différents services suscités durant la période de l'étude.

Une formation a été assurée pour les confrères afin de leur expliquer l'objectif et le protocole de l'étude pour minimiser au maximum les biais d'information et de sélection.

La fiche comporte plusieurs rubriques notamment plusieurs variables ont été précisées :

- Age
- Sexe
- Statut marital
- Origine
- Profession
- Habitudes toxiques : tabagisme, tabac à chiquer et l'exogénose.

- Date du diagnostic qui correspond à la date de la biopsie
- Date des résultats du profil biologique
- Stade de la maladie selon la classification TNM 2016, 8^{ème} édition
- Les différents sites métastatiques
- Le performance statut (PS)
- Date de la première cure
- Type de traitement de la première ligne
- Evaluation à la 3^{ème} cure
- Suivi du patient

Le diagnostic du cancer bronchique non à petites cellules est confirmé par l'étude anatomopathologique et complément d'étude immunohistochimique selon la classification pathologique 2015 (Annexe 5) de la biopsie des différents sites :

- Biopsie bronchique
- Biopsie transpariétale
- Biopsie d'un site métastatique

Puis les blocs ont été récupérés et envoyés au service d'anatomie pathologique du CHU Mustapha Pacha pour réaliser l'étude du profil biologique à savoir :

- Mutation EGFR par RT –PCR selon les dernières recommandations NCCN guideline version 5. 2022 [250]
- Expression PDL-1 en IHC
- Réarrangement ALK par IHC en utilisant l'anticorps D5F3.

Concernant le service d'oncologie de Blida l'expression de PDL-1 est recherchée au niveau de leur laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Blida.

Pour le service de Beau Fraisier, la recherche de la mutation d'EGFR est réalisée au niveau du CHU Beni-Messous pour quelques patients.

Les recherches du taux de positivité de la mutation EGFR en fonction de sa présence ou de son absence ainsi que le réarrangement ALK ont été effectuées, pour ce qui concerne PDL-1, le taux d'expression est réparti selon trois groupes :

- 1^{er} groupe : taux d'expression < 1%
- 2^{ème} groupe : taux d'expression entre 1 et 49%
- 3^{ème} groupe : taux d'expression ≥ 50%

Une analyse poussée des résultats a été réalisée pour chaque biomarqueur afin de rechercher les associations et les éventuelles spécificités chez l'ensemble de la population, puis en fonction des différentes variables ; notamment le centre du recrutement, l'âge, le sexe, le statut tabagique, le type histologique et le type du traitement de 1^{ère} ligne reçu ainsi que la réponse thérapeutique.

La survie globale des patients durant la période de l'étude a été évaluée.

La survie globale selon les facteurs pronostiques classiques qui sont l'âge, le sexe, le performance statut et le stade de la maladie a été également déterminée.

Une autre analyse fine a été réalisée pour calculer la survie globale des patients selon les biomarqueurs biologiques, les mutations de l'EGFR, le réarrangement ALK et le taux d'expression du PDL-1.

3.5.2 Saisie et traitement des données :

Chaque fiche a fait l'objet d'une vérification manuelle afin de compléter les données manquantes, pour minimiser les erreurs de saisie et puis d'un codage des différents types de variables pour faciliter la saisie et l'analyse des données. (Annexe 18)

Les différentes données sont ensuite reprises sur une base de données IBM SPSS (Statistical package for the Social Sciences) Statistics version 23. [251]

L'exploitation des données et l'analyse statistique ont été réalisées par le logiciel SPSS.

3.5.3 Analyse des données :

L'analyse statistique a été réalisée au service d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou.

➤ **Analyse uni variée** : les fréquences, proportions, taux, moyennes pour toutes les variables de l'étude sociodémographiques, cliniques, diagnostiques, pronostiques et les résultats.

➤ **Analyse quantitative** : l'analyse de la survie globale a été effectuée par la méthode de Kaplan Meier, et les courbes de survie globale sont élaborées à la date de point 30/06/2022, et les différences de survie sont testées avec le test du LogRank.

➤ **Analyse de l'objectif principal** : le taux de test des biomarqueurs sélectionnés (EGFR, ALK et PDL-1) a été calculé et lorsqu'il n'était pas déterminé, les fréquences des motifs de non-évaluation ont été décrites.

Ensuite, pour chaque biomarqueur évalué, le taux de positivité (positivité basée sur des méthodes standardisées) a été obtenu en excluant les résultats invalides.

Les cas non valides sont définis comme :

- Les échantillons qui, en raison de circonstances différentes au cours du processus de test, n'étaient finalement pas disponibles pour effectuer le test de biomarqueur (rupture des kits)
- Les résultats du test n'étaient pas suffisamment concluants pour déterminer s'ils étaient positifs ou négatifs (parce qu'il n'y a pas assez de matériel d'échantillon ou que les échantillons étaient de mauvaise qualité contenant un pourcentage insuffisant de cellules tumorales pour déterminer tous les biomarqueurs).

Pour chaque biomarqueur, les associations possibles ou les corrélations entre le taux de test ou le taux de positivité selon l'histologie, le type d'échantillon et le résultat d'autres biomarqueurs ont été explorées à l'aide de tableaux de contingence et du test KHI2 (χ^2).

Les valeurs $P < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

4 RESULTATS

Le recrutement des patients a commencé le 01 Avril 2020, 15 services ont participé à cette étude, la figure 51 illustre l'organigramme des différents services participants à l'étude. Six cents soixante-deux patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques prouvés histologiquement ont été inclus, 148 patients ont été exclus de l'étude du fait d'un prélèvement exigu qui ne permet pas un complément d'étude pour définir le profil biologique. Pour les 514 patients, la fréquence de la mutation EGFR, le réarrangement ALK et le taux d'expression de PD-L1 ont été recherchés et analysés sur la base des résultats des tests selon les recommandations des sociétés scientifiques. (Figure 51).

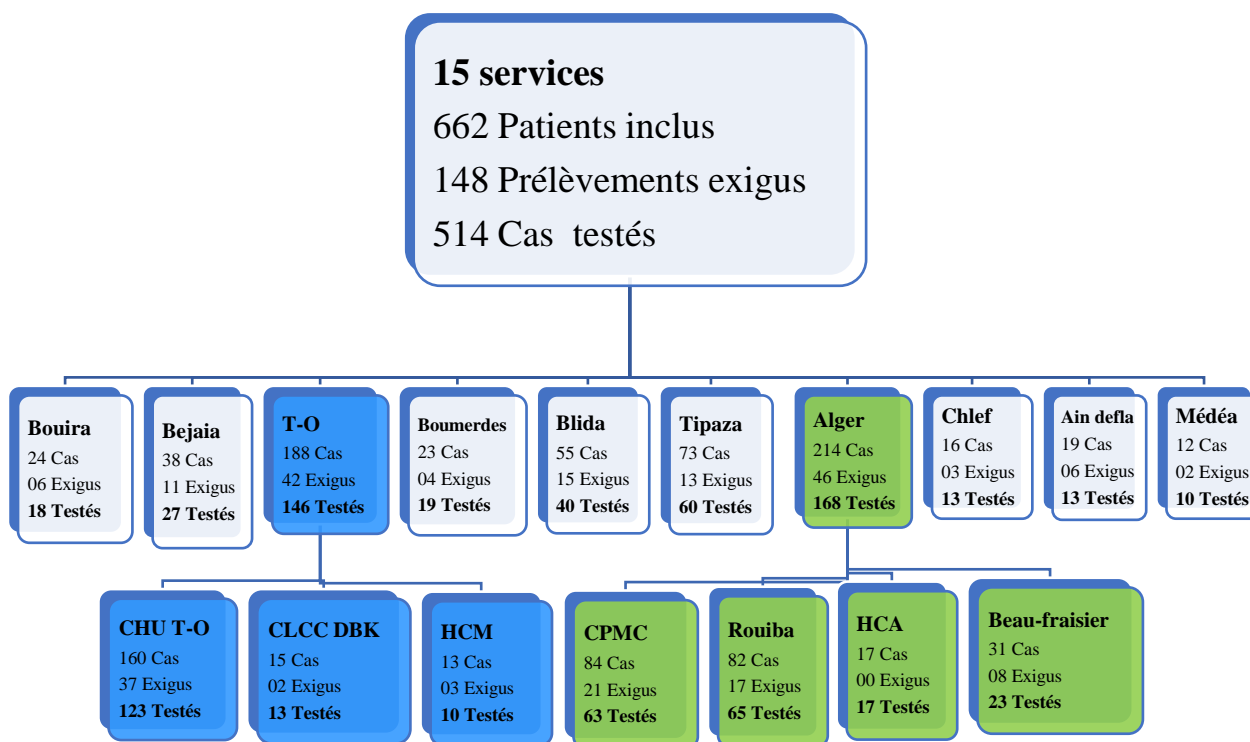


Figure 51: Organigramme des services participants à l'étude

4.1 Répartition des patients selon la wilaya ou le service de suivi

Le nombre de cas incidents des patients varie entre 10 cas et 168 cas en fonction des wilayas.

Le taux le plus élevé est observé dans la wilaya d'Alger avec 168 cas répartis dans 4 services :

- Rouiba : 65 cas
- CPMC : 63 cas
- Beau-fraisier : 23 cas
- HCA : 17 cas

Puis vient la wilaya de Tizi-Ouzou avec 146 cas répartis dans 3 services :

- Service d'oncologie médicale de l'unité Belloua du CHU de Tizi-Ouzou : 123 cas
- CLCC DBK : 13 cas
- Hôpital Chahid Mahmoudi (HCM) : 10 cas

La wilaya de Tipaza vient en 3^{ème} position avec 60 cas, suivie de la wilaya de Blida avec 40 cas, et la wilaya de Bejaïa avec 27 cas.

Les taux prévalents les plus bas sont enregistrés dans les wilayas de Chlef et Aindefla avec 13 cas dans chacune, et la wilaya de Médéa avec seulement 10 cas. (Tableau 12).

Tableau 12: Répartition des patients selon la wilaya ou le service de suivi

Wilaya	Centre de suivi	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Tizi-Ouzou	CHU TO :	123	146
	CLCC DBK :	13	
	HCM :	10	
Alger	CPMC :	63	168
	Beau-Fraisier :	23	
	Rouiba :	65	
	HCA :	17	
Béjaia	Amizour	27	5,3
Bouira	Bouira	18	3,5
Boumerdes	Boumerdes	19	3,7
Blida	Blida	40	7,8
Tipaza	Sidi Ghiles	60	11,7
Médeá	Blida	10	1,9
Aindefla	Blida	13	2,5
Chlef	Blida	13	2,5
Total		514	100,0

4.2 Répartition des patients selon l'année du recrutement

Un peu plus de la moitié (55,6%) des recrutements a été colligée durant l'année 2020 soit 286 patients et ce bien que le recrutement a commencé le 1^{er} Avril 2020, contre 228 cas durant l'année complète 2021. (Figure 52).

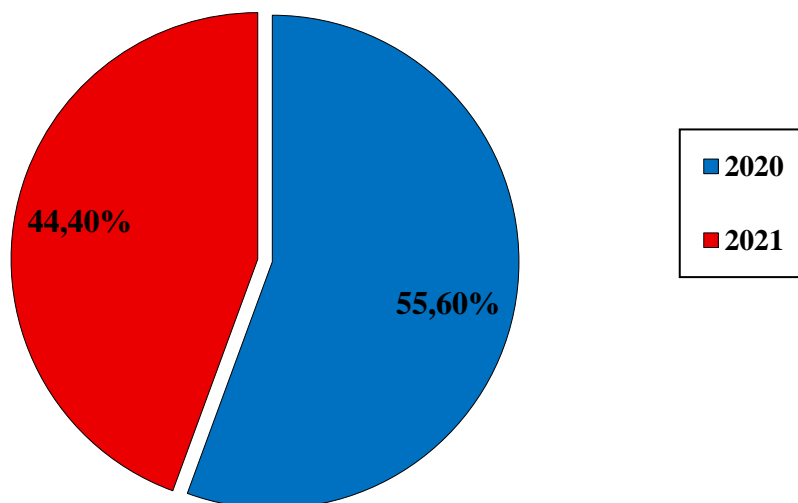


Figure 52: Répartition des patients atteints du CBNPC selon l'année du recrutement

4.3 Répartition des patients selon l'âge :

L'âge moyen des patients est de $63,86 \pm 11,24$ ans allant de 29 ans à 88 ans.

Un quart (25%) de la population est âgée de moins de 56 ans et 75% ont un âge inférieur à 72 ans. (Figure 53).

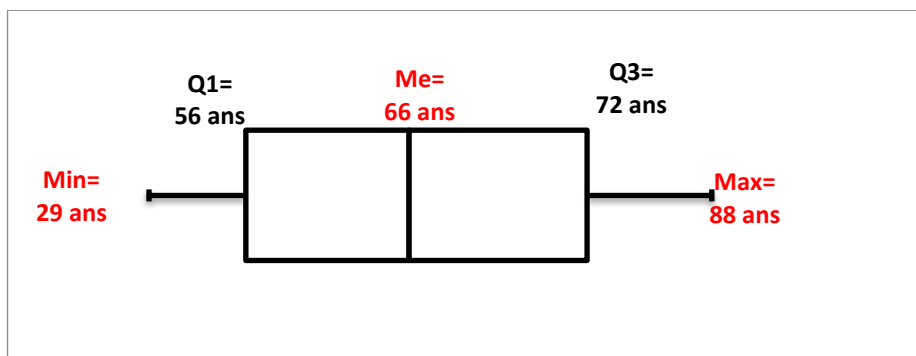


Figure 53: Répartition des patients atteints du CBNPC selon l'âge

4.4 Répartition des patients selon les tranches d'âge :

Un tiers (33,9%) des patients ont un âge qui se situe entre [60-69[ans, suivi de la tranche d'âge entre [70-79[ans qui représente 25,7%, puis vient la tranche d'âge [50-59[ans avec 21,8%.

Les sujets âgés de plus de 80 ans représentent 7,4%, puis en derniers on retrouve les sujets jeunes moins de 40 ans, avec le pourcentage le plus faible de l'ordre de 2,7%. (Figure 54)

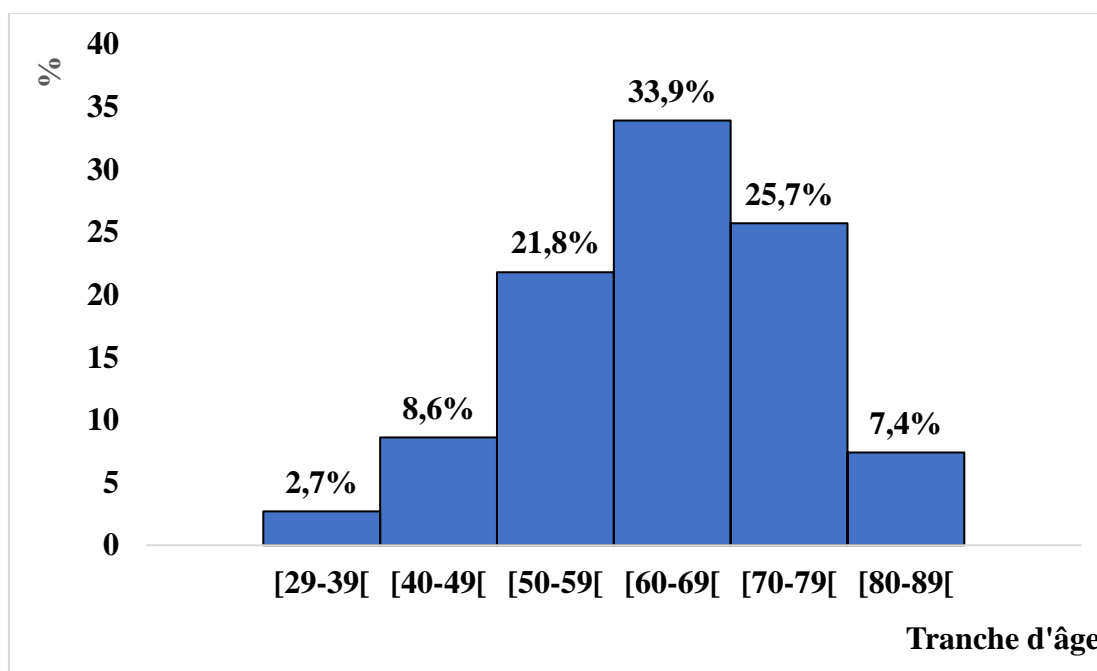


Figure 54 : Répartition des patients atteints du CBNPC selon les tranches d'âge

4.5 Répartition des patients selon le genre

Sur un total de 514 patients atteints de CBNPC, 77,2% sont du sexe masculin vs 22,8% du sexe féminin avec un sex-ratio de 3,4. (Figure 55).

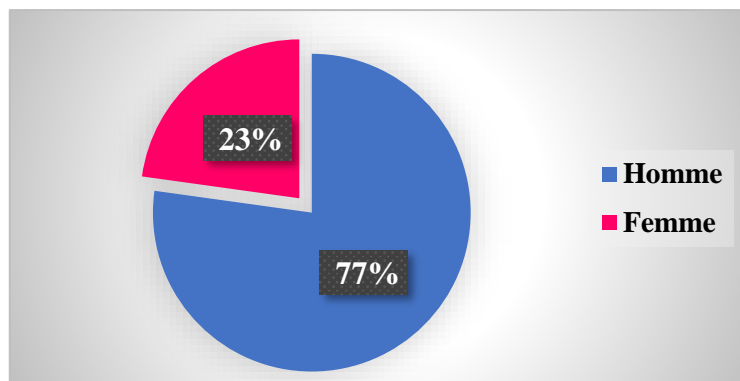


Figure 55: Répartition des patients atteints du CBNPC selon le sexe

4.6 Répartition des patients selon l'âge et le genre :

La tranche d'âge la plus touchée est celle de l'intervalle [60-69[ans aussi bien chez les hommes avec 35,8% que chez les femmes avec 27,4%, sans différence significative entre les différentes tranches d'âge. **p= 0,18**). (Tableau 13)

Tableau 13: Répartition des patients selon l'âge et le genre

Age	Homme		Femme		p value
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
[29-39[12	3,0	2	1,7	DNS* ; p = 0,18
[40-49[30	7,6	14	12,0	
[50-59[82	20,7	30	25,6	
[60-69[142	35,8	32	27,4	
[70-79[105	26,4	27	23,1	
[80-89[26	6,5	12	10,3	
Total	397	100,0	117	100,0	

*DNS : Différence Non Significative

4.7 Principaux paramètres caractérisant la variable d'âge selon le genre :

L'âge moyen du diagnostic est identique chez les 2 sexes de l'ordre de 63 ans, sans différence significative, p value = 0,05.

Tableau 14: Principaux paramètres caractérisant la variable d'âge de la population d'étude selon le genre

	Hommes	Femme	P value
Minimum	29,0	31,0	
Maximum	88,0	88,0	
Moyenne	63,9	63,4	DNS : 0,05
Médiane	66,0	64,0	
Mode	68,0	59,0	

4.8 Répartition des patients selon le statut marital

Plus de 92% soit 475 patients sont mariés, contre 20 patients célibataires et 19 patients veufs (ves). (Figure 56).

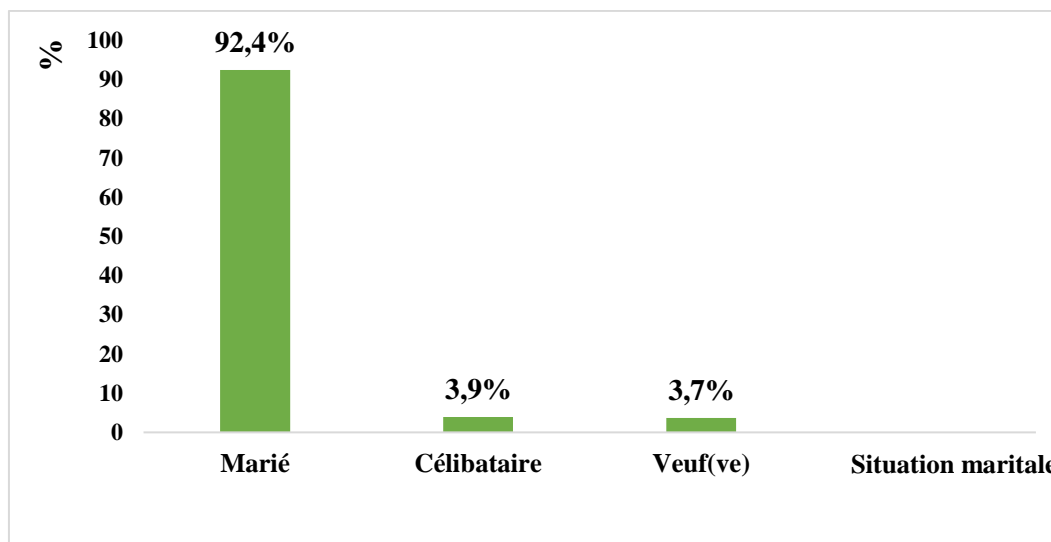


Figure 56: Statut Marital de l'ensemble de la population d'étude

4.9 Répartition des patients selon les habitudes toxiques

4.9.1 Tabagisme

La notion du tabagisme est retrouvée chez 66% des patients, avec 43,6% de fumeurs actifs et 22,4% des ex-fumeurs. (Figure 57)

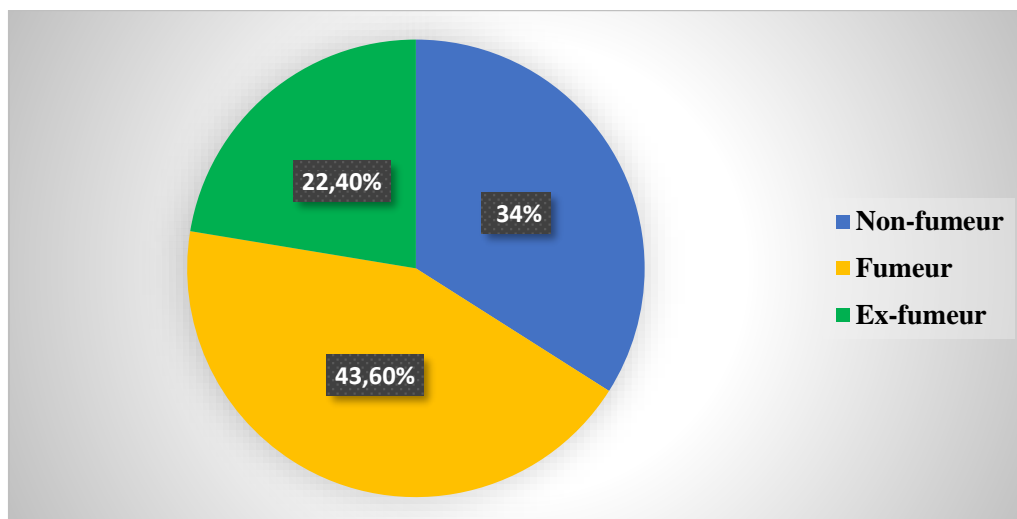


Figure 57: Répartition des patients atteints du CBNPC en fonction du tabagisme

➤ Notion du tabagisme en fonction du genre

Chez les hommes, le nombre des fumeurs actifs est relativement élevé et concerne 56,2%, suivi de 28,7% des ex-fumeurs et 15,1% non-fumeurs.

Chez les femmes, 99,1% étaient des non-fumeuses, une femme a déclaré son tabagisme actif. (Figure 58).

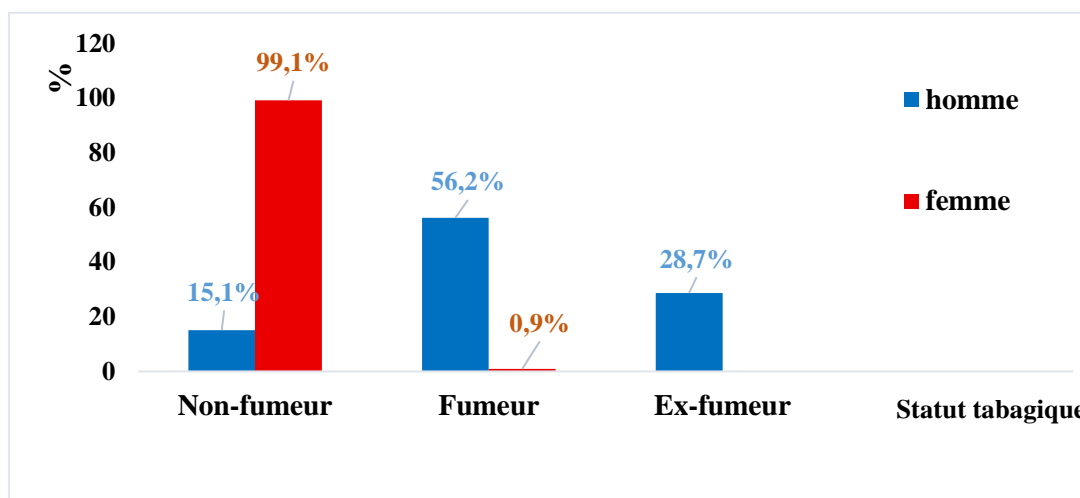


Figure 58: La consommation tabagique en fonction du sexe

4.9.2 Tabac à chiquer :

La consommation du tabac à chiquer est retrouvée chez 15,8% des patients (0,5% en sevrage), par contre elle est absente chez 430 patients soit 83,7% (Tableau 15).

Tableau 15: Consommation du tabac à chiquer

	Absente	Présente	Sevrée
Effectif	430	81	03
Pourcentage (%)	83,7%	15,8%	0,5%

4.9.3 Alcool

La consommation d'alcool est rare, 14,6% de nos patients déclarent avoir consommé l'alcool, contre 82,9%, et 2,5% sont en sevrage. (7%). (Tableau 16)

Tableau 16: Répartition des patients selon la consommation d'alcool

	Absente	Présente	Sevrée
Effectif (n)	426	75	13
Pourcentage (%)	82,9%	14,6%	2,5%

4.10 Répartition des patients selon l'exposition professionnelle

4.10.1 Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'exposition professionnelle :

A côté du facteur du risque principal du CBNPC, l'exposition professionnelle est retrouvée chez 127 patients soit ¼ de nos patients, selon la liste des professions à risque. (Figure 59).

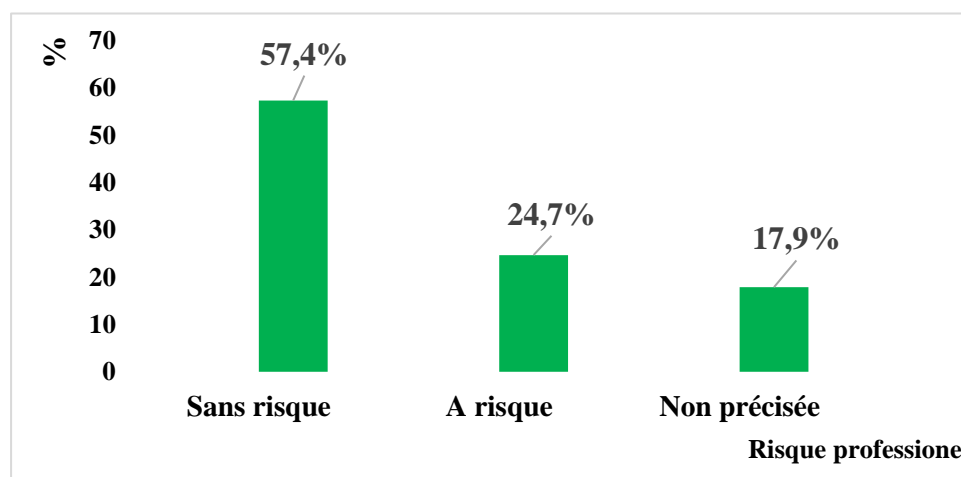


Figure 59: Répartition des patients atteints du CBNPC selon l'exposition professionnelle

4.10.2 Répartition des patients selon le type de professions à risque :

En Algérie, selon l'arrêté ministériel (AIM) du 05 Mai 1996, fixant la liste des maladies présumées d'origine professionnelle réparties dans 85 tableaux, 7 comportant les maladies professionnelles responsables du cancer des voies respiratoires (tableau 6, 10 ter, 16, 20, 30, 37, 44 et 81). *JORAN°16 du 15 Dhou El-kaad 1417/23 mars 1997) (Annexe 19) [S. Lebouabi, F. Hadej, M. Haddar : Tableaux des maladies professionnelles en Algérie]*

Dans notre série, on a trouvé 9 professions à risque réparties par ordre décroissant :

La maçonnerie : 23 patients, suivis de la mécanique avec 19 mécaniciens puis l'agriculture avec 16 agriculteurs, la plomberie avec 15 plombiers, la conduite des engins avec 13 chauffeurs routiers, la menuiserie avec 13 menuisiers, la soudure avec 11 soudeurs et en dernier, la peinture avec 11 peintres et le secteur pétrolier avec 7 patients.

Tableau 17: Répartition des patients atteints du CBNPC selon les professions à risque :

Profession	Maçon	Mécanicien	Agriculteur	Plombier	Chauffeur routier	Menuisier	Soudeur	Peintre	Secteur pétrolier
Effectif (n)	23	19	16	15	13	13	11	10	7

4.11 Résultats selon le site du prélèvement :

Le diagnostic est confirmé dans 58,6% sur une biopsie transpariétale, suivie de la biopsie bronchique dans 28,8%, puis vient la biopsie d'un site métastatique (12,6%) avec une fréquence nette des biopsies pleurales (61,5%) suivie de biopsie osseuse dans 27,7%, et plus rarement biopsies cérébrales et hépatiques respectivement 7,7% et 3,1%. (Figure 60)

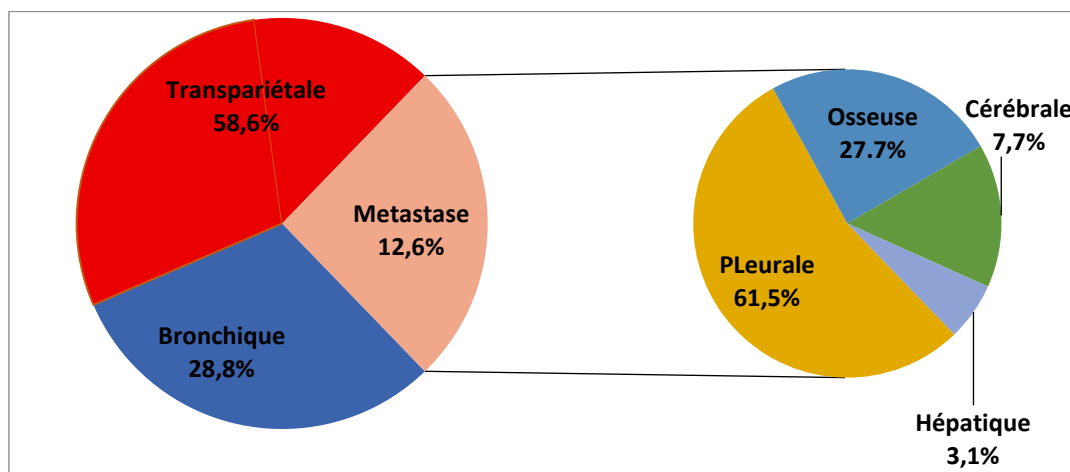


Figure 60: Sites des prélèvements biopsiques

4.12 Résultats selon le type histologique

Le principal type histologique retrouvé est l'adénocarcinome avec 446 cas soit un taux de 86,6%, suivi par le carcinome épidermoïde chez 45 cas soit 8,8%, le type NOS (Not Otherwise Specified) chez 19 cas soit 3,7% et le carcinome adénoquameux représentant 0,8%. (Figure 61)

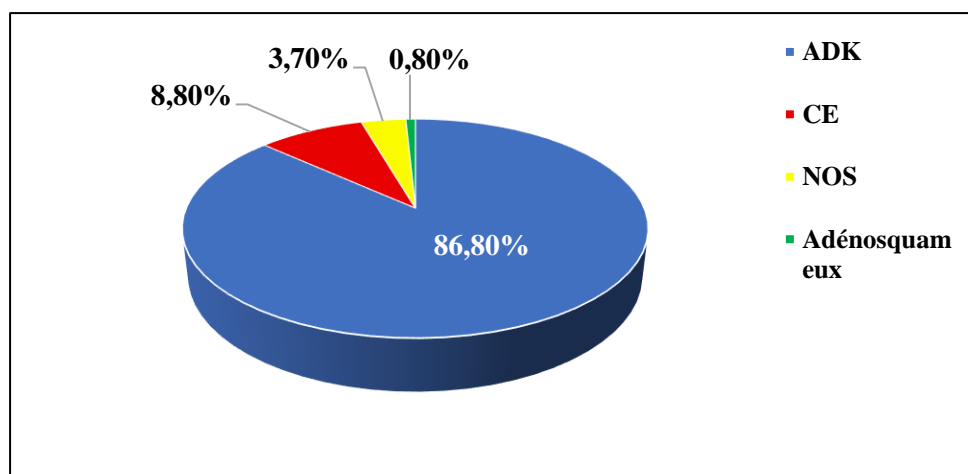


Figure 61: Répartition des cas selon le type histologique

4.13 Résultats selon le profil immunohistochimique

Pour confirmer le type histologique un complément d'étude immunohistochimique a été réalisé avec plusieurs déterminants :

- Pour les ADK, le plus utilisé est le TTF1 qui est positif dans 339 cas soit 66%, suivi de CK7 (Cytokératine 7) positif dans 48 cas soit 9,7%. Ces deux marqueurs sont testés positifs simultanément sur 48 prélèvements, suivis de Napsine A dans 11 cas soit 2,1%.
- Pour les carcinomes épidermoïdes, la P63 est exprimée dans 27 cas soit 5,3%, suivie de la P40 dans 18 cas soit 3,5%.

Le diagnostic du carcinome adénosquameux (4 cas) est posé devant la positivité simultanée de TTF1 et P40 ou P63, et celui du NOS devant l'absence de tous ces marqueurs et ce dans 19 cas. (Tableau 18).

Tableau 18: Résultats selon le profil immunohistochimique

	Adénocarcinome				Carcinome épidermoïde		Adéno-squameux	NOS
	TTF1	CK7	TTF1+CK7	Napsine A	P40	P63	P40+P63	/
Effectif (n)	339	48	48	11	18	27	4	19
Pourcentage (%)	66,0	9,7	9,7	2,1	3,5	5,3	0,7	3,7

L'étude des résultats de l'immunohistochimie selon le genre a été réalisée retrouvant :

- Dans les ADK : TTF1 est positif dans 90,5% des tumeurs chez les femmes contre 70,7% dans les tumeurs chez les hommes, le CK7 est plus exprimé par les tumeurs chez les hommes avec 11,1% des cas contre 3,4% chez les femmes.

- Dans les carcinomes épidermoïdes, la P63 est exprimée dans 6,5% des tumeurs chez l'homme contre 0,8% des tumeurs chez la femme. (Tableau 19).

Tableau 19: Résultats du profil immunohistochimique selon le genre

Genre		Adénocarcinome				CE		Adéno- squameux	NOS
		TTF1	CK7	TTF1+ CK7	Napsine A	P40	P63	P40+P63	/
Homme (397)	Effectif (n)	247	44	34	9	16	26	4	17
	Pourcentage (%)	62,2	11,1	8,5	2,2	4,0	6,5	1,0	4,3
Femme (117)	Effectif (n)	92	4	14	2	2	1	0	2
	Pourcentage (%)	78,6	3,4	11,9	1,7	1,7	0,8	0	1,7

4.14 Résultats selon le stade de la maladie

Afin de déterminer le stade de la maladie, on a utilisé la 8^{ème} édition (2016) de la classification TNM. (Annexe 9)

Nous nous sommes concentrés sur le stade de la maladie sans détailler les caractéristiques de la tumeur (T) ou l'envahissement ganglionnaire (N), puisque la prise en charge dépend du stade de la maladie.

Près de 90% des patients sont diagnostiqués au stade métastatique d'emblée, répartis comme suit : 50,2% stade IVA (un seul site métastatique) et 49,8% stade IVB (métastases multiples).

Les stades localement avancés représentent une minorité de l'ensemble des patients avec un taux de 11,7% pour les trois stades confondus IIIA, IIIB et IIIC. (Tableau 20)

Tableau 20: Répartition des patients atteints du CBNPC selon le stade de la maladie

	Stades métastatiques		Stades localement avancés		
	IVA	IVB	IIIA	IIIB	IIIC
	88,4%		11,6%		
Effectif (n)	228	226	18	29	13
Pourcentage (%)	44,4	44,0	3,5	5,6	2,5

4.15 Résultats selon le site métastatique et le nombre de sites atteints :

Pour les stades métastatiques, nous les avons répartis dans deux groupes, 1^{er} groupe stade IVA de 228 patients qui présentent un seul site métastatique et le 2^{ème} groupe stade IVB de 226 patients qui présentent des sites métastatiques multiples, soit 50% de patients dans chaque groupe. (Tableau 21)

Tableau 21: Répartition des cas selon le site métastatique

	Métastases multiples	Métastase unique					
		Plèvre	Os	NCL *	Cerveau	Surrénale	Foie
Effectif(n)	226	65	58	48	31	20	5
Pourcentage (%)	48,8	14,3	12,8	10,8	6,8	4,0	1,1

* NCL : nodules controlatéraux

➤ **Chez les patients stade IVA (un seul site métastatique) :**

Les sites métastatiques retrouvés sont par ordre de fréquence : la plèvre (65 soit 14,3%), l'os (58 cas soit 12,8%), nodule controlatéral (48 soit 10,8%), cerveau (31 soit 6,8%), surrénale (20 soit 4,4%) et en dernier vient le foie dans 5 cas soit 1,1%. (Figure 62).

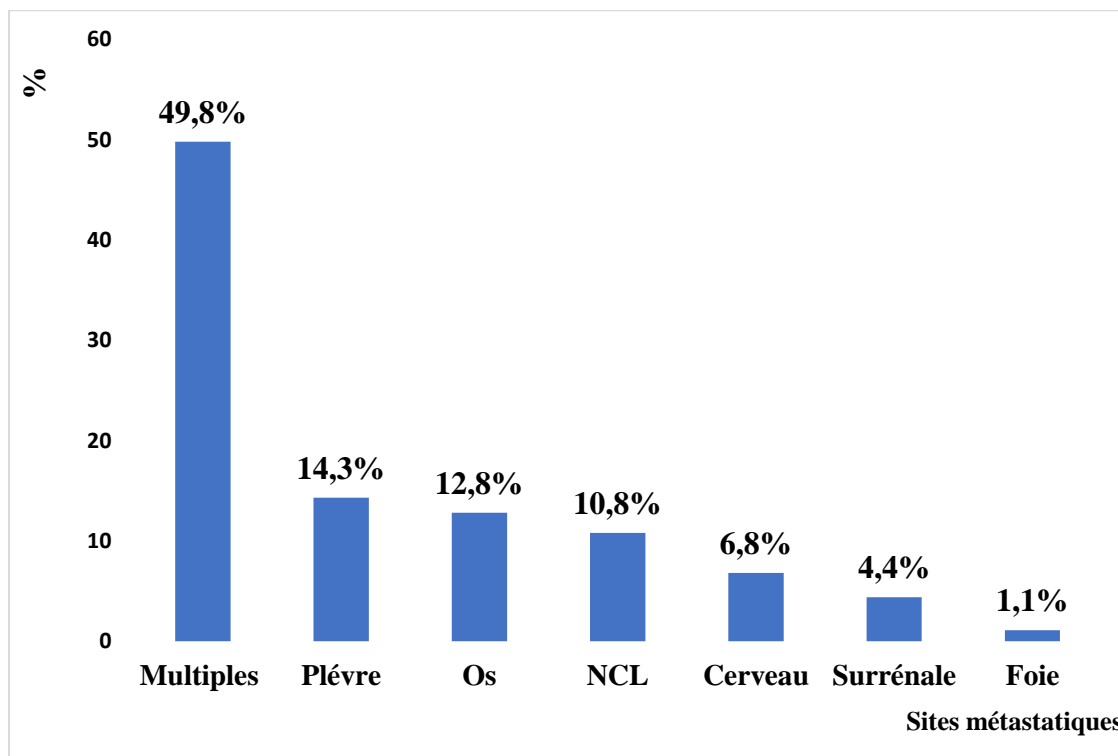


Figure 62: Répartition des cas avec un seul site métastatique

➤ **Chez les patients stade IVB (sites métastatiques multiples) :**

Pour les patients multi métastatiques d'emblée :

On a constaté la fréquence des métastases osseuses, qui sont présentes dans 86,1% des combinaisons.

Chez 112 patients, les métastases osseuses sont présentes avec un seul autre site.

Les combinaisons les plus retrouvées par ordre de fréquence sont : métastases osseuses et hépatiques chez 30 patients, métastases osseuses et cérébrales chez 28 patients, puis viennent les métastases surrénaliennes et pleurales chez 22 et 21 patients respectivement.

Chez les patients qui ont présenté 3 sites métastatiques ; les combinaisons les plus fréquentes sont : métastases osseuses, hépatiques et surrenaliennes chez 6 patients, métastases osseuses, hépatiques et cérébrales chez 5 patients.

Chez 15 patients plus de 3 sites métastatiques sont constatés au moment du diagnostic. (Tableau 22)

Tableau 22: Les combinaison fréquentes des sites métastatiques multiples

N° de sites 2	Os + plèvre	Os+ NCL*	Os+ cerveau	Os+ foie	Os + surrenales
Effectif (n)	21	11	28	30	22
N° de sites 3	Os + foie + surrenales		Os + foie + cerveau		
Effectif (n)	6		5		

* NCL : Nodules controlatéraux

4.16 Résultats selon le taux de test et échantillons invalides

Dans les 514 échantillons, les 3 biomarqueurs sélectionnés (EGFR, ALK et PDL-1) ont été demandés dans tous les cas même si la détermination n'a pas été finalement réalisée.

La figure 63 montre le taux de test pour chaque biomarqueur.

