

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1999

THESE N° 307

**LE CANCER BRONCHOPULMONAIRE PRIMITIF :  
FACTEURS DE RISQUE  
ET PRINCIPALES THERAPEUTIQUES**



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 22 février 1999*

par

**Anne PECOMBELLE**

née le 9 novembre 1973 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur Michel BERNARD .....	PRESIDENT
Monsieur Francis COMBY, <i>Maître de Conférences</i> .....	JUGE
Monsieur le Docteur Jean-Pierre COULON .....	JUGE
Monsieur le Docteur Jean-Jacques PAVY .....	JUGE

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## Faculté de Pharmacie

---

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERALE DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS  
POMMARET Maryse

**A notre Président de thèse,  
Monsieur le Professeur Michel BERNARD,  
Professeur des Universités de Physique et de Biophysique**

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse et d'en présider le jury.

Je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité lors de la réalisation de ce travail. Recevez l'expression de ma très grande reconnaissance.

---

**A Monsieur le Docteur Jean-Pierre COULON,  
Chef de service du centre de Radiothérapie de la clinique CHENIEUX**

Vous avez accepté de siéger dans ce jury.

Je vous remercie de cet honneur.

---

**A Monsieur le Docteur Jean-Jacques PAVY,  
Oncologue au centre de Radiothérapie de la clinique CHENIEUX**

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

---

**A Monsieur Francis COMBY,  
Maître de conférences et Pharmacien**

Vous avez accepté de juger cette thèse, je vous en remercie.

A maman et Jean-Jacques,

vous m'avez soutenue et encouragée pendant toutes mes études. Merci pour votre patience et votre compréhension.

A Christelle, Arnaud et Laura,

A Eric,

ton aide a été précieuse pour la réalisation de cette thèse. Merci pour ta patience, tes encouragements et ton optimisme.

A toute ma famille,

A tous mes amis.

# PLAN

---

## **INTRODUCTION**

## **PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE CANCER BRONHOPULMONAIRE ET FACTEURS DE RISQUE**

### **PREMIER CHAPITRE : GENERALITES SUR LE CANCER BRONCHOPULMONAIRE**

#### **I - EPIDEMIOLOGIE**

##### **I - 1 - Définition**

##### **I - 2 - Epidémiologie du cancer bronchopulmonaire**

###### **I - 2 - 1 - Introduction**

###### **I - 2 - 2 - Le cancer bronchopulmonaire dans le monde**

###### **I - 2 - 3 - Le cancer bronchopulmonaire en France**

#### **II - ANATOMOPATHOLOGIE : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE**

##### **II - 1 - Rappels anatomiques**

###### **II - 1 - 1 - Le poumon droit**

###### **II - 1 - 2 - Le poumon gauche**

###### **II - 1 - 3 - Situation anatomique des poumons**

##### **II - 2 - Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)**

###### **II - 2 - 1 - Etude macroscopique**

###### **II - 2 - 2 - Etude microscopique**

##### **II - 3 - Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)**

###### **II - 3 - 1 - Le carcinome épidermoïde (ou malpighien)**

###### **II - 3 - 2 - L'adénocarcinome (ou carcinome glandulaire)**

###### **II - 3 - 3 - Les carcinomes à grandes cellules ou indifférenciés**

###### **II - 3 - 4 - Les tumeurs rares**

#### **III - LE DIAGNOSTIC**

##### **III - 1 - Les circonstances de découvertes**

###### **III - 1 - 1 - Les signes fonctionnels respiratoires révélateurs de cancer bronchopulmonaire**

###### **III - 1 - 2 - Signes fonctionnels témoignant d'une extension loco-régionale**

###### **III - 1 - 3 - Les infections bronchopulmonaires récidivantes ou traînantes**

###### **III - 1 - 4 - Les syndromes paranéoplasiques**

##### **III - 2 - Les examens complémentaires**

###### **III - 2 - 1 - L'examen radiologique**

###### **III - 2 - 2 - L'endoscopie bronchique ou fibroscopie bronchique**

###### **III - 2 - 3 - Les autres prélèvements**

- III - 2 - 4 - Le scanner thoracique
- III - 2 - 5 - L'imagerie par résonance magnétique (IRM)
- III - 3 - Le diagnostic différentiel
  - III - 3 - 1 - Le diagnostic différentiel clinique
  - III - 3 - 2 - Le diagnostic différentiel radiologique
  - III - 3 - 3 - Le diagnostic différentiel en anatomopathologie
- IV - EVOLUTION ET PRONOSTIC
  - IV - 1 - Le bilan pronostique
    - IV - 1 - 1 - Le bilan général
    - IV - 1 - 2 - Le bilan d'extension
  - IV - 2 - Les marqueurs tumoraux sériques
    - IV - 2 - 1 - Généralités sur les marqueurs tumoraux
    - IV - 2 - 2 - Le rôle des marqueurs sériques
    - IV - 2 - 3 - Les marqueurs dans le cancer bronchopulmonaire
    - IV - 2 - 4 - Conclusion
  - IV - 3 - Les facteurs pronostiques
    - IV - 3 - 1 - Le CBNPC
    - IV - 3 - 2 - Le CBPC
    - IV - 3 - 3 - Conclusion

## **DEUXIEME CHAPITRE : LES FACTEURS DE RISQUE**

- I - LE TABAGISME
  - I - 1 - Introduction
  - I - 2 - L'historique
  - I - 3 - La fumée de cigarettes : ses constituants
    - I - 3 - 1 - Les différents courants aériens
    - I - 3 - 2 - Les composants de la fumée
  - I - 4 - Epidémiologie du tabagisme
    - I - 4 - 1 - Introduction
    - I - 4 - 2 - La consommation dans le monde
    - I - 4 - 3 - La consommation en France
  - I - 5 - La mortalité liée au tabac
    - I - 5 - 1 - Généralités
    - I - 5 - 2 - La mortalité liée au tabac dans le monde
    - I - 5 - 3 - La mortalité liée au tabac en France
    - I - 5 - 4 - Evolution prévisible de la mortalité liée au tabac
  - I - 6 - Tabac et cancer du poumon
    - I - 6 - 1 - Introduction
  - I - 7 - Le tabagisme passif

- I - 7 - 1 - Définition
- I - 7 - 2 - Résultats d'études
- I - 8 - Risque de développer un cancer lors de l'arrêt du tabac
- I - 9 - Prévention et lutte contre le tabagisme
  - I - 9 - 1 - Introduction
  - I - 9 - 2 - Les mesures collectives
  - I - 9 - 3 - Les mesures individuelles
- I - 10 - Conclusion
- II - LES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ET ENVIRONNEMENTALES
  - II - 1 - Introduction
  - II - 2 - L'amiante
    - II - 2 - 1 - Généralités
    - II - 2 - 2 - Utilisation de l'amiante
    - II - 2 - 3 - Les maladies liées à l'amiante
    - II - 2 - 4 - Le cancer bronchique primitif lié à l'amiante
    - II - 2 - 5 - La prévention
    - II - 2 - 6 - Conclusion
  - II - 3 - Cas particulier des fibres de substitution à l'amiante
    - II - 3 - 1 - Introduction
    - II - 3 - 2 - Les études réalisées
    - II - 3 - 3 - Conclusion
  - II - 4 - Le chrome
    - II - 4 - 1 - Généralités
    - II - 4 - 2 - Les expositions professionnelles
    - II - 4 - 3 - L'action cancérigène
    - II - 4 - 4 - La prévention
    - II - 4 - 5 - Les mesures techniques
    - II - 4 - 6 - Les mesures individuelles
  - II - 5 - Le fer
    - II - 5 - 1 - Introduction
    - II - 5 - 2 - Les expositions professionnelles
    - II - 5 - 3 - Les effets cancérigènes
    - II - 5 - 4 - Les mesures de prévention
  - II - 6 - L'arsenic
    - II - 6 - 1 - Généralités
    - II - 6 - 2 - Les expositions professionnelles
    - II - 6 - 3 - L'action cancérigène
    - II - 6 - 4 - La prévention

- II - 6 - 5 - Les mesures techniques
- II - 6 - 6 - Les mesures individuelles
- II - 7 - Le nickel
  - II - 7 - 1 - Généralités
  - II - 7 - 2 - Les expositions professionnelles
  - II - 7 - 3 - L'action cancérigène
  - II - 7 - 4 - La prévention
  - II - 7 - 5 - Les mesures individuelles
- II - 8 - Le bis (chlorométhyléther) (BCME)
  - II - 8 - 1 - Les expositions professionnelles
  - II - 8 - 2 - L'action cancérigène
  - II - 8 - 3 - La prévention
- II - 9 - Les rayonnements ionisants par inhalation : le RADON
  - II - 9 - 1 - Introduction
  - II - 9 - 2 - Les effets sur les poumons
  - II - 9 - 3 - Les expositions professionnelles
  - II - 9 - 4 - L'exposition environnementale
  - II - 9 - 5 - La prévention : la radioprotection
  - II - 9 - 6 - Conclusion
- II - 10 - Le diesel et la survenue de cancer bronchopulmonaire
  - II - 10 - 1 - Introduction
  - II - 10 - 2 - La composition des émissions diesel
  - II - 10 - 3 - L'effet cancérigène
  - II - 10 - 4 - Conclusion
- III - RELATION ENTRE L'ALIMENTATION ET LA SURVENUE DU CANCER DU POUMON
  - III - 1 - Introduction
  - III - 2 - Cas d'une alimentation enrichie en bêta-carotène et vitamine A
  - III - 3 - L'influence du taux de rétinol sanguin
  - III - 4 - Conclusion
- IV - LES FACTEURS GENETIQUES
  - IV - 1 - Introduction
  - IV - 2 - Les études réalisées
  - IV - 3 - Les mécanismes d'action mis en cause
  - IV - 4 - Conclusion

## ***DEUXIEME PARTIE : LES PRINCIPALES THERAPEUTIQUES***

### **PREMIER CHAPITRE : LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE**

#### **I - GENERALITES SUR LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE**

I - 1 - Introduction

I - 2 - Le mode d'action des médicaments anticancéreux

I - 2 - 1 - Introduction

I - 2 - 2 - L'effet antimitotique

I - 2 - 3 - L'effet cytotoxique

I - 3 - Classification des anticancéreux

I - 3 - 1 - Introduction

I - 3 - 2 - Classification cinétique

I - 3 - 3 - Classification suivant le mécanisme d'action

## II - UTILISATION DE LA CHIMIOOTHERAPIE

II - 1 - Introduction

II - 2 - Les différents types de chimiothérapie

II - 2 - 1 - La chimiothérapie néoadjuvante

II - 2 - 2 - La chimiothérapie adjuvante

II - 2 - 3 - La chimiothérapie palliative

II - 3 - Application pratique de la chimiothérapie

II - 3 - 1 - Introduction

II - 3 - 2 - Mise en route de la chimiothérapie

## III - TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX : PREVENTION ET TRAITEMENT

(41)

III - 1 - L'alopécie

III - 1 - 1 - Introduction

III - 1 - 2 - Les mesures préventives

III - 2 - L'infection

III - 2 - 1 - Introduction

III - 2 - 2 - La prévention

III - 2 - 3 - Le traitement

III - 3 - La myélotoxicité

III - 3 - 1 - L'anémie

III - 3 - 2 - La thrombopénie

III - 3 - 3 - La lymphopénie

III - 4 - Les nausées et les vomissements

III - 4 - 1 - Introduction

III - 4 - 2 - Les classes thérapeutiques

III - 4 - 3 - Les protocoles d'utilisation

III - 5 - Les mucites, les stomatites

III - 5 - 1 - Introduction

III - 5 - 2 - La prévention

III - 5 - 3 - Les mesures curatives

III - 6 - Action sur les fonctions reproductrices

#### IV - PHENOMENE DE RESISTANCE A LA CHIMIOThERAPIE

IV - 1 - Les résistances multidrogues

IV - 1 - 1 - Résistance multidrogue de type multidrug resistance I (MDRI)

IV - 1 - 2 - Résistance multidrogue de type isomérase II

IV - 1 - 3 - Résistance multidrogue liée à un accroissement de la glutathion S transférase

IV - 1 - 4 - Résistances spécifiques à un médicament

#### V - CHIMIOThERAPIE DU CBPC

V - 1 - Introduction

V - 2 - Les agents efficaces en monothérapie

V - 3 - La polychimiothérapie

V - 3 - 1 - Les données générales

V - 3 - 2 - Les protocoles utilisés

V - 3 - 3 - Combinaisons chimiothérapeutiques les plus utilisées

V - 3 - 4 - Intérêt de l'augmentation des doses

V - 4 - Chimiothérapie de maintenance

V - 5 - Le traitement des rechutes

V - 6 - Quelques points particuliers

V - 6 - 1 - L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques

V - 6 - 2 - L'utilisation des anticoagulants

V - 7 - Les modalités d'administration particulières

V - 7 - 1 - La chimiothérapie alternée

V - 7 - 2 - La chimiothérapie hebdomadaire

V - 7 - 3 - La chimiothérapie per os

V - 8 - Les nouvelles molécules dans la prise en charge des CBPC

V - 8 - 1 - Introduction

V - 8 - 2 - Le TAXOL\* (paclitaxel)

V - 8 - 3 - Le TAXOTERE\* (docétaxel)

V - 8 - 4 - Le GEMZAR\* (la gemcitabine)

V - 8 - 5 - Les inhibiteurs des topo-isomérase

V - 9 - Conclusion

#### VI - LA CHIMIOThERAPIE DES CBNPC

VI - 1 - Introduction

VI - 2 - Les agents efficaces en monothérapie

VI - 3 - La polychimiothérapie

VI - 4 - Chimiothérapie néo-adjuvante des stades I, II et IIIA des CBNPC

VI - 4 - 1 - Introduction

- VI - 4 - 2 - Les essais de phase II
- VI - 4 - 3 - Les essais randomisés
- VI - 5 - Chimiothérapie des stades IIIB
- VI - 6 - Chimiothérapie des formes métastatiques (stade IV)
- VI - 7 - Conclusion

## **DEUXIEME CHAPITRE : LA CHIRURGIE DES CANCERS**

### **BRONCHOPULMONAIRES**

#### **I - GENERALITES SUR LA CHIRURGIE DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES (80)**

- I - 1 - Introduction
- I - 2 - Le bilan et les éléments de décision thérapeutique
  - I - 2 - 1 - L'état fonctionnel
  - I - 2 - 2 - L'extension locale
  - I - 2 - 3 - L'extension générale

#### **II - LA CHIRURGIE DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES**

- II - 1 - Les indications
  - II - 1 - 1 - Généralités
  - II - 1 - 2 - Les indications en fonction du bilan carcinologique
- II - 2 - Les techniques chirurgicales
  - II - 2 - 1 - Les voies d'abord
  - II - 2 - 2 - Les résections pulmonaires
  - II - 2 - 3 - Les techniques utilisées en fonction de la localisation
- II - 3 - Les suites opératoires
  - II - 3 - 1 - La douleur
  - II - 3 - 2 - L'encombrement bronchique
  - II - 3 - 3 - L'épanchement pleural
  - II - 3 - 4 - Une suppuration pariétale
  - II - 3 - 5 - Une fistule bronchique
- II - 4 - Rôle du traitement adjuvant ou néoadjuvant et chirurgie du CBNPC
  - II - 4 - 1 - Généralités
  - II - 4 - 2 - Rôle du traitement adjuvant : chimiothérapie et radiothérapie postopératoire
  - II - 4 - 3 - Rôle du traitement néoadjuvant : radiothérapie et/ou chimiothérapie
- II - 5 - Indications chirurgicales dans certaines situations particulières
  - II - 5 - 1 - Le cancer bronchique et les métastases
  - II - 5 - 2 - La récurrence loco-régionale : prévention et traitement chirurgical
- II - 6 - La Chirurgie des CBPC
  - II - 6 - 1 - Généralités
  - II - 6 - 2 - Les indications chirurgicales dans les CBPC
- II - 7 - Les résultats

### III - CONCLUSION

## TROISIEME CHAPITRE : LA RADIOTHERAPIE

### I - GENERALITES SUR LA RADIOTHERAPIE

I - 1 - Introduction

I - 2 - Les objectifs de la radiothérapie thoracique

I - 3 - La radiothérapie conformationnelle

I - 4 - Les modifications du fractionnement

I - 4 - 1 - Généralités

I - 4 - 2 - La radiothérapie hyperfractionnée

I - 5 - Les associations radio-chimiothérapiques ont des développements très importants en cancérologie bronchique

I - 5 - 1 - Le schéma de type séquentiel

I - 5 - 2 - Le schéma de type alterné

I - 5 - 3 - Schéma de type concomitant

I - 6 - La curiethérapie endobronchique

I - 6 - 1 - Définition

I - 6 - 2 - Les différents types de curiethérapie

I - 6 - 3 - Les effets indésirables

### II - RADIOTHERAPIE DES CBPC LOCALISES

II - 1 - Introduction

II - 2 - Volumes cibles et doses

II - 2 - 1 - Les volumes cibles

II - 2 - 2 - La dose

II - 2 - 3 - Le fractionnement

II - 2 - 4 - Précocité de la radiothérapie

II - 2 - 5 - Schéma de type alterné, séquentielle ou concomitant

II - 2 - 6 - Chimiothérapie associée

II - 2 - 7 - L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC)

II - 2 - 8 - Conclusion

### III - RADIOTHERAPIE DES CBNPC

III - 1 - Introduction

III - 2 - Volumes cibles et doses

III - 2 - 1 - Les volumes

III - 2 - 2 - Les doses

III - 3 - Radiothérapie adjuvante des cancers résécables

III - 3 - 1 - En préopératoire

III - 3 - 2 - En postopératoire

III - 4 - Radiothérapie des cancers de stades I et II

III - 5 - Radiothérapie des cancers localement avancés de stade III

III - 5 - 1 - Généralités

III - 5 - 2 - La chirurgie de seconde intention

III - 5 - 3 - La radiothérapie hyperfractionnée et accélérée

IV - LA RADIOTHERAPIE PALLIATIVE

IV - 1 - Définition

IV - 2 - Les métastases cérébrales

IV - 3 - Les symptômes en relation avec des métastases osseuses

IV - 4 - Le syndrome cave

V - CONCLUSION

## **QUATRIEME CHAPITRE : LES NOUVEAUX TRAITEMENTS**

I - AGENT CYTOXIQUE - AGENT SENSIBILISANT

I - 1 - Généralités

I - 2 - Indication du PHOTOFRIN\*

I - 2 - 1 - Principe actif du PHOTOFRIN\*

I - 2 - 2 - Mécanisme d'action

I - 2 - 3 - Mode d'utilisation

II - LA THERAPIE GENIQUE

II - 1 - Introduction

II - 2 - Stimuler le système immunitaire

II - 3 - Agir sur les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs

II - 4 - Introduire des gènes suicides

II - 5 - Exemple de l'essai clinique de l'IGR

II - 5 - 1 - Aspect clinique

III - CONCLUSION

## ***CONCLUSION***

## ***ANNEXES***

**ANNEXE A : Les essais thérapeutiques en cancérologie**

**ANNEXE B : Les différentes réponses aux traitements en cancérologie**

**ANNEXE C : Photographies d'un cancer à petites cellules, d'un adénocarcinome, d'un cancer bronchioalvéolaire**

**ANNEXE D : Exemple de traitement en dosimétrie tridimensionnelle**

## ***BIBLIOGRAPHIE***

## ***TABLE DES MATIERES***

# **INTRODUCTION**

Le cancer bronchique est un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de sa gravité : chaque année 25.000 nouveaux cas sont diagnostiqués en France et 23.000 personnes en meurent.