L'EGFR (95,5%) et le PDL-1 (79,2%) étaient les principaux biomarqueurs testés suivis de loin par ALK (7%). (Figure 63)

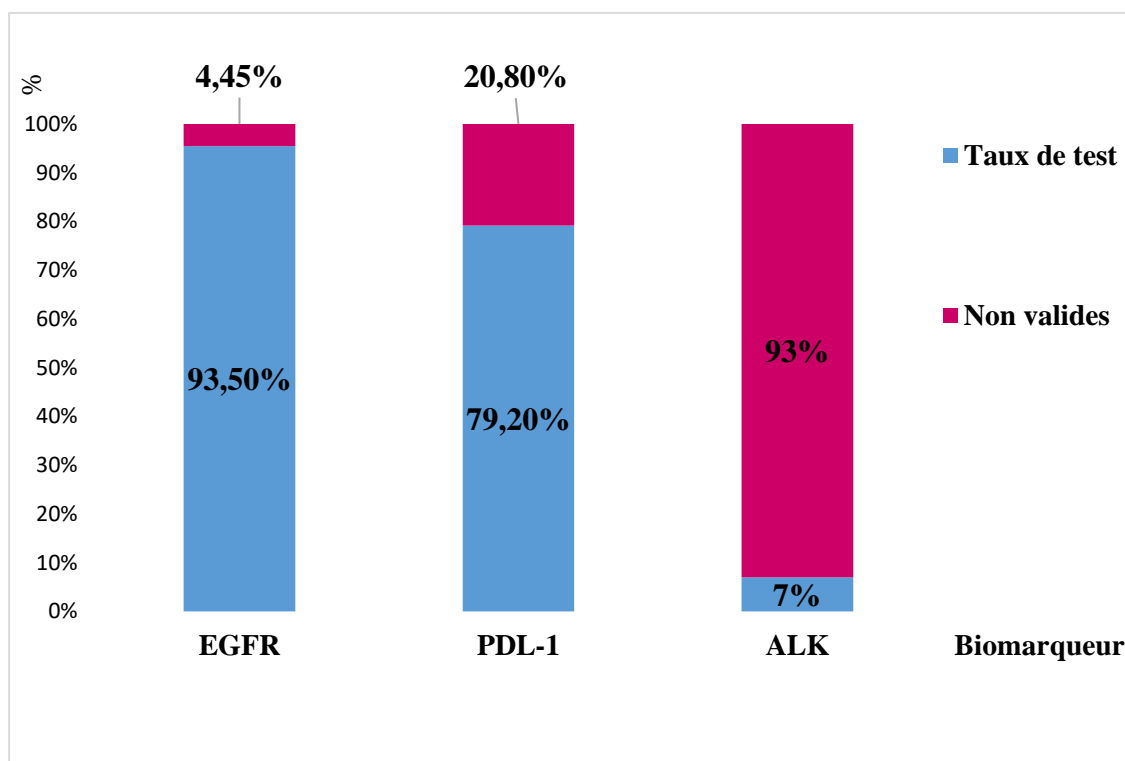


Figure 63: Taux de test et échantillons invalides

4.17 Profil biologique :

4.17.1 Mutation EGFR

4.17.1.1 Taux de positivité de la mutation de l'EGFR de l'ensemble des prélèvements

Après exclusion des cas invalides, la mutation EGFR a été détectée dans 102 tumeurs, soit 20,7% de l'ensemble des prélèvements.

Plus de $\frac{3}{4}$ des cas soit 79,3% ne présentent aucune mutation EGFR. (Figure 64)

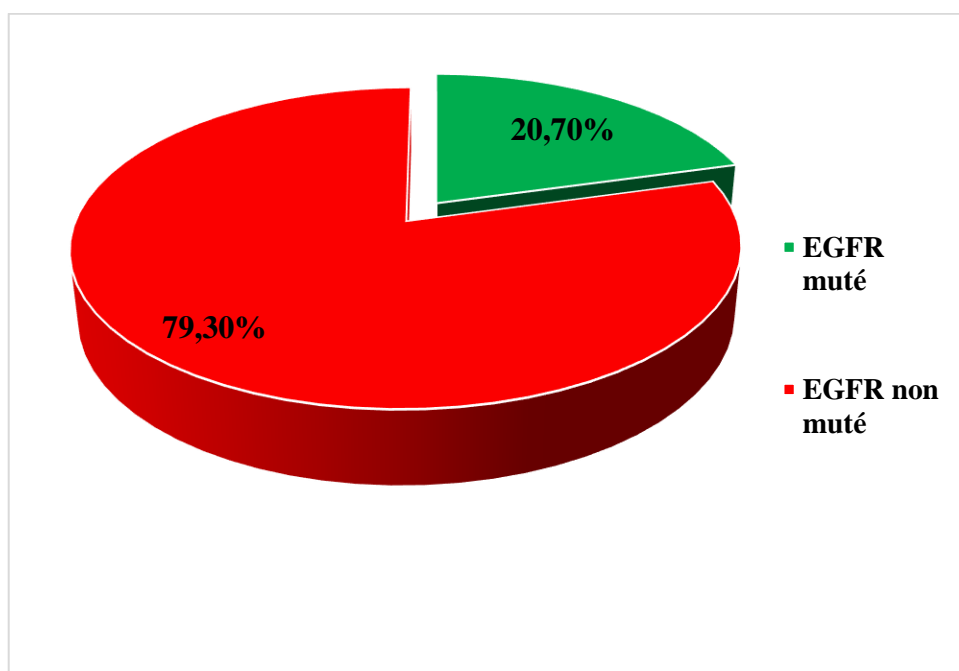


Figure 64: Taux de positivité de la mutation EGFR

4.17.1.2 Type de mutation EGFR détectée

Les mutations d'EGFR les plus courantes dans ces cas sont des **délétions dans l'exon 19** (dans 76,4% de tous les cas présentant des mutations EGFR) et une **mutation ponctuelle dans l'exon 21 (L858R)** dans 9,8%

La mutation d'insertion de l'exon 18 est retrouvée sur 8 prélèvements soit 7,8%

La mutation ponctuelle de l'exon 20 T790M est retrouvée dans 1 cas soit 0,9%

La mutation de l'EGFR ex20ins (insertion de l'exon 20) est retrouvée dans 2 cas soit 1,9%,

Trois patients ont présenté une mutation mixte, 1^{er} : exon 18/exon21, le 2^{ème} : exon 18/exon 20 et le 3^{ème} exon 19/exon20. (Tableau 23)

Tableau 23: Type de mutation EGFR détectée

	Exon 18	Exon 19	Exon 20	Exon 21	Mixte
Effectif (n)	8	78	3	10	3
Pourcentage (%)	7,8%	76,5%	2,9%	9,8%	2,9%

4.17.1.3 Taux de positivité de la mutation de l'EGFR selon les wilayas

Le taux de positivité de la mutation de l'EGFR varie d'une wilaya à une autre

La wilaya d'Alger a marqué le taux le plus élevé avec 40 (23,8%) cas positifs répartis comme suit :

- CPMC : 17 cas soit 26,9%
- Centre de beau-fraisier : 6 cas soit 26,1%
- Rouiba : 15 cas soit 23,1%
- HCA : 2 cas positifs soit 11,7%.

La wilaya de Tizi-Ouzou a enregistré 28 (19,2%) cas positifs répartis sur les 3 services :

- Service d'oncologie médicale : 22 cas soit 17,9%,
- CLCC DBK : 4 cas soit 30,7%
- HCM : 2 cas soit 20%.

Quant à la wilaya de Tipaza, elle a enregistré 15 cas positifs soit 25,0%

La wilaya de Boumerdes et la wilaya de Blida ont enregistré chacune 6 cas.

Bejaïa et Médéa se placent en dernière position avec 1 cas positif chacune.

Aucun cas positif n'est retrouvé dans les autres wilayas Chlef et Aïndefla. (Figure 65)

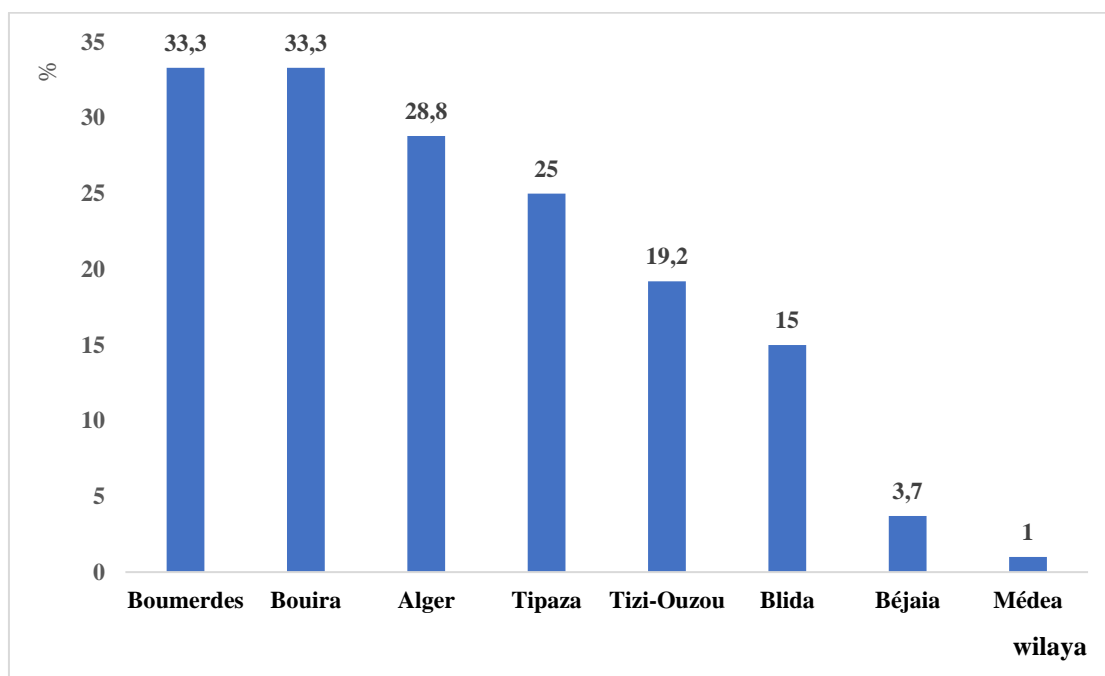


Figure 65: Taux de positivité de la mutation EGFR selon les wilayas

4.17.1.4 Taux de positivité de la mutation EGFR en fonction de l'âge

L'âge des 102 patients porteurs de tumeurs avec mutation l'EGFR s'échelonne entre 33 ans et 88 ans avec une moyenne d'âge de 61,81 ans \pm 12,7 ans.

Le mode se situe à 49 ans et la médiane à 63 ans. (Figure 66)

La tranche d'âge la plus touchée étant la même que dans la population générale soit [60-69[ans.

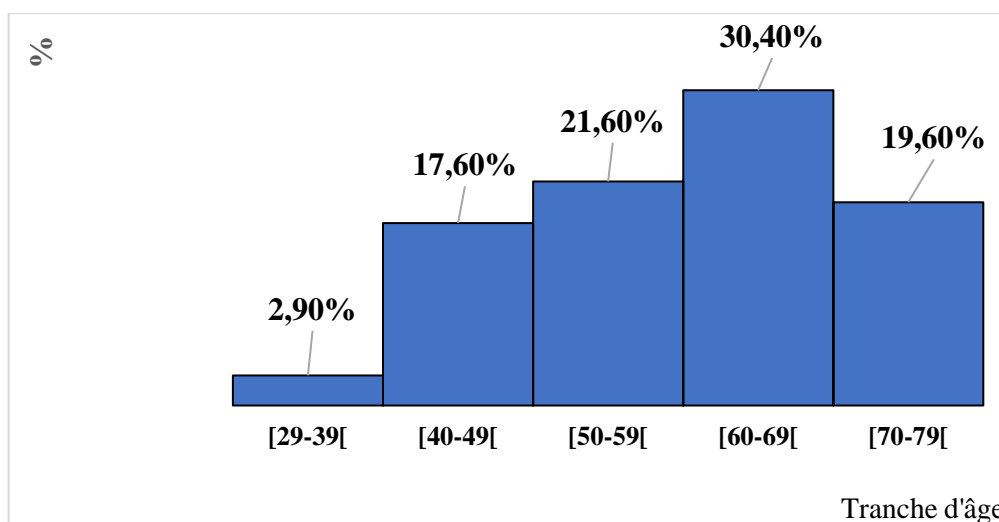


Figure 66 : Répartition des cas mutés selon l'âge

4.17.1.5 Corrélation de la mutation EGFR avec l'âge des patients

La tranche d'âge la plus touchée étant la même chez les cas présentant une mutation EGFR et les cas sans mutation EGFR, elle rejoint celle de l'ensemble de la population générale qui est [60-69[ans.

En comparant les autres tranches d'âge, on a constaté après le calcul de Khi2 l'absence de différence significative entre les différents groupes, avec un $p=0,05$. (Figure 67).

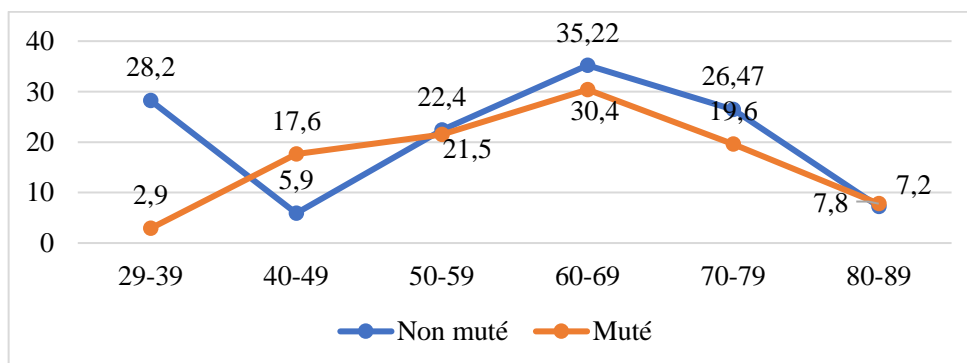


Figure 67: Corrélation de la mutation EGFR avec l'âge des patients

En comparant les moyennes d'âge de survenue du CBNPC chez les cas avec mutation EGFR et les cas sans mutation EGFR, on a constaté que l'âge chez les cas avec mutation EGFR est légèrement inférieur par rapport aux cas sans mutation EGFR, qui est de 61,8 ans et 64,2 ans respectivement. Le test de comparaison ; le rapport de vraisemblance ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes avec **p= 0,06**. (Tableau 24)

Tableau 24: Principaux paramètres caractérisant la variable d'âge en fonction de la mutation EGFR

	Muté	Non muté	P value
Minimum	33,0	29,0	
Maximum	88,0	88,0	
Moyenne	61,81	64,25	DNS : 0,06
Médiane	63,0	66,0	
Mode	49,0	68,0	

4.17.1.6 Taux de positivité de la mutation de l'EGFR en fonction du genre :

Le taux de positivité de la mutation EGFR est nettement plus élevé chez les femmes (48,2%) que chez les hommes (12,9%). Le test de comparaison KHI2 montre une différence très significative. (**DS : p < 10⁻⁷**) (Tableau 25)

Tableau 25: Taux de positivité de la mutation de l'EGFR en fonction du genre

	Effectif total	Effectif mutés	p value
Masculin	381	49	p < 10⁻⁷ ; DS
Féminin	110	53	
Total	491	102	

*DS : Différence significative

4.17.1.7 Corrélation de la mutation EGFR avec le statut tabagique

La mutation EGFR est fréquente dans le groupe des patients non-fumeurs (44,7%) par rapport aux fumeurs (8,1%) avec une différence très significative. ($p < 10^{-7}$; DS) (Tableau 26)

Tableau 26: Taux de positivité de la mutation de l'EGFR en fonction du tabagisme

	Effectif total	Effectif mutés	p value
Fumeur	321	26	$p < 10^{-7}$; DS
Non-fumeur	170	76	
Total	491	102	

4.17.1.8 Tabagisme passif

La notion de tabagisme passif chez les cas présentant une tumeur avec mutation EGFR est de l'ordre de 14,7%. (Figure 68)

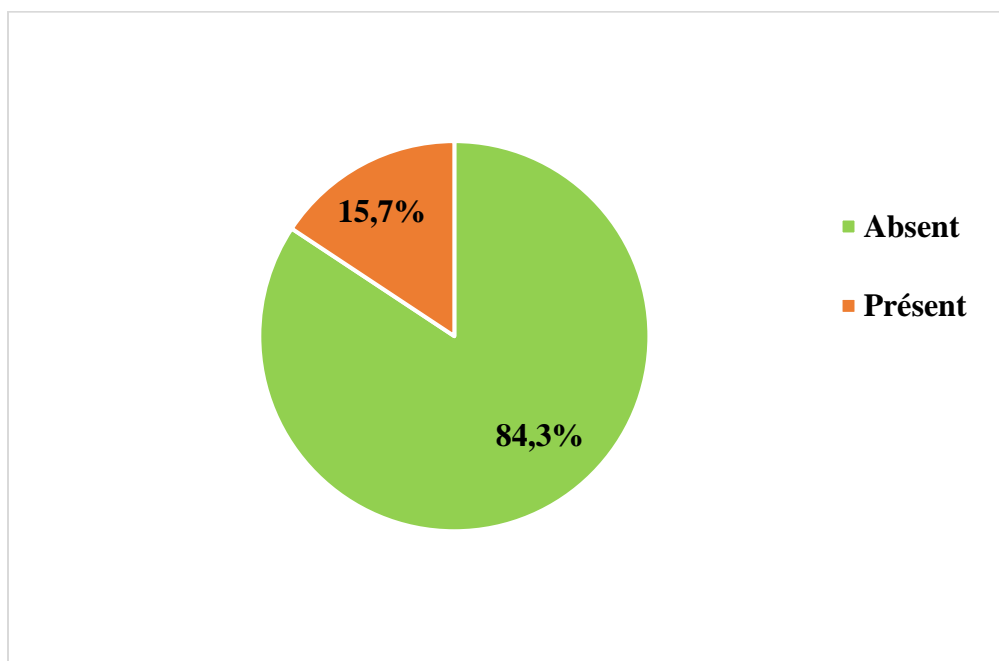


Figure 68: Taux de positivité de la mutation EGFR en fonction du tabagisme passif

4.17.1.9 Tabac à chiquer :

La notion du tabac à chiquer est absente chez 93 patients soit 91,1%.

Chez les 9 patients qui ont déclaré cette consommation, 1 patient était en sevrage. (Figure 69)

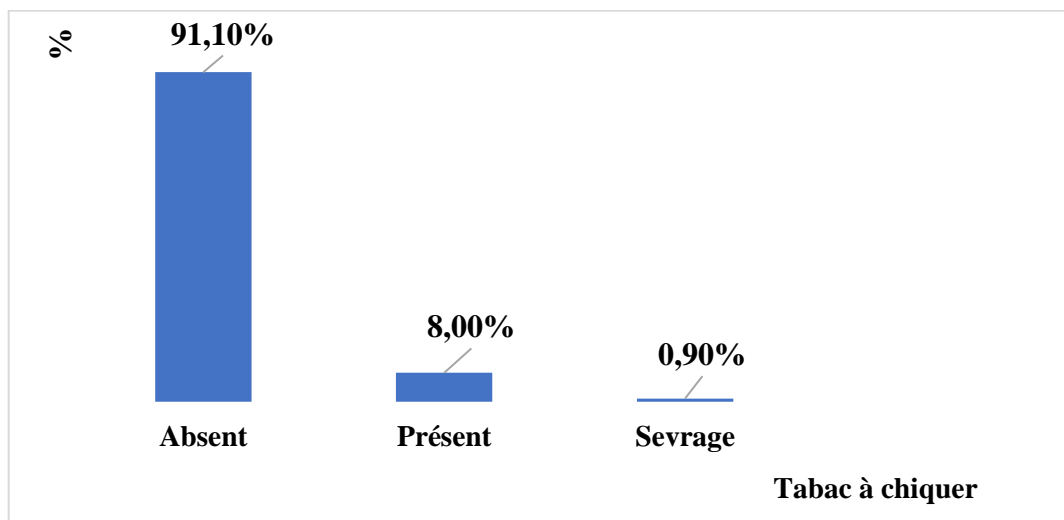


Figure 69: Taux de positivité de la mutation EGFR en fonction du tabac à chiquer

4.17.1.10 Alcool :

La consommation d'alcool est très rare, 96 patients déclarent n'avoir jamais consommé l'alcool contre seulement 3 patients qui ont l'habitude de le consommer et 3 autres sont en sevrage. (Figure 70)

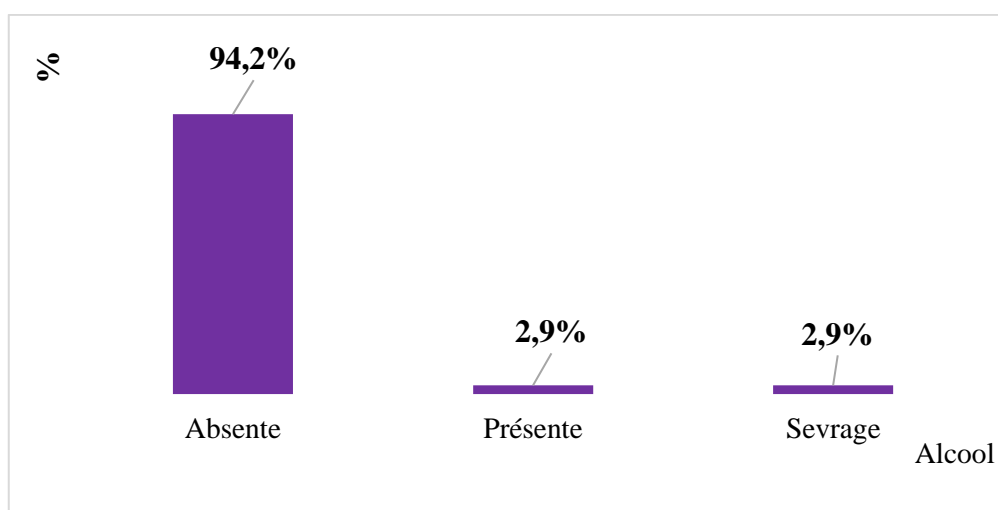


Figure 70: Taux de positivité de la mutation EGFR en fonction de la consommation d'alcool

4.17.1.11 Taux de positivité de la mutation de l'EGFR selon le type histologique

Sur le tableau 27 sont présentés les taux de positivités de la mutation EGFR après exclusion des résultats invalides et la comparaison entre les types histologiques sélectionnés (ADK, CE et NOS).

La mutation de l'EGFR est très fréquente dans le type histologique adénocarcinome avec 20,16% contre seulement 0,4% dans le type épidermoïde et 0,2% dans le type NOS.

Des différences statistiquement significatives avec une valeur de $p < 10^{-7}$. (Tableau 27)

Tableau 27: Taux de positivité de la mutation de l'EGFR en fonction du type histologique

	Effectif total	Effectif mutés	p value
ADK	430	99	p < 10⁻⁷ DS
CE	39	2	
NOS	18	1	
Total	491	102	

4.17.1.12 Taux de positivité de la mutation EGFR selon l'étude immunohistochemie :

Le complément d'étude immunohistochemie a révélé que 85% des tumeurs expriment le TTF1, réparti comme suit : seul dans 71,6% et en association avec CK7 dans 13,7%, tandis que la CK7 est exprimée dans près de 10% des cas. (Figure 71)

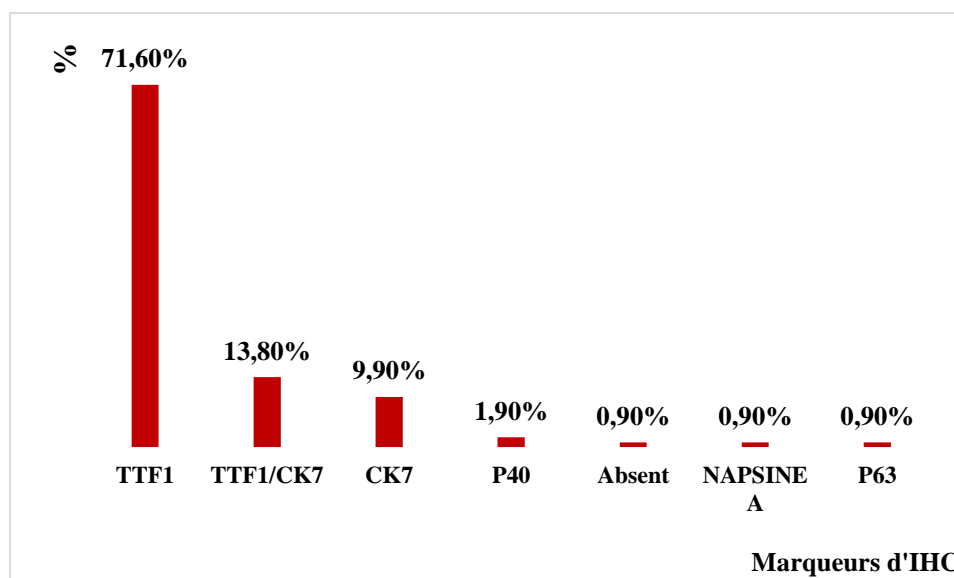


Figure 71: Taux de positivité de la mutation EGFR selon l'étude immunohistochemie

4.17.1.13 Taux de positivité de la mutation EGFR selon l'origine du prélèvement

La biopsie transpariétale reste le mode du diagnostic chez 61,8% des cas mutés suivie de la biopsie pleurale puis de la biopsie bronchique.

La biopsie osseuse n'était pas négligeable, puisque 4% des patients ont bénéficié de cette dernière pour confirmer le diagnostic. (Figure 72)

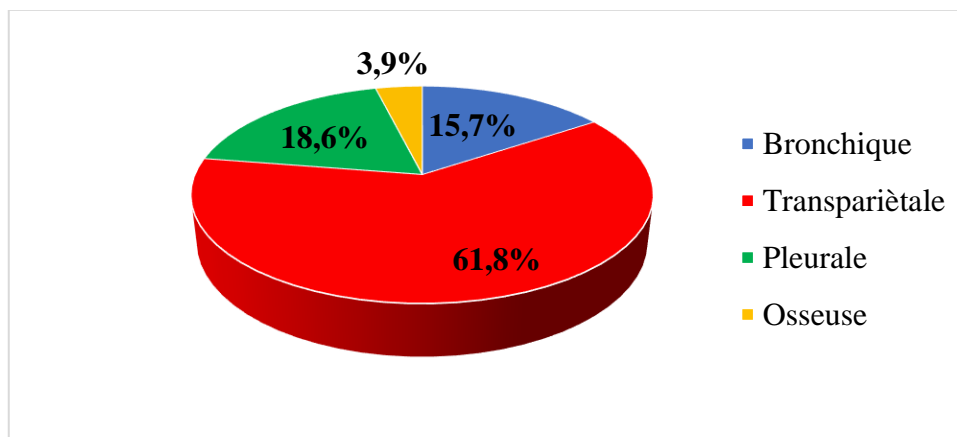


Figure 72: Taux de positivité de la mutation EGFR selon l'origine du prélèvement

4.17.1.14 Taux de positivité de la mutation EGFR selon le stade de la maladie :

Les stades métastatiques sont prédominants avec 90% des patients porteurs de tumeurs avec mutation EGFR, qui présentent une maladie métastatique d'emblée ; 49% au stade IVB multi métastatiques et 41,2% au stade IVA avec un seul site métastatique.

Les stades localement avancés sont rares avec seulement 9,8% des patients. (Figure 73)

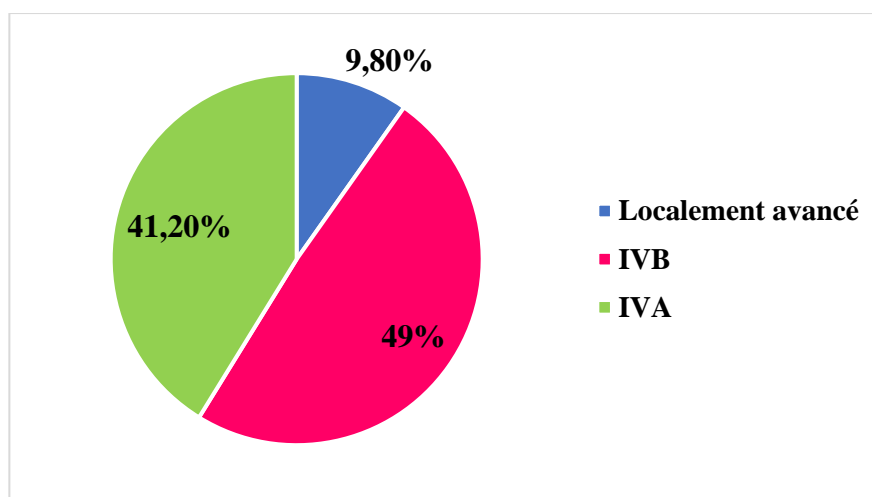


Figure 73: Taux de positivité de la mutation EGFR selon le stade de la maladie

4.17.1.15 Taux de positivité de la mutation de l'EGFR de selon le site métastatique

La moitié des cas (49%) sont multi métastatiques d'emblée.

L'atteinte pleurale est prédominante, retrouvée chez 20 (19,6%) patients suivie des métastases osseuses chez 11 (10,8%) patients, puis viennent les autres localisations les plus rares ; nodules controlatéraux chez 6 (5,9%) patients, le cerveau chez 3 (2,9%) patients et les surrénales chez 2 (1,9%) patients.

La maladie est localisée chez 10 (9,8%) patients. (Figure 74).

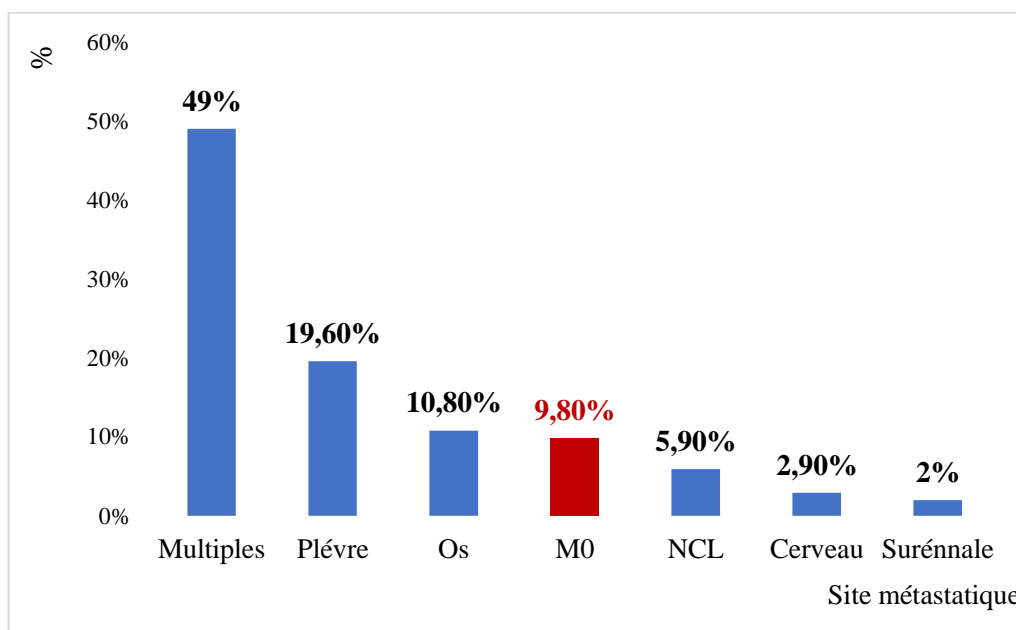


Figure 74: Taux de positivité de la mutation EGFR selon site métastatique

4.17.1.16 Analyse bivariée avec les résultats PDL-1 et ALK

➤ **Corrélation entre la mutation EGFR et l'expression du PDL-1 :**

Dans le groupe avec mutation EGFR, le taux d'expression du PDL-1 est recherché sur 74 prélèvements. (Tableau 28)

On a constaté un taux de PDL-1 <1% dans 28 cas soit 30%, un taux entre 1 et 49% dans 37 cas soit 21,3%, et une forte expression de PDL-1 $\geq 50\%$ dans 9 cas soit 7,5%.

La recherche de relation entre PDL-1 et mutation EGFR a révélé un taux de positivité de PDL-1 légèrement inférieur si le résultat de biomarqueur EGFR est positif.

Tableau 28: Corrélation entre la mutation EGFR et l'expression PDL-1

Expression PDL-1	Muté		Non mutés	
	Effectif (n)	Pourcentage (%)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
<1%	28	30,0%	64	70,0%
1-49%	37	21,3%	137	78,7%
$\geq 50\%$	9	7,5%	111	92,5%

➤ **Corrélation entre la mutation EGFR et le réarrangement ALK :**

Le réarrangement ALK est recherché dans 36 cas, il est positif dans 3 d'entre eux et sans mutation EGFR.

Pour les cas sans réarrangement ALK, la mutation EGFR est retrouvée dans 9 cas.(Tableau 29)

Tableau 29: Corrélation entre la mutation EGFR et le réarrangement ALK

Réarrangement ALK	Non muté EGFR		Muté EGFR	
	Effectif (n)	Pourcentage (%)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Absent	23	28,1%	9	71,9%
Présent	00	00%	3	100%

4.17.2 Expression PDL-1

4.17.2.1 Taux de positivité du PDL-1 de l'ensemble des prélèvements

Le taux d'expression du PDL-1 n'était pas précisé dans 107 cas soit 20,8% pour diverses raisons notamment la rupture des kits nécessaires pour la réalisation des tests ou l'exiguïté du prélèvement qui comporte moins de 100 cellules.

L'expression du PDL-1 a été recherchée dans 407 cas soit 79,2%. (Tableau 30)

Le taux d'expression du PDL-1 est inférieur à 50% dans 280 cas soit 68,8% de l'ensemble des cas testés, répartis comme suit :

- PDL-1 < 1% : 101 cas soit 24,8% presque ¼ des cas
- PDL-1 entre 1 et 49% : 179 cas soit 44%, c'est le taux le plus élevé
- Quant à la forte expression du PDL-1 $\geq 50\%$, elle est retrouvée dans 127 cas soit 31%.

Tableau 30: Taux d'expression du PDL-1 chez les cas testés

Taux d'expression	Fréquence	Pourcentage
PDL-1 <1%	101	24,8%
PDL-1 entre 1-49%	179	44,0%
PDL-1 $\geq 50\%$	127	31,0%
Total	407	100,0%

4.17.2.2 Taux d'expression du PDL-1 selon les wilayas

La forte expression du PDL-1 $\geq 50\%$ a été observée dans la wilaya d'Alger avec 41 cas répartis dans les 4 centres :

- Rouiba : 18 cas
- CPMC : 16 cas
- Beau-Fraisier : 6 cas
- HCA : 1 cas

Suivie de la wilaya de Tizi-Ouzou avec 37 cas, et puis vient la wilaya de Tipaza avec 14 cas. (Figure 75)

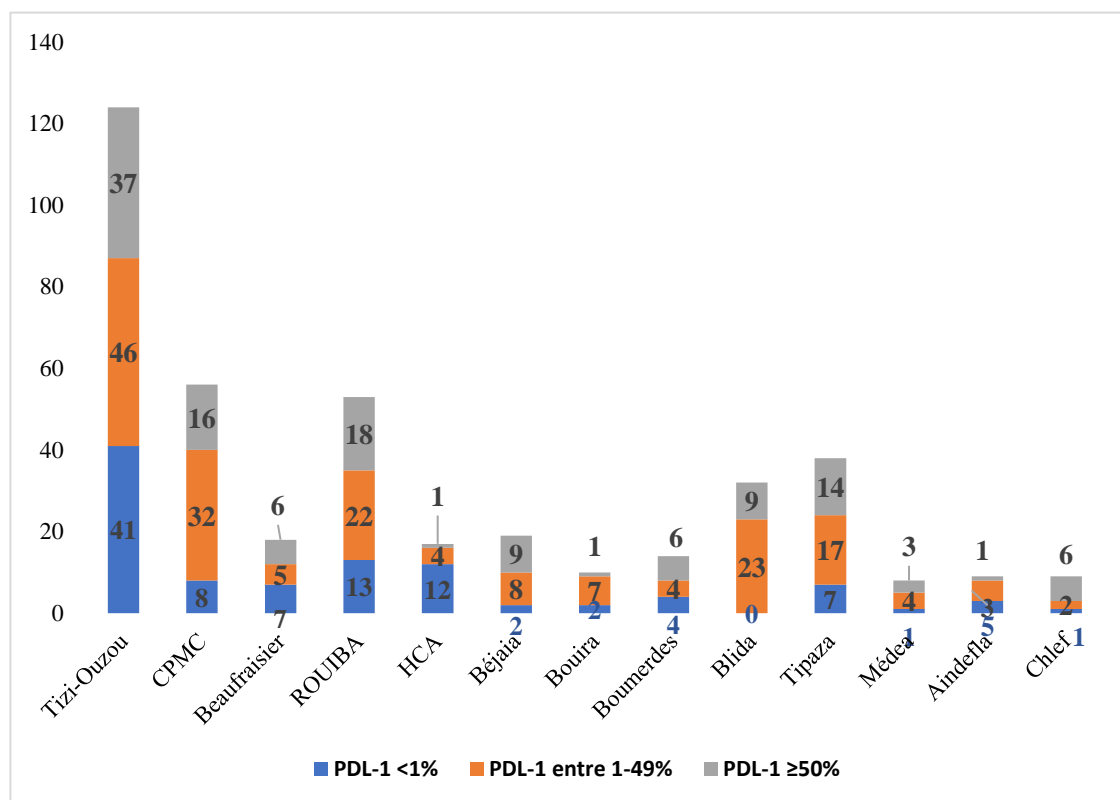


Figure 75: Taux d'expression du PDL-1 selon les wilayas

4.17.2.3 Taux d'expression du PDL-1 en fonction de l'âge

Les différents taux d'expression du PDL-1 sont prédominants dans les 2 tranches d'âge [60-69[et [70-79[mais sans différence significative entre les trois groupes au test de rapport de vraisemblance ($p=0,12$). (Tableau 31 et Figure 76)

Tableau 31: Taux d'expression du PDL-1 selon les tranches d'âge

PDL-1 Taux d'expression	Tranche d'âge	Tranche d'âge	Tranche d'âge	Tranche d'âge	Tranche d'âge	Tranche d'âge
	[29-39[[40-49[[50-59[[60-69[[70-79[[80-89[
<1%	1	13	26	26	28	7
1-49%	5	15	32	66	45	16
≥50%	4	4	25	44	41	9

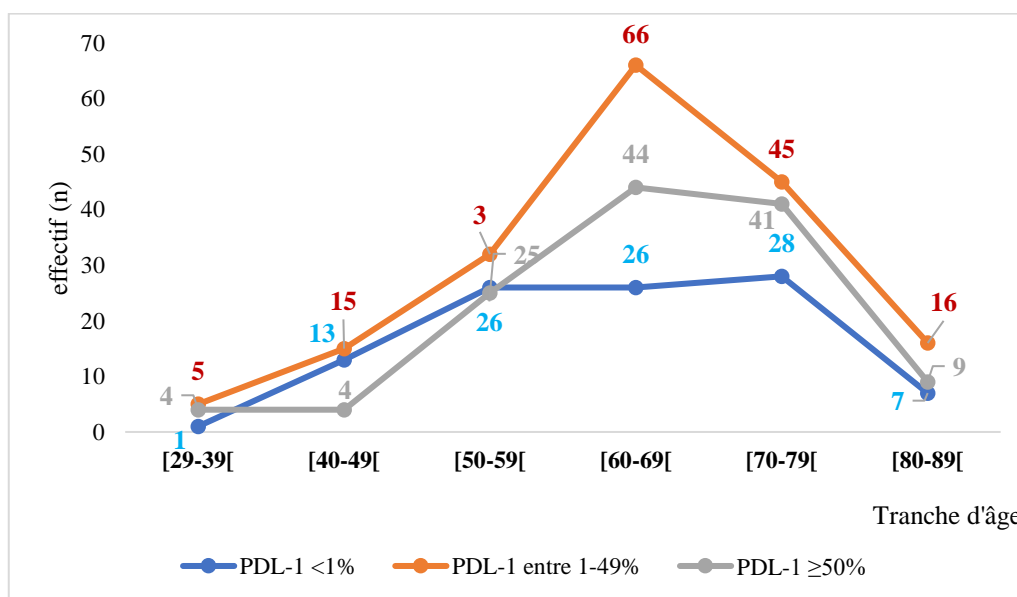


Figure 76: Taux d'expression du PDL-1 selon les tranches d'âge

4.17.2.4 Taux d'expression du PDL-1 en fonction du genre

Les patients sont répartis en 3 groupes selon le taux d'expression du PDL-1, on a comparé le taux d'expression en fonction du genre.

- Le 1^{er} groupe PDL-1 < 1% : Hommes (55 soit 54,5%) et femmes (46 soit 45,5%), pas de différence significative entre les deux sexes
- Le 2^{ème} groupe PDL-1 entre 1 et 49% : Hommes (139 soit 77,7%) et femmes (40 soit 22,3%), la différence commence à être plus nette dans ce groupe avec une nette prédominance masculine.
- Le 3^{ème} groupe PDL-1 ≥ 50% : avec une large prédominance masculine ; Hommes (123 soit 96,9%) et femmes (4 soit 3,1%), les chiffres parlent d'eux-mêmes.

L'étude du lien entre le taux de positivité du PDL-1 et le sexe avec le test KHI2, a révélé un taux de positivité nettement supérieurs chez les hommes avec une différence significative.

($p = 0,58 \times 10^{-3}$) (Figure 77)

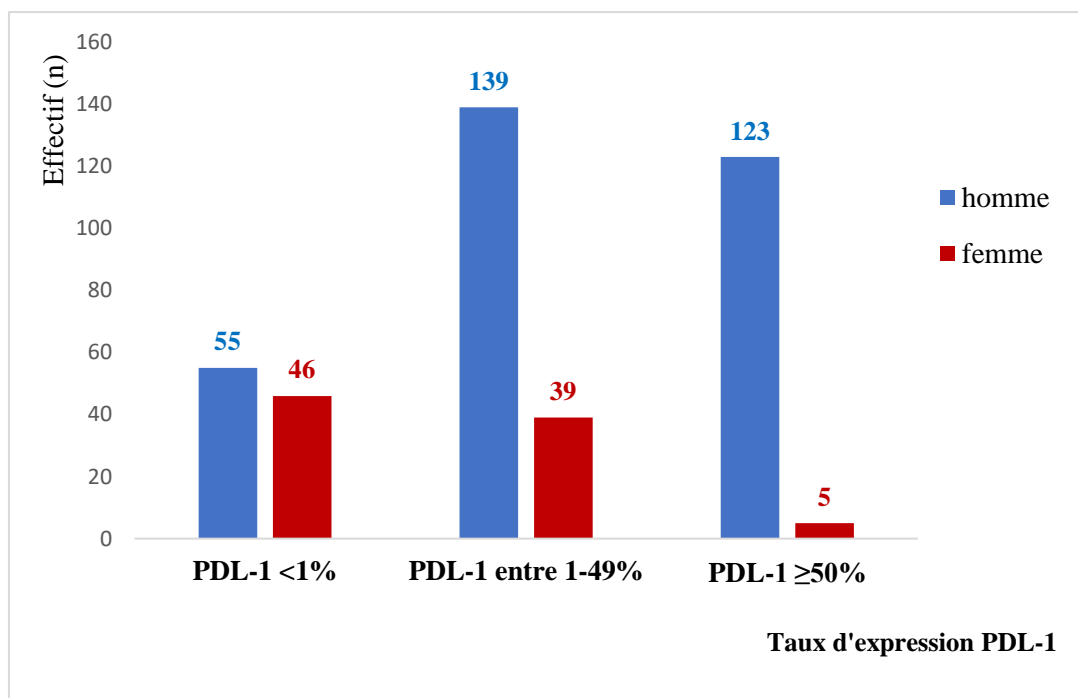


Figure 77 : Taux d'expression du PDL-1 selon le genre

4.17.2.5 Taux d'expression du PDL-1 en fonction du tabagisme

On a comparé le taux d'expression du PDL-1 en fonction du tabagisme dans les 3 groupes :

- Le 1^{er} groupe PDL-1 < 1% : non-fumeurs (69 soit 68,3%), fumeurs (32 soit 31,7%)
- Le 2^{ème} groupe PDL-1 entre 1 et 49% : non-fumeurs (59 soit 33%), fumeurs (120 soit 67%)
- Le 3^{ème} groupe PDL-1 ≥ 50% : non-fumeurs (11 soit 8,7%), fumeurs (99 soit 91,3%)

L'étude de la relation entre le taux de positivité du PDL-1 et le tabagisme a révélé un taux de positivité nettement supérieur chez les fumeurs avec le test KHI2. ($p = 0,8 \times 10^{-3}$) (Tableau 32)

Tableau 32: Taux d'expression du PDL-1 en fonction du tabagisme

	Non-fumeur		Fumeur	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
PDL-1 <1%	69	68,3	32	31,7
PDL-1 entre 1-49%	59	33,0	120	67,0
PDL-1 ≥50%	11	8,7	116	91,3

4.17.2.6 Taux d'expression du PDL-1 en fonction du nombre de paquet-année

Le taux d'expression du PDL-1 est en nette augmentation avec le nombre de paquet-année. Cette différence est constatée à partir de 20 paquet-année comme l'illustre la figure 78 avec l'ascension de la courbe de la forte expression PDL-1 ≥ 50% avec la consommation tabagique. Le test de comparaison le rapport de vraisemblance confirme cette différence entre les différents groupes avec une valeur $p < 10^{-3}$.

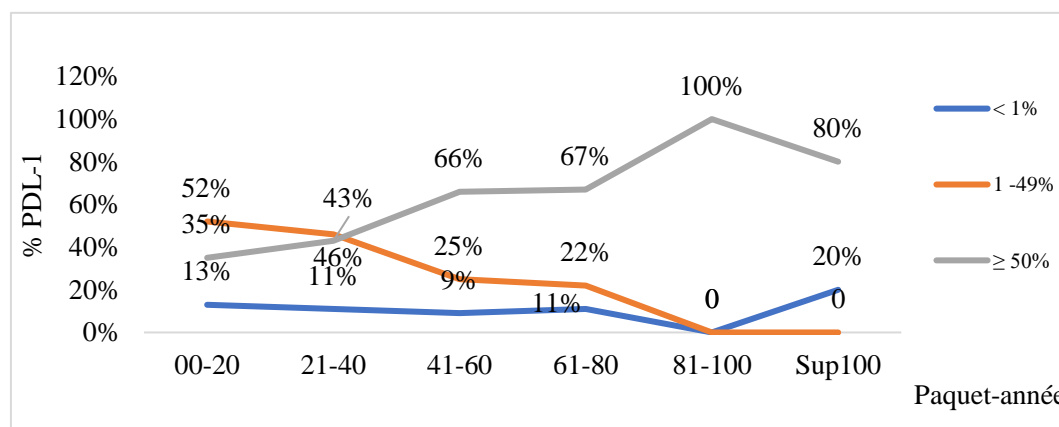


Figure 78: Taux d'expression du PDL-1 en fonction du nombre de paquet-année

4.17.2.7 Taux d'expression du PDL-1 en fonction de la consommation du tabac à chiquer

Le taux d'expression du PDL-1 en fonction du tabac à chiquer dans les 3 groupes :

- Le 1^{er} groupe PDL-1 < 1%, on a constaté une consommation du tabac à chiquer chez 13 patients soit 13%, contre son absence chez 87 soit 87%
- Le 2^{ème} groupe PDL-1 entre 1 et 49%, on a constaté une consommation du tabac à chiquer chez 23 patients soit 13%, contre son absence chez 155 soit 87%
- Le 3^{ème} groupe PDL-1 \geq 50%, on a constaté une consommation du tabac à chiquer chez 29 patients soit 22,8%, contre son absence chez 98 soit 77,2%

Le test KHI2 ne retrouve aucune différence entre les différents groupes ($p=0,27$) (Tableau 33)

Tableau 33: Taux d'expression du PDL-1 en fonction de la consommation du tabac à chiquer

	Absente	Présente
PDL-1 <1%	87	13
PDL-1 entre 1-49%	155	23
PDL-1 \geq50%	98	29

4.17.2.1 Taux d'expression du PDL-1 en fonction de l'exogénose :

Le taux d'expression du PDL-1 en fonction de la consommation d'alcool dans les 3 groupes :

- Le 1^{er} groupe PDL-1 < 1% : absence de consommation d'alcool chez 87 patients soit 86,1%, contre une consommation constatée chez 12 patients soit 11,9%
- Le 2^{ème} groupe PDL-1 entre 1 et 49% : absence de consommation d'alcool chez 153 soit 85,5% et une consommation chez 23 patients soit 14,5%
- Le 3^{ème} groupe PDL-1 \geq 50% : absence de consommation d'alcool chez 95 soit 74,8%, contre une consommation chez 28 patients soit 25,2%.
- A noter 9 patients en sevrage

Le test KHI2 ne retrouve pas de différence significative entre les différents groupes ($p=0,18$) (Tableau 34)

Tableau 34: Taux d'expression du PDL-1 en fonction de l'exogénose

	Absente	Présente
PDL-1 <1%	87	12
PDL-1 entre 1-49%	153	23
PDL-1 \geq50%	95	28

4.17.2.2 Taux d'expression du PDL-1 en fonction de la profession

Le taux d'expression du PDL-1 en fonction de la profession dans les 3 groupes :

- Le 1^{er} groupe PDL-1 < 1% : profession sans risque (66 soit 65,3%), profession à risque 22 soit 21,8%)
- Le 2^{ème} groupe PDL-1 entre 1 et 49% : profession sans risque (103 soit 57,5%), profession à risque (40 soit 22,3%)
- Le 3^{ème} groupe PDL-1 ≥ 50% : profession sans risque (59 soit 46,5%), profession à risque (44 soit 36,6%)

La différence est non significative selon le test KHI2 avec $p=0,06$. (Tableau 35)

Tableau 35: Taux d'expression du PDL-1 en fonction de la profession

Profession	Sans risque	A risque
PDL-1 <1%	66	22
PDL-1 entre 1-49%	103	40
PDL-1 ≥50%	59	44

4.17.2.3 Taux d'expression du PDL-1 selon le site de la biopsie

Le principal site biopsique pour confirmer le diagnostic étant la biopsie transpariétale suivie de la biopsie bronchique et puis vient la biopsie des autres sites métastatiques.

La différence est non significative avec une valeur $p=0,54$ avec le test de comparaison ; le rapport de vraisemblance. (Figure 79)

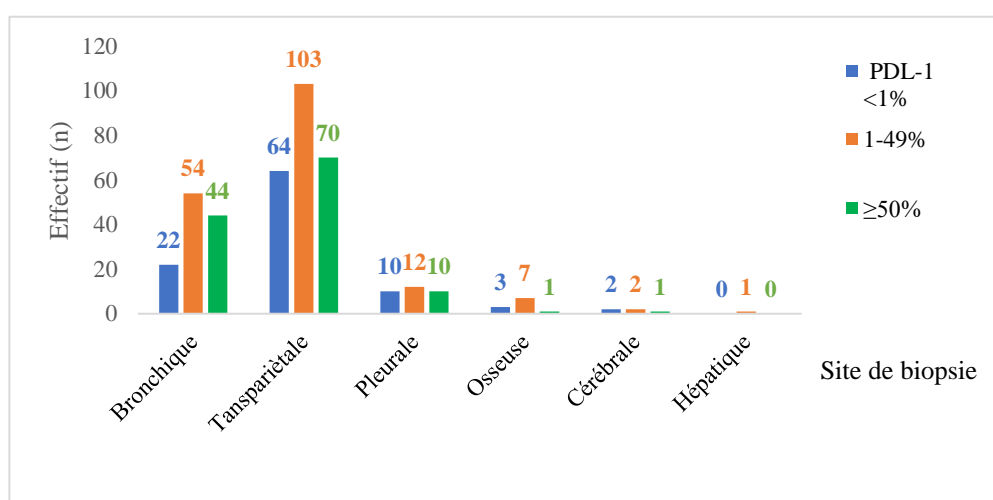


Figure 79: Taux d'expression du PDL-1 selon le site de la biopsie

4.17.2.4 Taux d'expression du PDL-1 selon le type histologique

Le taux d'expression du PDL-1 en fonction du type histologique dans les 3 groupes :

- Le 1^{er} groupe PDL-1 < 1% : ADK (94 soit 27,4%), CE (5 soit 11%), NOS (1 soit 2%) et carcinome adénoquameux (1 soit 25%)
- Le 2^{ème} groupe PDL-1 entre 1 et 49% : ADK (157 soit 45,7%), CE (13 soit 28,9%), NOS (9 soit 47,7%)
- Le 3^{ème} groupe PDL-1 \geq 50% : ADK (92 soit 26,8%), CE (24 soit 53,3%), NOS (8 soit 42,1%) et carcinome adénoquameux (3 soit 75%)

Le taux d'expression du PDL-1 est beaucoup plus important dans le sous type épidermoïde chez plus de 50% des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde avec une forte expression PDL-1 \geq 50%, contrairement aux patients porteurs d'un ADK qui présentent des taux d'expression < 49% dans 80% des cas.

Pour le carcinome adénoquameux, 3 patients parmi les 4 avaient une forte expression de PDL-1 \geq 50%.

Le test de comparaison ; le rapport de vraisemblance retrouve une différence significative entre les différents types histologiques ($p < 10^{-3}$). (Figure 80)

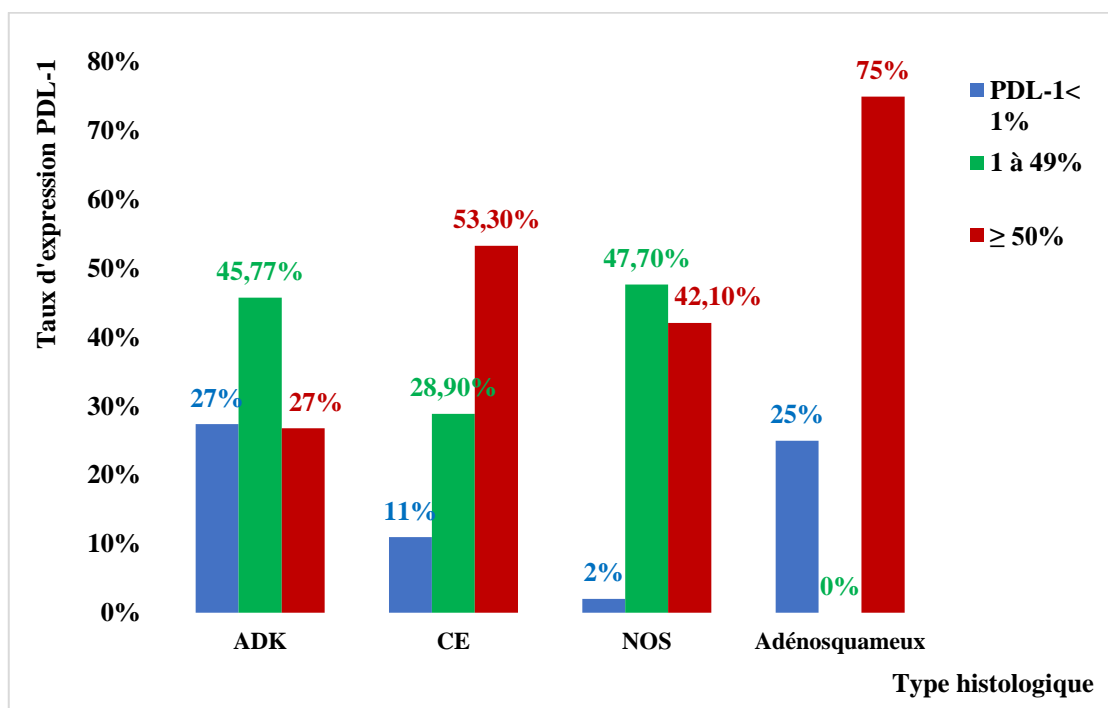


Figure 80: Taux d'expression du PDL-1 en fonction du type histologique

4.17.2.5 Taux de positivité et taux d'expression du PDL-1 selon le site métastatique

Le taux de positivité ainsi que le taux d'expression du PDL-1 diffèrent en fonction du site métastatique et le nombre des sites atteints.

Un test de comparaison a été réalisé pour les deux cas de figure ; le rapport de vraisemblance trouve une différence significative selon le type du site atteint avec une valeur $p=0,019$, mais sans différence significative selon le nombre des sites atteints ($p=0,41$) (Figure 81 et 82).

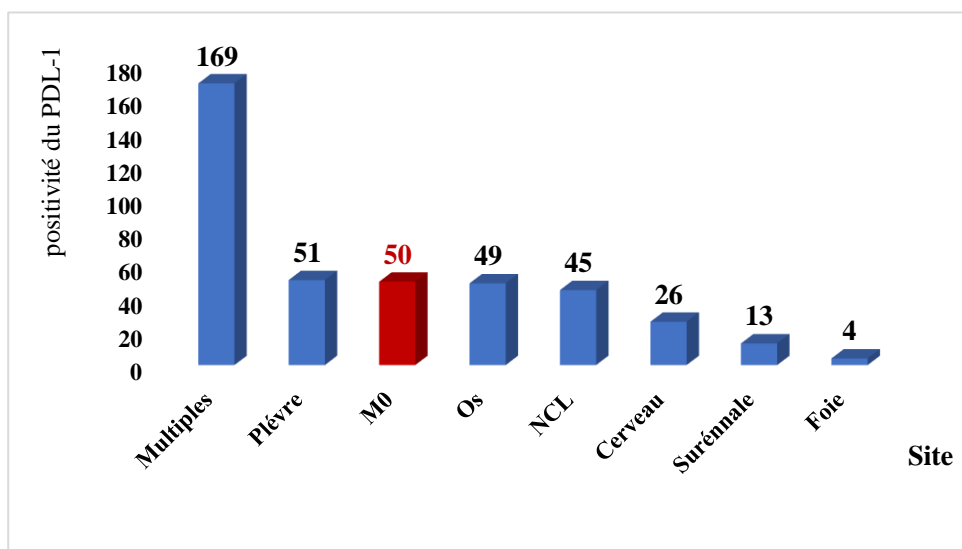


Figure 81: Taux de positivité du PDL-1 selon le site métastatique

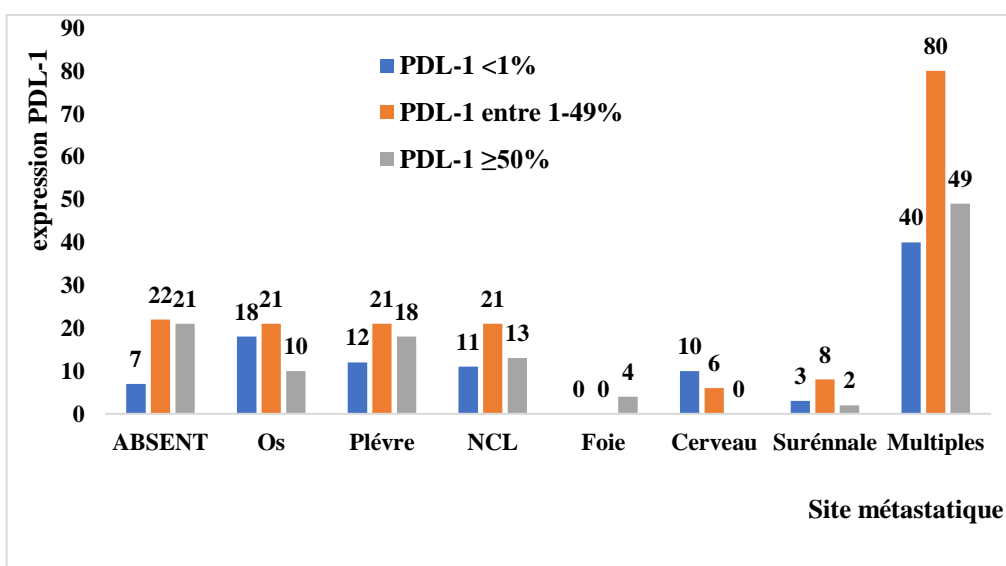


Figure 82: Taux d'expression du PDL-1 selon le site métastatique

4.17.2.6 Corrélation entre l'expression du PDL-1 et le réarrangement ALK

Pour les 36 cas chez qui le réarrangement ALK a été réalisé, le taux d'expression du PDL-1 est variable.

- Dans les cas sans réarrangement ALK :

L'expression de PDL-1 est négative (<1%) dans 10 cas, entre 1 et 49% dans 11 cas, 4 cas présentent une forte expression $\geq 50\%$, l'expression PDL-1 non testée sur les 8 prélèvements restants.

- Dans les 3 cas qui présentent un réarrangement ALK, le taux d'expression du PDL-1 était <1% dans 2 prélèvements, sur le troisième prélèvement non testé. (Tableau 36)

Tableau 36: Corrélation entre expression du PDL-1 et réarrangement ALK

	PDL-1 <1%	PDL-1 entre 1-49%	PDL-1 $\geq 50\%$	Non disponible
Absence du réarrangement ALK	10	11	4	8
Présence du réarrangement ALK	2	0	0	1

4.17.3 Réarrangement ALK

Le réarrangement ALK est recherché uniquement sur 36 prélèvements soit 7%

Il est présent dans 3 cas, soit 8% et absent dans 33 cas, soit 92%.

Caractéristiques des cas avec réarrangement ALK :

Les différentes caractéristiques des 3 cas porteurs d'un réarrangement sont détaillées dans le tableau 37.

Tableau 37: Caractéristiques des cas porteurs d'un réarrangement ALK

	Age	Sexe	Wilaya	Tabac	IHC	Type histologique	Site de biopsie	Stade TNM	Evaluation Après CT
1^{er} cas	63	H	Tipaza	Ex-fumeur	TTF1	ADK	Bronchique	IVB	Progression
2^{ème} cas	76	F	Boumerdes	Non-fumeur	TTF1	ADK	Pleurale	IVB	Progression
3^{ème} cas	59	F	Aindefla	Non-fumeur	TTF1	ADK	Bronchique	IVB	Stabilisation

4.18 Délai du diagnostic du profil biologique :

4.18.1 Délai entre le diagnostic morphologique et/ ou immunohistochimique et les résultats du profil biologique :

Le délai entre le diagnostic anatomopathologique et le résultat du profil biologique est le temps écoulé entre la date de récupération des résultats anatomopathologiques avec complément immunohistochimique et la date de récupération des résultats du profil biologique (mutation EGFR, expression PDL-1 et ALK)

Le délai moyen est de $80,5 \pm 56,9$ jours, soit environ 2 mois et demi, avec des extrêmes allant de 0 jour à 325 jours.

Le quart des cas ont eu un délai de 41,75 jours soit environ 1 mois et demi, et dans $\frac{3}{4}$ des cas le délai dépasse 3 mois avec une moyenne de 109,25 jours.

Dans 4,1%, soit 21 cas, le profil biologique est réalisé au même moment que le diagnostic anatomopathologique.

Le profil biologique est réalisé durant le premier mois suivant le diagnostic anatomopathologique dans 14,2%, soit 73 cas.

Le délai de 10 jours selon les recommandations des différentes sociétés savantes est respecté uniquement dans 6% des cas soit 31 prélèvements. (Tableau 38)

Tableau 38: Délai entre le diagnostic morphologique et/ ou immunohistochimique et les résultats du profil biologique

	Minimum	Centile 25	Moyenne	Médiane	Centile 75	Maximum
Délai entre Diagnostic et profil biologique (j)	00	41,7	80,5	68	109,2	325

4.18.2 *Délai entre le diagnostic morphologique et/ ou immunohistochimique et les résultats du profil biologique en fonction des différents centres :*

En comparant ce délai entre les différents services, on a constaté que :

Le délai moyen de 0 jour, est retrouvé dans 21 cas où le profil biologique est réalisé au même moment du diagnostic :

- ✓ 16 cas de l'HCA
- ✓ 2 cas du CPMC
- ✓ 1 cas de Rouiba, 1 de Blida et 1 de Bejaïa.

Le délai moyen dans les wilayas de Tizi-Ouzou, Blida, Bouira, Boumerdes et Chlef (96,5 - 82 - 85,33 - 100,74 et 110) respectivement, a dépassé la moyenne générale qui est de 80,55 jours. (Tableau 39)

Tableau 39 : Délai entre le diagnostic morphologique et/ ou immunohistochimique et les résultats du profil biologique en fonction des différents services :

Délai DC anatomopathologique et profil biologique (jour)	Minimum	Centile 25	Moyenne	Médiane	Centile 75	Maximum
Tizi-Ouzou	4,0	50,0	96,5	83,5	127,7	311,0
Beau-fraisier	7,0	37,0	71,7	64,0	109,0	246,0
CPMC	0 (2pts)	37,0	80,3	68,0	126,0	251,0
Rouiba	0 (1pts)	54,5	77,5	71,0	87,0	281,0
HCA	0 (16pts)	/	7,5	/	/	128,0
Blida	0 (1pts)	39,0	82,0	57,5	76,0	325,0
Béjaïa	0 (1pts)	54,0	80,2	69,0	108,0	190,0
Tipaza	10,0	32,0	56,2	45,0	70,0	170,0
Bouira	27,0	45,0	85,3	66,0	113,0	211,0
Boumerdes	37,0	68,0	100,7	105	137,0	149,0
Chlef	42,0	50,0	110,0	115,0	142,0	298,0
Médéa	22,0	41,5	79,3	67,0	101,0	210,0
Aindefla	8,0	37,0	72,62	66,0	97,0	182,0

4.18.3 Récupération des résultats du profil biologique après le décès du patient :

On a constaté que 66 patients sont décédés avant qu'on récupère les résultats de leurs profils biologiques, comme l'illustre le tableau suivant.

Tableau 40 : Nombres de résultats du profil biologique récupérés après le décès du patient par wilaya

Service	Nombre de malades
Tizi-Ouzou	20
Beau-fraisier	06
CPMC	06
Rouiba	13
HCA	00
Blida	06
Bejaïa	02
Tipaza	05
Bouira	01
Boumerdes	04
Chlef	01
Médéa	02
Aindefla	00

4.19 Délai de prise en charge (PEC) :

Le délai de prise en charge est le temps écoulé entre la date de confirmation du diagnostic anatomopathologique avec complément immunohistochimique et la date du début de traitement spécifique.

4.19.1 Délai de prise en charge (entre la biopsie et 1^{ère} cure)

Les patients ont été pris en charge dans un délai moyen de 36,66 jours \pm 24,3 soit environ 1 mois. A noter que l'on a observé des extrêmes allant de 2 jours à 185 jours, le quart des patients a commencé son traitement spécifique dans un délai de 19 jours.

Un délai d'environ 1 mois et demi a été constaté chez $\frac{3}{4}$ des patients. (Tableau 41).

Tableau 41 : Délai de prise en charge (entre la biopsie et 1^{ère} cure)

	Minimum	Centile 25	Moyenne	Médiane	Centile 75	Maximum
Délai de PEC	02,0	19,0	36,66	31,0	49,25	185,0

4.19.2 Délai de prise en charge (entre biopsie et 1^{ère} cure) en fonction des différents services.

Le délai de PEC diffère d'un service à un autre mais la différence est insignifiante. (Tableau 42)

Tableau 42: Délai de prise en charge en fonction des différents services.

	Minimum	Centile 25	Moyenne	Médiane	Centile 75	Maximum
Tizi-Ouzou	02,0	16,7	32,5	29,0	44,0	123,0
Beau-fraisier	07,0	20,2	40,8	35,5	60,2	73,0
CPMC	05,0	17,0	32,2	25,5	39,7	85,0
Rouiba	04,0	20,0	42,0	35,0	59,0	100,0
HCA	11,0	23,5	55,9	59,5	77,0	132,0
Blida	04,0	16,0	25,0	23,0	28,0	75,0
Béjaia	19,0	24,0	48,4	36,0	60,7	185,0
Tipaza	05,0	20,0	39,3	31,0	51,0	144,0
Bouira	16,0	25,5	41,0	32,0	58,0	87,0
Boumerdes	17,0	24,0	31,4	28,0	39,0	61,0
Chlef	17,0	27,7	54,0	49,5	83,0	108,0
Médéa	22,0	21,0	34,6	31,0	55,0	57,0
Aindefla	08,0	22,2	36,2	34,0	52,0	69,0

4.20 Statut de performance (PS) :

L'état général de tous les patients inclus est évalué à leur inclusion selon l'échelle de performance de l'OMS : performance status (PS) (annexe 11) (Figure 83)

A l'inclusion :

- ✓ Bon état général : 353 patients soit 68,8%
 - **PS 0** : 16 patients soit 3,1%
 - **PS 1** : 337 patients soit 65,5%
- ✓ Moyen état général :
 - **PS 2** : 85 patients soit 16,5%
- ✓ Mauvais état général :
 - **PS 3** : 14,2%
 - **PS 4** : 0,6%

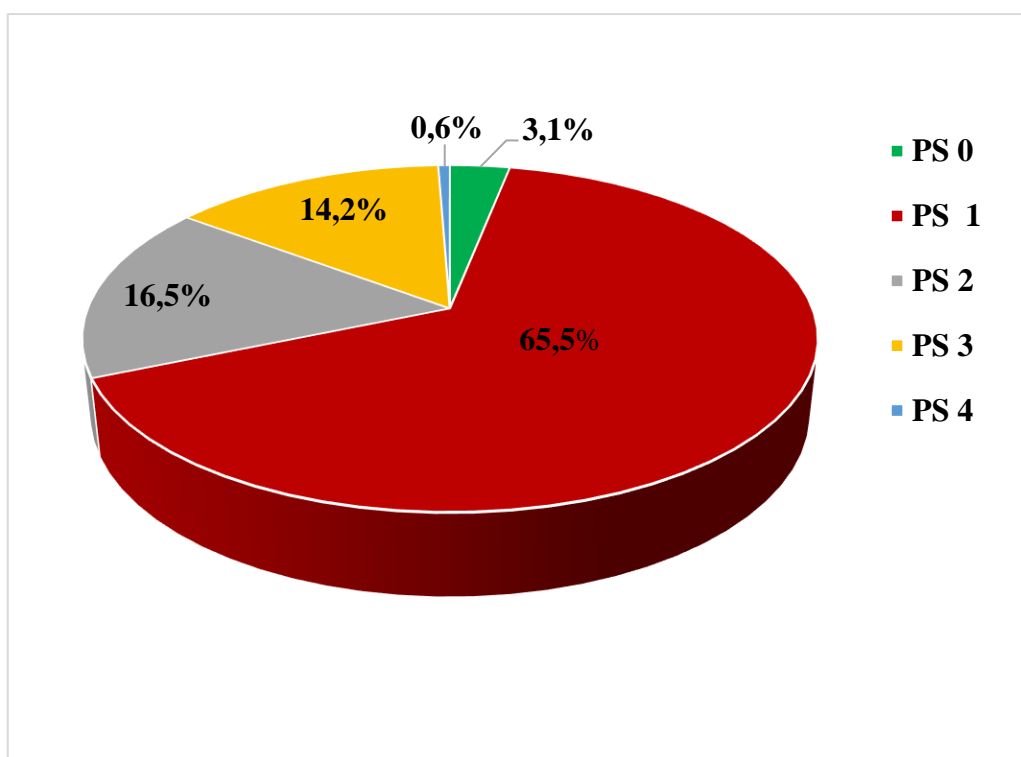


Figure 83: Répartition des patients selon l'état général (PS)

4.21 Type du traitement chez tous les patients :

Le traitement spécifique a été réalisé chez 438 patients soit 83,8%, il s'agit soit d'une chimiothérapie chez 418 patients ou d'une thérapie ciblée chez 20 patients, aucun malade n'a bénéficié d'une immunothérapie en première ligne.

Le traitement était symptomatique (soins de support) chez 76 patients qui étaient en mauvais état général (PS 3 et 4). (Figure 84)

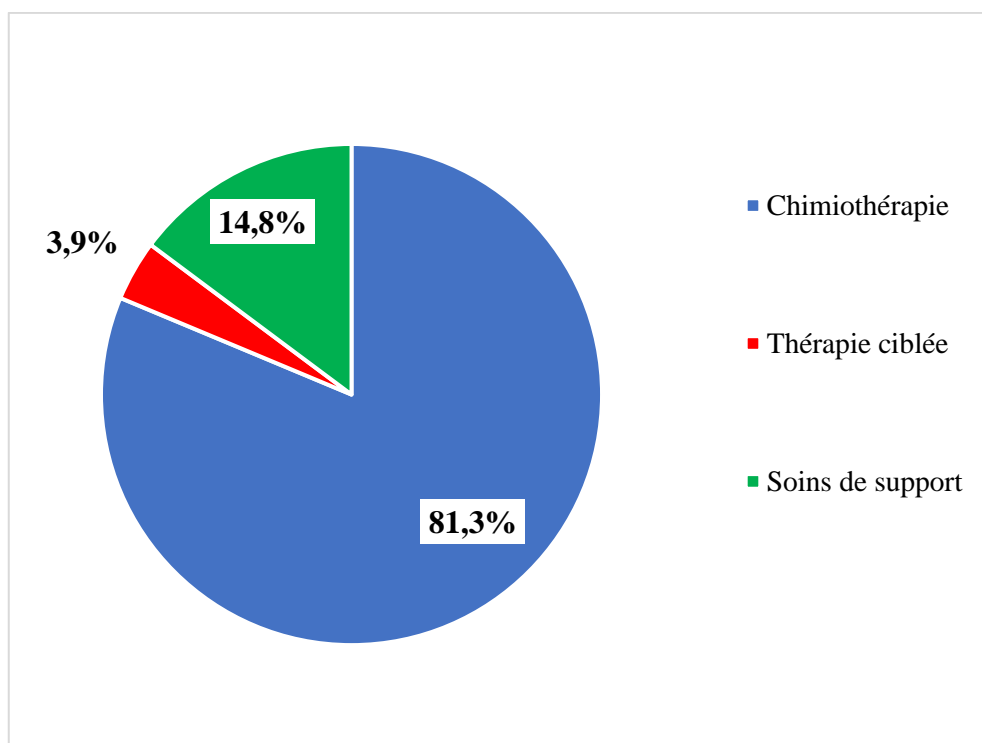


Figure 84: Type du traitement de première ligne chez tous les patients

4.22 Caractéristiques générales de la population

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 43

Tableau 43: Caractéristiques générales de la population de l'étude

Caractéristiques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Année du recrutement		
2020	286	55,6%
2021	228	44,4%
Age		
Age moyen \pm ET*	63,8 \pm 11,2	
Sexe		
Homme	397	77,2%
Femme	117	22,8%
Statut tabagique		
Fumeur	224	43,6%
Ex-fumeur	175	34,0%
Non-fumeur	115	22,4%
Exposition professionnelle		
Exposé	127	24,7%
Non-exposé	297	57,4%
Type histologique		
ADK**	446	86,8%
CE***	45	8,8%
Statut mutationnel		
EGFR muté	102	19,8%
EGFR non muté	389	75,4%
Expression PDL-1		
< 1%	101	19,6%
1 à 49%	179	34,7%
\geq 50%	127	24,6%
Stade		
Localement avancés	60	11,7%
IVA	228	44,4%
IVB	226	44,0%
Score OMS (PS****)		
0 et 1	353	68,7%
2	85	16,5%
\geq 3	76	14,8%
Type de traitement		
Chimiothérapie	418	81,3%
Thérapie ciblée	20	3,9%
Soins de support	76	14,8%

*ET : écart type, **ADK : adénocarcinome, ***CE : carcinome épidermoïde, ****PS : performance status

4.23 Type du traitement de première ligne chez les cas EGFR muté :

Vingt pourcents des cas avec mutation EGFR ont bénéficié de traitement à base de thérapie ciblée en première ligne (TKI antiEGFR), 66 cas soit 64,7% ont bénéficié d'une chimiothérapie et dans 15,7% des cas le traitement était symptomatique (soins de support). (Figure 85).

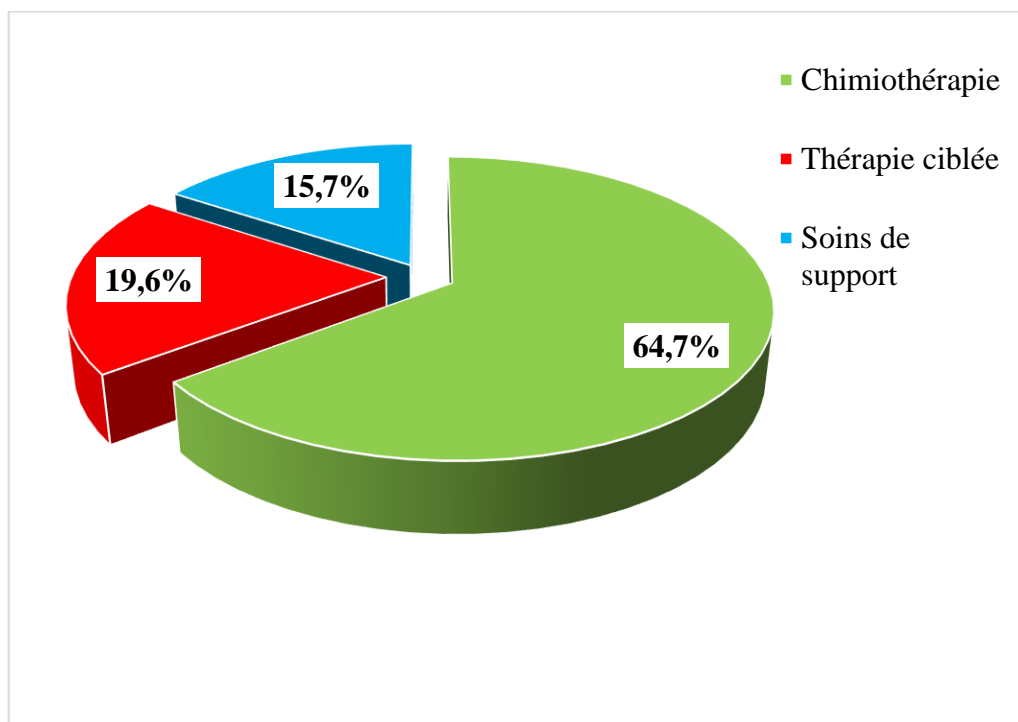


Figure 85: Type du traitement de première ligne chez les cas EGFR muté

4.24 Type du traitement de première ligne selon l'expression de PDL-1 :

Dans notre série aucun patient n'a pu bénéficier de l'immunothérapie.

La chimiothérapie a été réalisée dans 81,2% des cas

La thérapie ciblée anti EGFR dans 14,8% des cas

Les soins de support chez 14,8%. (Tableau 44).

Tableau 44: Type de traitement de première ligne selon l'expression de PDL-1

	PDL-1 <1%		PDL-1 entre 1-49%		PDL-1 ≥50%	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
Chimiothérapie	79	19,3%	150	36,7%	103	25,2%
Thérapie ciblée	05	1,2%	07	1,6%	01	1,2%
Soins de support	17	4,1%	22	5,2%	23	5,5%

4.25 Type du traitement de première ligne selon le réarrangement ALK

Le réarrangement ALK a été recherché chez 36 patients, 27 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie en 1^{ère} ligne, dont 3 cas porteurs de réarrangement ALK, et 5 patients ont bénéficié d'une thérapie ciblée type anti EGFR vue la présence de mutation EGFR.

Tableau 45: Type de traitement de première ligne selon le réarrangement ALK

	Absence du réarrangement ALK		Présence du réarrangement ALK	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
Chimiothérapie	24	66,6%	03	8,3%
Thérapie ciblée anti EGFR	05	13,8%	00	00%
Soins de support	04	11,1%	00	00%

4.26 Evaluation thérapeutique

4.26.1 Evaluation thérapeutique en fonction du type de traitement de 1^{ère} ligne chez l'ensemble des patients :

L'évaluation thérapeutique de la première ligne de traitement est faite après la 3^{ème} cure, et selon les critères RECIST 1.1 (Annexe 16). On a observé des réponses partielles, des stabilisations et des progressions.

Aucune réponse complète n'a été constatée, mais $\frac{3}{4}$ des patients ont présenté une réponse partielle ou une stabilisation. La progression de la maladie a été constatée chez 24,6% des patients, par contre aucune évaluation n'a pu être faite chez 76 patients. (Figure 86)

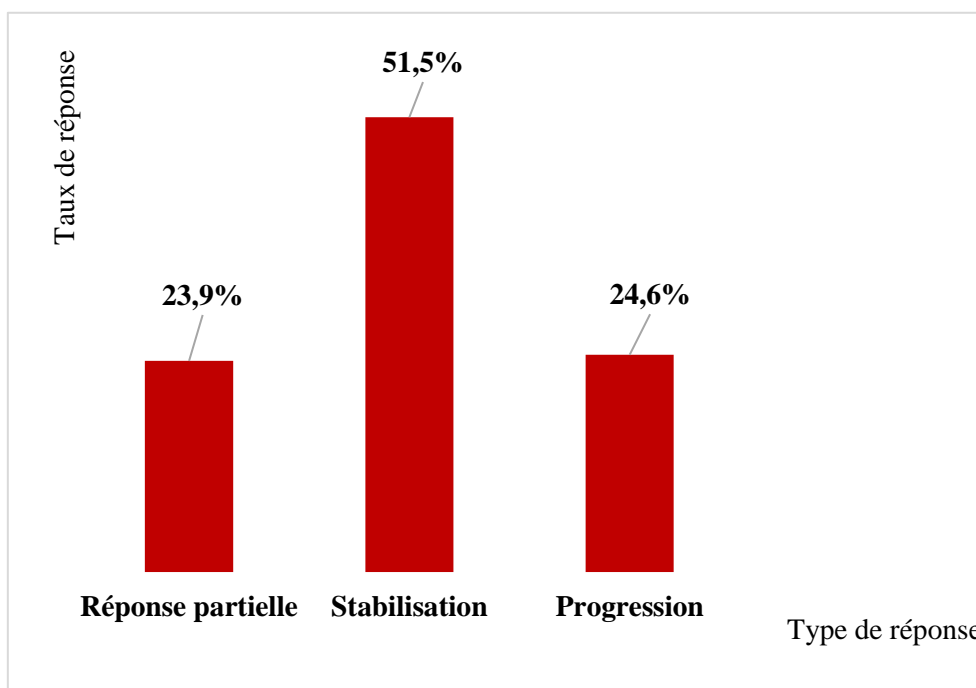


Figure 86: Résultats de l'évaluation thérapeutique de la 1^{ère} ligne chez l'ensemble des patients selon les critères RECIST 1.1

4.26.2 Evaluation thérapeutique du traitement de 1^{ère} ligne chez les cas avec mutation EGFR :

En analysant ces résultats on a constaté que plus de 71,8% des patients ont répondu au traitement avec des réponses allant d'une stabilisation chez 46,2% des patients à des réponses partielles chez 25,6% des patients.

La maladie était progressive chez 28,2% des patients, par contre 24 patients n'ont pas pu être évalués (décès ou soins de support). (Figure 87)

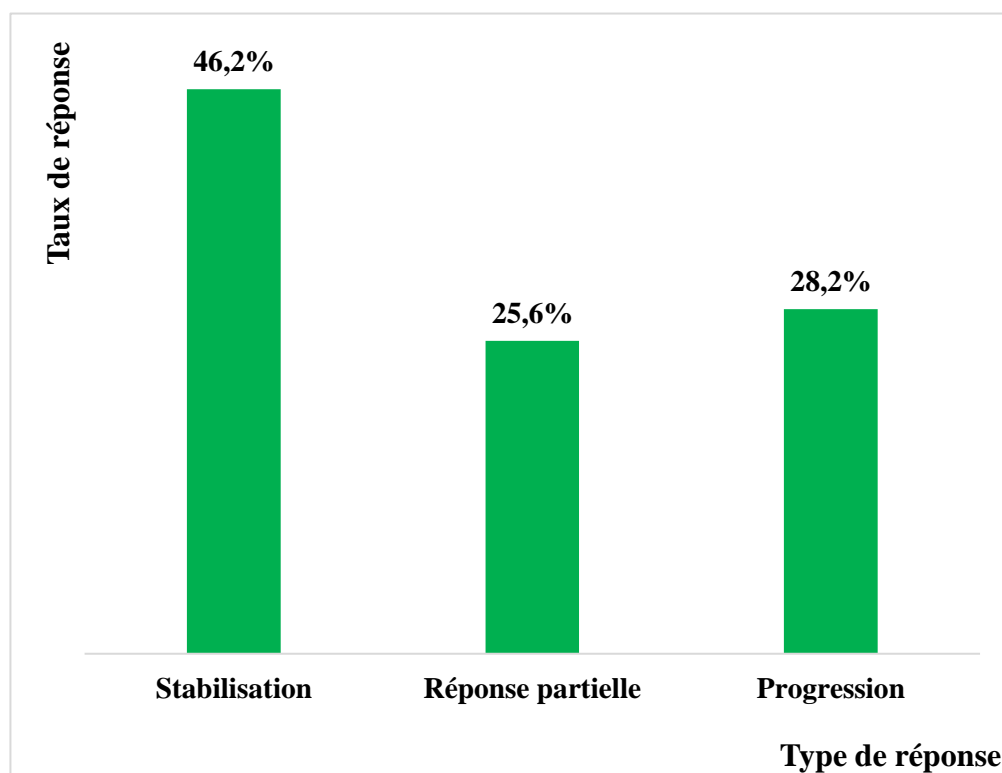


Figure 87: Résultats de l'évaluation thérapeutique du traitement de 1^{ère} ligne chez les cas avec mutation EGFR

4.26.3 Evaluation thérapeutique en fonction du type de traitement de 1^{ère} ligne chez les cas avec mutation EGFR :

L'analyse de l'évaluation thérapeutique en fonction du traitement reçu en première ligne a trouvé :

Des taux de réponse avec la thérapie ciblée qui atteint 74% vs 10% pour la chimiothérapie.

Des taux de progression de 5% dans le groupe qui a reçu la thérapie ciblée vs (versus) 35% dans le groupe qui a reçu la chimiothérapie.

Un test de comparaison a été réalisé ; le rapport de vraisemblance qui a trouvé une différence significative selon le type du traitement de première ligne avec une valeur $p < 10^{-3}$. (Figure 88)

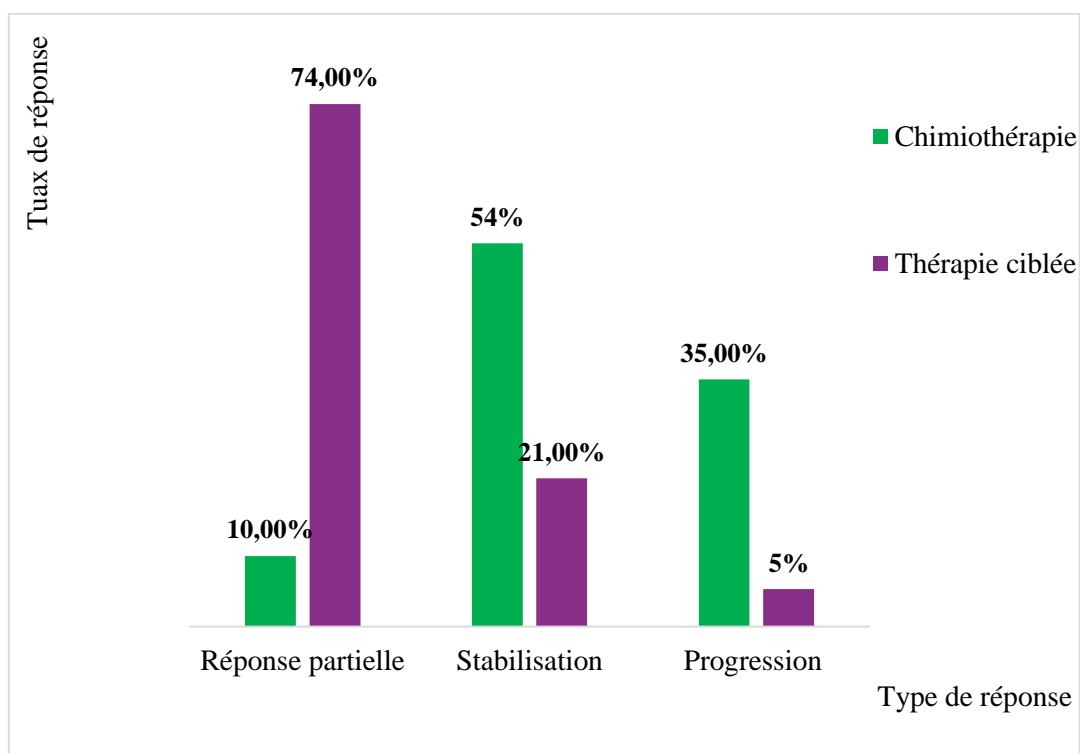


Figure 88: Résultats de l'évaluation thérapeutique en fonction du type de traitement de 1^{ère} ligne chez les cas avec mutation EGFR

4.26.4 Evaluation thérapeutique du traitement de 1^{ère} ligne selon l'expression du PDL-1 :

L'expression du PDL-1 influence clairement le taux de réponse à la chimiothérapie.