La mortalité par cancer du poumon représente aujourd'hui la première cause de mortalité et de morbidité par cancer chez l'homme. Si le cancer du sein reste le premier cancer chez la femme en France, le cancer du poumon est désormais la première cause de décès par cancer chez la femme puisque les possibilités curatives sont beaucoup plus restreintes pour le poumon.

Le cancer du poumon est en fait un cancer de la bronche qui envahit secondairement le poumon : il est donc préférable de parler de cancer bronchopulmonaire. On distingue deux catégories de cancers bronchiques : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Les cancers épidermoïdes et adénocarcinomes constituent l'essentiel du deuxième groupe.

La majorité des cancers bronchopulmonaires sont dûs au tabac, les autres surviennent à la suite d'expositions professionnelles et/ou environnementales à des substances reconnues comme cancérogènes : l'amiante, le chrome, le fer, l'arsenic, le nickel, le radon, le diesel ...

Les principaux traitements dont on dispose aujourd'hui sont la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie.

Le traitement de ce cancer dont la pièce maîtresse demeure la chirurgie d'exérèse lorsqu'elle est possible a progressé depuis une dizaine d'années dans le domaine de la chimiothérapie, isolée ou associée à la radiothérapie.

De nouveaux traitements sont par ailleurs en cours d'expérimentation.

Le pharmacien n'est pas seulement concerné par les thérapies mais également par l'information et la prévention. C'est la raison pour laquelle le cancer bronchopulmonaire a été traité dans sa globalité en consacrant une partie importante aux facteurs de risque.

**PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR  
LE CANCER BRONHOPULMONAIRE ET  
FACTEURS DE RISQUE**

**PREMIER CHAPITRE : GENERALITES SUR LE  
CANCER BRONCHOPULMONAIRE**

## **I - EPIDEMIOLOGIE**

### **I - 1 - Définition**

L'épidémiologie des cancers est l'étude des variations de leur fréquence et de leur répartition en fonction des caractéristiques liées au comportement individuel (tabagisme, alcoolisation) ou collectif (risque professionnel).

Dans un premier temps, l'épidémiologie formule des hypothèses à partir de l'évolution de la fréquence et de la répartition des tumeurs dans le temps et dans l'espace. Elle utilise pour cela des données de mortalité et de morbidité.

#### ◆ La mortalité :

Les données de mortalité sont établies à partir des certificats de décès qui existent depuis longtemps.

Elles permettent d'établir, dans un pays, ou dans un ensemble de pays, notamment en Europe, des atlas du cancer qui relèvent des "foyers" de décès dans certaines régions.

#### ◆ La morbidité :

Elle est étudiée le plus souvent par la fréquence d'apparition de nouveaux cas (incidence) dans une population donnée.

### **I - 2 - Epidémiologie du cancer bronchopulmonaire**

#### **I - 2 - 1 - Introduction (1)**

Le cancer du poumon était une maladie relativement rare au début du siècle.

En France par exemple, les décès par cancer du poumon représentaient, en 1950, 5 % de tous les décès par cancer (7 % chez les hommes et 3 % chez les femmes).

La mortalité par cancer du poumon chez l'homme a considérablement augmenté au cours du temps en particulier dans les pays industrialisés. Elle représente à l'heure actuelle la première cause de morbidité et de mortalité par cancer chez l'homme. Sa fréquence a pratiquement doublé tous les dix ans jusqu'aux années 1980.

### **I - 2 - 2 - Le cancer bronchopulmonaire dans le monde**

Bien que des données précises ne soient pas disponibles pour beaucoup de régions du monde, l'incidence du cancer bronchique peut-être approximativement estimée. (2)

Le cancer bronchopulmonaire représente 450.000 nouveaux cas par an dans les pays industrialisés. (4)

C'est aux Etats-Unis que l'incidence du cancer bronchique a été la mieux étudiée. L'incidence ajustée à l'âge y est passée de 27 pour 100.000 en 1940 à 89 pour 100.000 en 1982, ce qui représente une augmentation de 3 % par an environ. (2)

#### **Remarque :**

Cette très importante augmentation de la fréquence du cancer bronchique dans les dernières décennies est un fait unique en cancérologie qui individualise le cancer bronchique parmi les autres cancers dont la fréquence est globalement stable ou a diminué. (2)

L'incidence du cancer du poumon est en général beaucoup plus élevée chez l'homme que chez la femme. Le sex-ratio est variable selon les pays en fonction de la période où le tabagisme est devenu fréquent chez les femmes. (1)

#### **I - 2 - 2 - 1 - Chez l'homme (1)**

Il existe de grandes variations géographiques de l'incidence dans la population masculine avec des taux inférieurs à 15 pour 100.000 en Inde, et des taux allant de 50 à 90 pour 100.000 dans les pays de la C.E.E.. Les taux les plus élevés, supérieurs à 1 pour 1.000, sont observés dans les populations noirs des Etats-Unis et chez les Maoris de Nouvelle-Zélande.

L'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon est variable en Europe. Au Royaume-Uni, on observe depuis 1960 un déclin notable de la mortalité par cancer du poumon, ce déclin est le résultat de la réduction des teneurs en goudron des cigarettes. En revanche, la mortalité a considérablement augmenté entre 1975 et 1988 dans les pays d'Europe de l'Est et en particulier en Hongrie (20 % tous les cinq

ans) et dans une moindre mesure dans certains pays d'Europe de l'Ouest (8 % en France et 14 % en Espagne).

#### **I - 2 - 2 - 2 - Chez la femme (1)**

Les variations géographiques sont moins marquées dans la population féminine : ces taux allant d'environ 3 pour 100.000 en Inde à 62 pour 100.000 chez les Maoris de Nouvelle-Zélande.

L'incidence et la mortalité augmentent régulièrement dans les pays européens. L'augmentation de la mortalité est variable : elle est particulièrement importante au Danemark, en Norvège et aux Pays-Bas (30 à 40 % tous les 5 ans entre 1977 et 1985) et plus faible au Portugal (8 %), en Italie (13,5 %) et en France (15 %).

Aux Etats-Unis et au Canada, l'augmentation est plus marquée (28 % et 35 % respectivement) et la mortalité par cancer du poumon dépasse actuellement la mortalité par cancer du sein.

#### **I - 2 - 3 - Le cancer bronchopulmonaire en France**

Le cancer bronchopulmonaire, représente aujourd'hui 25.000 nouveaux cas par an en France alors que l'on observait 17.000 nouveaux cas en 1980 et 22.000 décès en 1990. (4)

La mortalité par ce cancer bronchique est inégale dans les différentes régions : elle est nettement plus élevée dans le Nord-Est qu'ailleurs.

#### **I - 2 - 3 - 1 - Le cancer bronchique en fonction du sexe**

##### ◆ Chez l'homme :

L'augmentation de fréquence du cancer bronchique était de 3,3 % par an entre 1950 et 1954. Depuis 1981 elle est moins importante. Elle est aujourd'hui de 1.7 %/an. La mortalité par cancer bronchique en France, contrairement aux Etats-Unis, continue à augmenter. (2)

◆ Chez la femme :

L'augmentation de la mortalité est beaucoup plus importante chez la femme :

→ 0,5 % par an entre 1950 et 1954,

→ 4,1 % par an de 1981 à 1985.

**I - 2 - 3 - 2 - Influence de l'âge dans la survenue du cancer bronchopulmonaire**

L'incidence est généralement très faible avant 40 ans (1). En effet moins de 1 % des cancers bronchopulmonaires surviennent avant 35 ans. (5)

Puis l'incidence augmente régulièrement avec l'âge jusqu'à 70 à 75 ans. On observe ensuite une diminution de l'incidence aux âges les plus élevés. Cette diminution peut-être expliquée par une exposition au tabac plus faible dans les cohortes anciennes que dans les cohortes récentes. (1)

L'âge moyen de survenue est de 60 ans. (5)

**I - 2 - 3 - 3 - Répartition histologique du cancer  
bronchopulmonaire**

Type de cancer bronchique	Type histologique	Fréquence (%)
Cancers à petites cellules		20
Cancers non à petites cellules	Epidermoïdes	45
	Adénocarcinomes	18
	Indifférenciés et grandes cellules	14
	Bronchioalvéolaires	3
Tumeurs rares	Carcinoïdes cylindromes	
	Tumeurs mucoépidermoïdes	
	Tumeurs papillaires	
	Tumeurs mixtes, embryonnaires	
	Sarcomes, mélanomes Tumeurs	
	non classées	

***Fréquence des différents types histologiques des cancers bronchiques (9)***

◆ Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) :

Il représente 15 à 25 % de l'ensemble des carcinomes bronchiques observés en France, et serait responsable de 9 à 15 décès par 100.000 habitants par an.

En Europe, il représente 20 à 25 % des tumeurs pulmonaires, mais seulement 15 % d'entre elles au Japon.

Il représente à lui seul la quatrième cause de mortalité par cancer.

Le CBPC est fortement lié au tabac et les femmes sont moins souvent atteintes par ce cancer, compte tenu de leur moindre tabagisme. Le CBPC est plus fréquent que les autres types histologiques dans la tranche d'âge inférieure à 50 ans, cependant, il survient surtout après l'âge de 50 ans (en nombre absolu) avec un pic de fréquence pendant la sixième décennie.

◆ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

La répartition histologique est respectivement chez l'homme et chez la femme de 52,6 % et 22,3 % de cancers épidermoïdes, 13,2 % et 32,1 % d'adénocarcinomes.

Il semble que pour l'ensemble de la France, la répartition des différents types histologiques soit en train de se modifier, les taux d'adénocarcinomes primitifs ayant augmentés pendant ces dernières années en France comme dans le reste du monde.

## **II - ANATOMOPATHOLOGIE : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE**

### **II - 1 - Rappels anatomiques**

Les poumons sont situés dans la partie latérale de la cavité thoracique de part et d'autre du médiastin. Ils sont enveloppés par le feuillet viscéral de la plèvre, séparés de son feuillet pariétal par la cavité pleurale virtuelle. Leurs faces inférieures s'appuient sur le diaphragme, leur faces externes sur le plan costal et intercostal, leurs faces internes sur le médiastin, leurs sommets (apex) débordent en haut le plan de l'orifice supérieur du thorax. (7)

#### **II - 1 - 1 - Le poumon droit**

Un peu plus volumineux que le gauche, il comporte trois lobes, supérieur ou mieux supéro antérieur avec trois segments (ventral, dorsal et apical), moyen (et antérieur), inférieur ou postéro-inférieur.

La bronche principale droite, qui continue l'axe général de la trachée, donne naissance à la bronche intermédiaire et à la bronche lobaire supérieure qui se divise en trois branches. La bronche intermédiaire se divise en lobaire moyenne et inférieure.

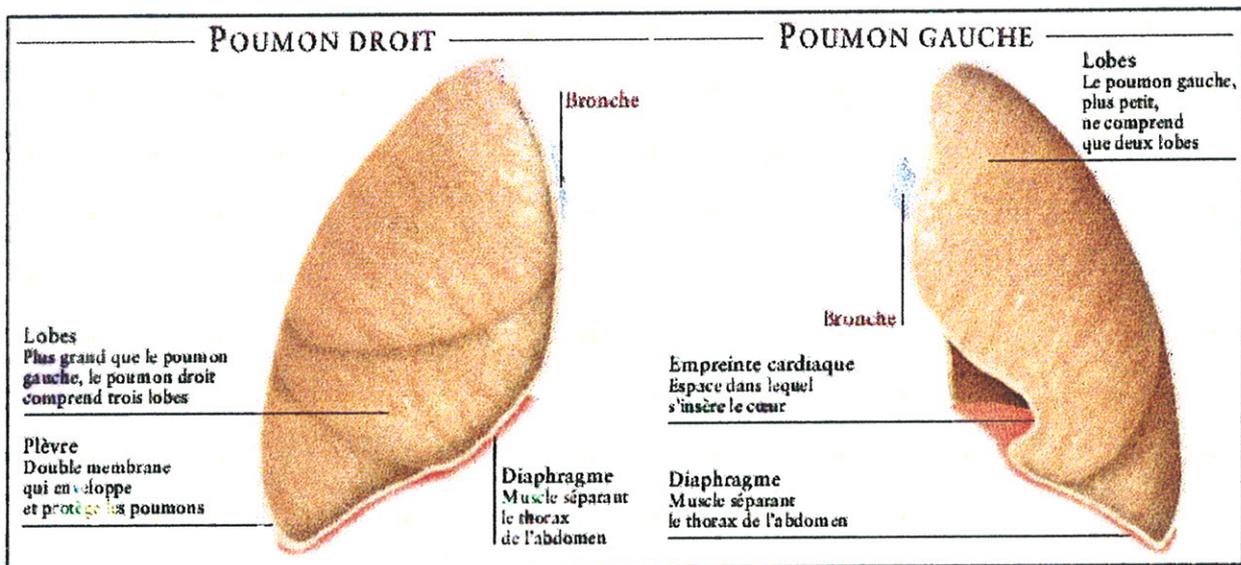
#### **II - 1 - 2 - Le poumon gauche**

Il diffère par l'absence de lobe moyen, donc par l'existence d'une seule scissure au lieu de deux.

Le lobe supérieur (antérosupérieur) comporte un segment supplémentaire (lingula) qui remplace le lobe moyen. La bronche principale gauche se divise en lobaire supérieure et en lobaire inférieure. La lobaire supérieure, va se diviser, rarement en quatre rameaux, plus souvent en deux, l'un destiné à la lingula, l'autre au culmen, c'est à dire aux trois autres segments (apical, ventral et dorsal)

### II - 1 - 3 - Situation anatomique des poumons

Chaque poumon est relié aux organes médiastinaux (trachée, coeur) par son hile, autour duquel se réfléchit le sac pleural, cavité virtuelle dont le feuillet viscéral est fixé au parenchyme tandis que le versant pariétal est solidaire de la paroi thoracique.



**Représentation anatomique des poumons**

POUMON DROIT	LOBES	POUMON GAUCHE
1 Apical 2 Dorsal ou postérieur 3 Ventral ou antérieur	Supérieur	1-2 Apico-dorsal 3 Ventral Culmen 4 Supérieur 5 Inférieur Lingula
4 Postéro-externe ou latéral 5 Antéro-interne ou médial	Moyen	
6 Apical 7 Paracardiaque 8 Antéro-basal 9 Latéro-basal 10 Postéro-basal	Inférieur	6 Apical 7-8 Antéro-basal 9 Latéro-basal 10 Postéro-basal

Organisation anatomique des poumons (7)

## II - 2 - Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)

Les cancers à petites cellules sont des tumeurs neuro-endocrines malignes.

### II - 2 - 1 - Etude macroscopique (3)

Sur le plan macroscopique, il s'agit de tumeurs proximales extensives, classiquement de type médiastino-pulmonaire, ou très rarement d'un nodule périphérique. La lésion initiale se situe au niveau de la muqueuse bronchique, le plus souvent sur les gros troncs (deux fois sur trois). Il s'étend rapidement le long des axes bronchiques de façon

hilifuge, infiltrant les parois avec rétrécissement irrégulier des lumières et surtout de façon lymphophile vers les ganglions lobaires, hilaires et médiastinaux.

La progression tumorale du CBPC périphérique est de type nodulaire, la tumeur tend à combler les espaces alvéolaires en entraînant peu de lésions au niveau des septa.

### **II - 2 - 2 - Etude microscopique**

La classification anatomo-pathologique des cancers bronchiques actuellement en vigueur dans le monde est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1981. (3)

L'OMS définit trois sous types pour les CBPC. (3)

Ces distinctions conduisent à une meilleure reconnaissance morphologique mais ne semblent pas devoir influencer le traitement ou le pronostic.

#### **II - 2 - 2 - 1 - Le CBPC en grains d'Avoine (3)**

Les cellules sont de petites tailles monomorphes tassées avec des mitoses nombreuses, sans disposition architecturale particulière. Les noyaux sont arrondis ou ovulaires à chromatines fines. Le nucléole est petit ou indistinct, le cytoplasme est peu abondant avec des limites cellulaires non visibles.

#### **II - 2 - 2 - 2 - Le CBPC de type intermédiaire (3)**

Il comporte les mêmes critères nucléaires que la forme en grains d'avoine, mais le cytoplasme est plus abondant, les cellules ont des contours polygonaux ou fusiformes.

#### **II - 2 - 2 - 3 - Le CBPC composite**

Il est constitué d'une prolifération à nette prédominance de cellules en grains d'avoine, accompagnée d'un contingent de cellules épidermoïdes ou glandulaires.

## **II - 3 - Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)**

### **II - 3 - 1 - Le carcinome épidermoïde (ou malpighien)**

C'est le plus fréquent : 45 %.