La réponse partielle dans le groupe avec une forte expression du PDL-1 avoisine 15,6% contre 28,6 % et 23,8% dans les groupes avec PDL-1 entre 1- 49% et PDL-1 < 1% respectivement.

Dans le même sens le taux de progression de la maladie est aussi corrélé à l'expression du PDL-1, avec des taux de progression importants dans le groupe avec une forte expression du PDL-1 $\geq 50\%$ avec 36,5% contre 21,9% et 25,0% dans les autres groupes PDL-1 entre 1- 49% et PDL-1 < 1% respectivement, comme l'illustre les figures 89 et 90.

Le test de comparaison KHI2 réalisé n'a pas trouvé une différence significative entre les taux de réponse selon le taux d'expression du PDL-1 avec une valeur $p=0,07$.

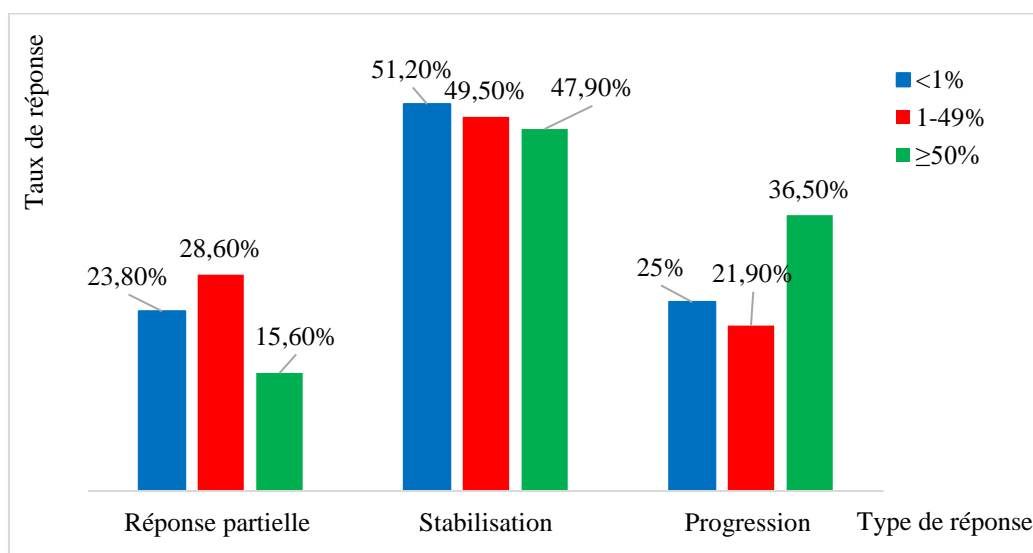


Figure 89: Evaluation thérapeutique en fonction du type de traitement de 1^{ère} ligne selon le taux d'expression du PDL-1

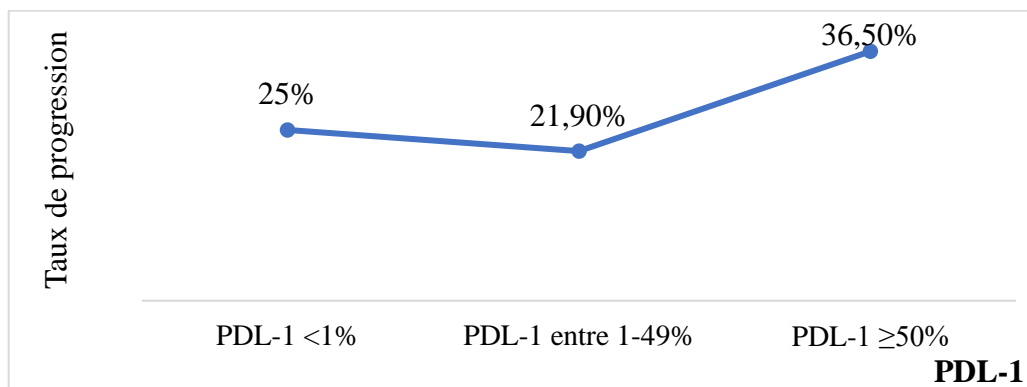


Figure 90: Taux de progression en fonction du taux d'expression du PDL-1

4.27 Survie :

4.27.1 Survie globale de l'ensemble des patients :

La survie globale (SG) correspond au temps écoulé entre la date de la confirmation du diagnostic et la date de décès. Pour les patients vivants en cours d'analyse le calcul de la SG a été réalisé avec la date des dernières nouvelles.

La survie globale des patients est calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Au terme de notre étude et à la date de début d'analyse des données, plus de la moitié des patients soit 307 patients étaient décédés, soit un taux de décès de 59,7%, contre 207 patients vivants,

La durée moyenne de survie des patients est de 13,7 mois avec un intervalle de confiance (IC) à 95% de [12,7 – 14,6]. (Figure 91)

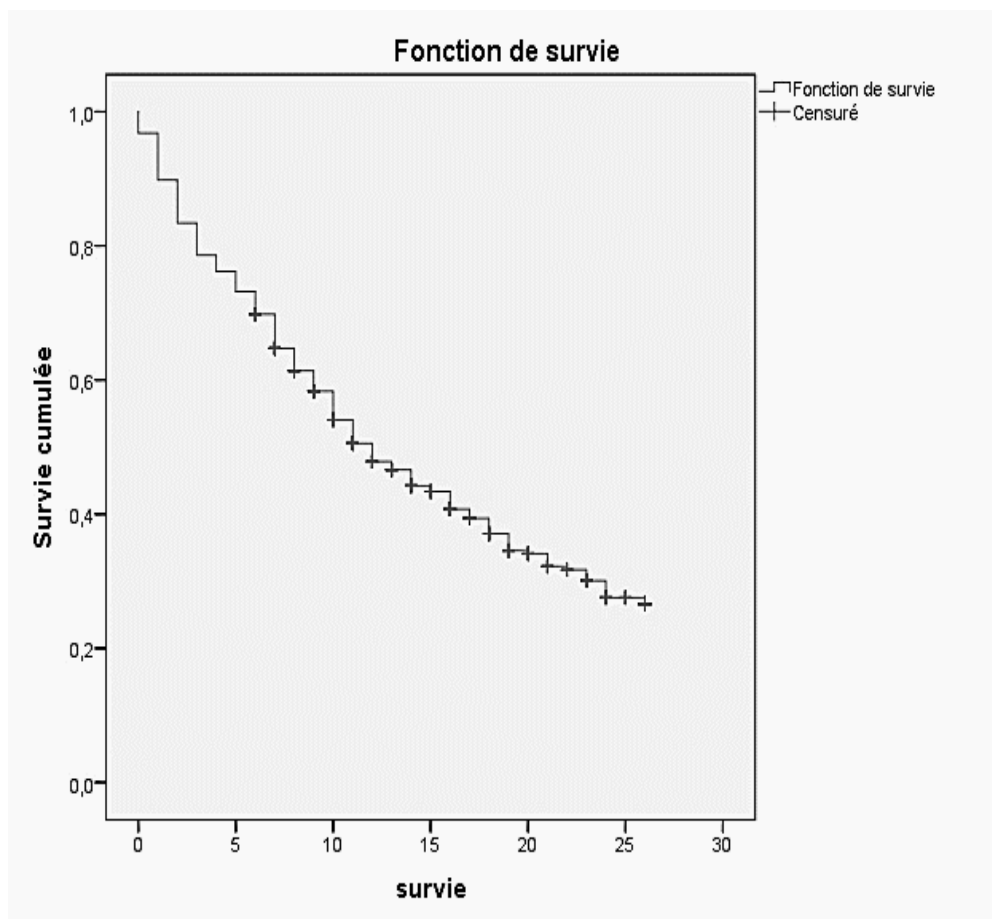


Figure 91: Courbe de survie globale de l'ensemble des patients

La médiane de survie est de l'ordre de 12 mois avec des extrêmes de 1 mois et 26 mois.

La probabilité de survie à 1mois est de 96,8%, à 3 mois de 78,6%, à 12 mois de l'ordre de 47,9% et elle diminue jusqu'à atteindre 27,6% à 24 mois. (Tableau 46)

Tableau 46: Probabilité de survie des patients atteints du CBNPC

	1mois	3mois	6mois	12mois	18mois	24 mois
Probabilité	96,8%	78,6%	69,8%	47,9%	37,1%	27,6%

4.27.2 Survie globale en fonction de l'âge

➤ *Tranches d'âge :*

On note un gradient de survie en fonction de l'âge ; plus on avance dans l'âge, plus la survie est courte.

La meilleure médiane de survie est de 16 mois, on l'a retrouvée chez les sujets jeunes de la tranche d'âge [29 – 39[, qui dépasse la médiane de survie globale (12mois), puis diminue jusqu'à atteindre 7 mois chez les sujets âgés qui dépassent 80 ans.

La différence de la médiane de survie entre les tranches d'âge n'est pas significative ($p= 0,09$) (Tableau 47 et figure 92).

Tableau 47: Médiane de survie en fonction des tranches d'âge

	Médiane de survie (mois)	IC 95%	p value
[29-39[16	12,8 – 21 ,6	p = 0,09
[40-49[15	9,9 – 20,6	
[50-50[14	9,4 – 18,6	
[60-69[12	8,9 – 15,0	
[70-79[12	8,4 – 13,5	
[80-89[7	3,3 – 10,6	

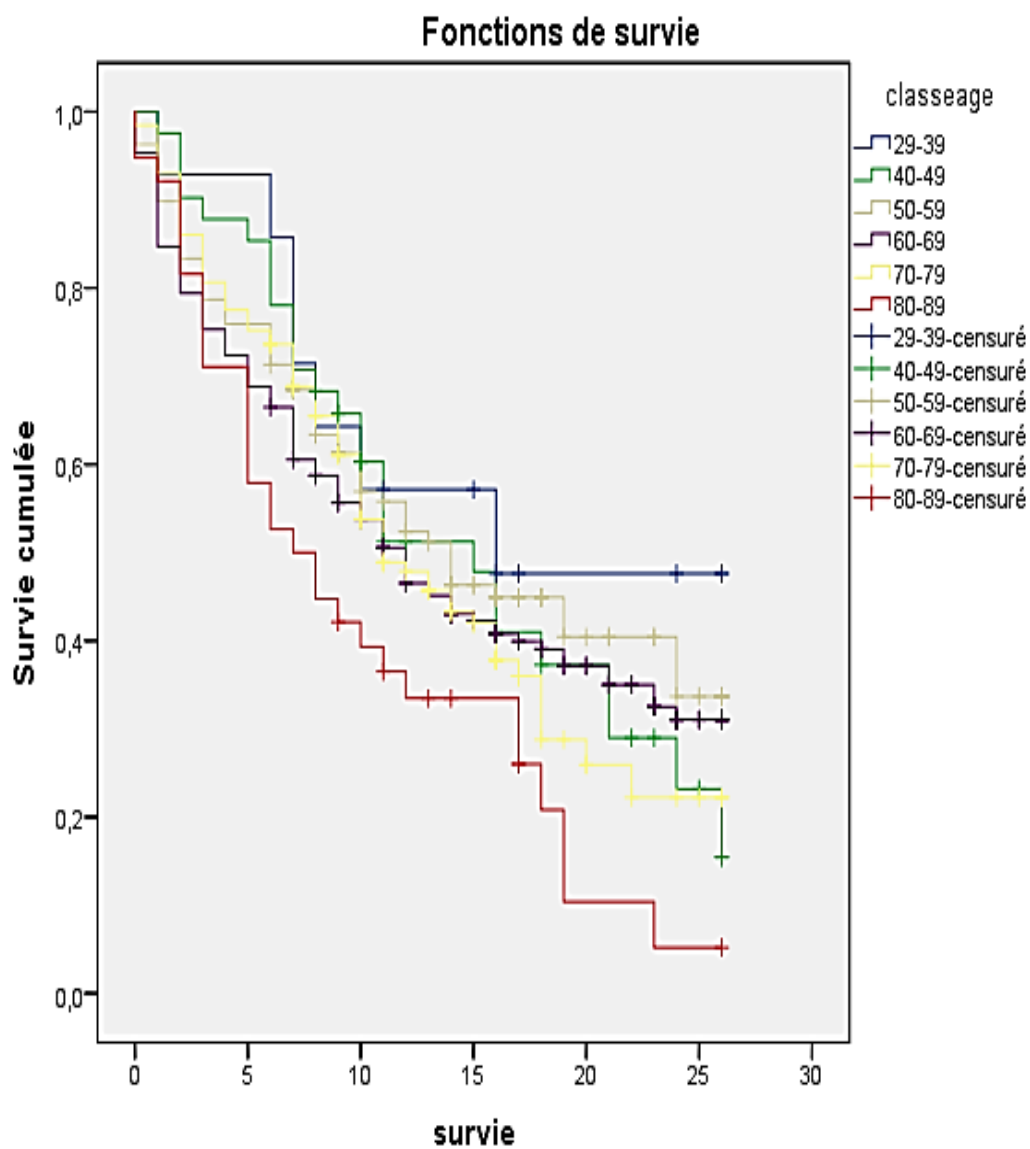


Figure 92: Courbe de survie en fonction des tranches d'âge

➤ **Survie médiane en fonction de l'âge : Sujets < 50 ans vs ≥ 50 ans :**

La médiane de survie globale est de l'ordre de 16 mois quand l'âge est < 50 ans avec des extrêmes de 10,8 – 21,2 mois.

La médiane de survie globale est de l'ordre de 12 mois quand l'âge est ≥ 50 ans avec des extrêmes de 10,3 – 13,7 mois.

La comparaison des deux courbes de survie globale ne montre pas de différence significative selon l'âge ($p= 0,45$) (Tableau 48 et figure 93).

Tableau 48: Médiane de survie en fonction de l'âge < 50 ans VS ≥ 50 ans

	Médiane	IC à 95%	p value
< 50 ans	16	10,8 – 21,2	0,45
≥ 50 ans	12	10,3 – 13,7	

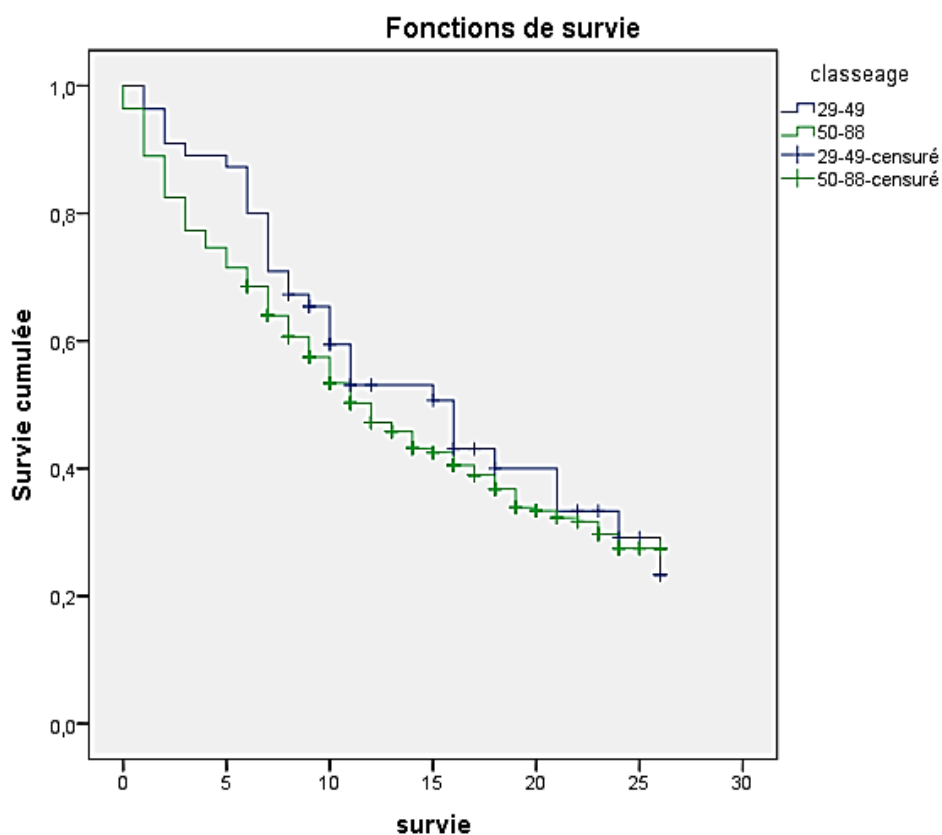


Figure 93: Médiane de survie en fonction de l'âge < 50 ans vs ≥ 50 ans

4.27.3 Survie globale en fonction du genre :

La survie globale semble meilleure chez les femmes avec une médiane de 16 mois et des extrêmes de 10,8 et 21,2 contrairement à celle observée chez les hommes qui est de 11 mois avec des extrêmes de 9,3 et 12,7 mois.

Les tests statistiques confirment cette différence avec une valeur $p=0,02$. (Tableau 49 et figure 94)

Tableau 49: Médiane de survie en fonction du genre

	Médiane	IC à 95%	p value
Homme	11	9,3 – 12,7	0,02
Femme	16	10,8 – 21,2	

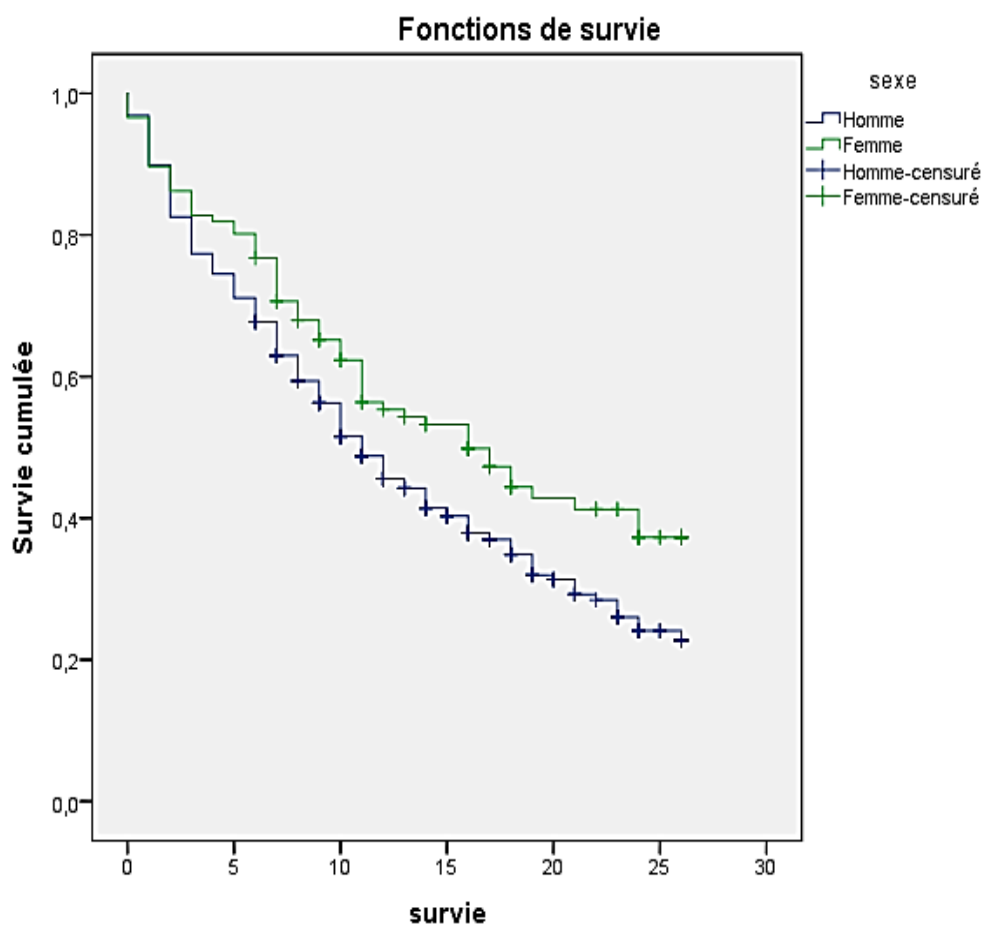


Figure 94: Courbe de survie en fonction du genre

La probabilité de survie chez les femmes est meilleure que celle chez les hommes comme le montre le tableau suivant, avec une probabilité de survie à 12 mois de 55,3% chez les femmes contre 45,6% chez les hommes.

Cette différence se maintient dans le temps avec une probabilité de survie à 24 mois de l'ordre de 37,3% chez les femmes contre 24,1% chez les hommes. (Tableau 50)

Tableau 50: Probabilité de survie en fonction du genre

	1mois	3mois	6mois	12mois	18mois	24 mois
Homme	96,9%	77,3%	67,7%	45,6%	34,9%	24,1%
Femme	96,6%	82,8%	76,7%	55,3%	44,4%	37,3%

4.27.4 Survie globale en fonction du tabagisme :

La médiane de survie globale semble améliorée par l'absence du tabagisme avec une médiane chez les non-fumeurs de 16 mois vs 11 mois chez les fumeurs, mais cette différence n'est pas significative statistiquement ($p=0,06$). (Tableau 51 et figure 95).

Tableau 51: Médiane de survie en fonction du tabagisme

	Médiane	IC à 95%	p value
Fumeur	11	9,2 – 12,8	0,06
Non-fumeur	16	12,3 – 19,7	

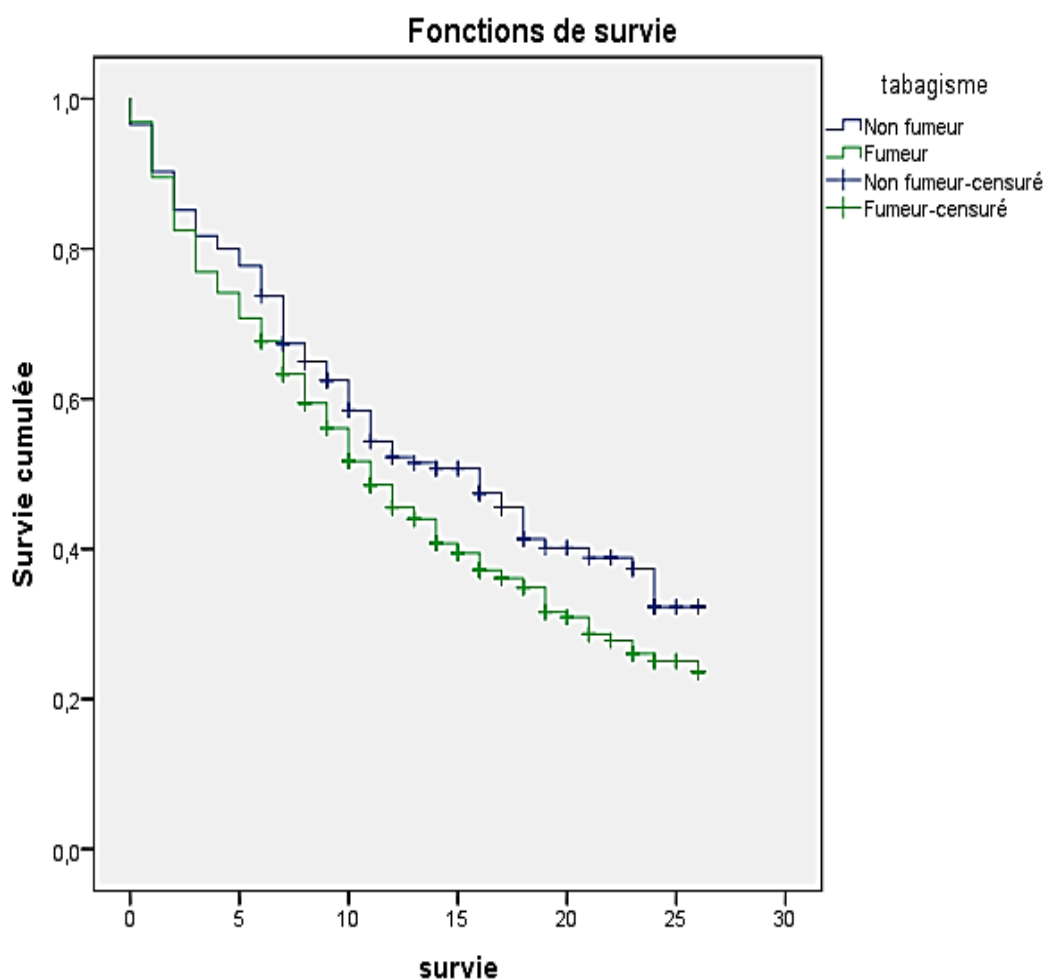


Figure 95: Courbe de survie en fonction du tabagisme

4.27.5 Survie globale en fonction du type histologique :

La médiane de survie chez les patients avec un ADK est estimée à 12 mois, contre 9 mois chez les patients avec un carcinome épidermoïde, mais sans différence significative ($p = 0,24$). (Tableau 52 et figure 96)

Tableau 52: Survie médiane en fonction du type histologique

	Médiane de survie	IC à 95%	p value
ADK	12	9,6 – 14,3	p = 0,24
CE	9	5,4 – 12,5	

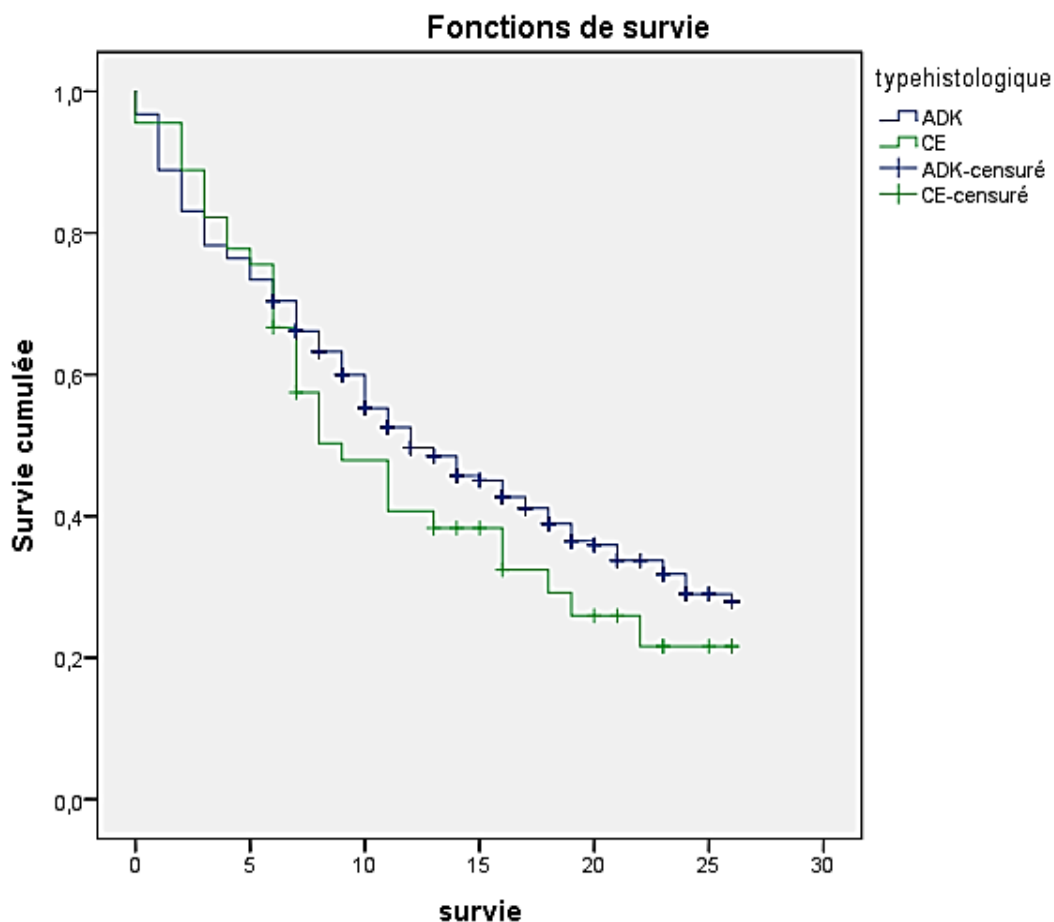


Figure 96: Courbe de survie globale en fonction du type histologique

4.27.6 Survie globale en fonction du stade :

L'étude de la médiane de survie en fonction du stade retrouve une différence significative entre les stades localement avancés et les stades métastatiques, avec une valeur $p = 0,02$. (Tableau 53 et figure 97).

Tableau 53: Survie médiane en fonction du stade de la maladie

	Médiane de survie	IC à 95%	p value
Stades localement avancés	21	11,0 – 31,0	p = 0,02
Stades métastatiques	11	9,4 – 12,6	

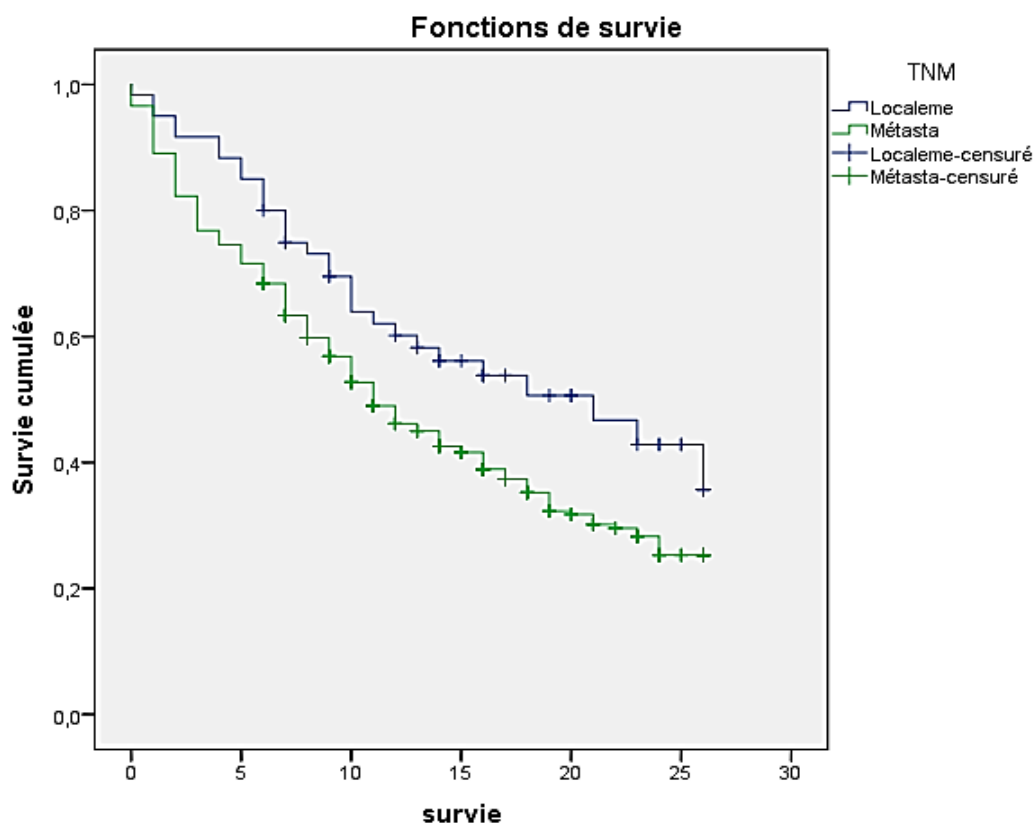


Figure 97: Courbe de survie médiane en fonction des stades localement avancés ou métastatiques

L'analyse de la survie médiane en fonction des différents stades localement avancés et métastatiques a révélé une différence significative entre ces différents stades, confirmée avec les tests statistiques ($p < 10^{-5}$).

La survie médiane des stades localement avancés ; stade IIIA, IIIB et IIIC est de 26, 10 et 19 mois respectivement.

Elle est nettement courte dans les stades métastatiques et principalement les stades IVB (multi métastatiques) avec une médiane de 9 mois, contre 15 mois pour les stades IVA. (Tableaux 54 et 55 et figure 98).

Tableau 54: Probabilité de survie en fonction du stade

	1mois	3mois	6mois	12mois	18mois	24 mois
Stade IIIA	100%	100%	88,9%	76,0%	65,1%	34,6%
Stade IIIB	93,1%	84,4%	72,2%	55,2%	44,1%	33,6%
Stade IIIC	92,3%	84,6%	66,6%	45,3%	40,4%	29,8%
Stade IVA	98,2%	80,3%	72,8%	55,2%	43,4	31,4%
Stade IVB	94,8%	73,1%	63,7%	36,4%	26,1%	18,1%

Tableau 55: Médiane de survie en fonction du stade

	Estimation	IC 95%	p value
Stade IIIA	26	7,4 – 44,5	
Stade IIIB	10	8,3 – 11,6	
Stade IIIC	19	14,8 – 25,0	$p < 10^{-5}$
Stade IVA	15	11,5 – 18,4	
Stade IVB	9	7,3 – 13,6	

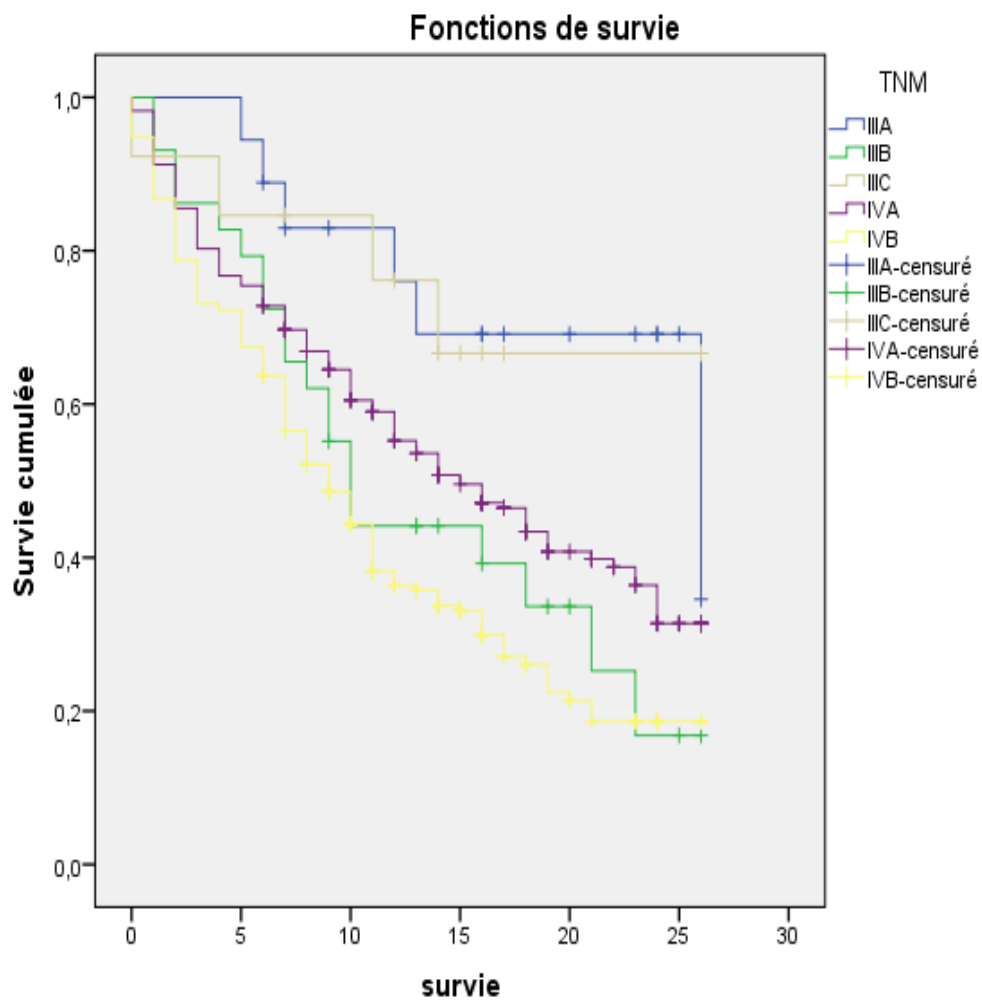


Figure 98: Courbe de survie en fonction des différents stades

4.27.7 Survie globale en fonction du performance status

On note un gradient dans la survie en fonction de l'indice du performance status. Plus l'indice est bas (meilleur état général) et plus la survie médiane est longue. Ainsi la survie des patients ayant le meilleur performance status (PS=0) est de 10 mois, elle est encore meilleure chez les patients avec un PS=1 ; de l'ordre de 19 mois, puis se détériore en avançant avec 7 mois de médiane de survie si PS = 2, et seulement 2 mois et 3mois si PS = 3 et PS= 4 respectivement. Cette différence est confirmée avec les tests statistiques $p < 10^{-5}$. (Figure 99).

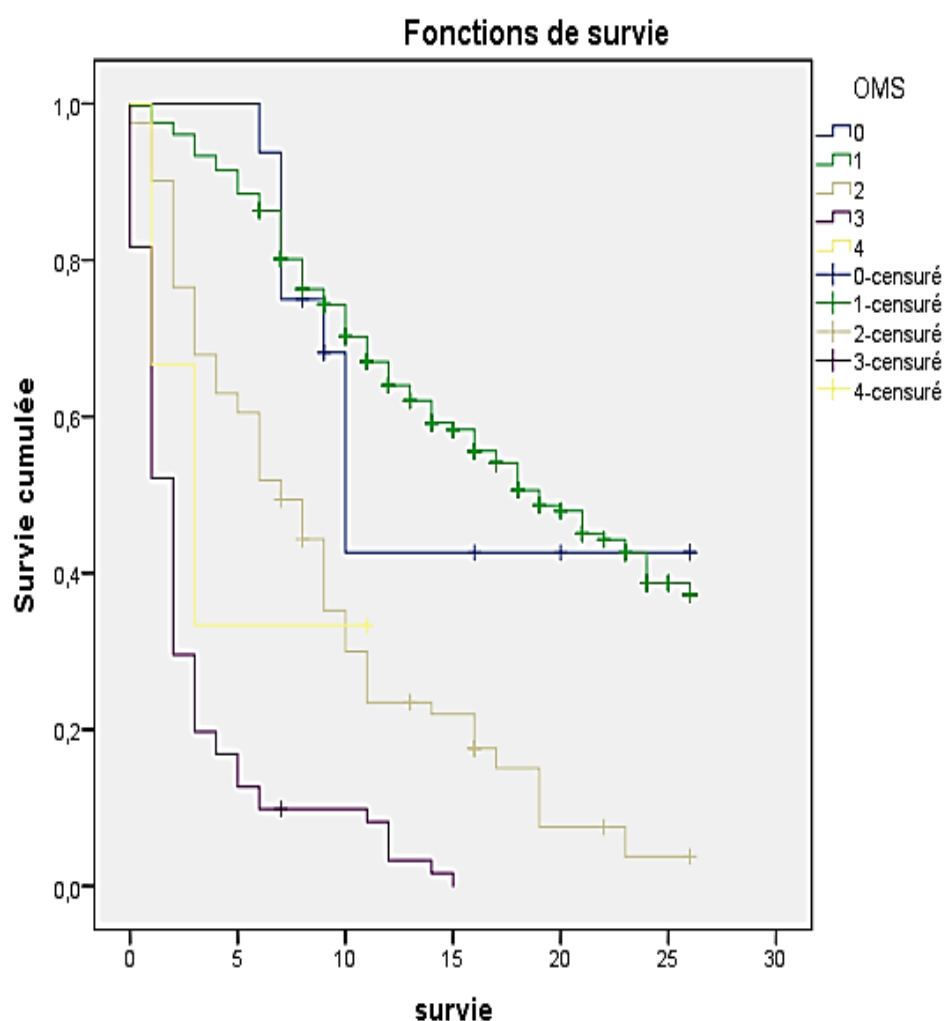


Figure 99: Courbe de survie en fonction du performance statut

4.27.8 Survie globale en fonction de la mutation EGFR

La mutation EGFR semble ne pas influencer la survie globale, aucune différence significative en termes de médiane de survie n'a été constatée entre les deux groupes ; cas mutés et cas non mutés ($p= 0,29$). (Tableau 56 et figure 100).

Tableau 56: Médiane de survie en fonction de la mutation EGFR

	Médiane	IC à 95%	p value
Mutés	17	9,9 -24,1	0,29
Non-mutés	12	10,2– 13,8	

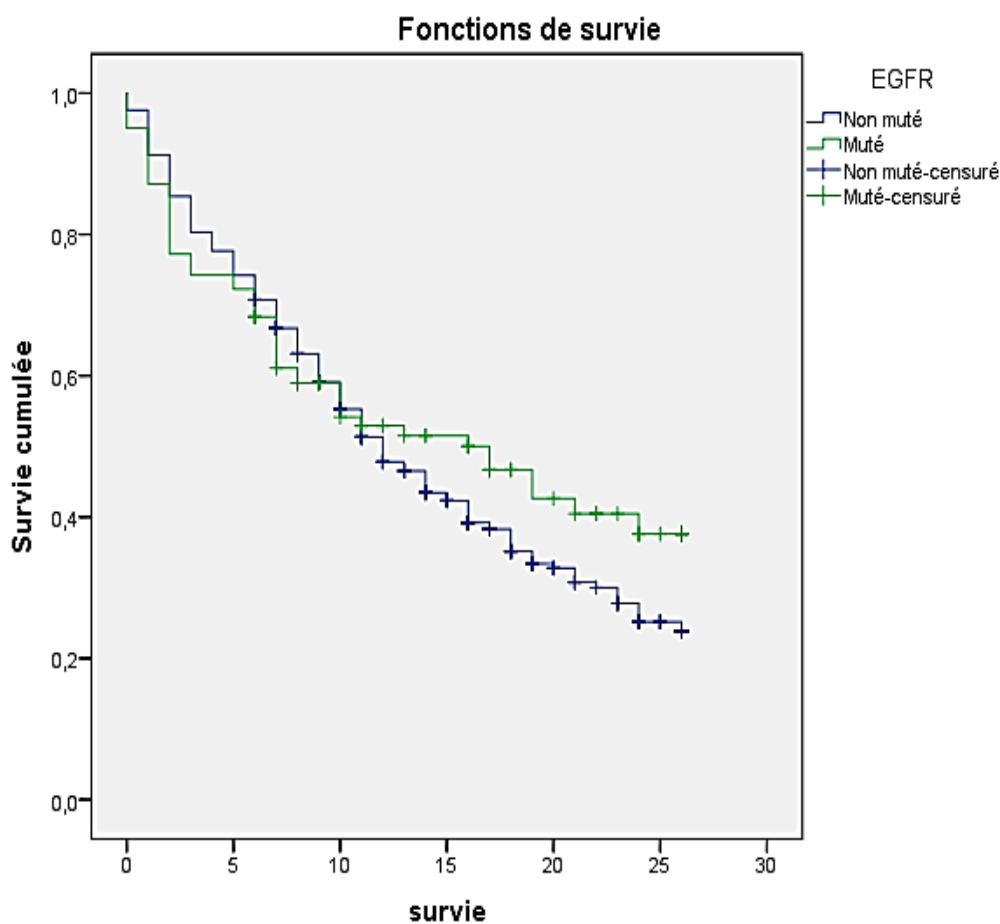


Figure 100: Courbe de survie en fonction de la mutation EGFR

4.27.9 Survie globale chez les cas présentant une mutation de l'EGFR en fonction du type du traitement de 1^{ère} ligne :

Si la médiane de survie globale n'est pas influencée par la présence ou l'absence de la mutation EGFR, elle est par contre très influencée par le type du traitement de 1^{ère} ligne ; chimiothérapie vs thérapie ciblée chez les cas présentant une mutation EGFR.

La médiane de survie dans le groupe qui a reçu une chimiothérapie est de l'ordre de 17 mois, alors qu'elle n'est pas encore atteinte dans le groupe qui a reçu une thérapie ciblée d'emblée.

Pour la moyenne de survie globale, elle passe de 15,5 mois dans le groupe chimiothérapie à 23,8 mois dans le groupe thérapie ciblée, avec une différence très significative ($p < 10^{-6}$). (Tableau 57 et Figure 101)

Tableau 57: Médiane de survie chez les cas mutés EGFR en fonction du type de traitement de 1^{ère} ligne

	Médiane		Moyenne		p value
	Estimation	IC à 95%	Estimation	IC à 95%	
Chimiothérapie	17	8,7 – 25,3	15,5	13,1 – 17,9	P < 10⁻⁶
Thérapie ciblée	Non atteinte	NA*	23,8	20,8 – 26,7	
Soins de support	1	0,7 – 1,6	1,4	0,7 – 2,2	

* NA : Non atteinte

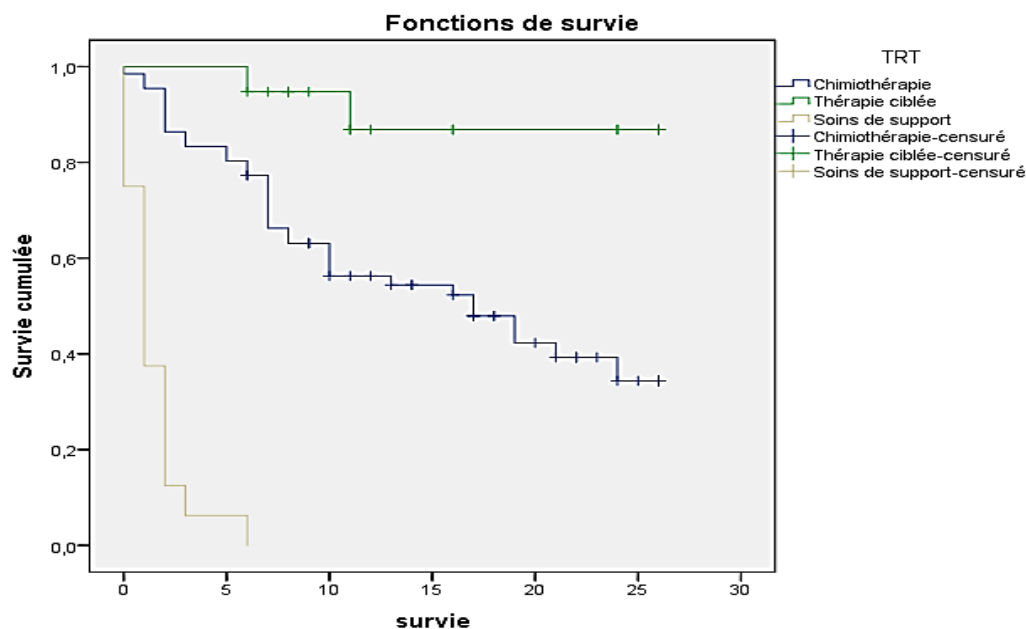


Figure 101: Courbe de survie chez les cas mutés EGFR en fonction du type de traitement de 1^{ère} ligne

4.27.10 Survie globale chez les patients en fonction de l'expression PDL-1

La médiane de survie diminue progressivement avec l'augmentation du taux d'expression du PDL-1 en passant de 16 mois chez les patients avec PDL-1 < 1%, à 14 mois pour les patients avec une expression qui varie entre 1 et 49%, pour arriver à une médiane de 11 mois pour les fortes expressions PDL-1 $\geq 50\%$.

Les tests statistiques n'ont pas trouvé cette différence significative car la p value est de l'ordre de 0,45, probablement en rapport avec l'effectif faible. (Tableau 58 et figure 102).

Tableau 58: Médiane de survie chez les patients en fonction du taux d'expression du PDL-1

PDL-1	Médiane		p value
	Estimation	IC à 95%	
< 1%	16	1,7 – 20,3	p = 0,45
1 – 49%	14	10,5 – 17,5	
$\geq 50\%$	11	9,1 – 12,9	

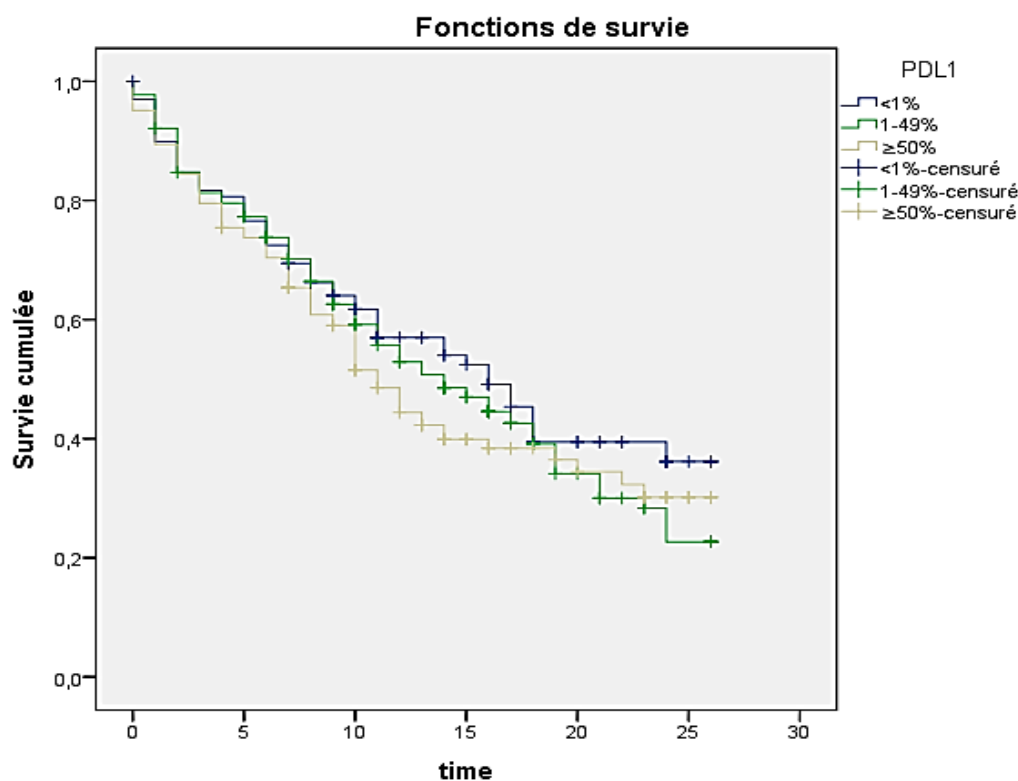


Figure 102: Courbe de survie en fonction du taux d'expression du PDL-1

5 DISCUSSION

Avec environ 2,2 millions de nouveaux cas de cancer et 1,8 million de décès, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer dans le monde en 2020. [6]

Durant la période de notre étude, 514 patients atteints de cancer du poumon ont été inclus ; un peu plus de la moitié (55,6%) des patients a été colligée durant l'année 2020 soit 286 patients et ce bien que le recrutement ait commencé le 1^{er} Avril 2020, contre 228 cas durant l'année complète 2021, cette diminution d'incidence peut être expliquée par la situation sanitaire liée à la pandémie COVID-19, qu'a vécue le monde dont l'Algérie.

Bien que l'ampleur de l'impact de la pandémie de COVID-19 dans différentes régions du monde soit actuellement inconnue, les retards au diagnostic et au traitements, le ralentissement de l'activité du système de santé (la suspension des programmes de dépistage, la disponibilité et l'accès réduits) peuvent expliquer cette baisse à court terme de l'incidence du cancer.

Notre discussion portera sur l'analyse des caractéristiques cliniques, sociodémographiques et comportementales (tabac) des patients inclus dans notre étude, puis la détermination du profil biologique des patients de notre série qui est notre objectif principal.

Dans un deuxième temps on analysera l'atteinte des autres objectifs secondaires : le délai de prise en charge, le délai entre le diagnostic anatomopathologique et l'identification du profil biologique, l'évaluation de la réponse thérapeutique de la 1^{ère} ligne en fonction du profil et le traitement de 1^{ère} ligne, et on finira par l'étude de la survie globale durant la période de l'étude en fonction des différentes variables.

5.1 L'analyse des caractéristiques cliniques, sociodémographiques et comportementales :

La moyenne d'âge de nos patients est respectivement de 63,9 ans et 63,4 ans chez les hommes et les femmes, un peu plus élevée que dans la série de Gamaz en 2007 avec une moyenne de 58,6 [252], probablement en rapport avec le vieillissement de la population.

Ces résultats sont comparables avec les résultats des différentes séries internationales notamment en France, où l'âge moyen est de 67 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes. [6]

En effet, l'âge moyen de survenue du carcinome pulmonaire est variable d'une série à l'autre, selon le pays, comme l'illustre le tableau 59. [252-259]

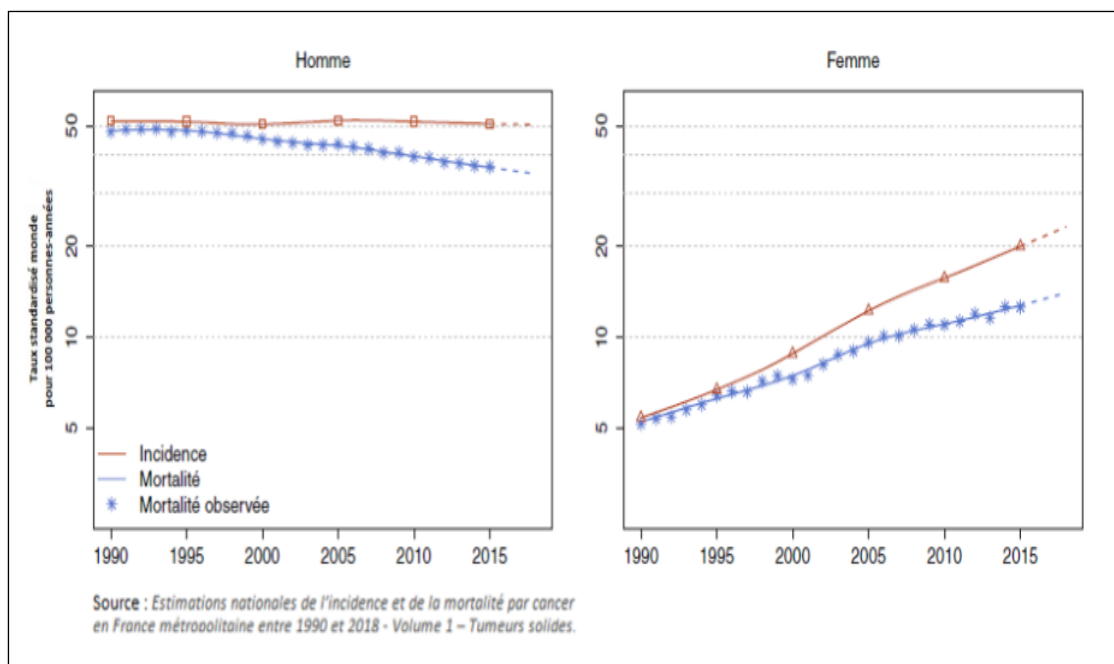
Tableau 59: La moyenne d'âge du cancer broncho-pulmonaire rapportée par la littérature

	Pays	Etude	Nombre de cas	Age moyen
Occidental	New york	K. Kadota et al 2014 [253]	1038	69 ans
	Réunion (France)	Thèse : Florent Martin. 2016 [254]	708	64 ans
Asie	Japon	M. Inoue et al 2014 [255]	704	66 ans
Afrique	Maroc	Thèse : Hajar Bahri 2022 [256]	128	61 ans
	Tunisie	A Ben Aamr et al 2012 [257]	200	60 ans
	Mali	Thèse Aoua Diarra 2015 [258]	180	56,6 ans
	Algérie	Thèse Benmostefa Tlemcen 2018 [259]	448	[60-80], Age moyen non précisé
		Thèse Gamaz 2007 [252]	80	58,6 ans
		Notre série	514	63 ans

Quel que soit l'âge observé, l'incidence de ce cancer est plus élevée chez l'homme que chez la femme, toutefois l'écart se resserre au détriment des femmes dans les pays développés (sex-ratio 1,2 en Amérique du nord et 1,3 au Japon [255])

En effet, alors que l'incidence du cancer du poumon est globalement stable, voire diminuée chez l'homme et que la mortalité soit en baisse, ce n'est pas le cas chez la femme. Au contraire, les taux d'incidence comme de mortalité féminine sont en forte progression depuis 1990.

Ce phénomène est essentiellement lié à l'augmentation de la consommation tabagique chez la femme. (Figure 103).



Source : Estimations nationales de l'incidence et de mortalité en France 1990-2018. V 1- Tumeurs solides

Figure 103: Taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France (1990 -2018)

Dans notre série on a constaté une diminution du sex-ratio à 3,4 versus 9 dans la série de Gamaz en 2007. On a retrouvé 77,2% d'hommes versus 22,8% de femmes, résultats différents comparativement aux autres séries algériennes notamment celle de Gamaz [252] qui a retrouvé 90% d'hommes versus 10% de femmes, et celle de Benmostefa [259] avec 88,3% d'hommes vs 11,7% de femmes.

Mêmes constatations dans les études marocaines, le sex-ratio est passé de 8,6 en 2008 selon le Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca 2008-2012 (RCRC) [260] à 4 en 2022. [256]

Si le tabagisme féminin explique cette augmentation de l'incidence du CBNPC chez ces dernières dans les pays occidentaux, ce n'est pas le cas dans notre pays.

Dans notre pays, ce taux d'incidence élevé peut être dû à la forte pollution de l'air ambiant extérieur et les expositions à d'autres agents inhalables, tels que la combustion domestique pour le chauffage et la cuisine, compte tenu de leur faible prévalence du tabagisme, comme il a été constaté en chine. [9, 10]

Avec environ 2/3 des décès par cancer du poumon dans le monde attribuables au tabagisme, la maladie peut être largement évitée grâce à des politiques et des réglementations efficaces de lutte contre le tabagisme.

Depuis l'introduction par l'OMS du paquet MPOWER (Annexe 20) dans le cadre de lutte antitabac, les progrès ont été considérables, la prévalence du tabagisme a diminué dans 116 pays, en particulier ceux dont les mesures de mise en œuvre sont plus strictes. [261, 262, 263] Nos résultats concordent avec la littérature, la prévalence du tabagisme a diminué ces dernières années ; dans notre série, elle est de l'ordre de 66% comparable avec la série de Benmostefa en 2018 de l'ordre de 60,6% [259], contre 98,6% dans la série de Gamaz en 2007 [252].

Concernant le type de prélèvements obtenus pour confirmer le diagnostic, la biopsie transpariétale a été réalisée dans plus de la moitié des cas (58,6%), suivie par la biopsie bronchique dans 28,8% des cas, enfin par la biopsie pleurale chez 7,3% des patients.

Ces résultats sont différents des autres études nationales et internationales, où la biopsie bronchique était le moyen de diagnostic le plus utilisé.

Dans les séries algériennes notamment celle de Gamaz où on retrouve 72,5% de biopsie bronchique contre 17,5% de biopsie transpariétales. [252]

Dans les études internationales, la biopsie bronchique occupe le premier rang avec 41,1% des cas, suivie de 21,7% de biopsie transpariétale dans l'étude de Florent Martin dans le département de réunion. [254]

Dans une autre étude descriptive réalisée en Espagne en 2020, la proportion des biopsies bronchiques et transpariétales sont de l'ordre de 57,6%, suivie de la pièce de résection chirurgicale avec 17,1%, puis biopsie liquide dans 2,6%. [264]

Cette différence constatée dans notre série avec prédominance de la biopsie transpariétale peut être expliquée par la fréquence des présentations périphériques inaccessibles à une biopsie bronchique d'une part, et la fermeture de la plupart des services de pneumologie, vue la situation sanitaire, qui se sont consacrés pour la prise en charge des patients atteints de COVID-19.

Aucune pièce de résection n'a été enregistrée dans notre série, car nous n'avons pris que les CBNPC localement avancés ou métastatiques non opérables.

Pour la biopsie liquide, qui nécessite pour sa réalisation des techniques innovantes et coûteuses, elle n'est pas encore pratiquée dans notre pays.

La répartition des différents types histologiques des carcinomes broncho- pulmonaires s'est modifiée durant ces dernières années, à partir de l'année 1980, le CE a été remplacé par l'ADK, probablement en raison de l'introduction des filtres à cigarettes et du nombre croissant de femmes atteintes d'un cancer du poumon, qui ont tendance à être principalement plus affectées par l'ADK. [239]

Conformément à la littérature, l'analyse descriptive a souligné que l'adénocarcinome est le principal type histologique collecté (86,6% de tous les types histologiques) contre 8,8% de carcinome épidermoïde, le reste revient à des entités plus rares à savoir NOS et le carcinome adénoquameux.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par Inoue et al [255], A Ben Amar [257], Clara Salas et al 2020 [264], Florent Martin. 2016 [254], Hajar Bahri 2022 [256] et la série de Touisi [265], alors que dans la série de Ndiaye et al [266] et celle de Gamaz [252], le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent. (Tableau 60)

Tableau 60: Répartition du type histologique du cancer broncho-pulmonaire rapportée par la littérature internationale

Pays	Série	ADK	CE
Algérie	Thèse Gamaz 2007 [252]	36,2%	57,5%
Tunisie	A. Ben Amar et al 2012 [257]	47.5%	28.5%
Japon	M. Inoue et al 2014 [255]	78.7%	7.4%
Sénégal	Ndiaye et al 2015 [266]	32,4%	45,9%
France (réunion)	Thèse : Florent Martin. 2016 [254]	62,7%	21,5%
Algérie	Thèse Benmostefa Tlemcen 2018 [259]	45,5%	37,7%
Algérie	Thèse Touisi 2020 [265]	70,7%	13%
Espagne	Clara Salas et al 2020 [264]	66%	19%
Maroc	Thèse : Hajar Bahri 2022 [256]	76%	5%
Algérie	Notre série	86,6%	8,8%

Dans environ 11,6% des cas, la maladie était localement avancée, tandis que dans 88,4% elle était métastatique d'emblée. Résultats concordant avec ceux de Benmostefa Ranya Tlemcen 2018 [259], qui a retrouvé 29% de stade localement avancés et 67,7% de stades métastatiques d'emblée.

Les stades localisés ont été exclus par les critères d'inclusion, qui consistent à n'inclure que les patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques.

La prise en charge des patients atteints de CBNPC est conditionnée par l'état général.

On a constaté que l'état général était conservé chez la majorité des patients malgré le stade avancé de la maladie (localement avancée et métastatique), avec 68,8% de patients en $PS \leq 1$.

Ces résultats concordent avec ceux de la série de Florent Martin, qui a trouvé 79,4% des patients avec $PS \leq 1$. [254]

Au total : les caractéristiques cliniques, sociodémographiques et comportementales dans notre série sont similaires à celles des patients pris en charge dans les différents services d'oncologie d'Algérie, et la dernière étude LuCaReAl. (Registre national du cancer du poumon chez l'homme et la femme basé sur le diagnostic en Algérie) Étude nationale, prospective, multicentrique (39 wilayas), non interventionnelle basée sur un registre, menée auprès des oncologues, pneumologues en hôpitaux communautaires et universitaires, du secteur public en Algérie (2016-2021) [267], ce qui nous permet de conclure que notre échantillon est représentatif de la population algérienne, et que ces résultats peuvent être généralisés sur l'ensemble du territoire national. (Tableau 61)

Les différences constatées principalement dans le sex-ratio et le type histologique sont dues à l'évolution de l'épidémiologie des cancers pulmonaires dans le monde, en rapport avec les habitudes tabagiques et la pollution atmosphérique.

Tableau 61: Caractéristiques cliniques, sociodémographiques et anatomopathologiques des patients dans l'étude LuCaReAl et dans notre série

	LuCaReAl	Notre série
Type	Prospective, multicentrique, non interventionnelle (2016-2021)	Prospective, longitudinale, multicentrique (2020-2022)
Lieu	Algérie : 39 Wilayas	Algérie, région nord centre : 10 wilayas
Effectif	876	514
Age	64 ans	63 ans
Sexe		
Homme	85,8%	77,2%
Femme	14,2%	22,8%
Tabagisme		
Fumeurs	40%	43,6%
Ex-fumeurs	41,1%	22,4%
Non-fumeurs	18,7% %	34,3%
Type histologique		
ADK	55,4%	86,6%
CE	26,7%	8,8%
Stade		
III	26,0%	11,6%
IV	74,0%	88,4%

5.2 Le profil biologique :

Sur l'ensemble des 514 échantillons, la recherche de biomarqueurs n'a finalement pas été effectuée sur tous les prélèvements. Ces résultats divergent de ceux retrouvés dans l'étude espagnole menée sur les taux de test de biomarqueurs dans le monde réel, avec 1,7% de test invalide pour la mutation EGFR contre 4,5% dans notre série, pour le PDL-1, ils ont retrouvé 2,6% contre 20,8% dans notre série.

Concernant le réarrangement ALK, les chiffres parlent d'eux-mêmes avec 2,6% de test invalide dans l'étude espagnole contre 93% dans notre étude.

Les raisons pour lesquelles cette détermination n'a pas été faite sont diverses, dans notre étude, l'exiguïté de l'échantillon était la raison principale pour la recherche de la mutation EGFR et l'expression PDL-1, le manque des réactifs était la principale cause pour le réarrangement ALK, par contre dans l'étude espagnole les raisons principales étaient l'absence de demande par les spécialistes dans 42% des cas et l'exiguïté de l'échantillon dans 9% des cas. [264]

5.2.1 Mutation EGFR :

La prévalence globale des mutations sensibilisantes de l'EGFR varie considérablement selon l'origine ethnique. [268-276] Récemment, Graham et al ont déterminé la fréquence des mutations sensibilisantes de l'EGFR détectées dans 170 laboratoires cliniques de 20 pays participant au programme d'essais d'aptitude du College of American Pathologists (CAP). [277]. La fréquence de mutations activatrices d'EGFR la plus élevée a été observée en Asie du Sud (46 %) et les fréquences de mutations les plus faibles sont retrouvées en Amérique du Sud et du Nord (8 % et 9 %, respectivement).

Une autre étude dédiée aux mutations de l'EGFR chez 5738 patients atteints de CBNPC en Amérique latine comprenant l'Argentine, le Mexique, la Colombie, le Pérou, le Panama et le Costa Rica, a rapporté une fréquence de 26 % de mutation EGFR ; un taux qui se situe entre celui observé dans les populations asiatiques (40 %) et caucasiennes (15 %). [272]

Quant au continent européen, l'étude des biomarqueurs en France [278] a retrouvé une fréquence de 11% de mutation EGFR contre 14,6% dans l'étude espagnole. [264]

Ces disparités ont été également constatés dans la méta-analyse publiée en 2016 par Yue-Lun Zhang [279] qui rapporte une grande variation de fréquence de la mutation EGFR entre les continents asiatique, américain et européen qui affichent un taux de mutation EGFR de 38,4% en Asie, 24,4% en Amérique et 14,1% en Europe. Il apparaît donc clairement que la mutation EGFR est nettement plus fréquente en Asie par rapport aux autres continents.

Lors de l'analyse du taux de positivité de la mutation EGFR dans notre série, on a retrouvé une fréquence de l'ordre de 20,7%, ce qui concorde avec les résultats des autres séries algériennes, notamment celle de Touisi [265] avec 18,4%.

Ces résultats concordent également avec ceux des pays du Maghreb, avec 34% de mutation EGFR dans la série tunisienne [280] et 33% dans la série marocaine. [281]

Ces taux retrouvés se situent entre les chiffres rapportés en Europe et en Asie.

Au terme de notre étude, l'Algérie peut trouver enfin sa place sur la carte du monde qui illustre les variations de la prévalence de la mutation EGFR à travers le monde, avec un taux qui se situe entre 10 et 20%. (Figure 104).

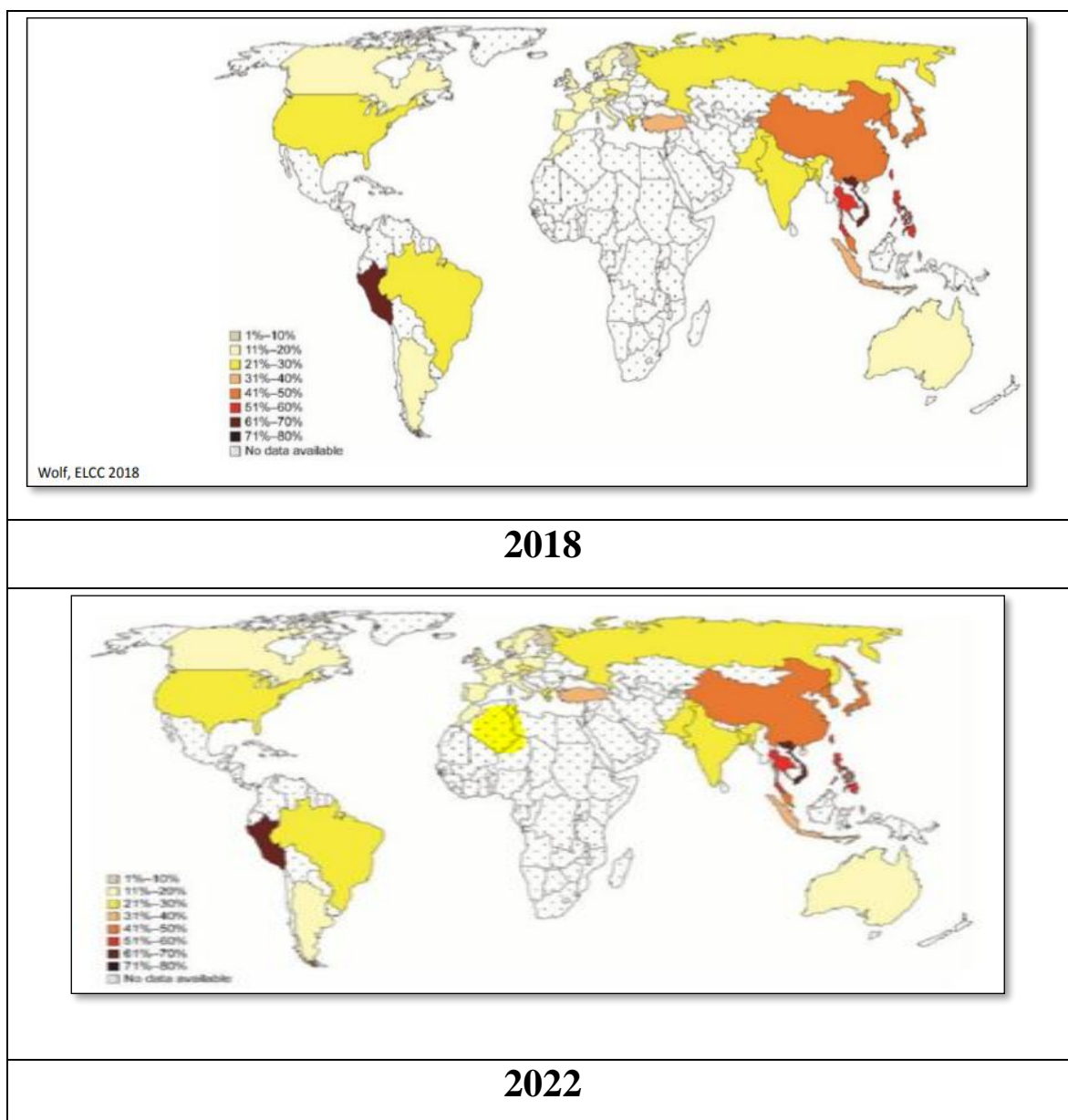


Figure 104: Variations de la mutation EGFR dans le monde avec les données actualisées en Algérie d'après notre étude en 2022.

Le type de mutation EGFR le plus courant étant la délétion de l'exon 19 retrouvée chez 74,4% des patients, suivie de la mutation ponctuelle dans l'exon 21 (L858R chez 9,8%).

Des résultats concordants avec la série de Touisi, qui a retrouvé 58,1% de délétion de l'exon 19 et 15,6% de la mutation ponctuelle dans l'exon 21, ainsi que la série marocaine [281] avec 70% de délétion de l'exon 19.

Selon une étude réalisée par Smits et al, au niveau de 13 hôpitaux au Pays-Bas de janvier 2008 à Avril 2011, 773 mutations EGFR ont été identifiées. Parmi ces mutations, les délétions au niveau de l'exon 19 étaient les plus fréquentes (52.7%), suivies par la mutation au niveau de l'exon 21 (28.4%).

Par contre les autres études internationales ont retrouvé des fréquences basses de l'ordre de 45% de délétion de l'exon 19, contre une proportion plus importante de la mutation ponctuelle dans l'exon 21 de l'ordre de 40%. [282 - 284]

Les mutations de résistance type insertion des exons 18 et 20 sont retrouvées à des proportions égales dans notre série et les séries internationales avec 10,7% et 10% respectivement.

Par contre dans la série de Touisi, la proportion était considérable avec 24,1%.

Lors de l'analyse des résultats de taux de positivité dans les sous-groupes, en fonction d'âge, du sexe, du tabagisme et du type histologique, on a constaté une concordance claire avec ceux décrits dans la littérature.

Les mutations EGFR sont plus fréquentes chez les femmes (48,2%) que chez les hommes (12,9%), chez les non-fumeurs (44,7%) que les fumeurs (8,1%). Résultats concordant avec ceux de la série de Touisi avec 30,2% de femmes, 14,4% d'hommes, 52% non-fumeurs et 13,9% de fumeurs.

Elles sont principalement détectées dans les adénocarcinomes (20,16%) que les carcinomes épidermoïde (0,4%), ce qui concorde avec l'étude espagnole avec 14,6% d'adénocarcinome et 2,8% de carcinome épidermoïde.

Cette différence statistiquement significative observée dans le biomarqueur EGFR pour la comparaison de positivité entre les deux types histologiques est similaire aux données publiées dans la littérature. [285]

Concernant les différences de fréquence de la positivité de la mutation EGFR entre les différents services de la région nord centre d'Algérie, on ne peut conclure, d'autres études locales à plus large effectif sont nécessaires pour confirmer ces fréquences.

5.2.2 Expression PDL-1 :

Depuis la naissance de l'oncologie moderne, il n'y a pas eu de changements de pratiques aussi massifs que celui apporté par l'immunothérapie par anticorps anti-immune checkpoints.

Ceux-ci ont bouleversé les recommandations de pratiques dès les phases précoces, avec des gains de survie et probables guérisons dans de nombreux sous-groupes moléculaires.

Les inhibiteurs des immune checkpoint ciblant l'axe PD1/PD-L1 (ICI) ont démontré leur efficacité dans un nombre restreint de patients atteints de cancer broncho-pulmonaire, il est donc nécessaire d'identifier des biomarqueurs prédictifs d'efficacité thérapeutique pour mieux cibler la prescription de ces molécules afin de limiter la perte de chance liée à la proposition d'un traitement inefficace et l'exposition à des toxicités pouvant être définitives ou mortelles.

D'autre part, du fait du coût élevé de ces nouveaux traitements (prix pour 12 semaines de traitement par Nivolumab > 40 000 €, soit 8000 000 DA), l'identification d'un tel biomarqueur est indispensable pour limiter les coûts pour nos systèmes de santé.

Le seul biomarqueur actuellement validé comme marqueur prédictif de réponse aux ICI (Immune Checkpoint Inhibitor) dans le carcinome pulmonaire est le taux d'expression du PDL-1. [52] Cependant si le principe de détermination reste le même, l'immunohistochimie, les modalités pratiques de chaque test varient de façon importante concernant en particulier l'anticorps utilisé, la plateforme d'analyse, le marquage pris en compte (membranaire ou cytoplasmique), les cellules étudiées (tumorales et/ou immunitaire) ou encore le seuil de positivité retenu (variant de 1 à 50%).

Dans notre étude la recherche de l'expression de PDL-1 a été effectuée dans 407 cas soit 79,2%, elle était négative ($PDL-1 < 1\%$) dans 24,8% et positive ($PDL-1 \geq 1\%$) dans 75,2% (avec expression intermédiaire ($PDL-1$ entre 1 et 49%) dans 44% et forte positivité ($PDL-1 \geq 50\%$) dans 31% des cas).

L'expression de PD-L1 dans les NSCLC dans les essais est décrite dans 13 à 70 % des cas testés (Kerr et al. 2015) pour un seuil de positivité à 1 % des cellules tumorales marquées, ce qui concorde avec nos résultats.

Dans la série de Touisi, la portion des cas sans expression de PDL -1 ($< 1\%$) est importante de l'ordre de 54,4%, ces résultats rejoignent ceux du Maroc dans la série de Hajar Bahri [256] avec un taux 51,4%.

D'autres études internationales ont évalué le taux d'expression de PDL-1, selon les 3 niveaux :

- Négative : expression PDL-1 < 1%
- Positivité intermédiaire : expression PDL-1 entre 1 et 49%
- Forte positivité : expression PDL-1 \geq 50%

Les résultats sont résumés dans le tableau 62.

Tableau 62 : Taux d'expression du PDL-1 à travers les séries

	Négative : < 1%	Positivité intermédiaire : 1-49%	Forte positivité : \geq 50%
Etude De Yan Jin [286]	60,9%	21,2%	9,7%
Etude Hongshu Sui [287]	54,4%	29,5%	16,4%
Etude De BG Skov [288]	63,0%	17,7%	27,3%
Thèse : Hajar Bahri 2022 [256]	51,4%	25,8%	22,9%
Thèse : Touisi 2020 [265]	54,4%	27,5%	18,0%
Notre série	24,8%	44,0%	31,0%

Une étude rétrospective réalisée dans l'université de Limoge, CHU Dupuytren ; étudiant les caractéristiques clinico-patho-radiologiques des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules exprimant PDL-1, n'a pas montré de caractéristique clinico-patho-radiologique associée à l'expression positive de PDL-1 chez ces patients. [289]

Une analyse des taux d'expression de PDL-1 en fonction des caractéristiques cliniques et anatomopathologique dans notre série a été réalisée :

Selon l'âge :

On n'a pas trouvé une différence significative en fonction de l'âge, ce qui rejoint les résultats des autres séries.

Selon le type histologique :

Une différence significative a été retrouvée dans notre étude, avec une forte expression du PDL-1 chez les patients porteurs de carcinome épidermoïde versus adénocarcinome.

Résultats concordants avec l'étude canadienne de l'INESSS (Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux) évaluant l'expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellule au Québec [291], et l'étude de Dawn O'Shea qui a trouvé que l'expression de PD-L1 était inférieure dans les tumeurs neuroendocrines vs adénocarcinomes ($P < 0,005$) [292], mais ne concordent pas avec les résultats des autres séries. (Tableau 63)

Tableau 63: Le taux d'expression du PDL-1 en fonction du type histologique

	Négative : PDL-1 < 1%		Positivité intermédiaire : PDL-1 entre 1-49%		Forte positivité : PDL-1 ≥ 50%	
	CE	ADK	CE	ADK	CE	ADK
Etude De Yan Jin [286]	68,2%	71,1%	11,6%	8,5%	5,0%	4,4%
Etude De BG Skov [288]	36,0%	37,0%	43,0%	43,0%	21,0%	21,0%
Thèse Acila Handa 2020 [290]	19,0%	65,0%	50,0%	12,5%	22,5%	22,5%
Série québec2017 [291]	20,0%	76,0%	18,0%	12,0%	32,0%	12,2%
Notre série	11,0%	27,4%	28,9%	47,7%	53,3%	26,8%

Selon le genre et le tabagisme :

Dans notre série on a constaté une prédominance de la forte expression du PDL-1 chez les hommes (93,1%) versus 3,1% chez les femmes ($p = 0,006$)

Mêmes constatations en ce qui concerne le tabagisme, on a trouvé une forte expression du PDL-1 chez les fumeurs (91,3%) contre 8,7% chez les non-fumeurs. ($p = 0,0009$)

Ces résultats divergent de ceux décrits dans la littérature, mais ne peuvent être confirmés, d'autres travaux standardisés sur des effectifs plus importants sont nécessaires pour avoir une meilleure connaissance des caractéristiques cliniques, des facteurs de risque et des caractéristiques tumorales des patients atteints de CBNPC avec expression PDL-1.

5.2.3 Réarrangement ALK :

Pour ce qui concerne les résultats en fonction du réarrangement ALK, on ne peut les comparer avec l'effectif faible de cas qui ont bénéficié de la recherche de ce réarrangement.

5.3 L'atteinte des autres objectifs secondaires

5.3.1 Délai d'attente pour avoir les résultats de biologie moléculaire :

Le test moléculaire est un élément important du processus de diagnostic du CBNPC, mais nos patients trouvent toujours des difficultés à accéder à ces tests.

Dans notre série le délai moyen entre le diagnostic anatomopathologique et les résultats de la biologie moléculaire est de l'ordre de $80,5 \pm 56,9$ jours, soit environ 2 mois et demi.

En comparant ce délai entre les différents services, on a constaté que :

Pour les 21 patients chez qui le profil biologique est réalisé au même temps du diagnostic, 16 patients sont suivis à l'HCA, 2 au CPMC et 1 patient à Rouiba, 1 à Blida et 1 à Béjaïa.

Le délai moyen dans les wilayas de Tizi-Ouzou, Blida, Bouira, Boumerdes et Chlef (96,5 - 82 - 85,33 - 100,74 et 110) respectivement, dépasse la moyenne globale qui est de 80,55 jours.

Cette différence est expliquée par le nombre restreint des services d'anatomie pathologique qui possèdent la plateforme pour la réalisation des différents tests.

Ces plateformes sont limitées aux services de la capitale (Alger), notamment : service d'anatomie pathologique du CHU Mustapha, du CHU Beni-messous et HCA, ainsi que le CHU de Blida.

Ce délai est très loin de celui enregistré dans les autres pays, qui est de l'ordre de 10 à 30 jours en moyenne mais qui diffère d'un pays à un autre.

Une étude européenne a été réalisée afin d'analyser les disparités et les défis de l'accès au diagnostic et au traitement du cancer du poumon à travers l'Europe.

Le temps d'attente moyen des résultats de test moléculaire est de moins de quatre semaines dans chaque pays européen, mais ce délai diffère selon les pays. Bien que certains pays présentent des temps d'attente inférieurs à 14 jours (Danemark, Pays-Bas, Croatie, Irlande, Norvège, Roumanie ou Slovaquie), dans d'autres pays, ils peuvent atteindre plus de deux semaines (France, Allemagne, Espagne et le Portugal). [293]

Dans une autre étude observationnelle BIOMARQUEURS France qui a concerné tous les patients porteurs d'un CBNPC pour lesquels un test moléculaire a été effectué en routine par l'une des 28 plateformes de génétique moléculaire, entre avril 2012 et avril 2013, le délai médian entre la réalisation du test moléculaire et l'obtention du résultat écrit était de 11 jours. Une anomalie moléculaire a été détectée dans la tumeur de 50% des patients. [278]

L'accès aux tests n'est donc pas égal dans les différents centres, du fait de ces différences.

Il existe de nombreuses disparités en Europe, en fonction du lieu de résidence, même à l'intérieur des pays. Une étude récente menée en Espagne a démontré que l'évaluation moléculaire de certains biomarqueurs a atteint 81,4% de patients atteints d'un cancer du poumon, avec quelques différences entre les communautés régionales par rapport aux tests moléculaires réalisés. [294]

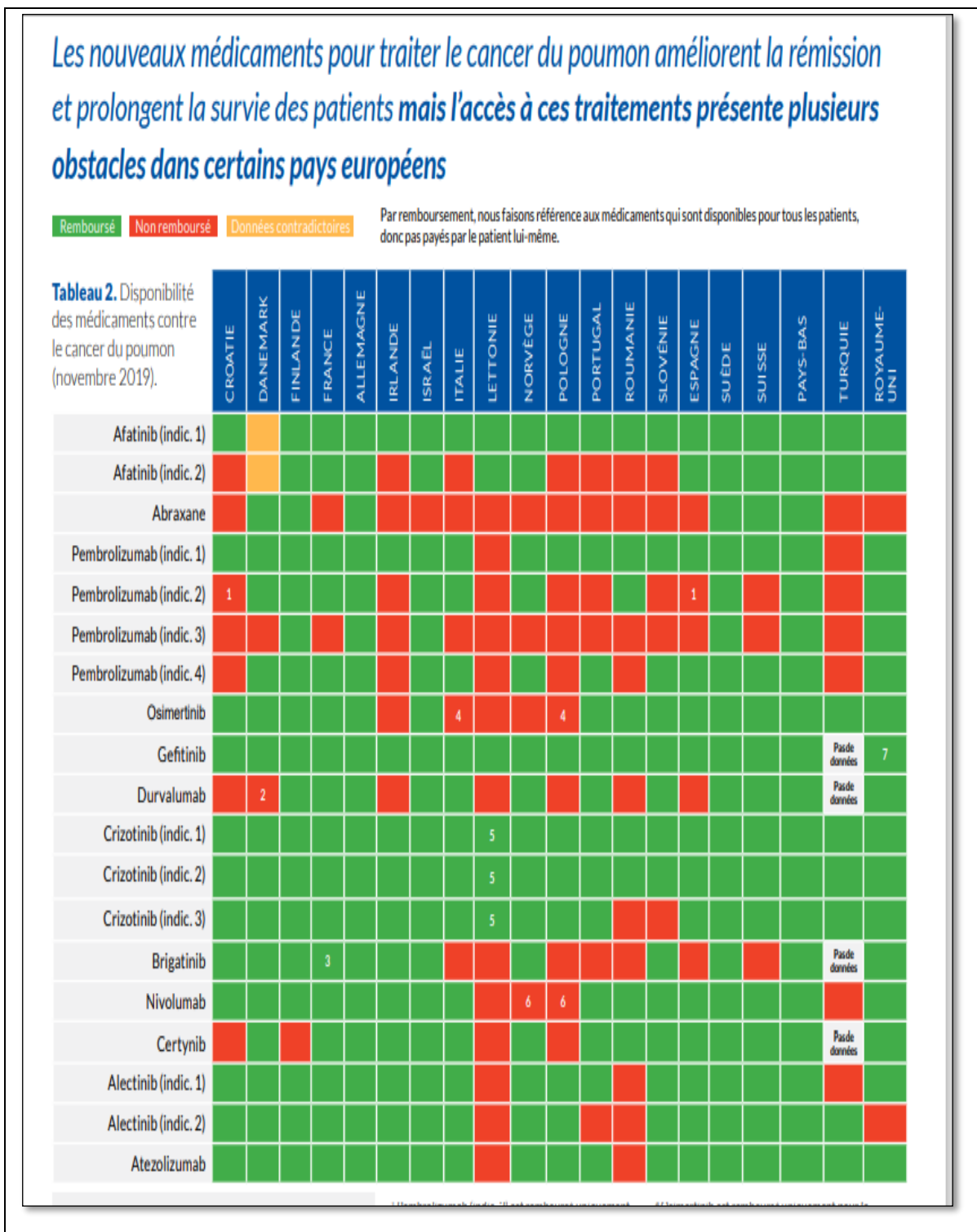
A côté de cette disparité entre notre pays et les pays européens par rapport au délai d'attente des résultats de biologie moléculaire, une autre grande différence s'est imposée, celle de la disponibilité des thérapeutiques innovantes ; thérapie ciblée et immunothérapie.