Le carcinome épidermoïde prendrait son origine dans un épithélium malpighien métaplasique, son développement est endobronchique et proximal, une nécrose centrale est fréquente. **(4)**

Ces tumeurs, plus fréquentes chez l'homme naissent dans les bronches principales, près de la carène, et provoquent souvent une obstruction bronchique; elle ont une croissance lente et peuvent être réséquées.

Les cellules sont de grande ou de moyenne taille, à contours polygonaux ou arrondis, cohésives, formant des tracées ou des lobules compacts, les noyaux sont irréguliers, à chromatine dense et mottée. **(8)**

Ces carcinomes peuvent être, selon leur degré de maturation (ou kératinisation) c'est à dire suivant le degré de ressemblance avec l'épiderme :

- peu différenciés,
- moyennement différenciés,
- bien différenciés.

### **II - 3 - 2 - L'adénocarcinome (ou carcinome glandulaire)**

Il dérive des structures glandulaires bronchiques. Le plus souvent il naît à la périphérie du poumon, mais peut se voir parfois plus centralement dans une bronche principale. Un certain nombre d'adénocarcinomes naissent au niveau d'une cicatrice pulmonaire.

On distingue quatre types histologiques.

#### **II - 3 - 2 - 1 - Type acinaire**

Il est constitué de structures glandulaires.

### **II - 3 - 2 - 2 - Type papillaire**

Il est constitué de papilles disposées sur des axes conjonctifs.

### **II - 3 - 2 - 3 - Type trabéculaire**

Il est constitué de massifs avec production de mucus.

### **II - 3 - 2 - 4 - Le carcinome bronchioalvéolaire**

C'est une forme particulière d'adénocarcinome. Il dérive des cellules épithéliales alvéolaires et bronchiques.

Une forme spéciale se caractérise par une propagation des cellules tumorales le long des septa alvéolaires. Les cellules sont de deux types, dans la moitié des cas, les cellules sont cylindriques, de grande taille et d'aspect uniforme. Elles secrètent du mucus (bronchorrhée) et mettent en évidence quelques mitoses. L'autre moitié est constituée de tumeurs uniques, de couleur grise, volumineuses et mesurant jusqu'à 10 cm de diamètre. Les cellules sont cubiques, possèdent des noyaux hyperchromatiques souvent en mitose, et elles constituent des structures papillaires. La sécrétion du mucus est rare.

En l'absence de métastase, ce type de tumeur a un meilleur pronostic. Toujours périphériques leur extension se fait par contiguïté : c'est une extension parenchymateuse : les cellules passent d'une alvéole à une autre. L'extension métastatique est tardive et rare.

### **II - 3 - 3 - Les carcinomes à grandes cellules ou indifférenciés (8)**

Les carcinomes à grandes cellules correspondent à des carcinomes "non à petites cellules" ne représentant pas en microscopie optique de signes de différenciation épidermoïde glandulaire ou de sécrétion intracellulaire.

Les lésions sont situées dans la région hilare ou sont périphériques. Il existe dans la classification OMS deux variétés morphologiques : les formes à cellules claires et les formes à cellules géantes.

## II - 3 - 4 - Les tumeurs rares

### II - 3 - 4 - 1 - Les carcinoïdes bronchiques

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs bronchiques centrales ou nodulaires périphériques.

L'OMS utilise le terme "carcinoïde atypique" pour des tumeurs carcinoïdes ayant davantage de caractères anaplasiques et de pronostic plus fâcheux. (8)

### II - 3 - 4 - 2 - Carcinomes adénosquameux (composites)

Ces cancers épithéliaux comportent des composantes épidermoïdes et glandulaires (au moins 5 % de l'un des deux types). Ils se rapprochent des adénocarcinomes dans leur évolution clinique. (8)

### II - 3 - 4 - 3 - Tumeurs des glandes bronchiques

Sont regroupées ici les tumeurs développées à partir des glandes du chorion (glandes muqueuses et séromuqueuses) qui forment des tumeurs bronchiques ou trachéales à développement endoluminal surtout. (8)

#### ◆ Le carcinome mucoépidermoïde :

Il touche les grosses bronches, la trachée. Ces tumeurs se développent à tous les âges. Le pronostic est fonction de l'âge, bon chez l'enfant, grave chez l'adulte. (8)

#### ◆ Le carcinome adénoïde kystique :

Ces tumeurs sont plus souvent de siège trachéal que bronchique. (8)  
C'est une tumeur à malignité atténuée, localement agressive mais qui donne rarement des métastases. Les tumeurs mixtes malignes des glandes bronchiques sont très rares et se développent sur un adénome préexistant.

## **III - LE DIAGNOSTIC**

### **III - 1 - Les circonstances de découvertes**

Tout symptôme pleuro-pulmonaire ou médiastinal doit faire évoquer le diagnostic de cancer chez un fumeur. (9)

#### **III - 1 - 1 - Les signes fonctionnels respiratoires révélateurs de cancer bronchopulmonaire**

##### **III - 1 - 1 - 1 - La toux de survenue ou de modification récente**

Elle risque de ne pas alarmer car trop facilement rapportée à la bronchite chronique tabagique habituellement présente chez le cancéreux bronchique. (9)

Il faut savoir relever les modifications des caractères sémiologiques de cette toux qui devient plus fréquente, persistante sur les 24 heures, souvent quinteuse, coqueluchoïde, non forcément productive à l'inverse de la toux du bronchitique. (10)

##### **III - 1 - 1 - 2 - L'hémoptysie**

Elle peut être de tout type mais au début il s'agit souvent de simples crachats muco-purulents striés de sang. (10)

C'est souvent le symptôme qui donne l'alerte. (9)

Toute hémoptysie inexplicquée doit faire pratiquer une endoscopie bronchique même si le cliché thoracique est normal, surtout s'il s'agit d'un fumeur. (10)

##### **III - 1 - 1 - 3 - La dyspnée**

Elle est en général d'apparition et d'aggravation rapide, en rapport avec la sténose d'une bronche de gros calibre. (9)

### III - 1 - 1 - 4 - Wheezing

C'est un sifflement expiratoire d'apparition récente, aux deux temps respiratoires, plus aigu qu'une sibilance de l'asthmatique.

### III - 1 - 2 - Signes fonctionnels témoignant d'une extension loco-régionale

Ce sont des atteintes médiastinales liées à une compression :

#### III - 1 - 2 - 1 - Trachéale

Cette compression entraîne une dyspnée de type laryngée, inspiratoire avec cornage (sifflement laryngo-trachéale), avec présence de toux rebelle et aggravation au changement de position. (9)

#### III - 1 - 2 - 2 - Nerveuse

Elle entraîne :

◆ une paralysie récurrentielle gauche :

dysphonie avec voix bitonale en rapport avec un envahissement tumoral sous aortique.

◆ le syndrome de Claude Bernard-Horner :

association de myosis, de rétrécissement de la fente palpébrale et d'énophtalmie (position anormale du globe oculaire) avec presque toujours élévation de la température de la joue et sudation d'un seul côté.

◆ une atteinte du nerf phrénique :

responsable du hoquet et d'une paralysie diaphragmatique. (9)

### **III - 1 - 2 - 3 - De la veine cave supérieure**

Elle se traduit par des céphalées, des vertiges voire des obnubilations dans le cadre d'un syndrome cave supérieur associant bouffissure et cyanose du visage, turgescence jugulaire, oedème des creux sus claviculaires, circulation veineuse collatérale thoracique supérieure. (9)

### **III - 1 - 2 - 4 - Oesophagienne**

Elle entraîne une dysphagie.

### **III - 1 - 2 - 5 - Douleur pariétale**

Elle signe à priori une extension pariétale qu'il y ait ou non une pleurésie ou une image de lyse osseuse associée.

### **III - 1 - 2 - 6 - Adénopathie sus claviculaire**

## **III - 1 - 3 - Les infections bronchopulmonaires récidivantes ou traînantes**

### **III - 1 - 3 - 1 - Les pneumopathies infectieuses (5)**

Il est classique de souligner l'alarme que constitue la récurrence à court terme dans un même territoire. En fait il faut peser l'indication de l'endoscopie aussi précocement que possible, toute persistance d'anomalies radiologiques au delà de deux à trois semaines de traitement antibiotique bien conduit l'impose. (9)

Toute pneumopathie aiguë survenant chez un fumeur de plus de vingt paquets-années en constitue une indication, même en cas de guérison apparemment complète. (10)

### **III - 1 - 3 - 2 - Abscès du poumon**

Siégeant ou non au sein d'une zone pulmonaire atéléctasiée, il doit toujours faire pratiquer une endoscopie. **(10)**

### **III - 1 - 3 - 3 - Pleurésies purulentes**

Il est fréquent qu'une pleurésie vienne révéler un cancer bronchique.

C'est là encore la notion de terrain (âge et tabagisme), qui, devant un épanchement inexplicé, justifie la pratique d'une endoscopie bronchique. **(10)**

### **III - 1 - 4 - Les syndromes paranéoplasiques**

#### **III - 1 - 4 - 1 - Les manifestations articulaires**

Elles sont caractérisées par un hippocratisme digital et une ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (surtout pour les tumeurs épidermoïdes). **(9)**

#### **III - 1 - 4 - 2 - Les manifestations endocriniennes**

Elles sont de plusieurs types :

- syndrome de Schwartz-Bartter notamment lié à une sécrétion ectopique inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH), **(10)**

- hypercorticisme,
- hyperparathyroïdie,
- hypoglycémie,
- gynécomastie,
- hypercalcémie sans métastase osseuse (pour les CBPC

surtout). **(9)**

### **III - 1 - 4 - 3 - Les manifestations neurologiques**

Elles se traduisent par :

- une myopathie,
- un dermatomyosite : érythème accompagné d'oedème

débutant à la face puis gagnant le cou et les mains,

- un syndrome de Lambert-Eaton : syndrome

neuromusculaire rare caractérisé par un déficit moteur prédominant à la racine des membres et une fatigabilité ressemblant à celle de la myasthénie. (9)

### **III - 1 - 4 - 4 - Les phlébites récidivantes**

Elles surviennent surtout pour les adénocarcinomes. (9)

### **III - 1 - 4 - 5 - Les manifestations cutanées**

Elles se traduisent par un acanthosis nigricans : coloration brunâtre ou noirâtre de la face dorsale du cou et des aisselles.

### **III - 1 - 4 - 6 - Altération de l'état général**

Il entraîne un amaigrissement, une asthénie, une anorexie, un fébricule.

### **III - 1 - 4 - 7 - Découvertes de métastases**

Elles peuvent être d'origine cérébrale, osseuse, hépatique ou ganglionnaire.

## III - 2 - Les examens complémentaires

### III - 2 - 1 - L'examen radiologique

#### III - 2 - 1 - 1 - Généralités

On réalise une radiographie face plus profil. Sa valeur d'orientation est considérable.

#### III - 2 - 1 - 2 - Les différents types de lésions observées

- ◆ Une opacité hilare ou juxta-hilaire dense, homogène à limite externe irrégulière se prolongeant dans le parenchyme en pince de crabe. (5)
- ◆ Les opacités systématisées traduisent un trouble de ventilation et suggèrent donc une sténose bronchique. (4)
- ◆ Les opacités arrondies intraparenchymateuses, situées à distance du hile, denses, homogènes, à contours plus ou moins nets et irréguliers, correspondent souvent à un adénocarcinome. (4)
- ◆ Les images cavitaires néoplasiques, plus rares, peuvent simuler une cavité d'abcès mais l'épaisseur de la paroi, l'irrégularité du contour endocavitaire, l'absence de bronche de drainage sont des éléments en faveur d'une cavité néoplasique due à la nécrose de la tumeur. (4)
- ◆ D'autres aspects sont moins caractéristiques : opacités apicales isolées, denses et homogènes; opacités nodulaires à type d'infiltrat non systématisé; opacités ganglionnaires, sans image parenchymateuse visible; images pleurales. (4)

La recherche de signes associés est systématique : outre une atelectasie, l'ascension d'une coupole en rapport avec une paralysie diaphragmatique, un

élargissement médiastinal en rapport avec des adénopathies tumorales, une pleurésie, une lyse costale, un déplacement du médiastin. (5)

Une radiographie normale n'élimine pas le diagnostic (environ 1 % des cas). (5) Il ne fournit jamais une certitude et ne doit jamais être considéré comme suffisant à l'affirmation diagnostique qui ne peut être qu'histologique. (10)

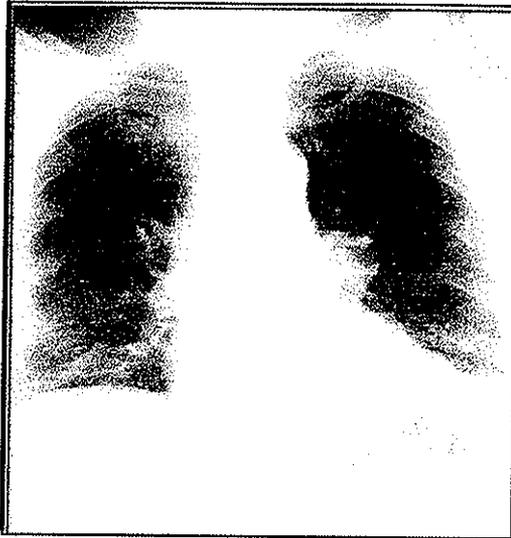
### III - 2 - 1 - 3 - Aspect radiologique selon le type histologique

◆ Les épidermoïdes : ils sont le plus souvent proximaux avec un trouble de la ventilation.



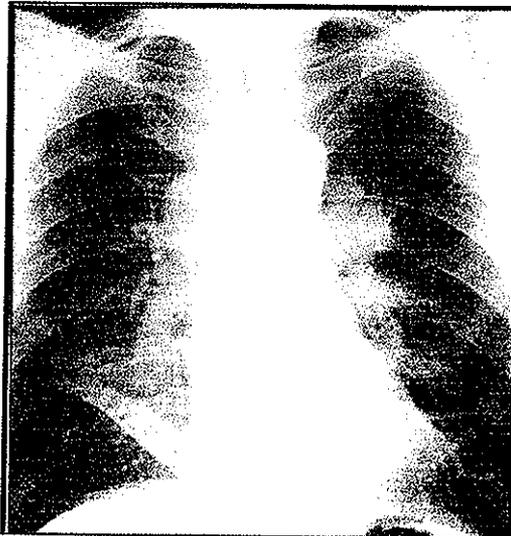
*Cancer épidermoïde*

◆ Les adénocarcinomes : ils se caractérisent par une opacité ronde et périphérique .



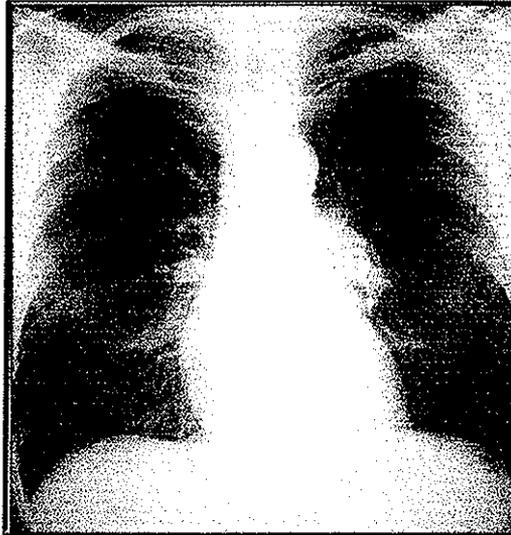
Adénocarcinome

◆ Les CBPC : on observe une opacité médiastinale à temps de doublement rapide.



CBPC

◆ Les indifférenciés et à grandes cellules : on observe une volumineuse opacité périphérique .



*Cancer indifférencié*

◆ Les bronchioalvéolaires : l'expectoration est importante, la tumeur est périphérique, parfois diffuse avec bronchogramme aérien.

### **III - 2 - 2 - L'endoscopie bronchique ou fibroscopie bronchique**

Elle est réalisée avec un fibroscope sous anesthésie locale, elle constitue l'examen clef permettant la visualisation directe de la tumeur, sa topographie bronchique exacte et sa biopsie. (5)

Le moindre doute la fait pratiquer sauf lorsque toute possibilité thérapeutique active est exclue (patients extrêmement âgés, états cachectiques préterminaux, insuffisances respiratoires chroniques très évoluées). (10)

Elle permet de voir :

◆ Des lésions bourgeonnantes : blanchâtres et souvent hémorragiques, facilement accessibles à la biopsie. On précise leur pôle supérieur, l'état de la muqueuse voisine et leur siège par rapport à la carène et aux éperons.

- ◆ Des lésions sténosantes par infiltration tumorale.

◆ Des signes indirects de suspicion : déformation d'un orifice bronchique, épaississement d'un éperon, anomalie de la muqueuse bronchique. (4)

Mais la fibroscopie peut également être normale n'éliminant pas le diagnostic notamment lorsque la tumeur est distale et périphérique. (9)

La fibroscopie permet des biopsies.

◆ La biopsie faite à la pince, de préférence à la jonction de la zone pathologique et de la muqueuse apparemment saine, ou au niveau d'un éperon, ramène un fragment de volume suffisant permettant un diagnostic histologique. (4)

◆ L'aspiration-biopsie faite dans le territoire suspect même en l'absence de tumeur visible, permet de ramener des éléments tumoraux lorsque la biopsie est techniquement impossible. (4)

◆ L'examen cytologique des sécrétions prélevées par l'aspiration endobronchique lors de la bronchoscopie et l'examen cytologique des crachats nécessitent des cytologistes entraînés et compétents. Les crachats doivent être prélevés au réveil, dans un liquide fixateur, et de préférence les trois jours suivant une bronchoscopie. Le risque de faux résultats positifs, pour minime qu'il soit (1 à 2 % des cas) doit être connu.

Lorsque les différents prélèvements sont négatifs et que l'aspect endoscopique était évocateur, il faut immédiatement refaire une fibroscopie ; si à l'inverse la fibroscopie a infirmé l'impression clinique et radiologique un délai de surveillance est licite avant de reprendre le bilan (un à deux mois environ). (10)

### III - 2 - 3 - Les autres prélèvements

Dans un certain nombre de cas, le diagnostic suspecté n'a pu être établi de manière formelle.