Le tableau 64 illustre la disponibilité de ces thérapeutiques innovantes ainsi que leurs accès dans certains pays européens. [293]

En ce qui concerne notre pays, on n'a pas besoin de faire tout un tableau pour énumérer les molécules disponibles, elles sont très limitées :

- Thérapie ciblée anti EGFR : Géfitinib et Erlotinib
- Immunothérapie : Pembrolizumab (limité à certaines structures).

Tableau 64: Traitements innovants et leurs accès dans les pays européens



Source : www.lungcancereurope.eu: Disparités et défis de l'accès au diagnostic et au traitement du cancer du poumon à travers l'Europe

5.3.2 *Délai de prise en charge :*

Nous avons analysé les délais de prise en charge dans différents sous-groupes.

Le délai de prise en charge est le temps écoulé entre la date de confirmation du diagnostic anatomopathologique avec complément immunohistochimique et la date de la mise en route d'un traitement spécifique, les traitements symptomatiques comme la radiothérapie antalgique, cérébrale ou décompressive n'ont pas été retenus.

Le délai moyen de prise en charge dans notre série était de 36,6 jours \pm 24,3 soit environ 1 mois, avec des extrêmes allant de 2 jours à 185 jours, meilleurs que les résultats de la série de Florent Martin [254], qui a trouvé une moyenne de 52,8 jours \pm 48,3.

Une étude a évalué ces délais aux États-Unis pour le cancer pulmonaire primitif diagnostiqués entre 1991 et 2005, et a évalué l'impact de l'origine ethnique du patient et de l'histologie du cancer sur le retard thérapeutique.

L'intervalle médian entre le premier geste diagnostique pour le cancer pulmonaire et la date d'initiation du traitement était de 22 jours, avec des extrêmes de 10 à 40 jours.

Un retard thérapeutique de plus de 60 jours était observé chez 12,2 % des patients, plus fréquent chez les afro-américains ou asiatiques, que chez les sujets caucasiens. [295]

Une autre étude prospective a été réalisée dans hôpital Larrey, CHU de Toulouse, entre novembre 2008 et mai 2009 chez 139 patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire, et ils ont retrouvé une moyenne de 9,6 semaines soit 2,4 mois. [296]

L'analyse de J.K. Olsson et al. [297] a récemment compilé les résultats de 49 études différentes. Les auteurs ont montré que le délai recommandé est systématiquement dépassé, en moyenne de 32-84 jours ; par rapport à celui indiqué par les recommandations du NHS (National Health Service) et BTS (British Thoracic Society) qui est de 30 jours. [298]

5.3.3 *Réponse thérapeutique :*

5.3.3.1 *Réponse thérapeutique en fonction de la mutation EGFR :*

Depuis la découverte des mutations de l'EGFR en 2004 [299], les progrès en biologie moléculaire, en particulier l'accès au séquençage en routine et le développement rapide de thérapies ciblées, la prise en charge et le pronostic d'une partie des patients porteurs de cancer bronchique s'est considérablement amélioré.

Nous avons évalué le taux de réponse à la première ligne en fonction du type de traitement chez l'ensemble des patients, puis une analyse fine des sous-groupes en fonction de la présence ou l'absence de la mutation EGFR ou encore le taux d'expression du PDL-1.

Chez les cas avec mutation EGFR : L'analyse de l'évaluation thérapeutique en fonction du traitement reçu en première ligne a révélé que le bénéfice apporté par la thérapie ciblée chez cette population avec mutation EGFR est net.

Une amélioration significative du taux de réponse avec la thérapie ciblée qui atteint 74,0 % vs 10,0 % pour la chimiothérapie ($p < 0,00001$), ainsi qu'une réduction significative en termes de progression dans le groupe qui a reçu la thérapie ciblée vs la chimiothérapie avec des taux 5,0% et 35,0 % respectivement.

Cette différence est également constatée dans l'étude BIOMARQUEURS en France, mais avec des taux différents.

D'après cette étude, la présence d'une anomalie moléculaire a eu un impact sur le traitement de première ligne pour 51% des patients. Elle est associée à une amélioration significative en termes de taux de réponse au traitement de première ligne (37% vs 33% ; $p=0.03$)

5.3.3.2 Réponse thérapeutique en fonction de l'expression du PDL-1 :

L'expression $PDL-1 \geq 1\%$ est significativement associée à des taux de réponse supérieurs aux anti PDL-1 et anti PD-1, comme le montre l'analyse poolée de 7 essais cliniques incluant 914 patients. (Tableau 65)

Tableau 65: Comparaison de taux de réponse en fonction du PDL-1 ($< 1\%$ versus $\geq 1\%$)

	Molécule	Détection (IH cut-off)	RO (PD-L1+) n (%)	RO (PD-L1-) n (%)
Rizvi et al. 2015 (phase II)	Nivolumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	9/45 (20)	4/31 (13)
Brahmer et al. 2015 (phase III)	Nivolumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	11/63 (17)	9/54 (17)
Paz-Ares et al. 2015 (phase III)	Nivolumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	38/123 (31)	10/108 (9)
Garon et al. 2015 (phase I)	Pembrolizumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	37/134 (27)	2/22 (9)
Rizvi et al. 2014 (phase I)	Atézolizumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	8/26 (31)	5/26 (20)
Spira et al. 2015 (phase II)	Atézolizumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	17/93 (18)	4/51 (8)
Gulley et al. 2015 (phase I)	Avélumab (anti-PD-1)	IH (1 %)	17/118 (14)	2/20 (10)

Source : WCLC 2015- d'après Passiglia F et al. Abstr. ORAL31.01

Dans notre série, et compte tenu de la non disponibilité de l'immunothérapie dans notre pays, on a analysé juste les taux de réponse à la chimiothérapie selon les 3 niveaux d'expression du PDL-1.

Le taux de réponse objective dans le groupe avec une forte expression du PDL-1 est faible de l'ordre de 15,6% contre 28,6 % et 23,8% dans les groupes avec PDL-1 entre 1- 49% et PDL-1 < 1% respectivement.

Par contre le taux de progression est plus important dans le groupe avec forte expression de PDL-1, il avoisine 36% contre seulement 22% et 25% dans les groupes PDL-1 entre 1- 49% et PDL-1 < 1% respectivement, notre étude est faite dans les conditions de vie réelles avec des patients non sélectionnés, pris avec leurs comorbidités, leurs antécédents. Ceci peut expliquer ces résultats.

Dans l'étude KEYNOTE 024 qui a évalué le pembrolizumab versus chimiothérapie en première ligne chez les patients atteints de CBNPC au stade métastatique avec PDL-1 $\geq 50\%$, le taux de réponse objective était 45% vs 28% dans le groupe pembrolizumab vs chimiothérapie respectivement.

5.4 Survie :

L'analyse a porté sur 514 patients diagnostiqués entre le 1^{er} Avril 2020 et le 31 décembre 2021, les patients censurés pour perte de vue sont au nombre de 14, la majorité des patients étaient considérés au moment de leur censure comme au-delà de toute ressource thérapeutique, pour le reste des patients non censurés, ils avaient changé le service de prise en charge.

De manière intrinsèque, notre étude ne permet pas de décrire la mortalité en termes de taux de mortalité. En revanche, la médiane de survie durant la période de l'étude a été calculée et comparée entre les différents sous-groupes et les résultats de la littérature.

Au terme de notre étude et à la date de début de l'analyse des données, plus de la moitié des patients soit 307 patients étaient décédés, soit un taux de décès de 59,7% et 207 patients vivants. La médiane de survie tous patients confondus dans notre étude est de l'ordre de 12 mois avec des extrêmes de 1 mois et 26 mois.

Ce chiffre est relativement similaire à la médiane de survie globale retrouvée dans l'étude française où elle était de 9,7 mois (13,3 - 17,1) pour l'ensemble des 261 patients inclus dans une étude rétrospective monocentrique pendant 2 ans. [300]

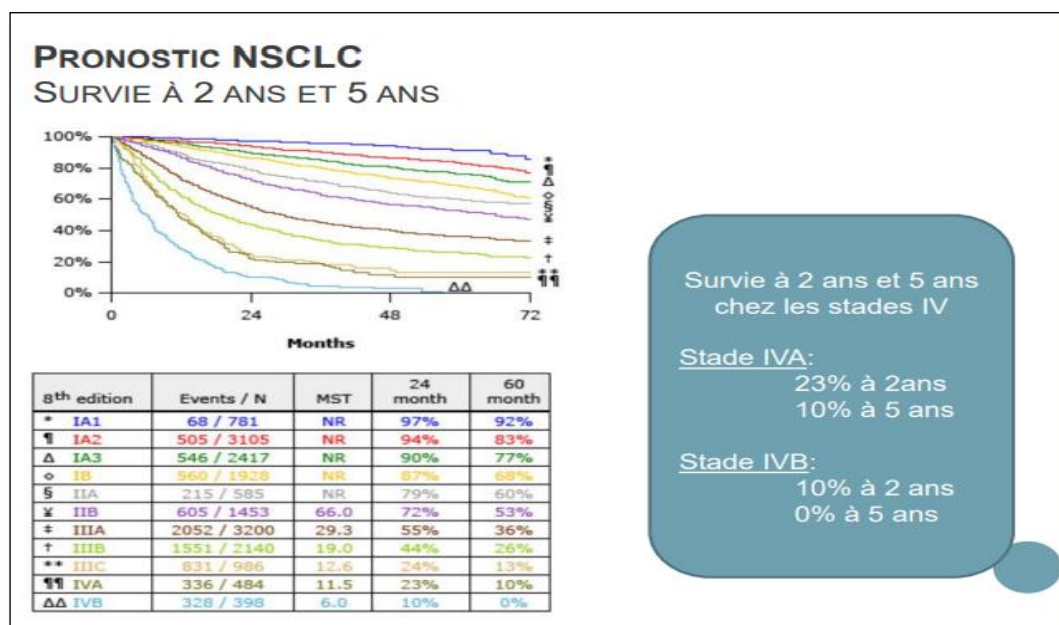
La meilleure médiane de survie de 16 mois est constatée chez les sujets jeunes de la tranche d'âge [29 - 39], qui dépasse la médiane de survie globale (12 mois), puis diminue jusqu'à atteindre 7 mois chez les sujets âgés notamment ceux qui dépassent 80 ans, mais sans différence significative ($p = 0,09$)

Ce résultat est en accord avec les résultats de l'étude canadienne qui a montré une survie nette à cinq ans qui est passée de 35 % chez les personnes âgées de 15 à 44 ans au moment du diagnostic à 9 % chez les personnes âgées de 85 à 99 ans. [301]

La survie globale est également meilleure chez les femmes vs les hommes, avec une différence significative ($p = 0,02$)

Même constatations en fonction du stade de la maladie, où la survie est nettement meilleure dans les stades localement avancés vs les stades métastatiques, qui passe d'une médiane de survie de 21 mois à 11 mois. ($p = 0,02$), résultats constatés dans l'étude canadienne, avec une survie nette à trois ans pour le cancer du poumon diagnostiqué au stade métastatique de 5 %, qui passe à 22 % pour le cancer du poumon diagnostiqué aux stades localement avancés.

Pour les stades métastatiques, la survie globale est meilleure dans les stades IVA (un seul site métastatique) avec une médiane de survie de 15 mois comparativement au stade IVB (multimétastatique) avec une médiane de survie de 9 mois, résultats concordants avec ceux de la littérature, survie médiane à 2 ans est de 11,5 mois dans le stade IVA vs 6 mois dans le stade IVB. (Figure 105).



Source : Traitement du cancer du poumon métastatique. Journeoncologie.com

Figure 105: Survie des patients atteints du CBNPC en fonction du stade

L'état général au moment du diagnostic influence également la survie globale, qui est meilleure chez les patients avec un $PS \leq 1$ où elle peut atteindre 19 mois, puis chute jusqu'à atteindre une moyenne de 2 mois pour les PS 4.

La médiane de survie globale n'est pas influencée par le type histologique ($p = 0,24$), c'est ce qu'on a constaté dans notre étude, résultats concordants avec les données de la littérature.

Par contre nos résultats concernant le tabagisme ou la mutation EGFR, divergent de ceux décrits dans la littérature.

La différence de médiane de survie en faveur des non-fumeurs est constatée dans notre série mais sans différence significative, contrairement aux analyses des courbes de survie de Florent Martin [254], qui a montré qu'il existe une différence significative en faveur des patients non-fumeurs par rapport aux patients fumeurs ($p < 0,05$)

Au total, en termes de survie globale, nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature, avec une amélioration de cette dernière chez les sujets jeunes, les femmes, les stades localement avancés, $PS \leq 1$ avec une petite discordance en ce qui concerne le tabagisme.

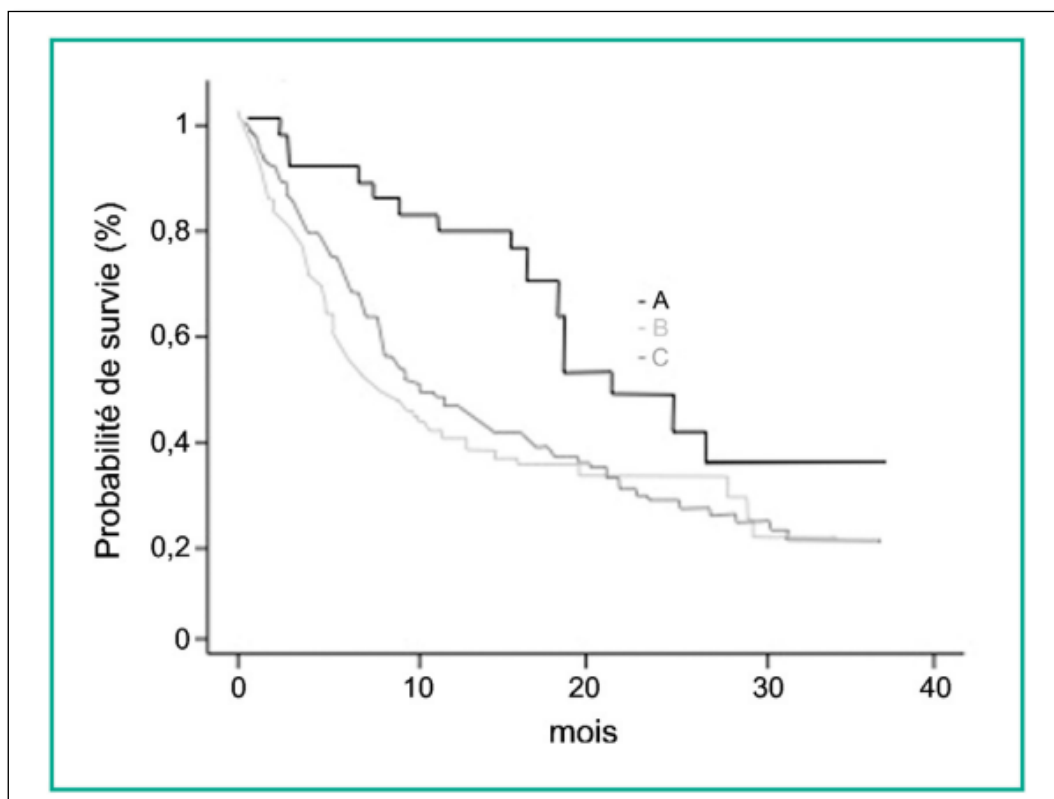
5.4.1 *La survie selon la mutation EGFR :*

Aucune différence significative sur la survie globale n'a été mise en évidence en faveur des patients atteints de tumeurs avec mutation EGFR dans notre série, contrairement à ce bénéfique clair dans la littérature, où la survie globale est nettement améliorée en présence de cette mutation (16,5 mois vs 11,8 mois ; ($p < 0,0001$)). [278]

L'analyse fine des cas avec mutation EGFR a conclu à l'amélioration de la survie globale chez les patients recevant la thérapie ciblée vs chimiothérapie en première ligne avec une médiane non encore atteinte dans le groupe thérapie ciblée vs 17 mois dans le groupe chimiothérapie avec une différence significative ($p < 10^{-5}$).

Ces résultats concordent avec la littérature, l'étude française qui a constaté que les patients présentant une altération moléculaire et ayant reçu un traitement bioguidé ($n = 32$) avaient une médiane de survie globale de 21,1 mois, alors que ceux qui ne l'ont pas eu ($n = 79$) avaient une médiane de survie globale de 6,6 mois. [300] (Figure 106).

Le Lung Cancer Mutation Consortium américain a montré également une amélioration de la survie globale pour les patients présentant une altération moléculaire et recevant un traitement bioguidé vs les patients qui n'ont pas reçu le traitement bioguidé. En effet, la survie des patients traités par thérapie ciblée était de 42 mois, tous stades confondus, par rapport aux patients sans thérapie ciblée (29 mois) ou sans driver identifié (25 mois) ($p < 0,01$). [302]



Source : C. Fournier et al. Analyse moléculaire et survie des ADK bronchiques. Revue des Maladies Respiratoires. 2016.

Figure 106: Différence de survie entre les patients présentant une altération moléculaire et recevant un traitement bioguidé (groupe A) ou non (groupe B) et les patients sans altération moléculaire retrouvée (groupe C) ($p < 0,001$).

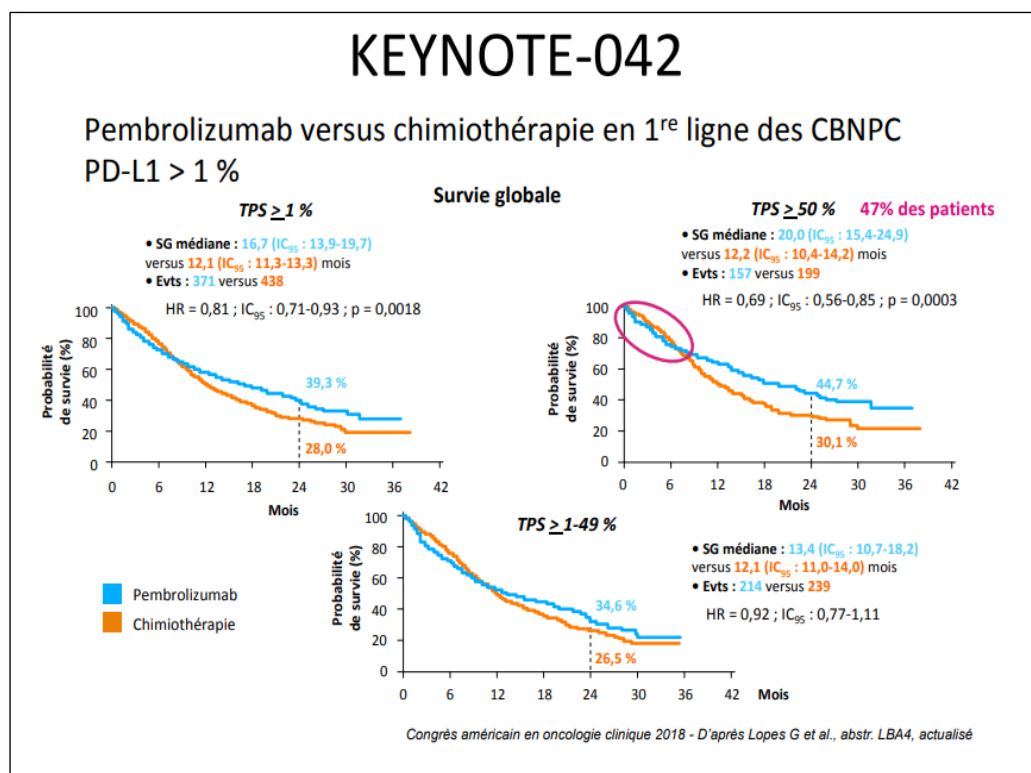
5.4.2 La survie selon l'expression du PDL-1 :

Même contrainte en ce qui concerne la survie globale selon l'expression PDL-1, en raison de la non disponibilité de l'immunothérapie, nous avons analysé la survie globale des patients uniquement en fonction des 3 niveaux d'expression, qui reste similaire entre les trois groupes, sans différence significative.

La médiane de survie passe de 16 mois chez les patients avec PDL-1 $< 1\%$, à 14 mois chez les patients avec une expression qui varie entre 1 et 49%, pour arriver à une médiane de 11 mois pour les fortes expressions $\geq 50\%$.

En la comparant aux résultats de l'étude KEYNOTE- 042, la survie globale chez les patients qui ont reçu la chimiothérapie était semblables dans les trois groupes, et était de l'ordre de 12,1 mois.

Cette survie est nettement supérieure chez les patients qui ont reçu l'immunothérapie en 1^{re} ligne, et d'autant plus si l'expression PDL-1 dépasse les 50%, avec une différence significative ($p=0,0003$). (Figure 107).



Source : Lopes G et al. Abstr. LBA4. Congrès américain en oncologie clinique

Figure 107: Courbe de survie globale dans l'étude KEYNOTE-042.

5.5 Coût de la prise en charge des cancers bronchopulmonaires :

Devant ces innovations très prometteuses dans la prise en charge des CBNPC, l'évaluation économique est devenue nécessaire, vu leurs coûts.

Selon une étude canadienne, le cancer du poumon est considéré comme étant l'un des cancers les plus coûteux. Elle a estimé que le cancer du poumon a coûté deux milliards de dollars au système de soins de santé financé par les fonds publics du Canada en 2020. Cela représente en moyenne 70 000 \$ par cas de cancer du poumon. [301]

En Algérie, une étude de l'impact socioéconomique de la prise en charge du cancer pulmonaire dans la région de l'est algérien et celle de la wilaya de Chlef, réalisée par Braikia, dans le projet de sa thèse en 2019, a retrouvé une moyenne du coût total de cette prise en charge de l'ordre de 10976337,1 DA, soit environ 50 000 €. [303] (hors immunothérapie)

En France, le coût moyen des CBP a augmenté de 20 000 € en 2002 à près de 40 000 € en 2009 et à 60 000 € en 2016 (hors immunothérapie) [304,305]

Pour les stades métastatiques :

- ***Chimiothérapie :***

Pour les traitements à base de platine, le doublet cisplatine gemcitabine puis soins de support (€ 16 593) apparaît comme le moins coûteux. [306].

L'association cisplatine-pemetrexed, puis maintenance avec pemetrexed (€ 102 179), reste la plus coûteuse.

Les études économiques sont beaucoup plus rares pour les essais au-delà de la première ligne [307].

- ***Thérapie ciblée :***

L'utilisation des thérapeutiques ciblées a modifié l'évaluation médico-économique des CBP. L'administration orale, des effets secondaires différents, des durées de traitement plus importantes pour une efficacité meilleure chez des patients sélectionnés.

Pour les cas EGFR mutés, en première ligne [308,309] l'ensemble des travaux sont en faveur d'un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) de l'EGFR lorsque celui-ci est comparé à la chimiothérapie

- ***Immunothérapie :***

Les immunothérapies posent de nombreux problèmes méthodologiques. Leur ratio coût efficacité n'est pas encore clairement établi dans les CBP. [310]

6 CONCLUSION :

Le cancer du poumon continue d'être la principale cause de mortalité par cancer dans le monde en raison de son diagnostic tardif.

En Algérie, même s'il occupe le 3^{ème} rang après le cancer du sein et le cancer colorectal, son incidence ne cesse d'augmenter ces dernières années.

Il existe deux principaux types de cancers pulmonaires : le cancer du poumon à petites cellules et le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), ce dernier représente environ 85 % de tous les cancers pulmonaires et est classé en plusieurs sous-types histologiques, notamment les adénocarcinomes (ADK), les carcinomes épidermoïdes (CE).

La complexité et la variabilité du CBNPC (pas moins de 30 à 40 % de ces cancers ont une altération génomique traitable) et le grand nombre de médicaments dirigés contre des cibles moléculaires, approuvés ou en développement clinique, en font l'un des meilleurs paradigmes de thérapies ciblées.

La prise en charge du CBNPC localement avancés ou métastatiques est révolutionnée ces dernière décennies, grâce aux découvertes d'altérations moléculaires « drivers » définissant l'addiction oncogénique.

Lors du choix d'une option thérapeutique pour un patient atteint de CBNPC, la détermination de biomarqueurs moléculaires joue un rôle clé.

Plusieurs biomarqueurs prédictifs de l'efficacité thérapeutique sont apparus pour le CBNPC, notamment les mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), les altérations du gène de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), les réarrangements de ROS1, les mutations ponctuelles BRAF V600E et les niveaux d'expression du ligand de mort cellulaire programmée-1 (PD-L). Les plus établis d'entre eux sont les mutations EGFR, les réarrangements ALK et le taux d'expression de PDL-1.

Notre étude a porté sur 514 patients, l'âge moyen de 63 ans, avec une prédominance masculine (77,2%), un sex-ratio de 3,4, une majorité d'adénocarcinome (86,6%), 44% des non-fumeurs et métastatique d'emblée dans 84,4%.

Le diagnostic a été porté sur les prélèvements des biopsies transpariétales dans 58,6%.

Cette étude nous a permis de déterminer la fréquence de la mutation EGFR, la proportion des réarrangements du gène ALK ainsi que le profil d'expression immunohistochimique PDL-1 chez les patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques, ainsi que leur corrélation avec les différents facteurs pronostiques et théranostiques impliqués dans les CBNPC, dans la région nord centre d'Algérie.

Les résultats réels obtenus lors de notre étude, démontrent que la mutation EGFR était le principal biomarqueur testé (93,5%) suivi du taux d'expression de PDL-1 (79,2%) tandis que le réarrangement ALK n'est déterminé que chez une minorité des cas (7,0%).

Le taux de positivité de la mutation EGFR est de l'ordre de 20,7%, principalement chez les femmes, les ADK et les non-fumeurs. Les patients avec tumeur porteuse d'une mutation EGFR et qui ont reçu une thérapie ciblée en première ligne ont eu un bénéfice clair en termes de taux de réponse objective et de survie globale.

Une forte expression de PDL-1 $\geq 50\%$ a été retrouvée chez 31% des cas, qui devaient être mis sous immunothérapie en première ligne, mais qui ont reçu une chimiothérapie faute de non disponibilité de l'immunothérapie, le taux de progression est important dans ce sous-groupe de patients, il est de l'ordre de 36,5%.

Nous démontrons dans cette étude, l'intérêt de la détermination des biomarqueurs et l'instauration d'un traitement bioguidé dans la prise en charge de ces patients.

Par ailleurs, deux autres facteurs doivent être pris en compte dans la prise en charge de ces patients ; c'est le délai entre le diagnostic anatomopathologique et la réponse du profil biologique ainsi que le délai de prise en charge.

7 RECOMMANDATIONS / PERSPECTIVES :

Au terme de notre étude, plusieurs carences dans la prise en charge du cancer pulmonaire dans la région nord centre d'Algérie et certainement dans le reste de notre pays ont été constatées, nous proposons un certain nombre de recommandations nécessaires pour améliorer la prise en charge de ces patients.

1) Il est nécessaire de commencer par la prévention primaire, sachant qu'on ne peut parler du cancer du poumon sans évoquer le facteur de risque principal, le tabac, en appliquant *le paquet MPOWER*, selon les recommandations de l'OMS, composé de 6 stratégies d'intervention politique :

- Surveiller l'usage du tabac et les politiques de prévention
- Protéger les personnes contre la fumée du tabac
- Offrir de l'aide pour arrêter de fumer
- Avertir des dangers du tabac
- Faire respecter l'interdiction de la publicité, de la promotion et du parrainage du tabac
- Augmenter les taxes sur le tabac.

2) Il est également nécessaire d'organiser des journées de formation médicales périodiques à l'intention des médecins généralistes et même des spécialistes, afin de les sensibiliser par rapport aux signes d'alarmes souvent négligés par les patients et d'évoquer le diagnostic du cancer du poumon, pour diminuer la proportion des stades localement avancés voir métastatiques.

3) Mise en œuvre de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP). Elles sont très importantes pour fournir un diagnostic plus précis et pour formuler un plan optimal pour chaque patient selon ses propres besoins individuels. Les pathologistes doivent en faire partie du fait de leur rôle de plus en plus important dans le diagnostic et le traitement.

4) Compte tenu des avantages potentiels d'une thérapie ciblée, une classification rapide et précise des sous-types de CBNPC est devenue fondamentale chez les patients atteints de CBNPC avancés, pour cela il convient de généraliser les plateformes de biologie moléculaire sur l'ensemble du territoire national, de sorte que chaque laboratoire d'anatomie pathologique puisse réaliser la recherche de ces biomarqueurs au même titre que l'immunohistochimie.

Etant donné que les pathologistes font partie de la RCP, ils doivent pouvoir préciser le diagnostic et les altérations moléculaires.

- 5) Sensibiliser le personnel anatomopathologique à manipuler les prélèvements avec attention et précision vu leurs exigences.
- 6) Maîtriser la technique de biopsie afin de réaliser des prélèvements exploitables et limiter par conséquent le taux des tests invalides.
- 7) Élaborer un référentiel national de biologie moléculaire des CBNPC, pour codifier le type et le nombre des biomarqueurs à tester, vue l'accumulation rapide de nouvelles données liées à ces biomarqueurs.
- 8) Construire de nouveaux centres de lutte contre le cancer dans l'ensemble du pays afin de désengorger les centres existants saturés, et d'améliorer les délais de prise en charge et la qualité de vie.
- 9) Enfin, notre espoir est de voir un jour disponible en Algérie ces thérapeutiques innovantes et faire bénéficier nos patients

Bibliographie :

1. Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 305-310.
2. J. Trédaniel. Épidémiologie du cancer du poumon en France et dans le monde. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2018) 10, 182-185.
3. M. Locatelli-Sanchez, S. Couraud, P.-J. Souquet. Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, 286-288.
4. F. Bigot, L. Verlingue, L. Staudacher et al. Évolution épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire en France et en Europe. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2013) 5, 321-324.
5. Globocan 2018
6. Globocan 2020
7. Malvezzi et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women?
8. Latest global cancer data: World Health Organisation, press Release N° 292, 15 Dec 2020.
9. Statistiques mondiales sur le cancer 2020 : Estimations Globocan de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays. *CA Cancer J Clin* 2021 Mai ;71(3) :209-249
10. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, et al. Pollution de l'air extérieur et cancer : un aperçu des preuves actuelles et des recommandations de santé publique. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:460-479
11. Registre des tumeurs d'Alger, ministère de la santé publique, de la population et la réforme hospitalière. *INSP d'Alger 2018*.
12. Registre des tumeurs d'Alger, ministère de la santé publique, de la population et la réforme hospitalière. *INSP d'Alger 2019*. Edition Janvier 2022
13. Registre des tumeurs de Tizi-Ouzou ministère de la santé Publique, de la population et la réforme hospitalière. 2017.
14. Pr. Sébastien Couraud, Pr. Virginie Westeel, Dr. Florence Ranchon, Dr. Anne-Claire Toffart, Pr. Pierre-Jean Souquet. *CBNPC : Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique 16ème édition, 2020*.
15. Taylor R Najafi F, Dobson A. Meta analysis of studies of passive smoking and lung cancer : effects of study type end continent. *Int J Epidemiol*. 2007 Oct ; 36 (5) :1048.
16. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer : study from Japon *Br Med J* 1981 ; 282 : 183-185.
17. Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, Dockx Y, Lauwers P, Hendriks J, et al. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Dec ; 40(6) : 1432-7.
18. Dr. Pierre Fournel, Pr. Pierre-Jean Souquet. *CBNPC : Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique*. Mise à jour 2016.
19. Lemen R.A, Dement J.M, Wagonor J.K. Epidemiology of asbestos-related diseases *Environ Health Perspect* 1980 ; 34 : 1-11.

20. Beveridge R, Pintos J, Parent ME, et al. Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. *Am J Med* 2010 ; 53 : 476 -485.
21. Amabile J.C, 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 :613-621.
22. Olsson AC, Favotte J, Fletcher T, et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk : multicenter study in Europe *Occup Environ Med* 2009 ; 67 : 98-103.
23. Omran AR. La transition épidémiologique. Une théorie de l'épidémiologie des changements démographiques. *Fonds Milbank Mem Q.* 1971 ; 49 : 509 – 538
24. Organisation mondiale de la santé (OMS). Estimations de la santé mondiale 2020 : Décès par cause, âge, sexe, par pays et par région, 2000-2019. OMS; 2020 . Consulté le 11 décembre 2020.
25. Van Klaveren RJ, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2221-9
26. G. Chassagnon, M.P. Revel. Dépistage du cancer du poumon : état des lieux et perspectives. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2016) 97, 369—374
27. B. Milleron, V. Gounant, S. Couraud : Faut-il implanter le dépistage du cancer bronchique dans notre pays et à quelles conditions ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, 315, 316, 318.
28. Oudkerk M. et al. [Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfalls and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020 Oct 12.](#)
29. Rolf A Stahel, Solange Peters, Marina Garassino. THARACIC TUMOURS essentials for clinicians. ESMO 2019. Prevention and screening of lung cancer. 10.
30. Pr M. GAMAZ : LES CANCERS, 1^{ère} édition, VI. 27-28.
31. J. Madelaine, G. Zalcman. Biologie des cancers bronchiques. EMC-Pneumologie 2 (2005) 9–21.
32. G. Zalcman, N. Richard, J. Madelaine, E. Bergo. La place des thérapeutiques ciblées dans la prise en charge des CBNPC. Cours du GOLF 2006. 124,126.
33. Roger Lacave, Christian-Jacques Larsen, Jacques Robert. Cancérologie fondamentale. Juin 2005. 207-212.
34. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008 ; 455:1069-7)
35. M. Pérol*, D. Arpin*, J.C. Soria. Biomarqueurs du cancer bronchique non à petites cellules : du concept à la pratique clinique. *La Lettre du Cancérologue. Vol. XVII - n°5 - mai 2008. 210-214.*
36. C. Mascaux. Aspects biologiques des cancers bronchiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 311-315.
37. A.-M. Ruppert , M. Wislez , V. Poulot. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. *Revue des Maladies Respiratoires. Vol 28 - N° 4. P. 565-577 - avril 2011*
38. J. Mazières, J. Milia. Les mutations de *HER2* dans les cancers bronchiques : caractéristiques et perspectives thérapeutiques. *Revue des Maladies Respiratoires. Vol 4 - N° 6. P. 657-661 - octobre 2012*
39. Ambrogio, C. et al ; KRAS Dimerization Impacts MEK Inhibitor Sensitivity and Oncogenic Activity of Mutant KRAS; *Cell*; janvier 2018
40. [L Lacroix, B Besse, J-M Bidart, J Bosq.](#) Détermination du statut KRAS associé au statut EGFR pour la prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques. *Bulletin du cancer. Volume 96, numéro spécial 4, décembre*
41. A.-M. Ruppert , M. Beau-Faller, L. Belmont, Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : MET, *Revue des Maladies Respiratoires Vol 28 - N° 10 P. 1241-1249 - décembre 2011*
42. Emiliano Cocco, Maurizio Scaltriti, Alexandre Drilon. Cancers à fusion NTRK positive et traitement par inhibiteur de TRK, *Nat Rev Clin Oncol*; 2018 déc;15(12):731-747.

43. Tissot C, Couraud S, Tanguy R, Bringuier PP, Girard N, Souquet PJ. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer*. 2016 Jan;91:23-8
44. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-inhibiteurs-des-facteurs-de-croissance/les-inhibiteurs-du-ret.html>. 12 Mai 2021.
45. J. Madelaine, G. Zalzman. *Biology of bronchial cancers*. EMC-Pneumologie 2 (2005) 22-23.
46. G. Tobelem. *Angiogenèse physiologique et tumorale*. J Chir 2008,145 – série 1. 2008. Elsevier Masson SAS
47. T Andre, E Chastre, L Kotelevets, JC Vaillant, C Louvet, J Balosso, E Le Gall, S Prevot, C Gespach. *Angiogenèse tumorale : physiopathologie, valeur pronostique et perspectives thérapeutiques*. *Rev Med Intern* 1998 ; 19 : 904-911.
48. G. Zalzman, N. Richard, J. Madelaine, E. Bergo. *La place des thérapeutiques ciblées dans la prise en charge des CBNPC*. Cours du GOLF 2006. 127.
49. S. Marco, P. Tomasini, L. Greillier, F. Barlesi. *Anti-angiogenic factors in thoracic oncology : Successes, failures and prospects*. *Revue des Maladies Respiratoires* (2011) 28, 1216—1223.
50. F. Barlesi, P. Tomasini, S. Marco, L. Greillier. *Present and futur antiangiogenic therapies in thoracic oncology*. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2012) 4, 604-610.
51. Mascaux C, et al. *Immune evasion before tumour invasion in early lung squamous carcinogenesis*. *Nature*. 2019 Jul ; 571 (7766) : 570-575.
52. Lupo A, et al. *Biomarqueurs prédictifs de l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules*. *Rev Pneumol Clin* (2018)
53. Julien Adama, David Plancharda, Aurélien Marabelle, et al. *PD-L1 expression : An emerging biomarker in non-small cell lung cancer*. *Annales de pathologie* (2016) 36, 94—102.
54. Chassagnon G, et al. *Imagerie par tomodensitométrie du cancer bronchique non à petites cellules*. *Cancer Radiother* (2016) ; 2,3.
55. M. Wagner, A.-S. Glatard, O. Aidara, P.-Y. Brillet. *Imagerie thoracique*. *Rev Mal Respir Actual* 2010 ; 2 : 42-43
56. Rolf A Stahel, Solange Peters, Marina Garassino. *THORACIC TUMOURS essentials for clinicians*. ESMO 2019. Prevention and screening of lung cancer. 14.
57. K. Bouzid, M. Gamaz et al : *recommandation pour la pratique clinique dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules*. Société Algérienne d'Oncologie Médicale. Global Edit Service 2017.
58. M. Beau-Faller, A. Boyer, E. Guérin, C. Fournier, D. Reita, F. Barlesi. *Actualités sur les biomarqueurs en France*. Lettre du cancérologue. Vol. XXVII-n°1- Janvier 2018.
59. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Baas P, Barlesi F, Bivoan TG, et al. *Biopsie liquide pour le cancer du poumon non à petites cellules avancés (NSCLC)*. *IASLC. J Thorac Oncol*. 2018 ; 13(9) : 1248-1302.
60. Pr. Virginie Westeel – Dr. Florence Ranchon Dr. Anne-Claire Toffart - Pr. Pierre-Jean Souquet Et le comité de rédaction de l'édition 2019. *Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique*. P.11.
61. Yasushi Yatabe, Sanja Dacic, Alain C. Borczuk, et al. *Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer* ; *Journal of Thoracic Oncology*, (2019) vol. 14 N° 3 : 377-400.
62. Tran L, Mattson JS, Nodin B, et al. *Various antibody clones of napsin A, thyroid transcription factor1, and p40 and comparisons with citokeratin 5 and p63 in histopathologic diagnostics of non-small cell lung cancer*. *Appl immunohistochem mol morphol*. 2016 ; 24 : 648-657.
63. Zhao W, Wang H, Peng Y, et al. *P63, CK5/6, TTF-1 and napsin A, a reliable panel to subtype non-small cell lung cancer in biopsy specimens*. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 ; 7 : 4247-4253.
64. Paik JH, Choe G, Kim H, et al. *Dépistage du réarrangement ALK par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellules : corrélation avec l'hybridation in situ en fluorescence*. *J Thorac Oncolo*. 2011 ; 6 (3) : 466-470.

65. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009 ; 27 (26) : 4247-4250.
66. Marchetti A, Di Lorito A, Pace MV, et al. ALK protein analysis by IHC staining after recent regulatory changes: a comparison of two widely used approaches, revision of the literature, and a new testing algorithm. *J Thorac Oncol*. 2016;11:487-495.
67. Tsao MS, Hirsh FR, Yatabe Y, et al. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in lung cancer. North For Myers, FL : Editorial Rx Press ; 2017. [https : // www. iaslc.org/sites/default/files/wysiwyg-assets/alk-ros1_atlas_low-res](https://www.iaslc.org/sites/default/files/wysiwyg-assets/alk-ros1_atlas_low-res). Pdf. Accessed January 18, 2019.
68. Tsao MS, Kerr K, Yatabe Y, Hirsch FR et al. IASLC Atlas PD-L1 Testing in lung cancer. North For Myers, FL : Editorial Rx Press ; 2016. [https : // www. iaslc.org/sites/default/files/wysiwyg-assets/iaslc_pd-11_atlas_mar2018_lo-res](https://www.iaslc.org/sites/default/files/wysiwyg-assets/iaslc_pd-11_atlas_mar2018_lo-res). Pdf. Accessed January 18, 2019.
69. S. Lantuejoul. WHO classification of the lung tumors: What's news in 2017? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2017)*, 9, 106-113.
70. M. Antoine, J. Moroch, F. Kebir, M. Georges, A.-M. Ruppert, M. Wislez, J. Cadranel Classification histomoléculaire des cancers pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2018)*, 10, 236-244
71. Fred R, Hirsch et al. Classification moléculaire des cancers bronchiques non à petites cellules, principales mutations identifiées, « lung cancer : current therapies and new targeted treatment » *Lancet* 2017 ; 389 : 299-311
72. Edward S. Kim, Upal Basu Roy, Jennifer L, et al. Updates regarding Biomarker Testing for Non-Small Cell Lung Cancer Roundtable. *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 14 N° 3 (2019) : 338-341.
73. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors : ASCO, endorsement of the college of american pathologists/ IASLC/Association of molecular pathology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018 ; 36 : 911-917.
74. Tony S. MOK, DAVID P. CARBONE, FRED R. HIRSCH. IASLC Atlas of EGFR Testing in lung cancer. 2017.
75. Guide du parcours de soins Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hémato-poïétique Cancers broncho-pulmonaires. HAS < Les Parcours de Soins INCa/ Juillet 2013
76. Postums PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early-stage and locally advanced (non-metastatic) non-small cell lung cancer : ESMOClinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017 ; 28 (suppl 4) : iv1-iv21.
77. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, et al. Diagnostic procedures for non-small cell lung cancer (NSCLC) : recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. Fevr 2016 ; 71 (2) : 177-82.
78. E. Coche. Le combat contre le cancer bronchopulmonaire : avancées de l'imagerie sur tous les fronts. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2016)* 97, 367—368
79. [G. Chassagnon, S. Bennani, Député Révéler](#). Imagerie par tomographie par densitométrie du cancer bronchique non à petites cellules. [Cancer/Radiothérapie. Volume 20, Issues 6–7](#), Octobre 2016 , Pages 694-698
80. E. Laffon, H. de Clermont, L. Bordenave. TEP-TDM et thorax. *Revue des Maladies Respiratoires (2010)* 27, 1275-1280.
81. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 32-39.
82. S. Thureau, S. Hapdeya, P. Vera. Place de l'imagerie fonctionnelle dans la définition des volumes cible en cancérologie pulmonaire. *Cancer Radiother* (2016)
83. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013 ; discussion 1213 -1214.

84. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 ; 45 : 787-797.
85. C. Colavolpea, G. Bonardel, E. Guedj, et al. Intérêt de la TEP-FDG dans le cancer pulmonaire non à petites cellules de stade IIIAN2. *Revue des Maladies Respiratoires* (2012) 29, 149—158.
86. G. Quéré. Et al. TEP/TDM et cancer pulmonaire : indications et perspectives. *Médecine nucléaire*. 37 (2013) 314-315.
87. V. Gounant, A. Khalil. Et al. Optimiser le bilan d'extension locorégional. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, 331-335.
88. G Ferretti et al. Imagerie radiologique et TEP Scanner dans les cancers du poumon. *J Radiol* 2008; 89:395-396, 398.
89. F. Vaylet*, W. Gaspard, I. N'Gampolo. Actualités de la tomographie à émission de Positons au 18F-Fluorodéoxyglucose (FDG- TEP) dans le cancer bronchique Place des nouveaux marqueurs. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2012) 4, 682-684
90. F. Vaylet, J. Margerya, G. Bonardel. Quelle place en oncologie thoracique pour la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-FDG) en 2010 ? *Revue de Pneumologie clinique* (2010) 66, 221-226.
91. Khalil A, Majlath M, Gounant V, Hess A, Laissy JP, Debray MP. Contribution of MRI in lung cancer imaging. *Diagn Interv Imaging* 2016;97
92. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2245– 2252.
93. Zhang R, Ying K, Shi L et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1860-1867.
94. Goldstraw P, Ramon Rami-Porta, et al. Staging Manual in Thoracic Oncology ; IASLC ; Atlas of lung cancer staging. (2016) 2^{ème} édition, 93-131.
95. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thoarc Oncol* 2016 ; 11 : 39-51.
96. P. Soubeyran et al, Plos-One 2014
97. D. Saliba et al, Journal of Gerontology series A Biological Sciences/Medical Sciences 2000.
98. S. Valero et al, Journal of Geriatric Oncology 2011.
99. Brunelli A, Charloux A, Bollinger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chem-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17- 41.
100. Brunelli A, Varela G, Salati M et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg* 2010; 90 : 199-203.
101. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(7):807–821. doi:10.6004/jnccn.2018.0062
102. Prabhask K, Advani SH, Batra U, et al. Biomarkers in non-small cell lung cancers: Indian consensus guidelines for molecular testing. *Adv Ther*. 2019;36(4):766–785. doi:10.1007/s12325-019-00903-y
103. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of non-small cell lung cancer with EGFR-mutations. *J UOEH*. 2019;41(2):153–163. doi:10.7888/juoeh.41.153
104. Wu YL, Planchard D, Lu S, et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019;30(2):171–210. doi:10.1093/annonc/mdy554

105. Santoni-Rugiu E, Melchior LC, Urbanska EM, et al. Intrinsic resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: differences and similarities with acquired resistance. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):923. doi:10.3390/cancers11070923
106. 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(75):75ra26. doi:10.1126/scitranslmed.3002003
107. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):2240–2247. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2246
108. Remon J, Hendriks LEL, Cardona AF, Besse B. EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: a new history begins. *Cancer Treat Rev*. 2020;90:102105. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102105
109. Mitsudomi T, Tsai C, Shepherd F et al. AZD9291 in pretreated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 phase II study. *WCLC 2015 Denver*.
110. Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):433–440. doi:10.1200/JCO.2011.38.3224
111. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, 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*. 2016;17(12):1643–1652. doi:10.1016/S1470-2045(16)30508-3
112. Chan DLH, Toh GLX, Goh LL. Clinical implementation of plasma EGFR T790M testing using droplet digital PCR in TKI-resistant NSCLC patients. *Exp Mol Pathol*. 2020;116:104515. doi:10.1016/j.yexmp.2020.104515
113. Imamura F, Kimura M, Yano Y, et al. Real-world osimertinib for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer with acquired T790M mutation. *Future Oncol*. 2020;16(21):1537–1547. doi:10.2217/fon-2020-0203
114. Sequist Lancet Oncol 20, Cho ESMO 20, Yu ESMO 2020, WCLC 2020.
115. Yun J, Cho BC, Cancer Discover 2020. WCLC 2020.
116. Sabary JK, et al phase 1 CHRYSALIS study in exon 20ins NSCLC#3031 WCLC 2020.
117. Sabari JK, Shu CA, Park K, et al. OA04.04 Amivantamab in post-platinum EGFR exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. Presentation presented at World Conference on Lung Cancer 2020; January 28–31, 2021; Singapore.
118. Sabari JK, Shu CA, Park K, et al. OA04.04 Amivantamab in post-platinum EGFR exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2021;16(3):S108–S109. doi:10.1016/j.jtho.2021.01.284
119. Choi YL, Takeuchi K, Soda M, et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2008;68(13):4971–4976. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6158
120. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol*. 2009;174(2):661–670. doi:10.2353/ajpath.2009.080755
121. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*. 2009;22(4):508–515. doi:10.1038/modpathol.2009.2
122. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247–4253. doi:10.1200/JCO.2009.22.6993
123. Solomon B. First-line treatment options for ALK-rearranged lung cancer. *Lancet*. 2017;389(10072):884–886. doi:10.1016/S0140-6736(17)30124-1
124. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK. positive lung cancer. *N Eng J Med* 2013; 368: 2385 – 2395

125. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 1;34 (7): 661-8
126. Shaw AT , Gandhil L, Gadgeel S, Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, Non-Small-Cell Lung Cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Feb; 17 (2) : 234- 42.
127. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35:2613-2618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520527>.
128. Planchard D, Besse B, Groen H, et al. Dabrafenib plus trametinib chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules métastatiques mutant BRAF V600E non traités auparavant: un essai ouvert de phase 2. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1307-1316.
129. Planchard et al. Etude phase 2 sur le dabrafenib associé au trametinib chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique avec mutation BRAF V600E: taux de survie et analyse génomique actualisés à 5 ans. *J Thorac Oncol.* 2022.
130. Ferdinados Skoulidis, Bob T li, Grace KDY: Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation; *N Engl J Med* 2021 Jun 24;384(25):2371-2381.
131. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS^{G12C} inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *NEJM.* 2020;383(13):1207–1217. doi:10.1056/NEJMoa1917239
132. Hiroshi Sakai, Remi Veillon et al. Tepotinib chez les patients atteints de NSCLC avec des mutations MET ex 14: résultats intermédiaires de l'étude phase II VISION, *Ann Oncol* 30,vi 108- vi 109, 2019.
133. [Bob T Li 1](#), [Egbert F Smit 1](#), [Yasushi Goto 1](#), Trastuzumab Deruxtecan dans le cancer du poumon non à petites cellules mutant HER2. *N anglais J méd* 20 janvier 2022;386(3):241-251.
134. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. *J ClinOncol.*2020;38(suppl15):9504.
135. *Drilon A et al. Efficacy of selpercatinib in RET Fusion-Positive Non Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med, vol. 383, n° 9, 2020, p. 825-35*
136. *Daniel S. W. Tan et al, efficacy and Safety of larotrectinib in patients with Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Lung Cancer. WCLC 2020.*
137. *D.S. Hong et al larotrectinib and Entrectinib in patients with Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Lung Cancer, Lancet Oncol 2020.*
138. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379:2342-50
139. Howington JA, Blum MG, Chang AC, treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnostic and management of lung cancer, 3rd ed: American College of chest physician evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May; 143 (5supp) : e278S-313S
140. Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, Bauer T at al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. *J Thoarc Cardiovasc Surg.* 2014 Feb; 147(2): 754-762.
141. Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 661-668.
142. Villamizar N, Swanson SJ. Lobectomy vs segmentectomy for NSCLC (T<2 cm). *Ann Cardiothorac Surg.* 2014 Mar; 3 (2): 160-6
143. Jeon JH, Kang CH, Kim H-S, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-smallcell 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 Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. avr* 2014;45(4):640-5
144. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than

- hilar) non-small cell carcinoma: result of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Mar; 141 (3): 662-70
145. Darling GE, Allen MS, Decker PA et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: Results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 Trial. *Journal of Clinical Oncology.* Vol 25, N° 18S (June 20 Supplement) 2010.
 146. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009 May; 4(5): 568-77.
 147. Kenmotsu H et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin versus vinorelbine/cisplatin for completely resected non-squamous non-small cell lung cancer : the JIPANG study. *ASCO 2019, #8501.*
 148. Douillard JY1, Tribodet H, et al. LACE Collaborative Group. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol.* 2010 Feb;5(2):220-8.
 149. Herbst RS, et al. étude ADAURA. *J Clin Oncol* 2020; 38 (suppl): Abstr LBA5 WCLC 2020; ASCO 2020.
 150. Taremi M1, Hope A, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):967-73.
 151. Higgins K1, Chino JP, Marks LB, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Dec 1;75(5):1462-7
 152. Martins RG, D Amico TA, Loo BW Jr et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 May; 10 (5): 599-613.
 153. C. Le pechoux, et al. Essai Lung Art, ESMO 2021. Abstr#1170.
 154. N. Gerard, et al. Etude PACIFIC ESMO 2021, Abstr#1171M0
 155. Lung Cancer IASLC NEWS , V4/ N2/ avril 2019.
 156. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2007;25(3):313 -316.
 157. Curran WJ Jr1, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Rosenthal SA, Gore E, Machtay M, Sause W, Cox JD Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct 5;103(19):1452-60.
 158. Albain KS1, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Aug 1;374(9687):379-86.
 159. Hastings K, et al. EGFR mutation subtypes and response to immune checkpoint blockade treatment in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019 May 14. pii: mdz 141.
 160. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 nov 2016;375(19):1823-33
 161. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 04 2019;393(10183):1819-30.
 162. S. Brosseau, C. Naltet, V. Gounant, G. Zalcman. Antiangiogéniques en cancérologie thoracique : critères de prescription et gestion des effets indésirables. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, 414-415.
 163. C. Clément-Duchêne, B. Godbert , Y. Martinet. Thérapeutiques antiangiogéniques dans le cancer bronchique : indications et toxicités. *Revue des Maladies Respiratoires* (2012) 29, 161—173.

164. M. Pérol , V. Avrillon. Traitement de 1ère ligne des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules de stade IV en l'absence d'addiction oncogénique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, 404-411.
165. M. Pérol, L. Odier, D. Arpin. La stratégie de maintenance en première ligne de traitement dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés. *Cours du GOLF 2010*. 288-290, 294.
166. Zhang X, Zang J, Xu J et al. Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2011; 140: 117–126.
167. Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1009-20.
168. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895–2902.
169. Patel JD1, Socinski MA, Garon EB. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *lin Oncol*. 2013 Dec 1;31(34):4349-57.
170. Rittmeyer A, Scherpereel A, Gorbunova VA et al. Effect of maintenance bevacizumab (Bev) plus pemetrexed (Pem) after first-line cisplatin/Pem/Bev in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) on overall survival (OS) of patients (pts) on the AVAPERL (MO22089) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl): abstr 8014.
171. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2012;30(28):3516-24.
172. Zhao N, Zhang X-C, Yan H-H, Yang J-J, Wu Y-L. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer Amst Neth*. juill 2014;85(1):66-73.
173. Cortot AB. weekly paclitaxel plus bevacizumab versus Docetaxel as second or third line in advanced non squamous NSCLC: results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. *ASCO 2016*. (abstract 9005).
174. Nicolas Girard. Cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïdes: l'efficacité de l'association paclitaxel et bévacicumab a un impact direct sur nos pratiques. *Les top de l'ASCO 2016*. ONKO+ Juin 2016. VOL 8. N° 62. 161.
175. D. Moro-Sibilot, P.J Souquet, D. Planchard, N. Charbonnier, J. Cadranel. Modification des traitements de 2ème ligne des CBNPC. étude ULTIMATE. *Lettre du cancérologue* . Vol. XXV-n°7 - Juillet 2016. 338-339.
176. Louis F, Joachim von Pawel, Keunchil Park, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Result for OAK: A Randomised Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 13 N° 8: 1156-1170
177. David R, Gandara, Joachim von Pawel, et al. Atezolizumab Treatment Beyond Progression in Advancing NSCLC: Result From the Randomised, Phase III OAK Study. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 13 N° 12: 1906-1918.
178. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 21 2017;389(10066):255-65.
179. Rizvi NA1, Mazières J2, Planchard D et al. Activity and safety of nivolumab, an antiPD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):257-65.

180. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
181. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28.
182. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-5
183. Practice Guidelines for diagnostic, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2018) 29 (suppl 4): iv 192-iv 237.
184. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497–1500. doi:10.1126/science.1099314
185. Ramalingam SS, Zhou C, Kim TM, et al. Mobocertinib (TAK-788) in EGFR exon 20 insertion (ex20ins)+ metastatic NSCLC (mNSCLC): additional results from platinum-pretreated patients (pts) and EXCLAIM cohort of Phase 1/2 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):9014. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9014 et Poster presented at the 57th Annual Meeting (Virtual) of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 4–8, 2021.
186. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 02 2020;382(1):41 50.
187. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 28 août 2018.
188. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–246.
189. MOK T, WU Y, THONGPRASERT S et al. Phase III randomised open-label first line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008: abstract LBA2.
190. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer harbouring mutations of the growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-128.
191. Yang JC, Hirsh V, Schuler M et al. Symptom control and quality of life in LUXLung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3342–3350.
192. V. Fallet, J. Cadranet. Quelles séquences thérapeutiques pour les cancers bronchiques avec mutation de l'EGFR. *Lettre du cancérologue* . Vol. XXVII-n°1 - Janvier 2018. 20-24.
193. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. oct 2014;15(11):1236-44. 67.
194. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mai 2019;20(5):625-35.
195. Onitsuka T, Uramoto H, Nose N et al, Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. *Lung Cancer*. 2010 May;68(2):198-20.
196. Yang JC, Ahn M, Ramalingam SS et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA study Phase II extension cohort. *WCLC* 2015 Denver.

197. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790-Met positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 14 oct 2016;
198. Forde PM, Ettinger DS. Managing acquired resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* août 2015;13(8):528-32.
199. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 2017;377(9):829-38.
200. T.S.K. Mok, A.T. Shaw, R.D. Camidge, S.M. Gadgeel, R. Rosell, R. Dziadziuszko, D. Kim, M. Perol, S. Ou, W. Bordogna, V. Smoljanović, M. Hilton, S. Peters. Final PFS, Updated OS And Safety Data From The Randomised, Phase III ALEX Study Of Alectinib (Alc) Versus Crizotinib (Crz) In Untreated Advanced ALK+ NSCLC. ESMO 2019 – Abs.# 1484PD.
201. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 nov 2018;29(11):2214-22. 81.
202. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juill 2019;14(7):1233-43. 82.
203. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med.* mai 2019;7(5):437-46.
204. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2027-39.
205. Camidge DR, Kim D-W, Tiseo M, Langer CJ, Ahn M-J, Shaw AT, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 2018;36(26):2693-701.
206. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 4 déc 2014;371(23): 2167-77.
207. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 4 mars 2017;389(10072):917-29.
208. L.Q. Chow, F. Barlesi, E.M. Bertino, M.J. van den Bent, H. Wakelee, P.Y. Wen, C. Chiu, S. Orlov, M. Majem, R. Chiari, M. McKeage, C. Yu, F.K. Hurtado, P. Cazorla Arratia, Y. Song, F. Branle, M. Shi, D. Kim. Results Of The Ascend-7 Phase Ii Study Evaluating ALK Inhibitor (Alki) Ceritinib In Patients (Pts) With ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Metastatic To The Brain. ESMO 2019 – Abs.# 1478O.
209. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* déc 2018;19(12):1654-67.
210. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 19 nov 2020;383(21):2018-29.
211. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-33. 88.
212. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* févr 2016;17(2):234-42. 89.
213. Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2017;35(22):2490-8.

214. D. Moro-Sibilot, N. Girard. cancer bronchique; rétrospective et perspectives 2018-2019. Lettre du cancérologue . Vol. XXVIII-n°3 - mars 2019. 102-116.
215. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2015;33(9):992-9.
216. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. déc 2017;18(12):1590-9.
217. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 25 oct 2019;
218. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R, et al. Discovery of Entrectinib: A New 3- Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and PanTropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem*. 14 avr 2016;59(7):3392-408.
219. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. mai 2016;17(5):642-50. 100.
220. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):984-93. 99.
221. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E -mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. oct 2017;18(10):1307-16
222. D. Moro-Sibilot , L. Bigay-Gamé, N. Charbonnier, N. Girard. Cancers bronchiques et thoraciques; Dossier Actualités à l'ESMO 2020. Lettre du Cancérologue • Vol. XXIX - n° 11 - décembre 2020. 678-682.
223. rilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK FusionPositive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 22 2018;378(8):731-9.
224. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(7):836-49.
225. Romain C, Laurent Greillier, Hervé Le Caer, et al. Utilisation d'une évaluation gériatrique approfondie dans la prise en charge de patients âgés présentant un cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé: étude de phase III randomisée ESOGIA-GFPC-GECP 08-02. *Journal of Clinical Oncology*; V5, N° 3; Décem 2016. 38- 45.
226. D. Planchard, S. Novello, E. F. Smit, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnostic, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v 1-v 27.
227. NCCN Clinical Practice Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer V8.2020. AIM - workbook ,NCCN January 4, 2021, et NCCN cersion 5. 2022.
228. Dubreuil J, et al. Critères d'interprétation en imagerie cancérologique solide : RECIST, PERCIST. . . . *Médecine Nucléaire* (2017)1-7.
229. G. Ferretti, E. reymond, J. Cohen, et al. Imagerie du suivi post- thérapeutique des traitements personnalisés systémiques du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2016) 8, 325-331.
230. L.S. Fournier, S. Ammari, R. Thiama, C.-A. Cuénod. Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2014) 95, 678—688.
231. T. Berghmans. Facteurs pronostiques et cancers bronchopulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, 322-327.
232. Cong X-F, Yang L, Chen C, Liu Z. KIF5B-RET fusion gene and its correlation with clinicopathological and prognostic features in lung cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther*. 2019;12:4533-42.

233. Bi J, Han G, Wei X, Pi G, Zhang Y, Li Y, et al. The features and prognostic impact of extracranial metastases in patients with epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(4):799–806.
234. ohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, Ostoros G, Raso E, Timar J, et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic sitespecific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep.* 2017 04;7:39721.
235. Westeel V et al. Results Of The Phase III Ifct-0302 Trial Assessing Minimal Versus Ct-Scan-Based Follow-Up For Completely Resected NonSmall Cell Lung Cancer (NSCLC). *ESMO 2017*, #12730.
236. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a WebMediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 01 2017;109(9).
237. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD, Franks K, Giuliani M, Guckenberger M, et al. Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol.* avr 2018;8(2):e71-8.
238. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organisation (WHO). Global cancer observatory. Available from: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed July 15, 2021.
239. 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(2): 294–299. doi:10.1002/ijc.21183
240. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, Kowalski D, Cho BC, Castro G, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1%: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol.* 2018;36:LBA4.
241. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823–33.
242. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078–92.
243. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288–301.
244. Peters S, Dafni U, Boyer M, De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Felip E, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the committee for medicinal products for human use (CHMP). *Ann Oncol.* 2019;30:161–5.
245. Felip E, Concha A, de Castro J, Gomez-Roman J, Garrido P, Ramirez J, et al. Biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:103–12.
246. Garrido P, de Castro J, Concha A, Felip E, Isla D, Lopez-Rios F, et al. Guidelines for biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer. A National Consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP). *Clin Transl Oncol.* 2012;14:338–49.
247. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:321–46.
248. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:911–9.

249. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fe/Algeria_%28northern%29%2C_administrative_divisions_Tell.png
250. NCCN. Version 5. 2022
251. IBM. SPSS. Statistics, Version 23.
252. GAMAZ : Gemcitabine et docetaxel dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés et métastatiques. Thèse de docteur en sciences médicales- Université d'Alger. 2007
253. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, Rusch VW, Moreira AL, Adusu-milli PS, et al. 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. *New York : Mod Pathol* 2014;27:690-700.
254. Florent Martin. Le cancer broncho-pulmonaire dans le département de La Réunion : caractéristiques cliniques et démographiques. *Médecine humaine et pathologie*. 2016. ffdumas-01416758
255. Inoue M, Okumura M, Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, et al. Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: the Japanese Lung Cancer Registry Study 2004. *Lung Cancer* 2014;83:246-51
256. Hajar Bahri : Testing moléculaire EGFR, PDL1 et ALK dans les carcinomes broncho-pulmonaires au CHU Mohammed VI de Marrakech : Etude prospective de 2 ans. 2022. Thèse Thèse de docteur en sciences médicales
257. Ben Amar A, Yangui I, Ketata W, Msaad S, Ayadi H, Ayoub A. Contribution à l'étude du cancer bronchique primitif dans le service de pneumologie de Sfax (Tunisie). *Rev Mal Respir* 2012;29(Suppl 1):A162
258. Diarra Aoua : Aspects Epidémiologiques et Histo-pathologiques Des Cancers Broncho-pulmonaires dans le service d'Anatomie et Cytologique Pathologiques du CHU du Pont G. 2015
259. Benmostefa Ranya : Profil histologique clinique et moléculaire du cancer du poumon (Tlemcen, Algérie). 2018
260. Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca 2008-2012 (édition 2016). [En Ligne]. [Consulté le 21/06/2020]. Disponible: https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
261. Organisation mondiale de la santé (OMS). Rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tabagisme, 2008- Le paquet MPOWER. OMS; 2008. Consulté le 25 novembre 2020. who.int/tobacco/mpower/2008/en/
262. Organisation mondiale de la santé (OMS). Rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tabagisme 2019 : offrez de l'aide pour arrêter de fumer. OMS; 2020. Consulté le 21 novembre 2020. who.int/tobacco/global_report
263. Organisation mondiale de la santé (OMS). Rapport mondial de l'OMS sur les tendances de la prévalence du tabagisme 2000-2025. 3e éd. OMS; 2019. Consulté le 2 novembre 2020. who.int/publications/i/item/who-global-report-on-trends-in-prevalence-of...
264. Clara Salas et al. Taux des tests des biomarqueurs dans le monde réel et taux de positivité dans les NSCLC en Espagne 2020 : LungPath et SEAP. *BMJ, Journal de pathologie clinique*. 2020.
265. Touisi Wassila : profil anatomoclinique des adénocarcinomes primitifs du poumon avec recherche des principales altérations moléculaires activatrices. Thèse de docteur en science médicales- Université d'Alger. 2020.
266. Ndiaye EM, Touré NO, Thiam K, Cissé MF, Diatta A. Difficultés diagnostiques et de prise en charge des cancers broncho-pulmonaires primitifs (CBPP) dans le service de pneumologie du CHNU de Fann. *Rev Mal Respir* 2015;32(Suppl):A92.
267. Adda Bounedjar et al. Incidence du cancer du poumon chez les hommes et les femmes en Algérie : Le registre du cancer du poumon en Algérie (LuCaReAl). *Épidémiologie du cancer*. 2020 déc ; 69:101799. doi : 10.1016/j.canep.2020.101799. Publication en ligne le 22 septembre

268. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497–1500. doi:10.1126/science.1099314
269. Cheng H, Hosgood HD, Deng L, et al. Survival disparities in black patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(2):177–185. doi:10.1016/j.clcc.2019.07.003
270. Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, et al. Worldwide frequency of commonly detected EGFR mutations. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(2):163–167. doi:10.5858/arpa.2016-0579-CP
271. [Mercedes L Dalurzo](#) et al. Test des mutations *EGFR* et des réarrangements *ALK* dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé : considérations pour les pays des marchés émergents. *Onco Targets and Therapy*. Sept 2021 ; 14 : 4671-4692.
272. Arrieta O, Cardona AF, Martin C, et al. Updated frequency of EGFR and KRAS mutations in nonsmall-cell lung cancer in Latin America: the Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):838–843. doi:10.1097/JTO.0000000000000481
273. M. Gamaz Bensaou, N. Mehenni Allalouche, N. Gheroufella Dlim, K. Bouzid Prevalence of activating egfr mutations in patients with adenocarcinoma of lung cancer in algerian series Incidence of lung cancer in males and females in Algeria). *Cancer epidemiology*. 69. 101799. 10.1016/j.canep.2020.101799.
274. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(7):807–821. doi:10.6004/jnccn.2018.0062
275. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):169–181. doi:10.1038/nrc2088
276. Boch C, Kollmeier J, Roth A, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002560. doi:10.1136/bmjopen-2013-002560
277. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823-59.
278. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1- year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016;
279. Zhang, Y. L., Yuan, J. Q., Wang, K. F., Fu, X. H., Han, X. R., Threapleton, D., Yang, Z. Y., Mao, C., & Tang, J. L. (2016). The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 7(48), 78985–78993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>
280. Zohra Mraïhi , Jihen Ben Amar, Hend Bouacha, Soumaya Rammeh, Lamia Hila EGFR mutation status in Tunisian nonsmall-cell lung cancer patients evaluated by mutation-specific immunohistochemistry. *BMC Pulm Med* 18, 132 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0706-5>
281. H. Kaanane, H. El Attar, A. Louahabbi, et al., Targeted methods for molecular characterization of EGFR mutational profile in lung cancer Moroccan cohort *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 13(9):S173-S174 September 2018
282. Cote ML, Haddad R, Edwards DJ, et al. Frequency and type of epidermal growth factor receptor mutations in African Americans with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(3):627–630. doi:10.1097/JTO.0b013e31820a0ec0
283. Ess SM, Herrmann C, Frick H, et al. Epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase testing and mutation prevalence in patients with advanced non-small cell lung cancer in Switzerland: a comprehensive evaluation of real world practices. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):e12721. doi:10.1111/ecc.12721

284. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(10):958–967. doi:10.1056/NEJMoa0904554
285. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2892–2911.
286. Jin Y, Shen X, Pan Y, Zheng Q, Chen H, Hu H, et al. Correlation between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of nonsmall cell lung cancer: A real-world study of a large Chinese cohort. *J Thorac Dis* 2019;11:4591-601.
287. Hongshu Sui, Ningxia Ma ,Ying Wang, Hui Li, Xiaoming Liu ,Yanping Su ,and Jiali Yang Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies *Hindawi Journal of Immunology Research*, Volume 2018, Article ID 6984948, 17 pages, <https://doi.org/10.1155/2018/6984948>
288. Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol* 2020;33:109-117.
289. Saint-Paul Aude ; Caractéristiques clinico-patho-radiologiques des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules exprimant PDL1 : étude des cas du CHU Dupuytren. Université limogeThèse 2015.
290. Acila Handa. Expression de la protéine PDL-1 en immunohistochimie dans les cancers bronchopulmonaire non à petite cellules thèse pour l’obtention du doctorat en médecine. 2020 ; université Cadi Ayyad, Maroc
291. INESSS : Expression de la protéine PD-L1 par immunohistochimie dans le cancer du poumon non à petites cellule. Québec (publication officielle : 27 juin 2017)
292. Dawn O'Shea BNPC : l’expression de PD-1 et de PD-L1 prédit la survie ; *Clin Lung Cancer*, 11 nov. 2016
293. Disparités et défis de l’accès au diagnostic et au traitement du cancer du poumon à travers l’Europe
294. Rodriguez A, Guirado M, Camps CJ, et al. Biomarker testing of lung cancer in Spain, *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue Supplement_5, October 2019.
295. Arnaud Scherpereel, d’après A. Vachani, J.-D. McNeill, N. Mitra, K. Liao, M.-K. Gould, K. Armstrong. The Effect of race and histology on timeliness of lung cancer treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 185 : A2526.
296. N. Leveque et al : Analyse des délais de prise en charge des cancers thoraciques : étude prospective, *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 31, Issue 3, March 2014, Pages 208-213.
297. Olsson JK, Schultz EM, Gould MK. Timeliness of care in patients with lung cancer: a systematic review. *Thorax* 2009;64:749-56.
298. J.L. Pujol*, X. Quantin*, M. Chakra*, V. Fayolle* : Délais entre la suspicion et le traitement du cancer du poumon : facteurs techniques et psychologiques ralentissant les procédures. *La Lettre du Pneumologue* • Vol. XIII - n°5 - septembre-octobre 2010
299. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129—39.
300. Fournier C, et al. Bénéfice à l’évaluation moléculaire en routine pour les cancers bronchiques métastatiques. *Revue des Maladies Respiratoires* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.12.009>
301. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon de la Société canadienne du cancer*. Toronto, ON: Société canadienne du cancer, 2020.
302. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998—2006
303. l’impact socioéconomique de la prise en charge du cancer pulmonaire dans la région de l’est algérien et celle de la wilaya de chlef, réalisée par Dr BRAIKIA, dans le projet de sa thèse en 2019, Université Ferhat ABBAS Setif

304. Migliorino MR, Santo A, Romano G, et al. Economic burden of patients affected by non-small cell lung cancer (NSCLC): the LIFE study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:783-91.
305. McGuire A, Martin M, Lenz C, et al. Treatment cost of nonsmall cell lung cancer in three European countries: comparisons across France, Germany, and England using administrative databases. *J Med Econ* 2015;18:525-32
306. Rubio-Terres C, Tisaire JL, Kobina S, et al. Cost-minimisation analysis of three regimens of chemotherapy (docetaxelcisplatin, paclitaxel-cisplatin, paclitaxel-carboplatin) for advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;35:81-9
307. Cromwell I, van der Hoek K, Malfair Taylor SC, et al. Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer* 2012;76:472-7
308. Khan I, Morris S, Hackshaw A, et al. Cost-effectiveness of first-line erlotinib in patients with advanced non-smallcell lung cancer unsuitable for chemotherapy. *BMJ Open* 2015;5:e006733.
309. Vergnenegre A, Massuti B, de Marinis F, et al. Economic Analysis of First-Line Treatment with Erlotinib in an EGFRMutated Population with Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2016;11:801-7
310. C. Chouaid1, A. Vergnenègre : Les coûts du cancer du poumon, *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2018), 10, 192-197

Annexes

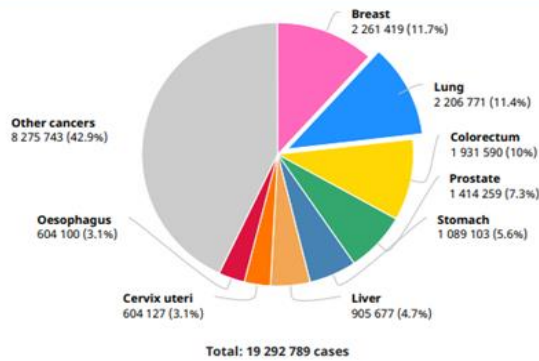
Annexe 1 :

Lung

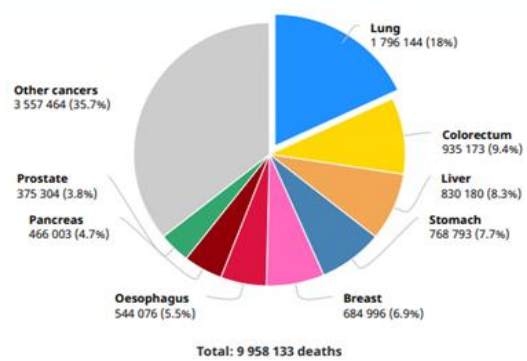
Source: Globocan 2020



Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



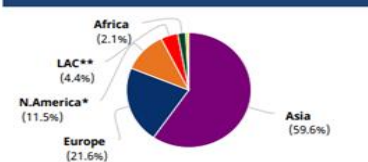
Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region

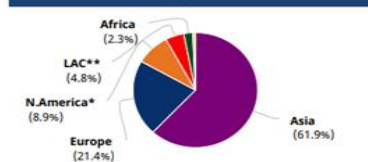
	Incidence						Mortality					
	Both sexes		Males		Females		Both sexes		Males		Females	
	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)
Eastern Africa	7 419	0.42	3 970	0.49	3 449	0.36	6 758	0.39	3 611	0.45	3 147	0.33
Middle Africa	2 037	0.29	1 270	0.41	767	0.18	1 897	0.27	1 184	0.38	713	0.17
Northern Africa	23 179	1.32	19 310	2.29	3 869	0.40	20 728	1.19	17 295	2.06	3 433	0.36
Southern Africa	9 178	2.05	6 283	3.24	2 895	1.13	7 939	1.80	5 408	2.83	2 531	1.01
Western Africa	4 175	0.26	2 449	0.32	1 726	0.21	3 849	0.25	2 262	0.30	1 587	0.20
Caribbean	11 058	2.10	6 670	2.73	4 388	1.54	10 079	1.89	6 230	2.54	3 849	1.32
Central America	9 934	0.61	5 798	0.79	4 136	0.46	9 236	0.56	5 499	0.74	3 737	0.41
South America	76 609	1.64	44 878	2.12	31 731	1.23	67 312	1.42	39 106	1.80	28 206	1.08
Northern America	253 537	3.99	129 086	4.32	124 451	3.70	159 641	2.29	83 945	2.61	75 696	1.99
Eastern Asia	1 012 021	4.14	670 827	5.66	341 194	2.65	841 174	3.38	558 235	4.67	282 939	2.12
South-Eastern Asia	123 309	2.02	85 795	3.06	37 514	1.10	109 520	1.81	76 521	2.76	32 999	0.97
South-Central Asia	121 369	0.80	88 130	1.17	33 239	0.42	109 356	0.72	79 920	1.06	29 436	0.37
Western Asia	58 437	2.93	47 146	4.99	11 291	1.01	52 467	2.71	42 542	4.69	9 925	0.87
Central and Eastern Europe	151 632	3.49	111 986	6.26	39 646	1.46	130 596	2.97	96 769	5.39	33 827	1.20
Western Europe	146 460	4.07	89 646	5.05	56 814	3.15	113 524	2.91	72 486	3.80	41 038	2.09
Southern Europe	104 391	3.61	74 009	5.38	30 382	2.00	85 635	2.71	61 692	4.10	23 943	1.44
Northern Europe	75 051	3.63	39 413	3.96	35 638	3.33	54 421	2.39	29 072	2.67	25 349	2.13
Australia and New Zealand	15 587	3.06	8 372	3.33	7 215	2.80	10 791	1.89	6 104	2.14	4 687	1.65
Melanesia	918	1.63	588	2.22	330	1.09	798	1.41	515	1.93	283	0.93
Polynesia	268	4.90	188	6.91	80	2.87	229	4.16	157	5.76	72	2.56
Micronesia	202	4.38	129	5.96	73	2.92	194	4.20	126	5.86	68	2.66
Low HDI	16 418	0.40	9 713	0.51	6 705	0.31	15 108	0.37	8 987	0.48	6 121	0.28
Medium HDI	165 943	0.96	116 316	1.39	49 627	0.55	149 887	0.87	106 011	1.27	43 876	0.48
High HDI	1 047 707	3.21	697 411	4.51	350 296	1.99	918 661	2.81	610 626	3.95	308 035	1.74
Very high HDI	975 665	3.68	611 867	4.96	363 798	2.54	711 630	2.49	462 513	3.54	249 117	1.55
World	2 206 771	2.74	1 435 943	3.78	770 828	1.77	1 796 144	2.18	1 188 679	3.08	607 465	1.34

Incidence, both sexes



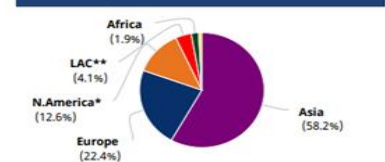
Population	Number
Asia	1 315 136
Europe	477 534
*Northern America	253 537
**Latin America and the Caribbean	97 601
Africa	45 988
Oceania	16 975
Total	2 206 771

Mortality, both sexes



Population	Number
Asia	1 112 517
Europe	384 176
*Northern America	159 641
**Latin America and the Caribbean	86 627
Africa	41 171
Oceania	12 012
Total	1 796 144

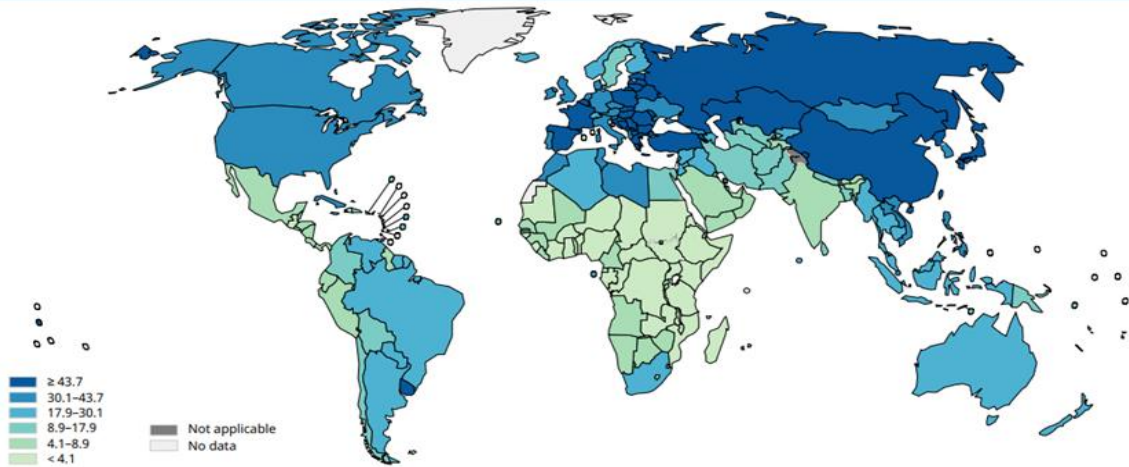
5-year prevalence, both sexes



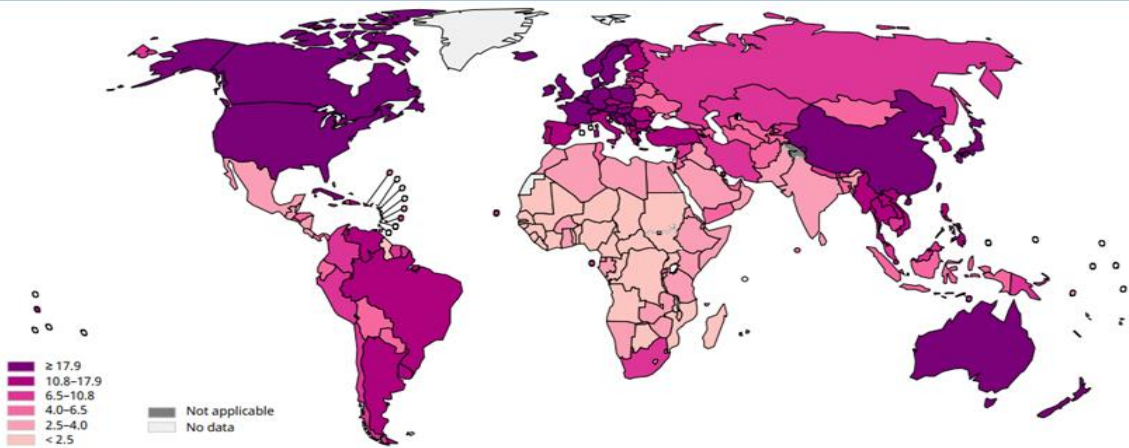
Population	Number
Asia	1 515 321
Europe	582 924
*Northern America	328 224
**Latin America and the Caribbean	106 459
Africa	50 186
Oceania	21 677
Total	2 604 791

Annexe 2 :

Age standardized (World) incidence rates, lung, males, all ages



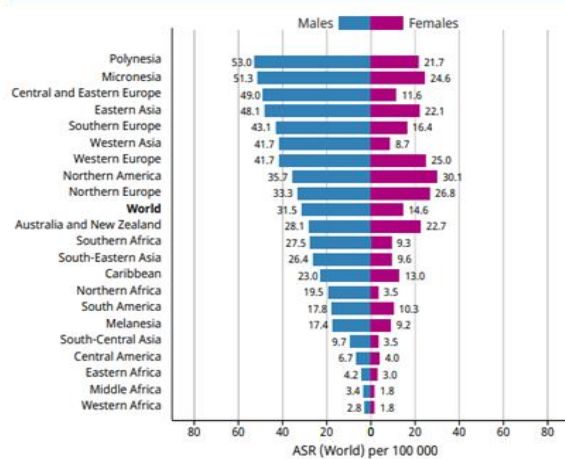
Age standardized (World) incidence rates, lung, females, all ages



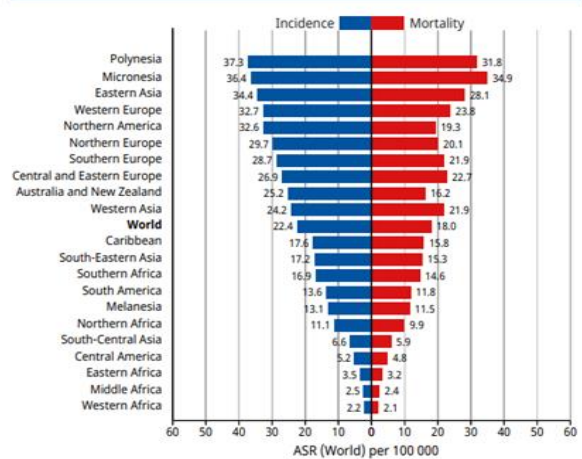
Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: IARC (<https://gco.iarc.fr/today>)
 World Health Organization

World Health Organization
 © International Agency for Research on Cancer 2020

Age standardized (World) incidence rates, lung, by sex



Age standardized (World) incidence and mortality rates, lung

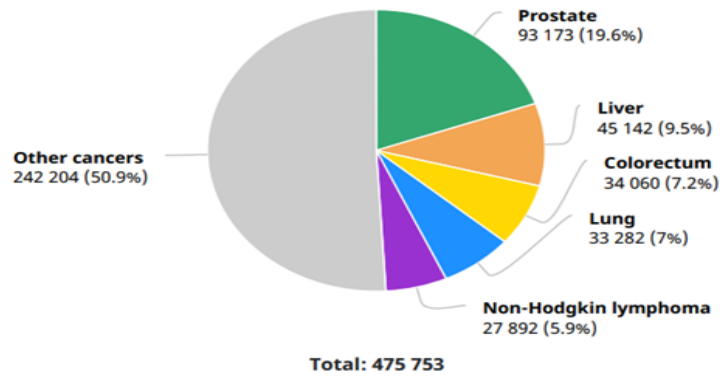


Annexe 3 :