- ◆ La biopsie transpariétale à l'aiguille est souvent très utile, en particulier sous contrôle scannographique. (4) Elle est proposée aux patients inopérables, chez qui le diagnostic n'est pas établi par la fibroscopie. (9)

- ◆ La médiastinoscopie est rarement utilisée.

- ◆ Si une deuxième bronchoscopie n'assure pas le diagnostic, la thoracotomie exploratrice est le moyen le plus sûr de parvenir au diagnostic si la suspicion de cancer est élevée.

### **III - 2 - 4 - Le scanner thoracique**

Quand le diagnostic est positif, le scanner thoracique est systématique. (9)

Il permet de préciser la taille et la localisation de la tumeur, ses rapports avec les structures voisines. Il recherche une autre localisation parenchymateuse. Il permet le bilan d'extension médiastinale (en particulier des adénopathies) et pariétale.

### **III - 2 - 5 - L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Ses résultats sont sensiblement équivalents à ceux du scanner. Son intérêt paraît essentiellement lié aux tumeurs où la tomodensitométrie (TDM) ne permet pas de conclusions.

### **III - 3 - Le diagnostic différentiel**

La conduite du diagnostic différentiel est globalement la même pour tous les types de cancers bronchiques.

### **III - 3 - 1 - Le diagnostic différentiel clinique**

Il consiste surtout à penser au cancer bronchique devant :

- un tableau infectieux bronchopulmonaire,
- une hémoptysie,
- des douleurs thoraciques,
- un hippocratisme digital d'apparition récente,
- un syndrome paranéoplasique,
- des métastases révélatrices.

### **III - 3 - 2 - Le diagnostic différentiel radiologique**

Quel que soit la probabilité de certitude obtenue, la radiographie pulmonaire ne fait pas le diagnostic de cancer bronchique.

#### **III - 3 - 2 - 1 - Les opacités hilaires associées ou non à un trouble de la ventilation**

Le diagnostic différentiel est celui des « pneumopathies » au sens large :

- les pneumopathies infectieuses plus volontiers bactériennes,
- les troubles de la ventilation liés à une obstruction non maligne (corps étranger, tumeur bénigne),
- l'infarctus pulmonaire par embolie pulmonaire,
- la tuberculose pulmonaire ulcérocaséuse de l'adulte.

#### **III - 3 - 2 - 2 - Les opacités périphériques**

Les principales étiologies des nodules pulmonaires sont (outre le cancer bronchique primitif) :

- le cancer secondaire,
- les tumeurs bénignes,

- les tumeurs carcinoïdes,
- le tuberculome,
- le lymphome,
- le nodule vasculaire,
- l'infarctus pulmonaire à forme pseudo-tumorale,
- les infiltrats ronds d'origine infectieuse ou parasitaire.

### **III - 3 - 3 - Le diagnostic différentiel en anatomopathologie**

L'existence d'un prélèvement négatif signifie seulement l'absence de tumeur dans le prélèvement, pas dans l'organe.

## **IV - EVOLUTION ET PRONOSTIC**

### **IV - 1 - Le bilan pronostique (11)**

Le cancer bronchique nécessite un bilan qui permet de choisir la thérapeutique la plus adaptée. Ce bilan doit être réalisé rapidement. En effet, le CBPC a un temps de doublement d'une semaine environ et les CBNPC ont un temps de doublement d'un mois ou plus.

#### **IV - 1 - 1 - Le bilan général**

Il ne faudra pas envisager le même bilan pour un sujet de plus de 75 ans que pour un sujet plus jeune. Le bilan du sujet sera succinct si l'état du sujet est précaire.

##### **IV - 1 - 1 - 1 - L'interrogatoire**

Il relate l'état antérieur du sujet, la quantité de tabac fumé, les maladies associées.

##### **IV - 1 - 1 - 2 - L'examen clinique**

Il peut découvrir une contre-indication opératoire : des adénopathies sus-claviculaires, des nodules sous-cutanés.

##### **IV - 1 - 1 - 3 - La radiographie thoracique**

Elle peut mettre en évidence une opacité ou des signes indirects de cancer.

#### IV - 1 - 1 - 4 - L'endoscopie bronchique

Elle permet d'évaluer le siège d'une tumeur endobronchique, sa distance par rapport à la carène. Des biopsies des éperons proximaux et de la carène doivent être systématiquement pratiqués.

#### IV - 1 - 2 - Le bilan d'extension (3)

##### IV - 1 - 2 - 1 - Bilan d'extension du CBPC

Il comporte un examen clinique complet, avec pesée et estimation de la perte de poids, et évaluation de l'indice de Karnofsky (ou de performance status) qui sera développé ultérieurement page 134.

◆ Sur le plan biologique, sont communément réalisés :

- une numération formule sanguine,
- un ionogramme,
- une clairance de la créatine,
- la vitesse de sédimentation,
- le dosage de la lactico-déshydrogénase,
- un bilan hépatique,
- la recherche du marqueur NSE.

◆ Le bilan loco-régional :

La tomодensitométrie (TDM) thoracique est l'élément essentiel du bilan loco-régional. Elle permet de préciser le siège de la tumeur, son extension à la paroi, au médiastin, de visualiser des adénomégalies et de juger de l'envahissement des vaisseaux, en particulier de la veine cave supérieure.

◆ La recherche de métastases :

Elle est systématique, même en l'absence de signe clinique d'appel par :

- le scanner cérébral,
- l'échographie ou le scanner abdominal,
- la scintigraphie osseuse, la biopsie ostéoméduleuse ou le myélogramme.

En pratique, les examens peuvent être interrompus à la première métastase découverte, le traitement étant alors de toute façon celui des formes disséminées.

◆ Les résultats :

Lors du bilan d'extension au moment du diagnostic on retrouve :

- 35 à 40 % de métastases osseuses,
- 20 à 30 % de localisations hépatiques,
- 20 à 25 % pour la moelle osseuse.

Mais en fait, avec des techniques plus sensibles, on retrouve :

- 10 à 15 % pour la glande surrénale,
- 10 à 15 % pour le système nerveux central.

Puis viennent l'atteinte de la peau, des ganglions périphériques et de la plèvre de fréquence moindre.

Les localisations métastatiques sont globalement sous-estimées par manque de sensibilité des moyens de détection utilisés et le pourcentage de formes disséminées augmente progressivement avec le développement des techniques de détection.

#### IV - 1 - 2 - 2 - Bilan d'extension du CBNPC (11)

◆ Le bilan d'extension locale :

- L'extension médiastinale :

- La TDM est considérée par tous comme l'examen de référence et de première intention pour détecter une extension anatomique de la tumeur.

- L'IRM est réservée aux contre-indications des injections de produits iodés.

- La fibroscopie bronchique est également un moyen indirect de suspecter des atteintes médiastinales.

- L'oesophagoscopie est pratiquée dans certains cas.

- L'extension pariétale :

- La radiographie conventionnelle permet de voir les lésions évidentes (lyse costale, atteinte pleurale majeure).

- L'examen TDM affine le diagnostic d'extension pleuropariétale.

- L'IRM est indiquée en cas de doute sur l'extension pariétale à l'examen TDM.

- En cas d'épanchement pleural visible à la radiographie conventionnelle, la cytologie et la biopsie pleurales sont recommandées dans le même temps.

En cas de négativité de la biopsie, une thoracoscopie est recommandée.

- ◆ Le bilan d'extension ganglionnaire intrathoracique :

- L'examen tomodensitométrie s'attachera à décrire les ganglions anormaux (adénopathies) par leur taille, leur nombre et leur topographie.

- Dans cette indication, l'IRM n'est pas supérieure à la TDM, et le couplage de ces deux méthodes ne donne pas d'information supplémentaire.

- ◆ Le bilan d'extension métastatique : (4)

Cette recherche concerne :

- les ganglions sus-claviculaires (clinique),
- le cerveau (examen neurologique, surtout scanner et IRM),
- les os (clinique, scintigraphie osseuse couplée à une étude radiologique),
- le foie (scanner et surtout échographie),
- la peau (examen clinique),

- les surrénales (échographie, scanner).

#### IV - 1 - 2 - 3 - L'expression du bilan d'extension

##### ◆ Introduction :

Dans la plupart des cas elle est réalisée selon la classification TNM qui apprécie :

- l'extension locale de la tumeur (T = Tumor),
- l'état d'une éventuelle adénopathie satellite (N=Node),
- l'absence ou la présence de métastases (M).

Les objectifs de ce bilan et de cette classification sont nombreux :

- définir l'extension anatomique d'une tumeur,
- choisir le traitement approprié, local ou général,
- prédire l'évolution du cancer.

##### ◆ La classification TNM :

L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a adopté en 1966 comme méthode d'évaluation de l'extension des cancers bronchiques le système Tumor Node Metastasis (TNM) fondé sur l'extension anatomique des cancers.

La lettre T évalue la taille et l'extension directe de la tumeur primitive, la lettre N, l'extension ganglionnaire régionale et la lettre M, l'extension métastatique.

Cette classification TNM est un système double qui comporte d'une part une classification clinique (préthérapeutique), d'autre part une classification pathologique (histo-pathologique après chirurgie).

L'évaluation de la TNM repose sur les données transmises par le clinicien, le radiologue, l'endoscopiste, le chirurgien et l'anatomopathologiste.

La TNM et le stade sont déterminés une fois pour toute pour un patient donné. S'il existe un doute sur une extension, elle ne doit pas être prise en compte. Si les résultats diffèrent selon les techniques, la classification doit se baser sur la technique la

plus performante. Le point sur l'extension tumorale peut se faire tout au long de l'histoire de la maladie.

Tumeur Primaire	
Tx	Tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions bronchopulmonaires, mais non visible aux examens radiographiques.
T0	Absence de tumeur.
TIS	<i>Carcinome in situ</i>
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion proximale à une bronche lobaire à la bronchoscopie.
T2	Tumeur de plus de 3 cm dans sa plus grande dimension, ou tumeur de quelque taille que ce soit, envahissant la plèvre viscérale, ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive étendue à la région hilare. A la bronchoscopie, l'extension proximale de la tumeur visible doit être dans une bronche lobaire ou distante de plus de 2 cm de la carène. Toute atélectasie ou pneumopathie obstructive associée doit toucher moins d'un poumon.
T3	Tumeur de quelque taille que ce soit ayant une extension directe à la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), au diaphragme, à la plèvre médiastine ou au péricarde, n'envahissant pas le coeur, les gros vaisseaux, la trachée, l'oesophage ou un corps vertébral, ou bien tumeur développée à moins de 2 cm de la carène (sans l'envahir).
T4	Tumeur de quelque taille que ce soit envahissant le médiastin ou le coeur, les gros vaisseaux, la trachée, l'oesophage, un corps vertébral ou la carène, ou associée à un épanchement pleural malin.
Ganglions	
N0	Absence de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Métastases aux ganglions péribronchiques ou aux ganglions hilaires homolatéraux ou aux deux (y compris extension directe).
N2	Métastases aux ganglions médiastinaux homolatéraux et aux ganglions sous-carénaux.
N3	Métastases aux ganglions controlatéraux, aux ganglions hilaires controlatéraux, aux ganglions scalènes ou sus-claviculaires.
Métastases	
M0	Absence de métastases à distance.
M1	Présence de métastase(s) à distance (spécifier le site).

**Classification TNM simplifiée**

Stades				
Cancer occulte	TX N0 M0		Stade IIIA	T3 N0 M0
stade 0	TIS N0 M0			T3 N1 M0
stade I	T1 N0 M0			T1-3 N2 M0
	T2 N0 M0		Stade IIIB	Quel que soit T N3 M0
				T4, quel que soit N M0
Stade II	T1 N1 M0			
	T2 N1 M0		stade IV	quel que soit T et le N, M1

**Les différents stades du cancer bronchopulmonaire**

◆ Conclusion :

Cette classification TNM s'adresse aussi bien aux CBNPC qu'aux CBPC tant sur le plan de la stratégie thérapeutique que pour l'évaluation du pronostic.

## **IV - 2 - Les marqueurs tumoraux sériques**

### **IV - 2 - 1 - Généralités sur les marqueurs tumoraux**

Ce sont des signaux moléculaires ou cellulaires émis par une tumeur maligne et détectables dans le sang ou dans d'autres fluides biologiques. En fonction du type de marqueur utilisé et du type de cancer, les marqueurs peuvent apporter une information sur l'existence d'une tumeur indétectable par les moyens conventionnels, ou, sur l'évolution ou le phénotype d'une tumeur connue. (12)

Les marqueurs sériques peuvent être classés en trois catégories.

#### **IV - 2 - 1 - 1 - Les marqueurs oncofoetaux**

Leur présence dans le sérum résulte de l'expression anormale de certains gènes produits par les cellules cancéreuses.

#### **IV - 2 - 1 - 2 - Les marqueurs de prolifération**

Ce sont des marqueurs dont la synthèse et/ou la libération dans le sérum sont liées à la mitose; ce type de marqueur est donc le reflet de la fraction proliférante, c'est à dire du sous-groupe de cellules souches tumorales ayant acquis la propriété d'immortalité.

#### **IV - 2 - 1 - 3 - Les marqueurs de différenciation**

Ce sont les témoins du lignage cellulaire de la tumeur.

Il peut s'agir :

- du produit d'un gène qui est exprimé par les cellules normales constituant le tissu d'origine du cancer,
- de produits solubles de la dégradation des filaments intermédiaires du cytosquelette.

#### **IV - 2 - 2 - Le rôle des marqueurs sériques**

Il existe au moins quatre situations différentes d'application des marqueurs sériques à l'oncologie

- le dépistage,
- le diagnostic précoce,
- l'aide à l'évolution pronostique,
- le suivi thérapeutique.

##### **IV - 2 - 2 - 1 - Les marqueurs sériques et le dépistage**

Le marqueur doit indiquer l'existence d'un cancer chez un sujet soumis à un risque mais qui n'a aucun signe clinique de la maladie à dépister.

En matière de cancer bronchique, il n'existe pas actuellement de marqueur dont le pouvoir discriminant soit suffisant pour distinguer les malades des sujets sains fumeurs. (12)

##### **IV - 2 - 2 - 2 - Les marqueurs sériques et le diagnostic précoce**

Le diagnostic précoce consiste à établir un diagnostic de cancer chez les malades consultant pour des symptômes minimes ou peu spécifiques. Un marqueur sérique capable d'aider le diagnostic précoce devrait pouvoir discerner les malades atteints de cancer au stade localisé des malades atteints d'une affection bénigne du même appareil.

Or pour cette localisation il n'existe pas de marqueur capable de réduire les investigations nécessaires.

#### **IV - 2 - 2 - 3 - Les marqueurs sériques et le pronostic**

Pour qu'un marqueur apporte une information pronostique utile, il faut que celle-ci soit indépendante des variables facilement accessibles telles que le stade de la maladie ou la perte de poids. Un marqueur pronostique fiable permettrait de moduler le traitement en fonction de son taux comme il est déjà en fonction du stade TNM.

#### **IV - 2 - 2 - 4 - Les marqueurs sériques et la détection des récidives**

Un marqueur capable de détecter une maladie infraclinique pourrait fournir deux indications modifiant la stratégie thérapeutique :

- détecter une maladie résiduelle au moment de la rémission clinique et par là faire porter l'indication d'un traitement de consolidation,
- anticiper le diagnostic de rechute clinique permettant d'agir par un traitement cytotatique de sauvetage sur une maladie encore curable.

### **IV - 2 - 3 - Les marqueurs dans le cancer bronchopulmonaire**

#### **IV - 2 - 3 - 1 - Les marqueurs d'utilisation traditionnelle (12)**

##### **◆ L'antigène carcino-embryonnaire :**

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est le plus largement étudié de tous les marqueurs sériques. La sensibilité de l'ACE est faible, puisque seulement un tiers des malades présente un taux élevé et son intérêt diagnostique est donc très limité. L'ACE pourrait intervenir comme un marqueur de l'extension. L'ACE n'est pas capable de prédire l'opérabilité du CBNPC.

Le taux d'ACE préthérapeutique reste une indication pronostique discutable et son rôle dans l'amélioration des décisions thérapeutiques est beaucoup plus discutable.

◆ L'antigène tissulaire polypeptidique (tissue polypeptide antigène des anglo-saxons ou TPA) :

Le TPA est un marqueur biologique proposé dans de nombreuses tumeurs malignes. Des études ont évalué le TPA en termes de sensibilité, spécificité et valeur clinique pour le cancer bronchique. Les sensibilité et spécificité sont de 60 % et 70 % respectivement, mais la valeur diagnostique du TPA semble limitée.

Les malades atteints de cancers étendus ont un taux plus élevé que ceux qui n'ont pas de métastases. De plus, le TPA est étroitement corrélé au statut clinique durant l'évolution de la maladie sous traitement et au moment du diagnostic, un taux élevé est lié à un mauvais pronostic. Mais il n'est pas possible de prédire l'opérabilité par ce marqueur.

On peut toutefois proposer que les malades qui présentent un taux élevé de TPA et/ou d'ACE lors du diagnostic bénéficient d'une évaluation approfondie utilisant toutes les techniques permettant de détecter des métastases à distance.

◆ Les hydrates de carbone antigéniques :

Les sensibilité du CA 19-9, du CA 125, du CA 130, et du CA 242 dans le cancer bronchique sont faibles puisqu'elles sont de l'ordre de 40 %.

Les cancers indifférenciés à grandes cellules et les adénocarcinomes auraient des taux plus élevés que les cancers épidermoïdes.

Des taux élevés de CA 19-9 et de CA 125 ont été trouvés dans les mucus des voies aériennes de sujets normaux, ce qui suggère que les hydrates de carbone antigéniques sont également synthétisés en grandes quantités par les cellules épithéliales normales.

◆ La lactate deshydrogénase (LDH) :

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'un marqueur sérique, l'utilisation de cette enzyme se rapproche de celle des marqueurs sériques pour de nombreuses néoplasies malignes humaines.

Il a été suggéré qu'un taux élevé de LDH était lié à une invasion médullaire, toutefois, un taux sérique normal de LDH ne garantit pas la normalité de la moelle osseuse. Néanmoins, un taux élevé de LDH dans le CBPC est clairement associé à un mauvais pronostic.

◆ L'antigène relatif au cancer épidermoïde :

L'antigène relatif au cancer épidermoïde (Squamous Cell Carcinoma antigen des Anglo-Saxons ou SCC) est une sous-fraction du TA-4, un antigène tumoral purifié à partir de prélèvements d'un cancer épidermoïde cervical.

Les malades atteints de cancers étendus ont des taux significativement plus élevés que ceux qui n'ont pas de métastases à distance.

#### IV - 2 - 3 - 2 - Les marqueurs utilisables

◆ L'énolase neurone spécifique (NSE) :

Les CBPC expriment de par leur différenciation, un grand nombre de marqueurs neuroendocrines dont une enzyme glycolytique : l'énolase neurone spécifique (NSE des Anglo-saxons). Elle est détectable dans les tissus et dans le sérum.

• Utilisation de la NSE au moment du diagnostic :

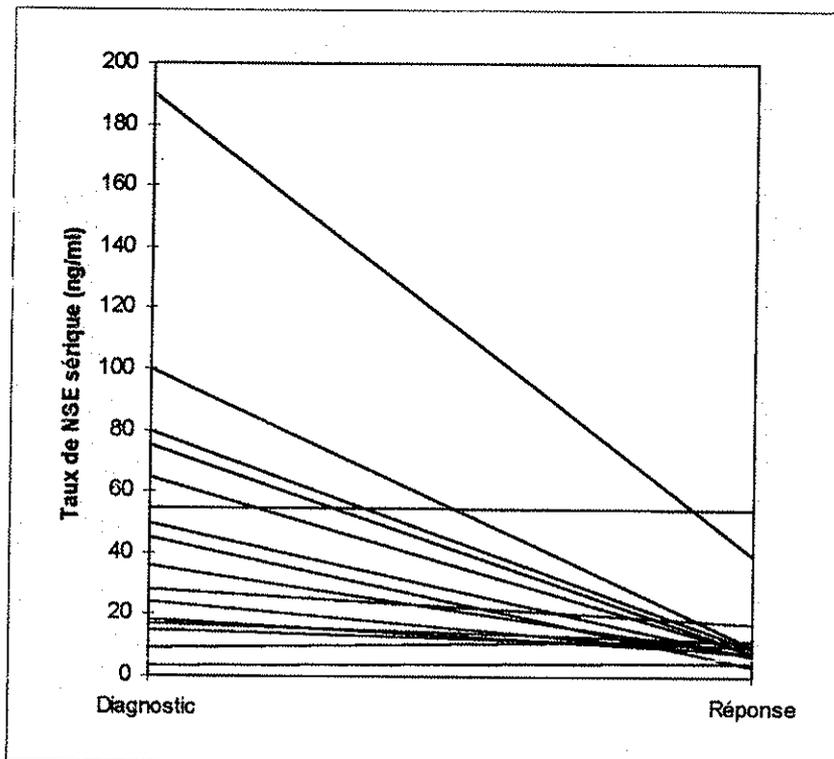
Une concentration élevée de NSE sérique, lors du diagnostic d'un CBPC indique un mauvais pronostic. Toutefois, ce marqueur peut varier au cours du temps franchissant dans un sens ou dans l'autre le seuil discriminant : 12,5ng/ml. Ces variations sont présumées refléter l'évolution de la maladie, mais il n'est pas démontré que le risque de décès soit modifié par le changement de la concentration sérique de la NSE.

Lorsque la limite supérieur des valeurs normales est fixée à 12,5 ng/ml, la sensibilité de la NSE est de 65 % dans les CBPC limités et de 89 % dans les formes métastatiques. Cependant, dans 17 % des cancers non microcellulaires et 14 % des affections respiratoires non néoplasiques, le taux de NSE est supérieur à 12,5 ng/ml. Pour un seuil de 25 ng/ml la spécificité de la NSE pour les CBPC est meilleure puisque ce taux n'est dépassé que par 1 % des maladies respiratoires non néoplasiques et par 5 % des cancers non microcellulaires.

En revanche, le taux de NSE sérique au moment du diagnostic ne permet pas de préciser le stade de la maladie ni d'économiser ainsi certains examens complémentaires. Il ne permet pas non plus de prédire la chimiosensibilité.

- Utilisation de la NSE durant le traitement :

Au moment où une réponse tumorale majeure induite par la chimiothérapie est constatée, la NSE sérique se normalise dans la presque totalité des cas. Cependant, elle apparaît d'une faible utilité clinique, car elle ne peut pas dispenser de l'évaluation de la réponse tumorale selon les critères de l'OMS. Lorsque la maladie néoplasique rechute, le taux sérique de NSE effectue une progression exponentielle. Ce phénomène peut-être observé chez des malades dont le taux de NSE était normal lors du diagnostic. Une ascension brutale de la NSE dans les trois jours qui suivent le début d'une chimiothérapie anticancéreuse pour un CBPC a été décrite. Elle correspondrait à la lyse brutale d'un grand nombre de cellules néoplasiques et démontrerait alors l'efficacité du traitement.



**Evolution de l'énolase neurone spécifique sérique chez les malades atteints de cancer à petites cellules. Taux sérique au diagnostic et lors de l'évaluation de la réponse au traitement. (12)**

- Conclusion :

Le dosage de la NSE est un élément du diagnostic du CBPC lorsque le taux initial dans le sérum est supérieur à 25 ng/ml. Lorsque le taux initial est élevé, les dosages répétés permettent de suivre l'évolution sous traitement, de distinguer les répondeurs des non répondeurs et de mettre en évidence une récurrence lorsqu'elle apparaît. De grandes séries de patients sont nécessaires pour savoir si la NSE est utilisable comme facteurs pronostiques.

- ◆ Le CYFRA 21 : marqueur spécifique des cellules de lignage épithéliale. (12)

Les cytokératines appartiennent à la famille des filaments intermédiaires du cyto-squelette. Ces protéines cytoplasmiques fournissent des informations sur l'origine cellulaire. Il existe six types différents de filaments intermédiaires.

Une cytokératine est un tétramère de protofilaments, chacun constitué de deux sous unités : l'une acide, l'autre basique. 19 de ces sous unités polypeptidiques ont été identifiés sur électrophorèse sur gel. La distribution de ces sous-unités est spécifique de la fonction et de l'origine de chaque type d'épithélium.

L'épithélium respiratoire n'exprime que les sous unités 7, 8, 18, 19. L'expression des cytokératines par les cellules épithéliales n'est pas perdue au cours de la transformation maligne. Les études immuno-histochimiques utilisant des anticorps (Ac) reconnaissant toutes les cytokératines ont clairement démontré que les cancers bronchiques exprimaient les cytokératines.

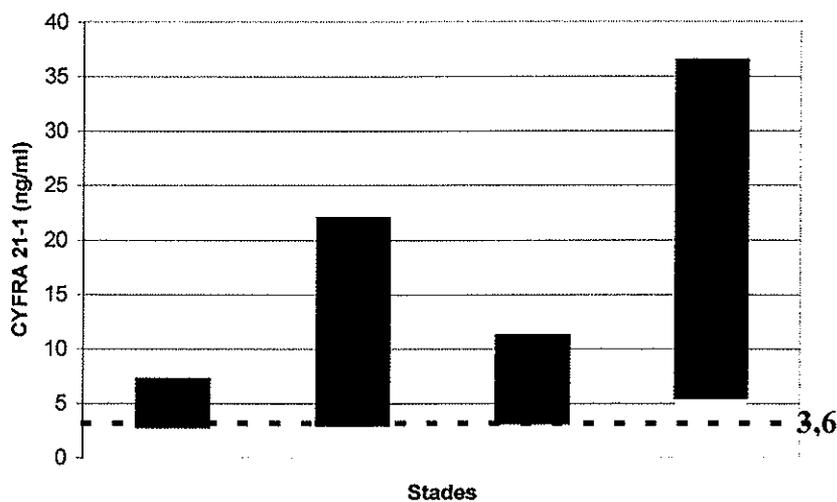
La mort cellulaire est la principale explication de la présence de cytokératines dans le sérum. Or celle-ci est un élément important de l'histoire naturelle des tumeurs solides tel que le cancer bronchique. Elle survient généralement pour d'importantes masses tumorales.

Le dosage immuno-radiométrique CYFRA 21-1 (Centocor Diagnostics, Malvern, PA et cis Biointernational, Gif sur Yvette, France) est un dosage par excès d'anticorps. Il s'agit d'une méthode "sandwich" sur phase solide. L'antigène reconnu par les Ac composant le kit CYFRA 21-1 est un fragment parfaitement reconnu de la cytokératine 19. (13)

- Le taux sérique de CYFRA 21-1 et le stade de la maladie :

Le taux de CYFRA 21-1 a été analysé par trois études indépendantes en fonction du stade TNM. Deux d'entre elles concordent parfaitement pour montrer que le taux de CYFRA 21-1 s'élève progressivement du stade I au stade IV. Une quatrième étude semble montrer un taux paradoxalement plus bas pour le stade IV (métastatique) en comparaison avec le stade IIIB (localement avancé).

Prises dans leur ensemble, ces études soutiennent la recommandation d'une recherche exhaustive de tous les sites métastatiques potentiels chez un malade qui présente un taux élevé de CYFRA 21-1.



#### **Distribution du CYFRA 21-1 en fonction du stade de la maladie**

Les distributions des taux sériques de CYFRA 21-1 dans les stades marginaux opérables (IIIA) et dans les stades inopérables (IIIB) se chevauchent. Le marqueur n'est donc pas suffisamment discriminant pour être une aide à la décision opératoire.

- Le CYFRA 21-1 et le diagnostic d'opérabilité :

La classification de Moutain, largement utilisée lors des indications thérapeutiques du cancer bronchique, tient essentiellement compte de critères anatomiques (les plus importants en terme d'opérabilité), alors que la masse tumorale intervient peu. Ainsi une petite tumeur qui envahit la carène est classée T4 et donc en stade IIIB alors qu'une masse

de 8 centimètres circonscrite par du tissu pulmonaire est classée T2 et peut correspondre à un stade I ou II s'il n'y a pas d'adénopathie médiastinale. Il n'est donc pas étonnant qu'un marqueur sérique de masse tumorale ne puisse pas obligatoirement déterminer l'opérabilité.

- Le CYFRA 21-1 et le suivi de la maladie :

Jusqu'à présent, une seule étude a pu aborder le problème de l'évolution du CYFRA 21-1 au cours de la chimiothérapie des cancers inopérables. Cette étude indique une sensibilité de 47 %, ce qui est étonnamment bas pour des cancers épidermoïdes de stades avancés et contraste avec toutes les autres études publiées qui rapportent toujours une sensibilité d'au moins 60 % pour ce type histologique et ce stade.

- Le CYFRA 21-1 et le pronostic :

Une étude prospective du pronostic a été réalisée sur 165 malades atteints de cancer bronchique de tous types histologiques. Un taux de marqueur supérieur à 3,6 ng/ml au moment du diagnostic était prédictif d'un mauvais pronostic. Cet effet pronostique négatif du marqueur sur la survie était très significatif pour les malades atteints de cancers épidermoïdes, tandis qu'il ne l'était pas pour les autres histologies.

- Conclusion sur l'application du CYFRA 21-1 :

Le marqueur est surtout utile pour les cancers épidermoïdes. Il est plus discriminant que les autres marqueurs pour différencier les cancers bronchiques des maladies respiratoires non cancéreuses. Un taux de CYFRA 21-1 élevé est prédictif d'un cancer évolué mais ne permet pas de prédire l'inopérabilité. Les variations du CYFRA 21-1 concordent avec l'évolution de la maladie. Un taux de CYFRA 21-1 élevé prédit un mauvais pronostic, indépendamment du stade de la maladie.

#### **IV - 2 - 4 - Conclusion**

Les marqueurs sériques sont des outils permettant d'explorer des phénomènes biologiques complexes résultant de la différenciation cellulaire et de la prolifération tumorale. La prise en charge thérapeutique pourrait dans l'avenir intégrer

l'information diagnostique et pronostique apportée par les marqueurs tels que la NSE pour les CBPC et le CYFRA 21-1 pour les cancers épidermoïdes.

### **IV - 3 - Les facteurs pronostiques**

#### **IV - 3 - 1 - Le CBNPC (4)**

En l'absence de traitement, le cancer bronchique entraîne la mort dans un délai de quelques mois à quelques années dans de rares cas.

Le facteur pronostique dominant des épidermoïdes et des adénocarcinomes est leur résecabilité.

- 5 % de survie à 5 ans pour les nons opérés,
- 25 % de survie à 5 ans pour les opérés.

#### **IV - 3 - 1 - 1 - Facteurs pronostiques chez les patients dont le CBNPC apparaît résecable (14)**

##### ◆ L'extension de la maladie :

Certains auteurs mettent l'accent sur le rôle prééminent de la taille de la tumeur. D'autres auteurs mettent en évidence un taux de rechute et de décès par personne et par année plus élevé pour les T2N0 que pour les T1N0 ou les T1N1 lorsqu'il s'agit d'épithéliomas épidermoïdes. En revanche, d'autres études mettent l'accent sur le rôle pronostique prééminent du N : Les patients classés N1, qu'il s'agisse d'un T1 ou d'un T2 ont un devenir comparable, nettement plus péjoratif que les T1N0 et les T2N0

##### ◆ Le type histologique :

Dans deux études, le type histologique épidermoïde est associé à un meilleur pronostic. Dans le groupe des adénocarcinomes bronchiques, les patients ayant un carcinome bronchioalvéolaire est meilleure que celle des patients ayant un carcinome solide avec formations de mucus.

◆ L'âge :

Son rôle pronostique est difficile à apprécier dans la mesure où il est parfois en soi une contre-indication à un acte chirurgical. Néanmoins, dans une analyse multivariée portant sur 237 patients opérés d'un CBNPC, l'âge supérieur à 60 ans intervient comme facteur pronostique défavorable indépendant.

**IV - 3 - 1 - 2 - Les facteurs pronostiques chez les patients ayant un CBNPC inopérable (14)**

◆ L'extension de la maladie :

L'extension de la maladie à l'intérieur des formes inopérables est un facteur pronostique presque constamment retrouvé. En revanche, la nature des sites métastatiques semblent peu influencer le pronostic.

◆ L'index d'activité :

L'index d'activité est un facteur pronostique majeur mis en évidence dans toutes les études multivariées incluant cette variable et ce, quelle que soit l'échelle de mesure choisie.

◆ L'amaigrissement :

Il a été étudié à plusieurs reprises mais n'est apparu comme un facteur pronostique indépendant que dans quelques études.

◆ L'âge et le sexe :

Ce sont des facteurs pronostiques plus controversés.

**IV - 3 - 1 - 3 - La biologie cellulaire des CBNPC et le pronostic (14)**

Une mutation ponctuelle sur le codon 12 de K-ras est un facteur pronostique défavorable indépendant dans les adénocarcinomes opérables et résécables.

L'index d'activité et l'existence d'une différenciation neuroendocrine sont également des facteurs pronostiques indépendants.

Après de nombreuses études, les auteurs ont conclu que l'envahissement ganglionnaire reste la variable pronostique la plus importante.

Le CYFRA 21-1 s'est révélé un facteur pronostique indépendant dans le cancer du poumon, et dans le CBNPC en particulier.

#### **IV - 3 - 2 - Le CBPC**

La médiane de survie des patients non traités est de quatre à six semaines.

L'introduction de la chimiothérapie au début des années 1970 a amélioré le pronostic de la maladie, du moins à court terme, avec des médianes de survie s'établissant entre 7 et 17 mois selon l'extension de la maladie, les survies à long terme restant rares. Le taux de survie global à 2 ans est de 5 à 10 % et de 3 % à 5 ans. (3)

##### **IV - 3 - 2 - 1 - L'index d'activité**

C'est le facteur pronostique le plus important et le plus constant de la survie. Il est en effet corrélé à la masse tumorale et au taux de LDH; c'est un facteur de pronostic indépendant dans les formes disséminées. (3)

##### **IV - 3 - 2 - 2 - L'extension de la maladie**

Pour les formes localisées le taux de survie est respectivement à 2 et 5 ans de 13 et 4 %. Pour les formes diffuses, il est de 4 à 2 %. La médiane de survie est de 7 à 11 mois pour les formes diffuses et de 10 à 17, 5 mois pour les formes localisées. Plus récemment, il a été mis en évidence un pronostic plus sombre des formes limitées au thorax avec atteinte ganglionnaire médiastinale ou sus claviculaire par rapport aux autres formes limitées. (3)

#### **IV - 3 - 2 - 3 - Les marqueurs tumoraux (14)**

La NSE, bien qu'elle soit beaucoup plus élevée en cas de maladie disséminée qu'en cas de maladie localisée, ne peut servir à prédire l'extension de la maladie avec fiabilité. En revanche, son élévation transitoire constitue un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie et elle pourrait constituer un facteur pronostique de survie en corrélation très forte avec les LDH.

L'ACE est lui aussi plus fréquemment élevé dans les formes disséminées que dans les formes localisées.

#### **IV - 3 - 2 - 4 - Les facteurs pronostiques liés à l'hôte (14)**

Le sexe féminin est considéré comme un facteur pronostique favorable dans plusieurs études, alors que dans d'autres, il n'a pas d'impact pronostique.

Le rôle de l'âge est controversé et, comme précédemment pour le CBNPC, difficile à caractériser car les essais thérapeutiques ne concernent pas souvent les personnes âgées et les bornes des catégories d'âge diffèrent d'une étude à l'autre.