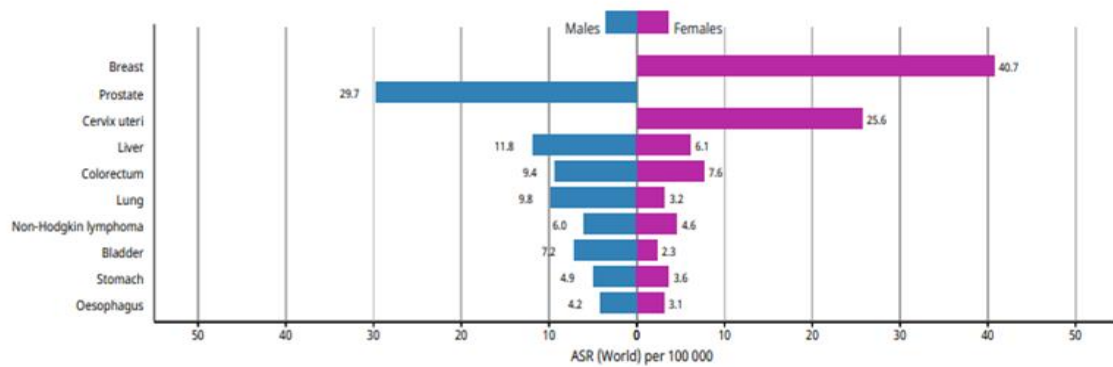
Africa

Source: Globocan 2020

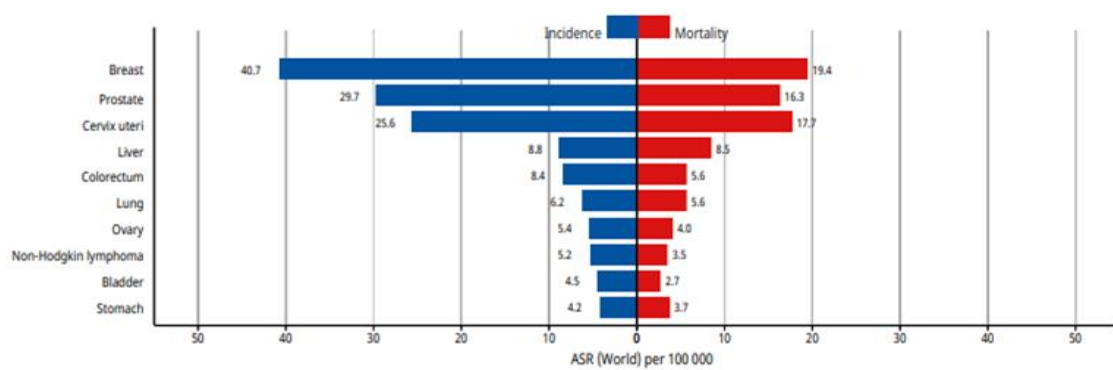
Number of new cases in 2020, males, all ages



Age-standardized (World) incidence rates per sex, top 10 cancers



Age-standardized (World) incidence and mortality rates, top 10 cancers

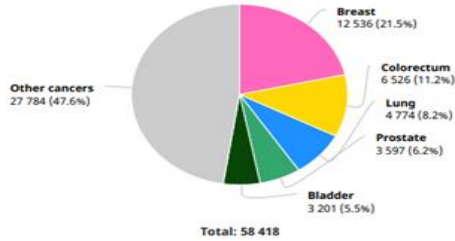


Annexe 4 :

Algeria Source: Globocan 2020



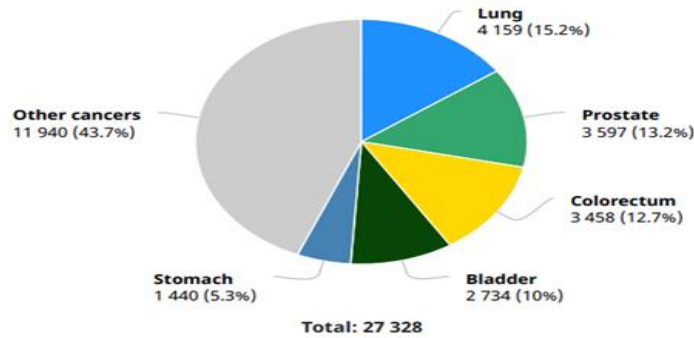
Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



Geography



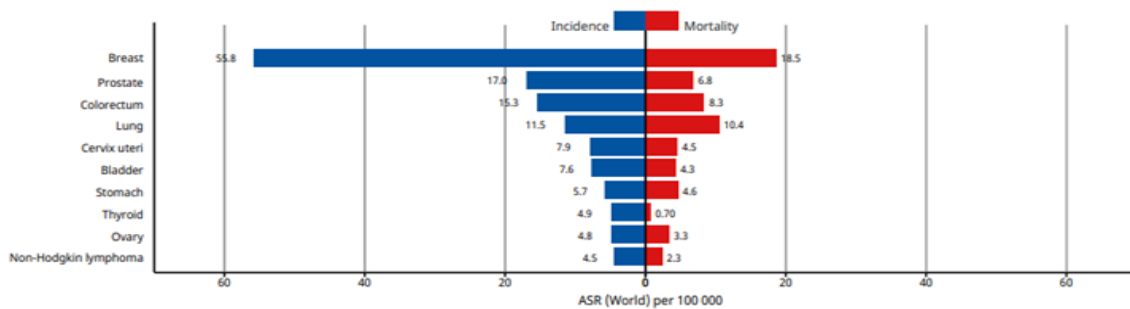
Number of new cases in 2020, males, all ages



Age-standardized (World) incidence rates per sex, top 10 cancers



Age-standardized (World) incidence and mortality rates, top 10 cancers



Annexe 5 :

CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE OMS 2015

1) Adénocarcinome :

➤ *Lésions pré invasives :*

- Hyperplasie adénomateuse atypique
- Adénocarcinome in situ (ancien carcinome bronchioloalveolaire ≤ 3 cm)
Non mucineux, mucineux

➤ *Adénocarcinome à invasion minimale :* (tumeur à prédominance lépidique : ≤ 3 cm, avec une invasion estimée à ≤ 5 mm ou moins de 10% de la tumeur) :
Non mucineux, mucineux

➤ *Adénocarcinome invasif :*

- Adénocarcinome lépidique
- Adénocarcinome acineux
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome micro papillaire
- Adénocarcinome solide

➤ *Variantes :*

- Adénocarcinome mucineux invasif,
- Adénocarcinome colloïde,
- Adénocarcinome fœtal,
- Adénocarcinome de type entérique (intestinal-type)

2) Carcinome épidermoïde :

- Lésion préinvasive : Carcinome épidermoïde in situ
- Carcinome épidermoïde kératinisant
- Carcinome épidermoïde non kératinisant
- Variante : carcinome épidermoïde basaloïde

3) Tumeurs neuroendocrines :

➤ *Carcinome à petites cellules*

- Variante : carcinome à petites cellules combine

➤ *Carcinome neuroendocrine à grandes cellules*

- Variante : carcinome neuroendocrine à grandes cellules combine

➤ *Tumeurs carcinoïdes :*

- Lésion préinvasive : hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique pulmonaire
- Carcinoïde typique
- Carcinoïde atypique

- 4) **Carcinome à grandes cellules**
- 5) **Carcinome adénoquameux**
- 6) **Carcinome pléomorphe, à cellules fusiformes et à cellules géantes**
- 7) **Carcinosarcome**
- 8) **Blastome pulmonaire**
- 9) **Autres et carcinomes non classés :**

- *Carcinome de type lymphoépithélial*
- *Carcinome de type NUT* (réarrangement du gène NUT) = carcinome avec t(15;9)

10) Carcinome de type glande salivaire :

- *Carcinome muco-épidermoïde*
- *Carcinome adénoïde kystique*
- *Carcinome épithélial-myoépithélial*

Annexe 6 :

Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, troisième édition : CIM-O-3

C01 Base de la langue

C02 Autres localisations et localisations non spécifiées de la langue

C05 Palais

C06 Autres localisations et localisations non spécifiées de la bouche

C07 Glande parotide

C08 Autres glandes salivaires principales et glandes salivaires principales non spécifiées

C09 Amygdale

C10 Oropharynx

C12 Sinus piriforme

C13 Hypopharynx

C19 Jonction recto-sigmoïdienne

C20 Rectum

C23 Vésicule biliaire

C24 Autres localisations et localisations non spécifiées des voies biliaires

C30 Fosse nasale et oreille moyenne

C31 Sinus annexes de la face

C33 Trachée

C34 Bronche et poumon

C37 Thymus

C38.0-3 Cœur et médiastin

C38.8 Lésion à localisations contiguës du cœur, du médiastin et de la plèvre

C40 Os, articulations et cartilage articulaire des membres

C41 Os, articulations et cartilage articulaire de localisations autres et non spécifiées

C51 Vulve

C52 Vagin

C57.7 Autres régions spécifiées des organes génitaux féminins

C57.8-9 Lésion à localisations contiguës et appareil génital féminin

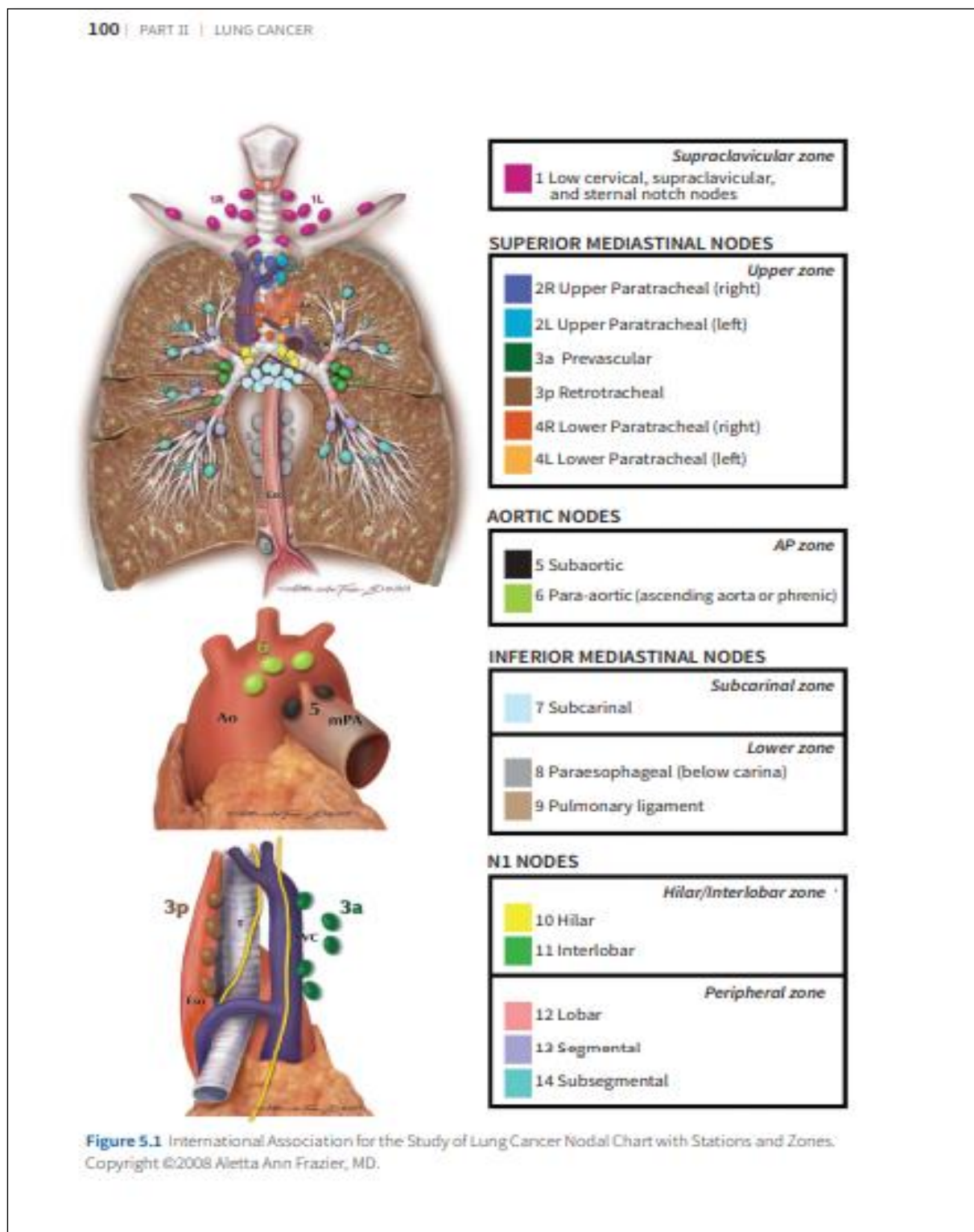
C56 Ovaire

C57.0 Trompe de Fallope

C57.1 Ligament large
C57.2 Ligament rond
C57.3 Paramètre
C57.4 Annexes de l'utérus
C60 Pénis
C63 Organes génitaux masculins, autres et non spécifiés
C64 Rein
C65 Bassinet (du rein)
C66 Uretère
C68 Organes urinaires, autres et non spécifiés
C74 Glande surrénale
C75 Autres glandes endocrines et structures apparentées

Annexe 7 :

Topographie des ADP :



Annexe 8 : Atlas of lung cancer staging

T1a, T1b Tumour: $\leq 1\text{cm}$

T1c Tumour: $> 2\text{cm}, \leq 3\text{cm}$

Superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus to T1.

Tumour $\leq 3\text{cm}$; any associated bronchoscopic invasion should not extend proximal to the lobar bronchus.

T2a Tumour: $> 3\text{cm}, \leq 4\text{cm}$

Tumour $\leq 4\text{cm}$, invasion of the visceral pleura

Tumour involves main bronchus, regardless of distance from carina but without carinal involvement.

Associated atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, either involving part of the lung or the entire lung.

T2b Tumour in the main bronchus $> 2\text{cm}$ from the carina (without involvement of the carina) and/or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung

Tumour: $> 4\text{cm}, \leq 5\text{cm}$ (with or without other T2 descriptors)

Note: if the tumour is associated with atelectasis or pneumonitis, it is T2a if lesion $\leq 4\text{cm}$ or if tumour size cannot be measured, it is T2b if lesion $> 4\text{cm}, \leq 5\text{cm}$

Copyright © 2016 Alinta Aesth Aesth, MD.

T3 Tumour: $> 5\text{cm}, \leq 7\text{cm}$

Chest wall invasion, including Pancoast tumours without invasion of vertebral body or spinal canal, encasement of the subclavian vessels, or unequivocal involvement of the superior branches of the brachial plexus (C3 or above)

Invasion of parietal pleura

Phrenic nerve or parietal pericardium invasion

Separate tumour nodule(s) in the lobe of the primary

T4 Tumour invades trachea and/or SVC or other great vessel

Tumour invades aorta and/or recurrent laryngeal nerve

Tumour $> 7\text{cm}$

Tumour invades carina

Diaphragmatic invasion

Tumour invades adjacent vertebral body

Tumour invades oesophagus, mediastinum and/or heart

Pancoast tumours with invasion of one or more of the following structures:
- vertebral body or spinal canal
- brachial plexus (C3 or above)
- subclavian vessels

Tumour accompanied by ipsilateral, separate tumour nodule(s), different lobe

128 PART II | LUNG CANCER

N0 No regional lymph node metastases

N1 Metastasis in ipsilateral intrapulmonary/peribronchovascular hilar lymph node(s), including nodal involvement by direct extension

N2 Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s), including "skip" metastasis without N1 involvement

Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s) associated with N1 disease

Copyright © 2016 Alinta Aesth Aesth, MD.

CH 9 | ATLAS OF LUNG CANCER STAGING | 129

N3 Metastasis in contralateral hilar/mediastinal/scalene/supraclavicular lymph node(s)

Metastasis in ipsilateral scalene/supraclavicular lymph node(s)

130 PART II | LUNG CANCER

M1a Primary tumour

Contralateral, separate tumour nodule(s)

Malignant pleural effusion/nodule(s)

Malignant pericardial effusion/nodule(s)

Note: when the pleural (pericardial) effusions are negative after multiple microscopic examinations, and the fluid is non-bloody and not an exudate, they should be excluded as a staging descriptor.

M1b Single extrathoracic metastasis

Liver

Copyright © 2016 Alinta Aesth Aesth, MD.

CH 9 | ATLAS OF LUNG CANCER STAGING | 131

M1b This includes involvement of a single distant (non-regional) lymph node

M1c This includes multiple extrathoracic metastases in one or several organs

Brain

Lymph nodes

Bone

Liver

Adrenal

Annexe 9 :

Classification TNM 2016 : (8^{ème} édition)

1) T – Tumeur primitive :

- **TX** : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
- **T0** : Pas d'évidence de tumeur primitive
- **Tis** : Carcinome in situ
- **T1** : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c-a -d pas la bronche souche) :
 - **T1a** : Tumeur ≤ 1 cm
 - **T1b** : Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm
 - **T1c** : Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm
- **T2** : Tumeur de plus de 3 cm sans de passer 5 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes :
 - Atteinte de la bronche souche sans atteinte de la carène
 - Invasion de la plèvre viscérale
 - Présence d'une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare ou à l'ensemble du poumon.
 - **T2a** : > 3 cm et ≤ 4 cm
 - **T2b** : > 4 cm et ≤ 5 cm
- **T3** : Tumeur de plus de 5 cm sans de passer 7 cm dans sa plus grande dimension ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
- **T4** : Tumeur > 7 cm ou envahissant directement une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

2) N – Ganglions lymphatiques régionaux :

- **NX** : les ganglions ne peuvent pas être évalués
- **N0** : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

- **N1** : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct
- **N2** : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous carinaires
- **N3** : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

3) M – Métastase à distance :

- **MX** : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
- **M0** : absence de métastase à distance
- **M1** : métastase à distance
- **M1a** : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
- **M1b** : métastase unique extra thoracique dans un seul organe
- **M1c** : multiples métastases extra thoraciques dans un ou plusieurs organes

Classification des cancers bronchiques par stades :

	N0	N1	N2	N3	M1a any N	M1b any N	M1c any N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Annexe 10 :

INDICE DE KARNOFSKY :

Capable de mener une activité normale	100%	Normal, pas de signe de maladie
	90%	Peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80%	Peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70%	Peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60%	Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50%	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40%	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30%	Sévèrement handicapé, de pendant
	20%	Très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10%	Moribond, processus fatal progressant rapidement
Etat terminal	0%	Décédé

Annexe 11 :

SCORE DE PERFORMANCE (OMS, ECOG : Eastern cooperative oncology group)

Score	Activité
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-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % du temps
3	Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même. Alité ou en chaise en permanence
5	Décès

Annexe 12 :

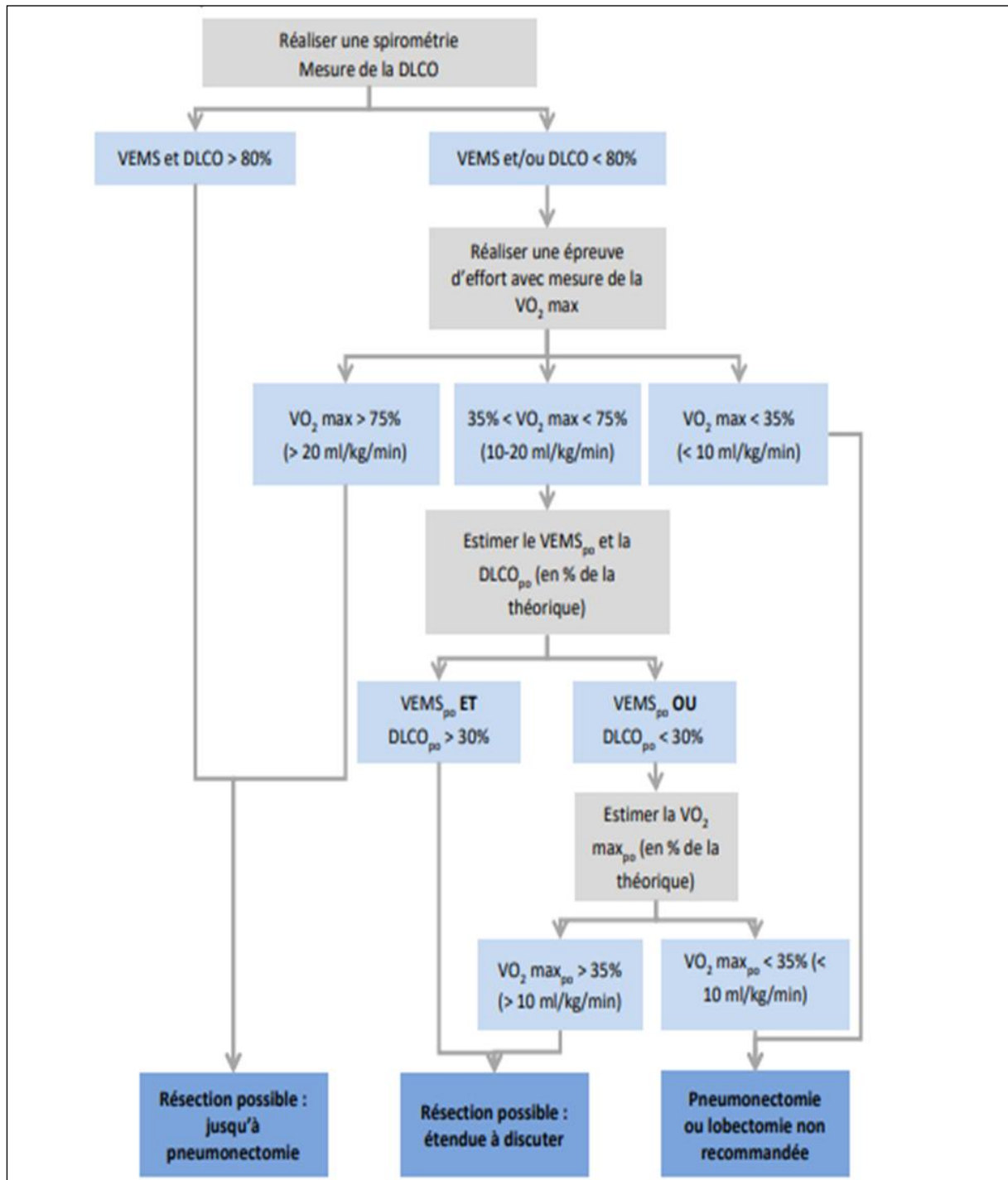
Test G8 ONCODAGE

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
	SCORE TOTAL	0 – 17

Un score \leq à 14 révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatriques devant conduire à une consultation adaptée.

Annexe 13 :

Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique : évaluation de la réserve cardio-respiratoire :



Évaluation thérapeutique :

Annexe 14 :

Critères OMS :

	Modification de la somme des produits des diamètres
CR	- Disparition totale des cibles confirmée à quatre semaines
PR	- 50% de diminution des cibles confirmées à quatre semaines
SD	- Absence de réponse (RC ou RP) - Absence de progression
PD	- Augmentation d'au moins 25% de la somme des produits des diamètres des cibles par rapport au moment de la réduction maximale - Ou apparition de nouvelles lésions

Annexe 15 :

Critères RECIST 1.0 : 2000

	Modification de la somme des diamètres les plus grands	
	Lésions cibles*	Lésions non cibles**
RC	Disparition de toutes les lésions	Disparition de toutes les lésions et normalisation des marqueurs tumoraux
PR	Diminution $\geq 30\%$ par rapport à la somme prétraitement	/
PD	Augmentation $\geq 20\%$ par rapport à la petite somme mesurée au cours du suivi Ou apparition d'une nouvelle lésion	Progression non équivoque des lésions non cibles laissée à l'appréciation de l'observateur Ou apparition d'une nouvelle lésion
SD	Ni CR, ni PR, ni PD	Ni CR, ni PD, soit la persistance d'une ou plusieurs lésions non cibles et /ou marqueurs tumoraux > normale

Annexe 16 :

Critères RECIST 1.1 : 2009

	Modification de la somme des diamètres les plus grands	
	Lésions cibles*	Lésions non cibles**
RC	Disparition de toutes les lésions Adénomégalie < 10mm	Disparition de toutes les lésions Normalisation des marqueurs tumoraux ADP < 10mm
PR	Diminution $\geq 30\%$ de la somme par rapport au baseline	/
PD	Augmentation $\geq 20\%$ comparée au nadir et >5mm Ou apparition d'une nouvelle lésion	Progression non équivoque Apparition d'une nouvelle lésion
SD	$30\% < \text{taille} < + 20\%$, comparé au nadir	Ni CR, ni PD, soit la persistance d'une ou plusieurs lésions non cibles et /ou marqueurs tumoraux > normale

Annexe 17 :

Fiche :

Date :

N° du dossier :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

genre : M F

Statut marital : célibataire marié(e) veuf (ve) divorcé

Hôpital :

Région :

Profession :

Habitudes toxiques :

Fumeur :

Tabac : nbre de paqt/J : durée : nbre de paqt –année :

Non-fumeur : Tabagisme passif : présent Absent

Ex-fumeur : nombre d'années de sevrage :

Tabac chiqué : présent absent sevrage

Alcool : présent absent sevrage

Biopsie :

- Bronchique : Trans pariétale : Métastase :

Type histologique : ADK Carcinome épidermoïde Autre

Préciser :

Immunohistochimie : TTF1 Napsine A P63 P40 CK7

Profile biologique :

EGFR : muté non muté non disponible

PDL1 : < 1% 1% - 49% ≥ 50% non disponible

ALK : positif négatif non disponible

Classification : TNM 8^{ème} édition :

T N M Stade :

Localisations secondaires :

Traitement :

PS : 0 1 2 3 4

Chimiothérapie : Thérapie ciblée :

Radiothérapie : curative non faite palliative

Décompressive

Antalgique

Soins de support :

Date de la 1^{ère} cure :

Date de la 1^{ère} évaluation :

Réponse thérapeutique :

Réponse objective Stabilisation Progression

Décès : Oui Date

Non

Date des dernières nouvelles :

Perdu de vue

Annexe 18 :

⑫ CANCERS D'ORIGINE PROFESSIONNELLE		
TYPES DE CANCER	AGENTS CANCEROGENES	Tab
Cancer broncho-pulmonaire primitif	- Rayonnements ionisants	6
	- Acide chromique et les chromates et bichromates alcalins ou alcalinoterreux et chromate de zinc	10 ter
	- produits de distillation des huiles et des pétroles.	16
	- Arsenic et composés minéraux	20
	- Amiante.	30
	- opérations de grillage des mates de Nickel	37
	- Sidérose professionnelle poussière ou fumées	44
	- Bis (chlorométhyle) éther	81

Tableau N° 6 : Affections provoquées par les rayonnements ionisants

DESIGNATION DES MALADIES	DPC	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
- Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation aiguë.	90 j	<ul style="list-style-type: none"> • Tous travaux exposant à l'action des rayons ou des substances radioactives naturelles ou artificielles ou à toute autre source d'émission corpusculaire, notamment : - Extraction et traitement des minerais radioactifs, - Préparation des substances radioactives, - Préparation de produits chimiques et pharmaceutiques radioactifs, - Préparation et application de produits luminescents radifères - Recherches ou mesures sur les substances radioactives et les rayons X dans les laboratoires. - Fabrication d'appareils pour radiothérapie et d'appareils à rayons X, - Travaux exposant des travailleurs au rayonnement dans les hôpitaux, les sanatoriums, les cliniques, les dispensaires, les cabinets médicaux, les cabinets dentaires et radiologiques, dans les maisons de santé et les centres anticancéreux. - Travaux dans toutes les industries ou commerces utilisant les rayons X, les substances radioactives, les substances ou dispositifs émettant les rayonnements indiqués ci-dessus.
- Anémie, leucopénie, thrombopénie ou syndrome hémorragique consécutifs à une irradiation chronique.	1an	
- Blépharite ou conjonctivite.	90 j	
- Kératite.	1 an	
- Cataracte.	10ans	
- Radiodermites aiguës.	90 j	
- Radiodermites chroniques.	10ans	
- Radio-épithélite aiguë des muqueuses.	90 j	
- Radiolésions chroniques des muqueuses.	5ans	
- Radionécrose osseuse.	30ans	
- Leucémies.	30ans	
- Cancer broncho-pulmonaire primitive par inhalation.	30ans	
- Sarcome osseux.	50ans	

Tableau 10 ter : Affections cancéreuses causées par l'acide chromique et les chromates et bichromates alcalins ou alcalinoterreux ainsi que le chromate de zinc

DESIGNATION DES MALADIES	DPC	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
- Cancer broncho-pulmonaire primitif.	30 ans	- Fabrication et conditionnement de l'acide chromique, des chromates et bichromates alcalins, fabrication du chromate de zinc.

Tableau N° 30 : Affections professionnelles consécutives à l'inhalation des poussières d'amiante

DESIGNATION DES MALADIES	DPC	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
1) Asbestose : - Fibrose pulmonaire diagnostiquée sur des signes radiologiques spécifiques, qu'il y ait ou non des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires. - Complications : insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance ventriculaire droite.	15 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Travaux exposant à l'inhalation de poussières d'amiante, notamment : - Extraction, manipulation et traitement de minerais et roches amiantifères. - Manipulation et utilisation de l'amiante brut ; - Manipulation, application, destruction et élimination de produits d'amiante ou à base d'amiante : amiante projetée, calorifugeage au moyen de produits d'amiante, maintenance et entretien de matériels, démolition - Défloccage.
2) Lésions pleurales bénignes : avec ou sans modifications des explorations fonctionnelles respiratoires : - pleurésie exsudative ; - plaques pleurale ± calcifiées bilatérales, pariétales, diaphragmatiques ou médiastinales - Plaques péricardiques, - Epaississement pleuraux avec ou sans irrégularités diaphragmatiques.	15 ans	
3) Mésothéliome malin primitif de la plèvre, du péritoine, du péricarde.	30 ans	
4) Autres tumeurs pleurales primitives.	30 ans	
5) Cancers broncho-pulmonaires primitifs	30 ans	

Tableau N° 37 : Cancers provoqués par les opérations de grillage des mates de Nickel

DESIGNATION DES MALADIES	DPC	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
- Cancer primitif de l'éthmoïde et de sinus de la face.	40 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Opérations de grillage des mattes de nickel.
- Cancer bronchique primitif	40 ans	

Tableau N° 44 : Sidérose professionnelle maladies consécutives à l'inhalation de poussières ou de fumées

DESIGNATION DES MALADIES	DPC	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
A - Sidérose	Sans	A - Travaux exposant à l'inhalation de poussières ou de fumées d'oxyde de fer, notamment : <i>extraction, broyage, concassage et traitement des minerais de fer et de l'ocre.</i> B - Travaux effectués au fond dans les mines de fer.
- Affection pulmonaire chronique à type de fibrose caractérisée radiologiquement par un semis d'images ponctiformes pouvant être accompagnées d'opacités massives et se manifestant par troubles fonctionnels, (notamment dyspnée, bronchorrhée, toux), confirmés par des investigations de l'appareil respiratoire. - Complication cardiaque : insuffisance ventriculaire droite caractérisée. B – Autres complication de sidérose - Cancer broncho-pulmonaire primitif	30ans	

Tableau N° 81 : Affections malignes provoquées par le bis(chlorométhyle)éther

DESIGNATION DES MALADIES	DPC	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
- Cancer bronchique primitif.	40ans	<ul style="list-style-type: none"> • Travaux de fabrication du chlorométhyl-méthyl-éther.

Annexe 19 :

Fiche des données SPSS

Variable	Codage											
Premier patient	N° 01											
Date de naissance	jj.mm.aaaa											
Sexe	1 : Homme		2 : Femme									
Statut marital	M : Marié		V : Veuf(ve)		C : Célibataire							
Profession	0 : Sans risque		1 : à risque		2 : non précisée							
Wilaya	1 : T-O	2 : CPMC	3 : Beau-Fraisier	4 : Rouiba	5 : HCA	6 : Bédjaia	7 : Bouira					
	8 : Boumerdes	9 : Blida	10 : Tipaza	11 : Médea	12 : Aïn defla	13 : Chlef						
Tabagisme	0 : Non-fumeur		1 : Fumeur		2 : Ex-fumeur							
Nombre de paquet -année												
Tabagisme passif	0 : Absent			1 : Présent								
Tabac à chiquer	0 : absent		1 : Présent		3 : Sevrage							
Alcool	0 : absent		1 : Présent		3 : Sevrage							
Date de biopsie	jj.mm.aaaa											
Type de biopsie	1 : bronchique		2: transpariétale		3 : Pleurale		4 : Osseuse		5 : Cérébrale		6 : Foie	
Type histologique	1 : ADK		2 : CE		3 : NOS		4 : Adénosquameux					
IHC	0 : Absent		1 : TTF1		2 : Napsine A		3 : P63		4 : P40		5 : CK7	
Date du profil EGFR	jj.mm.aaaa											
	0 : Non muté		1 : Muté		2 : Non disponible							

ALK**0** : Absent**1** : Réarrangé**2** : Non disponible**PDL-1****0** : < 1%**1** : 1-49%**2** : $\geq 50\%$ **3** : Non disponible**Site métastatique****0** : Absent**1** : Os**2** : Plèvre**3** : NCL**4** : Foie**5** :
Cerveau**6** : Surrénale**OMS****0****1****2****3****4****Traitement****1** : Chimiothérapie**2** : Thérapie ciblée**3** : Soins de support**Radiothérapie****0** : Pas de RT**1** : Antalgique**2** : Décompressive**3** : Cérébrale**Date des dernières nouvelles**

jj.mm.aaaa

Evaluation**0** : Non faite**1** : Bonne réponse**2** : stabilisation**3** :
Progression**Devenir du patient****1** : Vivant**2** : Décédé**3** : Perdu de vue

Annexe 20 :

Programme MPOWER de l’OMS

Les recommandations de l’OMS, composé de 6 stratégies d’intervention politique :

- Surveiller l'usage du tabac et les politiques de prévention
- Protéger les personnes contre la fumée du tabac
- Offrir de l'aide pour arrêter de fumer
- Avertir des dangers du tabac
- Faire respecter l'interdiction de la publicité, de la promotion et du parrainage du tabac
- Augmenter les taxes sur le tabac.

Résumé :

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) représente un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de son mauvais pronostic, c'est la première cause de mortalité par cancer en Algérie comme dans le monde.

Il est lié majoritairement à des facteurs environnementaux mais également génétiques.

Les connaissances sur les altérations moléculaires dans le cancer du poumon ont considérablement augmenté au cours de la dernière décennie, plusieurs biomarqueurs prédictifs de l'efficacité thérapeutique sont apparus pour le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), notamment des mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), des altérations et réarrangements du gène de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), et les niveaux d'expression du ligand de mort cellulaire programmée-1 (PD-L).

Lors du choix d'une option thérapeutique pour un patient atteint de CBNPC, la détermination de ces biomarqueurs moléculaires joue un rôle clé.

L'objectif de notre étude est de déterminer le profil biologique des patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques dans la région nord centre d'Algérie, et de mettre à jour l'épidémiologie des cancers en Algérie en introduisant les données moléculaires.

Nous avons inclus 514 patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatiques pris en charge dans 15 centres durant la période allant du 01 Avril 2020 au 31 Décembre 2021, dont l'âge moyen est de 63 ans, avec une prédominance masculine (77,2%), un sex-ratio de 3,4, une majorité d'adénocarcinome (86,6%), 44% des non-fumeurs et métastatique d'emblée dans 84,4%.

La recherche des biomarqueurs n'a pas été effectuée sur tous les prélèvements : 4,5% pour la mutation EGFR, 20,8% pour l'expression PDL-1 et 93% pour le réarrangement ALK, pour des raisons diverses ; l'exiguïté de l'échantillon et le manque de réactifs.

Le taux de positivité de la mutation EGFR était de l'ordre de 20,7%, principalement chez les femmes, les ADK et les non-fumeurs. Les patients avec tumeur porteuse d'une mutation EGFR et qui ont reçu une thérapie ciblée en première ligne ont eu un bénéfice clair en termes de taux de réponse objective et de survie globale.

Une forte expression de PDL-1 $\geq 50\%$ a été retrouvée chez 31%, mis sous chimiothérapie à défaut de l'immunothérapie, le taux de progression de la maladie dans ce sous-groupe est de l'ordre de 36,5%.

Sur les 37 patients qui ont bénéficié d'un test à la recherche du réarrangement ALK, 3 étaient positifs mais en absence d'une thérapie ciblant ce réarrangement, les patients ont dû recevoir une chimiothérapie.

Cette étude importante nous a permis le recueil de nombreuses données et la démonstration de l'intérêt de la détermination des biomarqueurs ainsi que l'instauration d'un traitement bioguidé dans la prise en charge de ces patients, mais il serait important d'augmenter l'effectif et de la généraliser sur l'ensemble du territoire national, ce qui permettra d'améliorer la fiabilité de ces résultats sur le plan statistique.

Pour offrir des chances égales à nos patients, les tests doivent être mis en œuvre dans tous les instituts de pathologie impliqués dans la gestion du cancer du poumon.

Mots-clés :

Cancer broncho-pulmonaire, profil biologique, EGFR, ALK, PDL-1, région nord centre d'Algérie.

Abstract

Bronchopulmonary cancer (BPC) relates to a major public health issue due to its frequency and poor prognosis. In Algeria, like other parts of the world, it is the first cause of death by cancer. Environmental and genetic factors lie behind its widespread all around the world.

During the last decade, much research was published about molecular alterations in lung cancer. Several predictive biomarkers of therapeutic efficacy have emerged for NSCLC, including mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR), alterations in the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene, rearrangements, and expression levels programmed cell death ligand-1 (PD-L).

Determining the molecular biomarkers plays a crucial role when choosing a therapeutic option for a patient with NSCLC.

The objective of the present study is to determine the biological profile of patients with locally advanced or metastatic NSCLC in the north central region of Algeria, in addition to updating the epidemiology of cancers in Algeria by introducing molecular data.

A sample of 514 patients was selected for the study. the participants were patients with locally advanced or metastatic NSCLC receiving treatment in 15 centres from April 01st, 2020 to December 31st, 2021, their mean age is 63 years old. As regards gender, 77.2% of the participants were male; the sex ratio is 3.4. 86.6% were adenocarcinoma, 44% were non - smokers and 84.4% are metastatic from the outset.

The exploration of biomarkers was not carried out in a significant percentage of the samples: 4.5% for the EGFR mutation, 20.8% for the PDL-1 expression and 93% for the ALK rearrangement, for various reasons, namely the small size of the sample in addition to a shortage of reagents.

The positivity rate for the EGFR mutation was around 20.7%, mainly for women, ADKs and non-smokers. Patients with a tumor carrying an EGFR mutation and who received first-line targeted therapy had a clear benefit in terms of objective response rate and overall survival.

A strong expression of PDL-1 $\geq 50\%$ was found in 31% who received chemotherapy, in the absence of immunotherapy, the rate of progression of the disease in this subgroup is around 36.5%.

Of the 37 patients who took a test to check the ALK rearrangement, 3 were positive. Due to the absence of a therapy targeting this rearrangement, the patients received chemotherapy.

The present study has enabled us to collect a great deal of data, to show the importance of determining biomarkers as well as the establishment of a bioguided treatment in the management of the patients, nevertheless, it would be interesting to enlarge the scope of the study throughout the national territory in order to get more reliable and valid results.

In order to offer equal opportunities to our patients, medical testing should be implemented in all pathology institutes involved in the treatment and the management of lung cancer.

Key words

ALK, Biological Profile, Bronchopulmonary Cancer, EGFR, North Central Region of Algeria, PDL-1.

Author : Doctor AMMOUR Hayet
Medical Oncology department
CHU of Tizi-Ouzou

Director : Professor BOUZID Kamel
Medical Oncology department
Pierre & Marie Curie Center - Algiers

الملخص:

يعتبر سرطان الرئة من أكثر السرطانات شيوعا في الجزائر والعالم وذلك من حيث عدد الإصابات والوفيات، ويشكل مشكلا رئيسيا للصحة العمومية، من بين أسبابه، عوامل بيئية وأخرى وراثية وجنية تم التوصل إليها حديثا.

في العشرية الأخيرة تم التعرف على العديد من الطفرات الجنية المسببة لهذا السرطان، بالإضافة الى تحديد المؤشرات الحيوية والتنبؤية بفعالية العلاجات التي تلعب دورا هاما في اختيار العلاج المناسب لكل مريض، من أهمها: طفرة EGFR، تغيير ALK للعلاجات المستهدفة وكذا التعبير عن PDL-1 للعلاج المناعي.

الهدف من عملنا هذا هو تحديد نسبة مختلف هذه الطفرات عند الأشخاص المصابين بسرطان الرئة والقصات الهوائية ذي الخلايا غير الصغيرة المتقدم والمنتشر.

خصت هذه الدراسة 514 مريض، تم جمعهم من مختلف مراكز المعالجة للسرطان في المنطقة الشمالية الوسطى للجزائر خلال الفترة الممتدة من 01 افريل 2020 الى غاية 31 ديسمبر 2021 متوسط عمر المرضى 63 سنة، معظمهم رجال بنسبة 77,2% واغلبهم يعانون من الورم الغدي (الدينوكارسنوم): 86,6%، ويخص الغير مدخنين في 44%. كان المرض منتشر عند 84,4% من المصابين.

البحث عن هذه الطفرات لم يتم عند الكثير من المرضى لاسباب عدة منها: صغر العينات او انعدام الكواشف.

تم العثور على طفرة EGFR عند 20,7% من المرضى، خاصة النساء منهم، الورم الغدي وغير المدخنين.

من بين هؤلاء المرضى الحاملين لهذه الطفرة والذين تم علاجهم بالعلاج المستهدف، كانت النتيجة جيدة، من حيث الاستجابة ومدة الحياة الاجمالية.

بالنسبة للتعبير عن PDL-1، فقد كانت نسبة التعبير القوية ($\geq 50\%$) عند 31% من المرضى، الذين تم علاجهم بالعلاج الكيميائي في غياب العلاج المناعي، حيث انهم لم يستجيبوا لهذا العلاج، وبالتالي فقدوا فرصة الاستجابة للعلاج المناعي.

من خلال هذه الدراسة المهمة تمكنا من جمع العديد من المعلومات وخاصة تحديد للمؤشرات الحيوية والتنبؤية لفعالية العلاجات، و اخضاع المرضى لهذه الدراسات للاستفادة من العلاج المرافق لهذه المؤشرات، من علاج مستهدف او علاج مناعي، لكن من المهم جدا اجراء دراسات أخرى بعدد اكبر من المرضى و على المستوى الوطني لتأكيد هذه النتائج.

من اجل توفير فرص متكافئة لكل مرضانا، يجب تجهيز كل المراكز المختصة من اجل اجراء هذه التحاليل.

الكلمات الدالة:

سرطان الرئة و القصات الهوائية، المؤشرات الحيوية و الجزئية، المنطقة الشمالية الوسطى للجزائر، EGFR، ALK، PDL-1.

المؤلف: الدكتورة عمور حياة مصلحة طب الأورام، مستشفى ندير محمد تيزي وزو
مدير الاطروحة: الأستاذ بوزيد كمال، مصلحة طب الأورام مستشفى بيار ماري كوري الجزائر