#### **IV - 3 - 2 - 5 - Les variables biologiques**

Certaines variables biologiques aussi simples à obtenir que le sodium, l'albumine, les LDH, les plaquettes ou les phosphatases alcalines ont un rôle pronostique important. (14)

Facteurs pronostiques	Bon	Mauvais
1. Index d'activité	élevé	faible
2. Stade d'extension initiale	localisée	diffuse
3. Age	< 70 ans	> 70 ans
4. Réponse complète au traitement	oui	non
5. Réponse au traitement	oui	non
6. Atteinte ganglionnaire médiastinale ou sus-claviculaire	non	oui
7. Sexe	féminin	masculin
8. Pour les formes diffuses	métastase unique (voire double)	métastases multiples
9. Nature des localisations secondaires	controversé	controversé
10. Marqueurs tumoraux	augmentation transitoire de la NSE lors de la chimiothérapie	
11. LDH	taux normal	taux > 450 UI
12. Phosphatases alcalines	taux normal	taux > la normale
13. Syndrome de Cushing	non	oui
14. Hyponatrémie	non	oui

**Facteurs pronostiques pour la survie des patients atteints de CBPC**

**IV - 3 - 3 - Conclusion (14)**

L'étude des facteurs pronostiques dans le cancer bronchique primitif reste toujours d'actualité pour plusieurs raisons.

- La modernisation des techniques d'investigation et notamment de l'imagerie modifie la classification en stades des patients et l'impact pronostique de telle ou telle extension voire de tel ou tel site métastatique.
- L'amélioration des thérapeutiques est susceptible de modifier le pronostic.
- Dans les années à venir, l'accessibilité dans la pratique courante des éléments de biologie cellulaire tumorale sera à même de révolutionner les études pronostiques.

**DEUXIEME CHAPITRE : LES FACTEURS DE  
RISQUE**

## **I - LE TABAGISME**

### **I - 1 - Introduction**

Le tabagisme est le facteur de risque largement dominant des cancers broncho-pulmonaires avec une relation directe entre le niveau de risque et l'importance de l'ancienneté de la consommation de tabac. (5)

#### **Remarque :**

Le tabagisme n'est pas une maladie mais un comportement.

### **I - 2 - L'historique (2)**

Le tabac est une plante de la famille des solanacées, classée dans le genre nicotiana.

C'est en 1492 que Christophe Colomb découvre à Cuba des indiens fumeurs d'une plante qu'il nomme "tobaco".

En 1560, Jean Nicot, Ambassadeur de France au Portugal fait parvenir à Catherine de Médicis des feuilles de tabac destinées à soigner les migraines de la Reine.

Les premières cigarettes apparaissent en Espagne en 1650.

En 1809, le français Nicolas Vauquelin découvre une des substances toxiques du tabac : la nicotine.

En 1842, la cigarette commence à être manufacturée en France.

La SEITA (Service d'Exploitation Industrielle des Tabacs et Allumettes) est créée en 1926 et lance la première cigarette à bout filtre en 1937.

### **I - 3 - La fumée de cigarettes : ses constituants**

Le danger du tabac vient en fait de la fumée inhalée qui pénètre par la voie respiratoire et dont les composants sont retenus dans l'organisme au fil des années.

### **I - 3 - 1 - Les différents courants aériens**

Le courant primaire, responsable du tabagisme actif correspond à l'aérosol inhalé par le fumeur.

Les deux autres courants sont éventuellement en cause dans le tabagisme passif : il s'agit du courant secondaire qui correspond à l'aérosol émis par l'extrémité incandescente de la cigarette qui contient les substances carcinogènes et, le courant tertiaire qui correspond à l'aérosol exhalé par le fumeur.

### **I - 3 - 2 - Les composants de la fumée (9)**

La fumée de cigarettes comporte une phase gazeuse et une phase particulaire. Chaque bouffée de cigarette contient 4.000 substances toxiques dont une cinquantaine sont cancérogènes.

Quatre groupes de substances jouent un rôle important.

#### **I - 3 - 2 - 1 - La nicotine**

C'est un alcaloïde toxique, responsable de l'accoutumance. Elle passe rapidement dans le sang et entraîne une réaction adrénérgique par l'intermédiaire de la sécrétion de catécholamines par les surrénales :

- accélération de la fréquence cardiaque,
- élévation de la pression artérielle,
- augmentation du débit cardiaque,
- vasoconstriction artérielle périphérique.

Ces effets sont à l'évidence néfastes pour l'insuffisant coronarien et l'artéritique. La nicotine possède un effet de stimulation de l'éveil, ceci explique la diminution des performances intellectuelles et physiques lors du sevrage.

### **I - 3 - 2 - 2 - Le monoxyde de carbone (CO)**

Le CO présent dans la phase gazeuse de la fumée passe rapidement dans le sang. Celui-ci a une grande affinité pour l'hémoglobine à laquelle il se lie sous forme de carboxyhémoglobine (HbCO). L'hémoglobine se retrouve alors incapable d'assurer le transport de l'oxygène.

### **I - 3 - 2 - 3 - Les irritants**

On trouve les aldéhydes, l'acroleïne, les enzymes protéolytiques et les radicaux libres oxydants. Ce sont des substances à l'origine de phénomènes irritatifs responsables de l'atteinte de la muqueuse respiratoire :

- diminution de l'activité ciliaire,
- abrasion de la ciliature,
- augmentation et modification du mucus.

Ils compromettent ainsi les défenses naturelles de l'appareil respiratoire. Il existe toutefois une réversibilité des lésions histologiques à l'arrêt du tabagisme.

### **I - 3 - 2 - 4 - Les agents cancérigènes**

Ce sont des hydrocarbures aromatiques polycycliques constituant les goudrons, le plus important est le benzopyrène. Ils sont cancérigènes par le mécanisme initiateur et promoteur (co-carcinogène).

Actuellement, d'importants efforts sont réalisés afin de diminuer la teneur en goudrons des cigarettes.

## **I - 4 - Epidémiologie du tabagisme**

### **I - 4 - 1 - Introduction**

Le tabac répond à tous les critères épidémiologiques d'un facteur de risque :

- il existe une corrélation entre la consommation tabagique et la survenue de certaines maladies,
- il a été retrouvé un effet dose entre la consommation et certaines pathologies,
- les études expérimentales ont permis de confirmer ces données cliniques.

Depuis la fin de la première guerre mondiale, la consommation de tabac s'est répandue avec une allure épidémique, de pays à pays, d'un groupe de population à l'autre. Le tabagisme a initialement été masculin touchant les catégories socio-économiques favorisées avant de diffuser aux femmes puis aux autres couches de la population.

### **I - 4 - 2 - La consommation dans le monde (15)**

On compte aujourd'hui environ un milliard de fumeurs dans le monde, dont un tiers en Chine. Le tabagisme a augmenté dans tous les pays entre 1945 et 1965. Entre 1965 et 1985, il s'est stabilisé dans plusieurs pays, mais a continué à augmenter dans un grand nombre. Le nombre de cigarettes vendues dans le monde en 1985 était le double du chiffre atteint en 1955. Depuis 1985, on observe une diminution de la consommation dans plusieurs pays industrialisés, notamment anglosaxons, où la totalité du marché est orienté pour conquérir les femmes et les jeunes.

Le développement de la consommation, sous l'effet de virulentes campagnes de promotion de l'industrie du tabac, se fait désormais essentiellement vers les pays en voie de développement.

L'Europe est le deuxième producteur de cigarettes, après la Chine, et le premier exportateur.

	1950	1970	1989
<b>Europe</b>			
Belgique	3,4	6,5	5,0
Danemark	3,5	4,6	5,2
Espagne	1,8	5,9	6,7
France	2,5	5,0	5,7
Grèce	4,4	6,2	10,1
Irlande	6,9	8,2	7,3
Italie	2,2	4,7	5,8
Pays-Bas	3,1	5,4	3,5
Portugal	1,7	3,8	5,2
RFA	1,7	6,9	6,4
Royaume-Uni	6,0	8,4	5,5
USA	8,9	10,0	8,8

*Ventes de cigarettes par adulte, en unité par jour*

Globalement, on observe dans ces 12 pays 42 % de fumeurs masculins et 28 % de fumeurs féminins. Cependant si on regarde cette composition chez les sujets âgés de 25 à 39 ans, on trouve 55 % de fumeurs masculins et 40 % de fumeurs féminins. (16)

	Fumeurs %		Ex-fumeurs %	Jamais fumeurs %
	Homme	Femme	(H + F)	(H + F)
Belgique	40	26	17	50
Danemark	43	48	21	34
Espagne	46	26	17	47
France	47	30	17	44
Grèce	46	28	16	48
Irlande	37	25	21	47
Italie	38	25	16	48
Luxembourg	34	29	22	47
Pays-Bas	48	37	24	33
Portugal	38	15	13	61
RFA-ouest	42	27	18	48
RFA-est	47	23	18	48
Royaume-Uni	35	29	27	40
Total	42	28	19	46

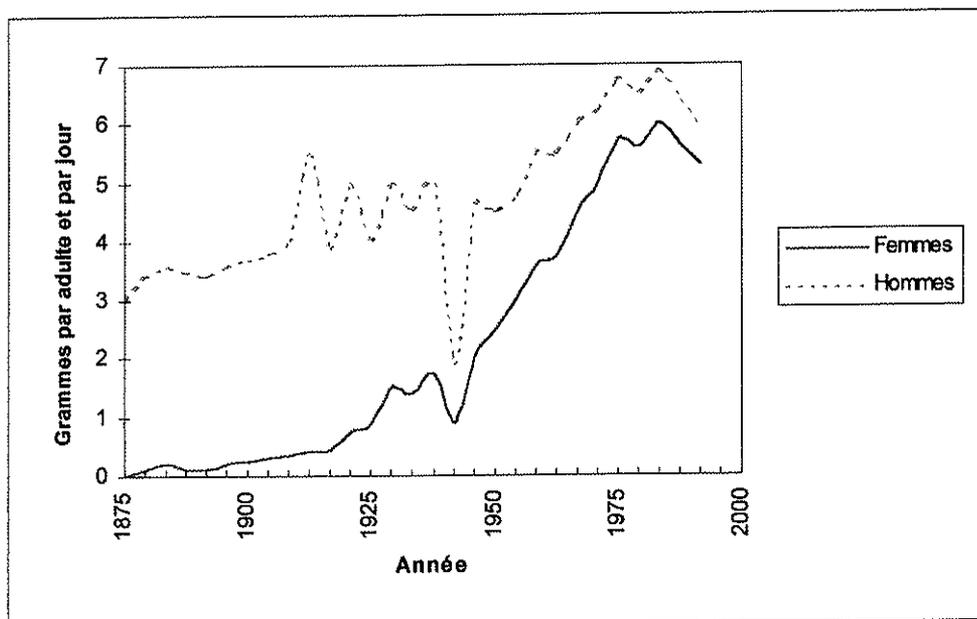
***Répartition par sexe et type de fumeurs dans l'europe des 12 (1994)***

**I - 4 - 3 - La consommation en France**

La consommation annuelle française en cigarettes a dépassé en 1985 les 100 milliards d'unités. Ceci correspond à une consommation d'environ 2.400 cigarettes par an pour les français âgés de 15 ans et plus.

La croissance des ventes de tabac a été de 5,3 %.

La proportion de fumeurs a diminué de 8 % entre 1992 et 1994, la consommation par fumeur s'est donc accentuée.



**Vente de tabac et de cigarettes en France (sources SEITA et INSEE)**

Année	Hommes		Femmes	
	Adultes %	12-18 ans %	Adultes %	12-18 ans %
1983	50	36	29	36
1984	54	39	33	37
1986	46	-	30	-
1988	-	32	-	33
1989	48	-	33	-
1991	46	30	35	31
1992	48	34	33	35
1994	-	32,5	-	32,5

**Pourcentages de fumeurs en France (1983-1994)**

## **I - 5 - La mortalité liée au tabac (15)**

### **I - 5 - 1 - Généralités**

Un fumeur sur deux meurt d'une maladie liée au tabac. Un décès lié au tabac sur deux est prématuré (c'est à dire qu'il survient avant l'âge de 65 ans). On estime que l'espérance de vie est réduite de quatre ans chez un fumeur de moins de dix cigarettes par jour, de huit ans au delà de vingt cigarettes par jour.

### **I - 5 - 2 - La mortalité liée au tabac dans le monde**

On estime à trois millions le nombre de décès annuels liés au tabagisme dans le monde (deux millions dans les pays industrialisés et un million dans les pays en voie de développement).

### **I - 5 - 3 - La mortalité liée au tabac en France**

On estime à 60.000 le nombre de décès annuels liés au tabagisme : 55.000 décès chez l'homme et 5.000 chez la femme, soit un peu plus de 10 % de la mortalité globale. C'est dans la tranche d'âge de 45 à 64 ans que le poids de la mortalité due au tabac est le plus important.

### **I - 5 - 4 - Evolution prévisible de la mortalité liée au tabac**

On estime que la mortalité annuelle, dans le monde, dans les années 2010-2020, sera de dix millions d'individus :

- 3 millions de décès dans les pays industrialisés,
- 7 millions dans les pays en voie de développement.

En France, la mortalité, à cette époque, devrait atteindre :

- 110.000 hommes, soit le double du chiffre actuel,
- 55.000 femmes, soit une multiplication par 10.

## I - 6 - Tabac et cancer du poumon

### I - 6 - 1 - Introduction

La relation entre le risque de cancer bronchique et le tabagisme est maintenant clairement définie à partir de plusieurs études épidémiologiques déjà anciennes.

448 décès par cancer bronchique (13,5 % des décès) étaient recensés dans l'étude de Hammond et Horn (30) qui portait sur 187.783 hommes de 50 à 69 ans. Sur ces 448 patients décédés par cancer bronchique, 15 seulement n'avaient jamais fumé et 8 n'avaient fumé qu'occasionnellement.

Beaucoup de travaux ultérieurs ont distingué les cancers liés au tabac : épidermoïdes et CBPC, des cancers non certainement liés représentés par les adénocarcinomes. (2) En fait, 85 % des cancers du poumon sont dûs au tabac. Le risque relatif du cancer du poumon, qui est de 1 chez les non-fumeurs, est de 20 chez l'homme fumeur et de 12 chez la femme fumeuse. La différence, que l'on suppose transitoire, est due au caractère récent du tabagisme féminin. (15)

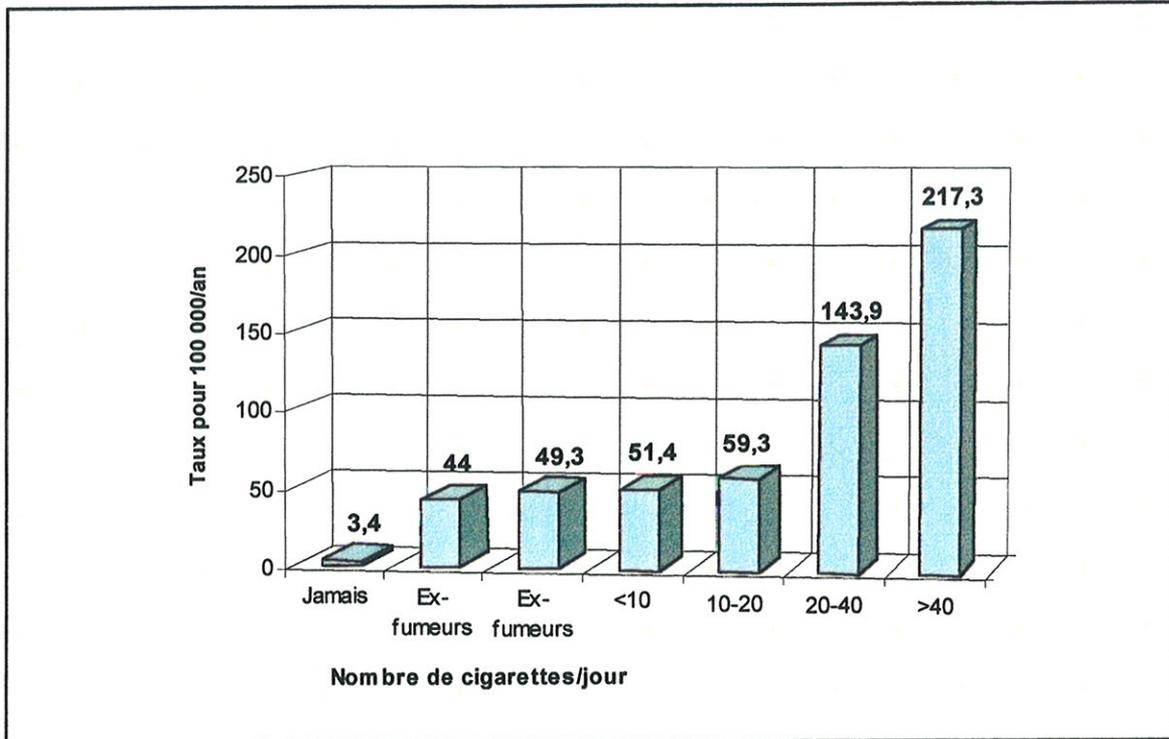
Si elle repose sur des arguments épidémiologiques irréfutables, la démonstration de la relation tabac-cancer bronchique repose également sur des arguments histologiques (relation entre la présence d'anomalies histologiques au sein de l'épithélium bronchique du fumeur et le tabagisme) et expérimentaux.

Dans toutes les études, les risques de cancer du poumon augmentent avec la consommation quotidienne de tabac, la durée du tabagisme, l'intensité de l'inhalation de la fumée et la précocité du début du tabagisme. (1)

#### I - 6 - 1 - 1 - La consommation quotidienne de tabac

L'intensité du tabagisme est souvent mesurée en paquets-années qui représente la consommation d'un paquet par jour pendant un an. Par exemple, 10 paquets années représentent 1 paquet par jour pendant 10 ans, ou 2 paquets par jour pendant 5 ans, ou un demi paquet par jour pendant 20 ans. Il n'y a pas de valeur seuil en dessous de laquelle le risque n'existerait pas. Néanmoins, il y a une augmentation majeure du risque

avec une consommation de plus d'un paquet par jour pendant une durée supérieure à 20 ans. (4)



**Décès par cancer bronchique (adénocarcinomes exclus) en fonction du tabagisme.**

**D'après Hammond et Horn. (30)**

Mais la durée joue un rôle beaucoup plus important que la quantité. Le risque varie à peu près linéairement en fonction de la dose, alors qu'il varie linéairement en fonction de la durée à la puissance 4 ou 5. (1)

**I - 6 - 1 - 2 - La durée du tabagisme**

Dans l'étude de Hammond et Horn (30), chez les sujets fumant moins de 10 cigarettes par jour, le taux de décès standardisés en fonction de l'âge passait de 68 décès pour 100.000 par an dans la catégorie de ceux qui avaient fumé moins de 35 ans à 139 décès pour 100.000 dans la catégorie de ceux qui avaient fumé plus de 35 ans. (2)

Dans d'autres études, il a été démontré que l'excès de risque est 20 fois plus élevé après 30 ans de tabagisme qu'après 15 ans, et 100 fois plus élevé après 45 ans de tabagisme qu'après 15 ans.

### I - 6 - 1 - 3 - L'âge de début

La pression sociale est l'élément étiologique majeur d'entrée dans le tabagisme. La transmission peut-être :

- verticale et les enfants de fumeurs le sont le plus souvent.
- horizontale par la diffusion d'une image valorisée du fumeur, la

cigarette joue un rôle social important permettant à l'adolescent de s'intégrer dans un groupe.

L'âge d'entrée dans le tabagisme se situe vers 13-14 ans. Le pourcentage de fumeurs occasionnels chez les jeunes (12-18 ans) diminue depuis 1977, mais le pourcentage de fumeurs réguliers reste stable. Les garçons sont à peine plus nombreux que les filles à fumer. Les filles sont d'abord plus nombreuses à fumer, puis la situation s'inverse à partir de 16 ans. Chez les 18-24 ans, on note dans les deux sexes 55 % de fumeurs réguliers.

Le jeune âge de début de la première cigarette apparaît nettement comme un facteur d'accroissement du risque, le risque relatif passant de 14 à 20 selon que la première cigarette a été fumée après 25 ans ou avant 16 ans.

#### **Remarque** : L'initiation au tabagisme.

Certains facteurs sont propres à l'adolescent : le tabagisme est favorisé par les difficultés scolaires, l'interruption prématurée de la scolarité, l'affirmation d'un esprit d'autorité et d'indépendance, le peu de sensibilité aux effets du tabagisme et une attitude positive déclarée envers l'usage du tabac.

D'autres facteurs sont liés à l'environnement social : le tabagisme des jeunes est fortement influencé par le tabagisme des pairs et des parents.

Le plus puissant déterminant de l'initiation au tabagisme chez les jeunes est son degré d'acceptabilité sociale dans la communauté des adultes au sein de laquelle ils vivent. (1)

#### **I - 6 - 1 - 4 - L'inhalation de la fumée**

Le fait d'inhaler ou non la fumée modifie le risque d'un facteur important puisqu'il passe d'un facteur 12 à un facteur 20 selon que le sujet inhale ou n'inhale pas la fumée.

D'autres facteurs moins importants rentrent en jeu.

#### **I - 6 - 1 - 5 - Les pipes et les cigares**

Le risque est nettement moins important chez les fumeurs de pipe et encore moins chez les fumeurs de cigare. En effet 6,8 % des fumeurs de cigarette, 61,5 % des fumeurs de pipe et 50 % des fumeurs de cigare déclarent ne jamais inhaler la fumée, alors que 86 % de fumeurs de cigarette, 20 % des fumeurs de pipe et 30 % de fumeurs de cigare, déclarent l'inhaler toujours ou pratiquement toujours. (2)

#### **I - 6 - 1 - 6 - La teneur en goudrons, la présence de filtre**

Le risque de cancer du poumon est environ deux fois plus élevé chez les fumeurs de cigarettes sans filtre que chez les fumeurs de cigarettes avec filtre (IARC 1986, Lubin 1984) et 1,3 à 1,9 fois plus élevé que celui des fumeurs de tabac brun par rapport aux fumeurs de tabac blond (Benhamou 1993). (1)

La teneur en goudrons est également un facteur de risque puisque celui-ci est doublé par l'utilisation de cigarettes à forte teneur en goudrons par rapport aux cigarettes à teneur moyenne. (17)

	Risque relatif
Non-fumeurs	1
Nombre de cigarettes par jour	
1-9	6
10-14	11
15-20	17,6
21-39	26,4
≥ 40	28,8
Durée du tabagisme (années)	
1-25	6,4
26-35	17,5
36-45	20,3
> 45	26,2
Age de la première cigarette	
16 ≤	20,1
17-19	16,7
20-24	16,3
≥ 25	14,3
Fréquence de l'inhalation	
nulle	12,4
modérée	14,5
profonde	20,8

**Risque relatif de cancer en fonction : du nombre de cigarettes quotidiennes, de la durée du tabagisme, de l'âge de début du tabagisme, de la fréquence de l'inhalation**

**D'après Benhamou et al. (2)**

## **I - 7 - Le tabagisme passif**

### **I - 7 - 1 - Définition (18)**

Il s'agit de l'exposition des non-fumeurs, enfants ou adultes, aux produits que génèrent les fumeurs actifs lors de la combustion du tabac.

Dans le cancer du poumon, un certain nombre de décès surviennent chez des sujets n'ayant jamais fumé. Sachant qu'on admet qu'il n'y a pas de seuil pour les effets du tabagisme actif sur la santé, et notamment les effets cancérigènes, il est logique de se poser la question de la responsabilité du tabagisme environnemental dans la survenue de tumeurs chez les non-fumeurs exposés à la fumée des autres. Alors que la fumée inhalée par le fumeur (courant primaire) est filtrée et transformée lors de son passage dans la cigarette (et parfois son filtre) et le poumon du fumeur, au contraire le courant dit secondaire, qui représente la fumée qui s'échappe de la cigarette entre les bouffées, ne subit aucune modification avant de se diluer dans l'atmosphère. De ce fait, à volume égal, les concentrations de la plupart des composants de la fumée, et notamment des carcinogènes, sont plus élevées dans le courant secondaire que dans le courant primaire.

Ces produits cancérigènes de la fumée de tabac peuvent d'ailleurs être détectés et mesurés dans les liquides biologiques des fumeurs passifs. Le niveau d'exposition du tabagisme passif, jugé sur des marqueurs biochimiques (telles les concentrations salivaires et urinaires de nicotine et cotinine) a été largement discuté. On peut estimer qu'il approche l'équivalent de 0,1 à 2 cigarettes par jour.

### **I - 7 - 2 - Résultats d'études**

Dès 1986, deux rapports d'origine américaine affirmaient qu'il existait un risque cancérigène pour le poumon lors de l'exposition tabagique passive. Depuis cette date, seize nouvelles études, toutes de type cas témoins et ayant rassemblé 2.768 malades supplémentaires, ont été publiées. Dans leur majorité, toutes ces études se sont attachées à évaluer le risque de cancer du poumon chez les conjoints non-fumeurs de sujets fumeurs.

Auteur	n cas	% F	% Ad.	Type d'exposition	RR	IC 95 %
R. Browson	23	83	100	≥ 4 heures/jour	1,68	0,39 - 2,97
Y. Gao	48	100	61	Conjoint fumeur	1,7	1,0 - 2,9
C. Humble	28	71	50	Conjoint fumeur	2,6	1,2 - 5,6
T. Lam	202	100	62	Conjoint fumeur	1,65	1,16 - 2,35
H. Shimizu	90	100	77	Conjoint fumeur	1,1	ND
C. Svensson	38	100	58	Exposition à l'âge adulte	2,1	0,6 - 8,1
A. Kalandidi	91	100	ND	Conjoint fumeur	1,92	1,02 - 3,59
D. Janerich	191	76	ND	Exposition dans l'enfance	2,07	1,16 - 3,68
T. Sobue	144	100	78	Exposition à l'âge adulte	1,5	1,01 - 2,22
A. Wu-William	415	100	28	Conjoint fumeur	0,7	0,6 - 0,9
H. Stockwell	210	100	61	Conjoint fumeur	1,6	0,8 - 3,0
R. Brownson	432	100	62	Exposition à l'âge adulte	1,8	1,1 - 2,9
Q. Liu	38	100	ND	Conjoint fumeur	2,9	1,2 - 7,3
E. Fontham	653	100	78	Conjoint fumeur	1,29	1,04 - 1,6
F. Wang	55	100	48	Exposition au tabagisme de la mère	2,7	1,49 - 4,88
G. Kabat	110	63	64	Conjoint fumeur	1,08	0,6 - 1,94

F : femmes ; Ad. : adénocarcinome ; RR : risque relatif ;  
IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; ND : non disponible

**Etudes sur le tabagisme passif**

Mais au fil des années, ces études ont tenu compte non plus seulement du tabagisme de l'époux mais aussi de l'exposition subie dans d'autres circonstances (enfance, milieu de travail, transports en commun, loisirs, etc ...).

Dix des seize études montrent l'existence d'un lien statistiquement significatif entre le fait pour un non-fumeur d'avoir été exposé au tabagisme de son entourage et la survenue ultérieure d'un cancer bronchique primitif, avec pour certaines la mise en évidence d'une relation entre la dose reçue et le risque encouru.

**Remarque :**

Les résultats ont fait l'objet de critiques, en effet deux biais majeurs restent actuellement en discussion. Le biais le plus étudié concerne le classement d'anciens fumeurs ou de fumeurs actuels dans le groupe des fumeurs passifs. A l'inverse, il faut également tenir compte du caractère ubiquitaire du tabagisme passif qui fait que certains individus classés non-fumeurs sont en fait des fumeurs passifs. (18)

Plusieurs méta-analyses portant sur l'ensemble des études publiées depuis 1981 ont été effectuées.

Auteur (année)	RR	IC 95 %
NRC (1986)	1,34	1,18 - 1,53
W. Blat (1986)	1,3	1,1 - 1,5
N. Wald (1986)	1,35	1,19 - 1,54
Wells (1988)	1,44	1,26 - 1,66
R. Saracci (1989)	1,35	1,20 - 1,53
D. Zmirou	1,47	1,33 - 1,63
J. Fleiss (1991)	1,12	0,95 - 1,30
R. Tweedie (1992)	1,17	1,06 - 1,28
EPA (1993)		
- Grèce	2,01	1,42 - 2,84*
- Hong Kong	1,48	1,21 - 1,81*
- Japon	1,41	1,18 - 1,69*
- Etats-Unis	1,19	1,04 - 1,35*
- Europe de l'ouest	1,17	0,84 - 1,62*
- Chine	0,95	0,81 - 1,12
G. Pershagen (1994)		
- Europe	1,47	1,12 - 1,92
- Etats-Unis	1,23	1,02 - 1,49
- Chine	1,10	0,94 - 1,28
- Japon	1,32	1,08 - 1,61
- Evaluation globale	1,23	1,12 - 1,35
RR : risque relatif ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ;		
NRC : National Research Council ; EPA : Environmental Protection Agency		

**Résultats des méta-analyses effectuées sur les études cas-témoins, attribuant un risque relatif pour le fumeur passif de développer un cancer bronchique primitif par rapport à celui encouru par le non-fumeur exposé.**

Toutes, à l'exception de celle de J.L. Fleiss, montrent une augmentation significative du risque relatif de cancer du poumon chez les non-fumeurs exposés à la fumée

environnementale. (18) Le risque relatif (RR) augmente en fonction du nombre de cigarettes fumées par le conjoint et du nombre d'années d'exposition. (19) Sachant que le RR du non-fumeur non exposé est par définition égal à 1 et que celui du fumeur actif est au moins égal à 10, le chiffre habituellement retenu est de 1,35, c'est à dire 35 % d'augmentation du risque pour un non-fumeur enfumé par rapport au risque "spontané" de cancer du poumon chez le véritable non-fumeur.

- En France, le nombre de décès annuel par cancer du poumon attribuables au tabagisme passif est inférieur à 100. (1)

- Une étude faite aux Etats-Unis a conclu que le tabagisme passif est à l'origine de 3.000 cancers du poumon par an.

### **I - 8 - Risque de développer un cancer lors de l'arrêt du tabac**

Après arrêt du tabac, l'excès annuel du risque semble être constant pendant plusieurs années, il diminue ensuite avec le nombre d'années depuis l'arrêt du tabagisme pour devenir à peu près égal à celui des non-fumeurs. Les conséquences de l'arrêt du tabagisme sont néanmoins bénéfiques, exemple :

Un fumeur ayant fumé pendant 30 ans est soumis à un excès annuel d'incidence de 100 pour 100.000 ; s'il arrête de fumer après ces 30 années de tabagisme, il est exposé 15 ans plus tard au même excès annuel d'incidence de 100 pour 100.000; s'il continue à fumer, il est exposé 15 ans plus tard à un excès annuel de 500 pour 100.000. L'arrêt évite donc 80 % du risque.(IARC 1986)

	<b>Risque relatif</b>
Non-fumeurs	1
Temps de cessation (années)	
1-3	34,6
4-6	12,2
7-10	10,9
11-19	6,3
≥ 20	4,2

**Risque relatif de développer un cancer en fonction du temps d'arrêt du tabac**

**D'après Benhamou et al. (2)**

## **I - 9 - Prévention et lutte contre le tabagisme**

### **I - 9 - 1 - Introduction**

Le meilleur moyen d'obtenir une baisse de la proportion de fumeurs dans la population étant d'éviter que les personnes commencent à fumer, un accent particulier doit être mis sur les diverses mesures (éducatives, fiscales, réglementaires ...) permettant de réduire le nombre de jeunes s'engageant dans la consommation de tabac.

### **I - 9 - 2 - Les mesures collectives**

#### **I - 9 - 2 - 1 - les lois en vigueur**

A l'initiative de Simone Veil, la loi du 9 juillet 1976 a été la première mesure officielle prise en France, réduisant le tabagisme dans les lieux publics. Elle fut complétée par le décret du 12 septembre 1977. Cependant, les dispositions prises ont été contournées. **(15)**

Le 10 janvier 1991, la loi Evin a donné une nouvelle impulsion à la lutte contre le tabagisme **(20)** :

Décret du 29 mai 1992 : il s'agit des décrets d'application de la loi Evin contre le tabagisme.

Il est interdit de fumer :

- dans tous les lieux à usage collectif ( locaux fermés et couverts).

Toute infraction sera passible d'une amende de 300 à 600 francs,

- dans les transports collectifs y compris dans les wagons bar des trains,
- dans les écoles, collèges et les lycées,
- dans les restaurants, il ne sera possible de fumer que dans les zones réservées à cet usage.

Depuis, d'autres mesures ont été prises (20) :

- la diffusion croissante des informations sur la toxicité du tabac,
- les indications figurant sur les paquets de cigarettes,
- l'institution d'une journée sans tabac le 31 mai de chaque année,
- l'interdiction de la publicité directe ou indirecte,
- la diminution du taux de toxiques dans les cigarettes, celle-ci est

nécessaire puisqu'il existe un facteur 1 à 10 entre le taux de goudrons et de nicotine de certaines marques de cigarettes.

Mais de nombreuses enquêtes ont montré que ces différentes mesures n'étaient pas correctement appliquées.

#### **I - 9 - 2 - 2 - Les mesures prioritaires à mettre en œuvre (19)**

Il faut renforcer, dans les lieux clos ou ouverts accueillant le public ou constituant des lieux de travail la protection des non-fumeurs, en particulier les femmes enceintes, les enfants, les asthmatiques et les insuffisants respiratoires.

Le respect du droit à un air non pollué requiert :

- la mise en oeuvre rigoureuse de l'interdiction de fumer dans les établissements scolaires et les crèches,
  - des efforts pour l'amélioration de la situation dans les hôpitaux publics et privés. En effet, la réglementation n'est pas respectée dans la plupart des hôpitaux et, dans la moitié d'entre eux environ, médecins et personnel non médical continuent de fumer devant les malades, faute d'organisation interne,
  - l'amélioration de la situation sur les lieux de travail : une enquête a montré qu'une entreprise sur deux seulement a pris des mesures de protection des non-fumeurs. En ce qui concerne les lieux de restauration, la non application des textes actuels dans les trois quarts d'entre-eux impose un réexamen de la situation et la recherche de mesures pratiques efficaces.

### I - 9 - 3 - Les mesures individuelles

#### I - 9 - 3 - 1 - La recherche des complications du tabagisme

Le tabagisme doit être recherché au cours de toute consultation médicale. L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent des symptômes respiratoires (modification de la voix, toux, hémoptysie, dyspnée d'effort), ORL, cardio-vasculaires et digestifs. Chez un gros fumeur la recherche d'une maladie doit être systématique par la réalisation d'examens complémentaires :

- une radiographie du thorax, à la recherche d'une tumeur, de signes de BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive),
- un examen fonctionnel respiratoire (EFR) avec une courbe de débit/volume et une spirométrie,
- les gaz du sang, à la recherche d'une hypoxie et pour le dosage du CO,
- une NFS à la recherche d'une polynucléose et d'une polyglobulie modérée.

#### I - 9 - 3 - 2 - Il faut préciser le tabagisme (9)

C'est à dire :

- l'âge de début, le type de tabac, la consommation quotidienne, l'inhalation,
- les tentatives de sevrage précédentes, la motivation de l'individu,
- enfin, il faut évaluer le degré de dépendance au tabac.

#### I - 9 - 3 - 3 - Le mécanisme de dépendance au tabac

Si l'entrée dans le tabagisme est la conséquence de pressions sociologiques et culturelles, sa persistance est favorisée par le développement d'une double dépendance :

- pharmacologique : la dépendance au tabac est authentifiée par l'apparition d'une tolérance et des symptômes de sevrage,

- non pharmacologique : le fumeur continue de fumer malgré le risque reconnu de sa pratique et une pression sociale et environnementale négative.

### I - 9 - 3 - 4 - L'évaluation de la dépendance au tabac

Deux types de méthodes sont proposés pour évaluer la dépendance à la nicotine, des questionnaires spécifiques et des marqueurs biologiques.

#### ◆ Les marqueurs biologiques :

Le CO expiré, les cotinines urinaire et plasmatique, sont intéressants pour quantifier le tabagisme dans diverses circonstances mais sont faiblement corrélés à la dépendance et restent d'accès limité.

#### ◆ Le questionnaire de dépendance de Fagerström :

Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	- moins de 5 minutes	<input type="checkbox"/>	3
	- 6 à 30 minutes	<input type="checkbox"/>	2
	- 31 à 60 minutes	<input type="checkbox"/>	1
	- après 60 minutes	<input type="checkbox"/>	0
Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?	- oui	<input type="checkbox"/>	1
	- non	<input type="checkbox"/>	0
Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?	- la première	<input type="checkbox"/>	1
	- une autre	<input type="checkbox"/>	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	- 10 ou moins	<input type="checkbox"/>	0
	- 11 à 20	<input type="checkbox"/>	1
	- 21 à 30	<input type="checkbox"/>	2
	- 31 ou plus	<input type="checkbox"/>	3
Fumez-vous de façon plus rapprochée dans la première heure après le réveil que pendant le reste de la journée ?	- oui	<input type="checkbox"/>	1
	- non	<input type="checkbox"/>	0
Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ?	- oui	<input type="checkbox"/>	1
	- non	<input type="checkbox"/>	0
Score total :			
Interprétation	0 - 2	- pas de dépendance	
	3 - 4	- dépendance faible	
	5 - 6	- dépendance moyenne	
	7 - 8	- dépendance forte	
	9 - 10	- dépendance très forte	

### Questionnaire de dépendance de FAGERSTRÖM

Il s'agit d'un questionnaire évaluant :

- le nombre de cigarettes consommées par jour,
- l'horaire de la première cigarette, l'importance du tabagisme au réveil, la période préférentielle au cours de la journée,
- la persistance du tabagisme en cas de maladie imposant le repos au lit,
- la difficulté de s'abstenir de fumer dans les endroits interdits,

Le score reflète le degré de dépendance :

- $\leq 3$  : pas de dépendance, l'arrêt est possible sans aide médicale.
- 4 à 6 : il existe une dépendance, l'arrêt est possible seul ou avec aide médicale.
- $\geq 7$  : forte dépendance, l'adjonction de nicotine est conseillée.

Ce test est l'outil le plus utilisé pour mesurer l'intensité de la dépendance à la nicotine.

L'évaluation de l'état de dépendance au tabac contribue à distinguer les stratégies à mettre en place pour obtenir un sevrage fiable et durable.

### **I - 9 - 3 - 5 - Le sevrage (15)**

L'arrêt de la consommation tabagique doit intervenir le plus tôt possible. C'est l'arrêt et l'abstinence durable qui doivent être recherchés.

Le sevrage tabagique comporte plusieurs phases :

Le fumeur est d'abord indifférent à toute idée de sevrage (stade de précontemplation). Puis il envisage d'arrêter un jour de fumer (stade de contemplation). Suit la phase de préparation où l'arrêt est programmé dans moins de 30 jours. Il est habituel que le fumeur échoue à une ou plusieurs tentatives (qui se rapprochent dans le temps) avant d'arriver au sevrage définitif.

**Remarque :**

Différentes situations doivent être prises en compte pour réussir

l'arrêt du tabac :

- les troubles anxio-dépressifs : en effet plusieurs études ont montré l'existence d'une association entre anxiété et consommation du tabac. Le recours aux produits psychotropes, anxiolytiques et/ou antidépresseurs, lors de l'arrêt du tabac, doit être discuté cas par cas,

- la dépendance à l'alcool éthylique. Il existe une corrélation positive entre la consommation d'alcool et de tabac : les gros fumeurs boivent plus que les petits fumeurs.

- ◆ En cas de faible dépendance à la nicotine :

- l'arrêt du tabac est possible sans aide médicale,
- les "petits moyens" sont parfois proposés : règles hygiéno-diététiques, suppression de l'alcool, exercice, dynamique de groupe, psychothérapie, acupuncture, homéopathie, auriculothérapie et mésothérapie.

- ◆ En cas de forte dépendance à la nicotine :

Une aide au sevrage doit être apportée par un programme :

- les consultations spécialisées au tabac sont recommandées,
- des conseils d'hygiène doivent être apportés,

Dans les suites d'un sevrage tabagique, il existe une certaine stimulation de l'appétit qui est responsable d'une prise de poids qui peut rester limitée (quelques kilos). Une meilleure répartition de l'alimentation, une certaine limitation volontaire permet de contenir cet inconvénient qui est souvent mis en avant par le sujet pour ne pas arrêter.

- les "petits moyens" sont volontiers de mise dans ce contexte, dans certains cas des anxiolytiques sont proposés,
- un traitement médicamenteux s'impose dans la plupart des cas.

### I - 9 - 3 - 6 - Les traitements médicamenteux

Il s'agit des substituts nicotiques. Ils sont vendus en France sous deux présentations :

- ◆ La gomme à mâcher :

La gomme est disponible dosée à 2 mg, vendue sans ordonnance et à 4mg sur prescription médicale.

- ◆ Le timbre transdermique ou patch

Il existe sous deux formes : pour administration continue pendant 24 heures ou discontinue pendant 16 heures; ces formes sont respectivement dosées à 7, 14, 21 mg et 5, 10, 15 mg. Ces deux formes sont délivrées sur prescription médicale.

La gomme à mâcher et le timbre transdermique semblent avoir une efficacité comparable.

- ◆ Les modalités d'administration :

Plusieurs sont possibles. Elles permettent de tenir compte des particularités de chaque fumeur. Si la dépendance est importante, la gomme 2 mg ne permet pas d'apporter les doses de nicotine suffisantes. Il faut recourir soit à la gomme 4 mg soit au timbre. Avec le timbre, des apports peuvent être plus importants, plus réguliers et modulés en fonction des besoins. L'existence de deux formes galéniques est utile en cas d'intolérance ou de difficulté pratique d'utilisation avec l'une d'entre elles.

- ◆ La sécurité d'emploi :

Elle est admise dans les conditions normales d'utilisation. Toutefois, les substituts nicotiques ne peuvent pas toujours supprimer la dépendance à la nicotine.

Les risques cardiovasculaires attachés à l'utilisation de substituts nicotiques semblent faibles, tout particulièrement en comparaison avec les bénéfices attendus d'un sevrage.

- ◆ Le statut réglementaire des substituts nicotiques :

La gamme des timbres à la nicotine ne peut être délivrée par le pharmacien que sur prescription d'un médecin. Il en va de même pour les gommes à 4 mg,

alors que les gommes à 2 mg peuvent être achetées sans ordonnance, en pharmacie seulement. Aucune des spécialités n'est remboursable par l'assurance maladie.

Il existe actuellement un débat concernant la modalité de délivrance la plus efficace et la plus sûre et l'opportunité du remboursement. Entre libre accès en pharmacie et prescription médicale obligatoire, une solution intermédiaire pourrait être optée. Elle permettrait à la fois la prescription médicale de substitution nicotinique remboursable et le libre accès à ces substituts en pharmacie sans prescription mais aussi sans remboursement.

◆ Les contre-indications des substituts nicotiques :

les non-fumeurs, les maladies des articulations temporomandibulaires, l'infarctus du myocarde récent, l'angine de poitrine sévère, les arythmies sévères, les femmes pouvant être enceinte.

## I - 9 - 3 - 7 - Les spécialités

Formes galéniques	Les spécialités	Conseils d'utilisation	
<i>Dispositifs transdermiques</i>	<u>NICOPATCH*</u> Liste I 21 mg/24 h ( 30 cm <sup>2</sup> ) 14 mg/24 h ( 20 cm <sup>2</sup> ) 7 mg/24 h ( 10 cm <sup>2</sup> ) ( 1 patch par 24 h à conserver la nuit )	<p>Le patient qui débute un traitement doit arrêter de fumer complètement, aucun autre apport de nicotine n'est autorisé. Un seul patch doit être appliqué chaque jour sur le thorax ou la partie externe du bras. Il est utile d'attendre une semaine avant de le replacer au même endroit.</p> <p>La durée du traitement est en fonction de la réponse individuelle mais un traitement d'au moins trois mois est recommandé. De plus, une réduction progressive des doses est souhaitée.</p>	
	<u>NICORETTE*</u> Liste I 15 mg/16 h 10 mg/16 h 5 mg/16 h ( 1 patch par 24 h à retirer le soir au moment du coucher )		
	<u>NICOTINELL TTS*</u> Liste I 7mg/24 h 21 mg/24h		
<i>Gommes à mâcher</i>	<u>NICORETTE* 4 mg</u> Liste I	La posologie doit être adaptée à l'importance de la dépendance à la nicotine en respectant un maximum de 15 gommes à 4 mg par jour.	<p>Le patient doit arrêter de fumer avant de commencer le traitement.</p> <p>Les gommes doivent être machées très lentement en attendant 10 secondes entre chaque mastication. La posologie maximale est de 60 mg.</p> <p>Toute la nicotine disponible est libérée après environ 30 minutes de mastication. Il est recommandé d'utiliser les gommes pendant une période de 3 mois avant de commencer une réduction posologique. Le traitement ne doit pas dépasser 6 mois.</p>
	<u>NICORETTE* 2 mg</u> et <u>NICORETTE* menthe 2 mg</u>	Il est recommandé de ne pas dépasser 30 gommes à mâcher par jour.	

Les spécialités

	<b>Phase initiale 3 à 4 semaines</b>	<b>Suivi du traitement 3 à 4 semaines</b>	<b>Sevrage thérapeutique 3 à 4 semaines</b>
<b>Fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour</b>	30 cm <sup>2</sup>	20 cm <sup>2</sup> (ou 30 cm <sup>2</sup> selon les résultats sur les symptômes de sevrage)	10 cm <sup>2</sup> (ou 20 cm <sup>2</sup> puis 10 cm <sup>2</sup> selon les résultats sur les symptômes de sevrage)
<b>Fumeurs de 20 cigarettes par jour ou moins</b>	20 cm <sup>2</sup> (ou augmentation à 30 cm <sup>2</sup> selon les résultats sur les symptômes de sevrage)	20 cm <sup>2</sup> (ou 10 cm <sup>2</sup> si les résultats sont satisfaisants)	10 cm <sup>2</sup> (ou arrêt du traitement en cas de résultats satisfaisants)

**Choix du dosage du patch pour le sevrage en fonction de la consommation tabagique**

Des pastilles plus fondantes que les gommes à mâcher, des sprays et inhalateurs utilisables par le nez et la bouche devraient faire leur apparition.

### **I - 10 - Conclusion**

Pour qu'un sevrage soit réussi, il est indispensable d'inclure dans la prise en charge du patient des entretiens permettant d'évaluer le degré de dépendance et de mieux comprendre les origines de cette conduite addictive.

Les patients devraient tenir un journal détaillé qui leur permettraient d'identifier les facteurs déclenchants d'un besoin de fumer. Dans la plupart des méta-analyses, les taux de réussite à 6 mois atteignent 20 à 25 %. Les thérapeutiques médicamenteuses ne constituent qu'un outil et l'association de plusieurs techniques de sevrage ne peut qu'améliorer les résultats déjà obtenus.

## II - LES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ET ENVIRONNEMENTALES

### II - 1 - Introduction

Les cancers professionnels reconnus par la législation française sont ceux survenant après exposition à l'amiante, l'arsenic, le bis-chloro-méthyl-éther, le chrome et le nickel et certains de leurs composés, le radon et les hydrocarbures polycycliques.

Carcinogène	N° du tableau	Exposition
Amiante	30 C	Tous travaux exposant à l'inhalation d'amiante (complication de l'asbestose)
	30 bis	Complication directe de l'exposition (liste limitative)
Radiations ionisantes	6	Travaux exposant à l'inhalation exclusivement (essentiellement mineur)
Chrome	10 ter	Fabrication acide chromique et chromate de zinc
Fer	44 B	Complication de la sidérose des mineurs
Arsenic	20 bis	Pyro-métallurgie, anhydride arsénieux, pesticides arsenicaux
Nickel	37 ter	Grillage de matras de nickel
Bis (chlorométhyl éther)	81	Synthèse organique Résines échangeuses d'ions

#### Cancers pulmonaires reconnus d'origine professionnelle (4)

### II - 2 - L'amiante

#### II - 2 - 1 - Généralités (21)

L'amiante est une famille de silicates hydratés cristallins, ayant une géométrie fibreuse.

Ce minerai est extrait de mines, le plus souvent à ciel ouvert, situées essentiellement au Canada, dans la province de Québec, aux Etats Unis, en Autriche dans le Tyrol, en Russie, en Afrique du Sud.

Deux variétés d'amiante sont ou ont été exploitées : la serpentine et les amphiboles.

- La serpentine ne comporte qu'une espèce cristalline, la chrysotile. Son usage industriel est encore important.
- Les amphiboles comportent cinq espèces : anthophyllite, amosite, actinolite, trémolite et crocidolite. Ce sont principalement l'amosite et la crocidolite qui ont connu une utilisation importante.

### **II - 2 - 2 - Utilisation de l'amiante (21)**

L'amiante a été employé dans l'industrie du bâtiment en raison de ses extraordinaires propriétés isolantes thermiques, électriques, phoniques, sa résistance au feu et à la corrosion, ses affinités avec le ciment. Aussi l'amiante est-il présent dans des milliers de produits manufacturés comme les équipements anti-feu, l'amiante ciment, les dalles vinyl-amiante de revêtement de sol, les joints d'étanchéité, les cloisons, les plaques de faux-plafonds, les papiers et textiles, les garnitures anti-friction comme les plaquettes de frein automobiles et les embrayages qui peuvent contenir jusqu'à 50 % d'amiante.

Mais c'est une technique spéciale dite « flochage à l'amiante » qui a contribué à sensibiliser l'opinion publique aux problèmes posés par l'emploi de ce matériau. Cette technique consiste à projeter des fibres d'amiante sur un support. Avec le temps, l'érosion de ces revêtements en amiante libère les fibres qui deviennent alors respirables dans l'air.

### **II - 2 - 3 - Les maladies liées à l'amiante (22)**

Caractérisées par leur long délai d'apparition, les maladies liées à l'amiante sont de plus en plus fréquentes dans notre pays, comme dans tous les pays industrialisés.

L'inhalation de fibres d'amiante peut-être responsable de deux types d'affections : des affections non malignes telles que l'asbestose et les lésions pleurales

bénignes, et des cancers concernant l'appareil respiratoire le cancer bronchique primitif, et les cancers de séreuses (essentiellement mésothéliome).

Le pouvoir cancérigène des fibres d'amiante pour le poumon, suspecté dès 1935, a été épidémiologiquement confirmé en 1955. C'est à partir de 1970 que l'expérimentation a confirmé le potentiel cancérigène de toutes les formes d'amiante sur la plèvre et le poumon, en soulignant l'importance du caractère dimensionnel des fibres, les plus longues et les plus fines s'avérant en effet les plus cancérigènes.

D'après une enquête SUMER 94, 8,5 % des salariés français étaient, en 1994, exposés à des agents cancérigènes, dont 9 % à l'amiante. Le nombre de décès occasionnés par l'amiante en France en 1996 est ainsi estimé par l'INSERM à environ 1.950 (750 mésothéliomes, 1.200 cancers du poumon).

## **II - 2 - 4 - Le cancer bronchique primitif lié à l'amiante**

### **II - 2 - 4 - 1 - Introduction (23)**

Il ne comporte aucune particularité par rapport au cancer bronchique lié au tabac : en particulier, il n'y a pas de type histologique spécifique, de site spécifique, et son pronostic est analogue. Il est clairement établi que tous les types d'amiante sont associés de façon causale à un accroissement du risque bronchique, qui est d'autant plus important que l'exposition cumulée est élevée.

### **II - 2 - 4 - 2 - Les expositions professionnelles**

Près de cinquante études ont fondé l'évaluation de l'accroissement du risque de cancer du poumon chez les travailleurs exposés à l'amiante. Le risque apparaît linéaire dans ces conditions d'exposition. En moyenne, le risque relatif s'accroît d'environ 1 % par année pour 1.000 f/l (fibre par litre) dans l'air respiré (40 heures par semaine et 48 semaines par an). L'exposition se calcule en f/l pendant x année. Vingt ans est une durée minimale pour la surveillance d'un groupe exposé au risque. Les différents types de traitements industriels de l'amiante jouent manifestement un rôle dans les variations du risque. Les travailleurs de l'amiante textile semblent avoir été les plus exposés, puis ceux de

l'amiante ciment ou des produits isolants, enfin les ouvriers travaillant dans les mines ou produisant des produits de friction.

Plusieurs questions importantes, demeurent actuellement non résolues, lors de l'évaluation du risque de cancer bronchique lié aux expositions professionnelles à l'amiante. (23)

◆ L'existence d'un niveau d'exposition cumulé seuil en dessous duquel il n'existerait pas d'excès de cancer bronchique.

Si l'expertise collective de l'INSERM a utilisé un modèle sans seuil, extrapolé à partir des informations recueillies au niveau des cohortes professionnellement exposées à des niveaux souvent élevés, d'autres experts ont suggéré l'existence d'un tel seuil, dont le niveau exact reste à préciser.

◆ La nécessité de la présence d'une fibrose pulmonaire pour imputer un cancer bronchique à l'amiante.

Récemment, il a été rapporté que les individus exposés présentaient un risque accru de cancer bronchique, même en l'absence de signes radiologiques de fibrose pulmonaire. Il a été conclu par l'INSERM que l'absence de fibrose ne pouvait pas être considérée comme un élément réduisant sensiblement la plausibilité d'une association causale avec l'exposition.

◆ Le rôle spécifique de l'amiante et du tabagisme. (4)

Le risque est multiplié par 100 si le sujet fume (risque synergique).

#### **II - 2 - 4 - 3 - Les expositions environnementales**

Deux types d'études ont été proposés pour tenter de répondre au questionnement sur le risque environnemental, les unes fondées sur l'épidémiologie des mésothéliomes chez la femme, les autres sur des comparaisons entre des groupes exposés et non exposés.

Le rapport de l'INSERM a conclu que « on doit considérer qu'on ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée épidémiologique directe solide permettant de porter un jugement sur les effets sur la santé associés aux expositions environnementales passives intramurales et urbaines ».

S'il n'est pas possible d'estimer de façon directe et certaine les risques de cancer du poumon correspondant aux expositions à l'amiante inférieures ou égales à 1 f/ml (1.000 f/l), il n'en reste pas moins nécessaire de limiter ces expositions à des niveaux tels que les risques correspondants soient considérés comme « tolérables ». De ce point de vue, différentes approches sont envisageables. Ainsi, une technique a été retenue par le groupe d'expertise collective de l'INSERM : « l'estimation incertaine la plus plausible dans l'état actuel des connaissances : pour une exposition de 10.000 hommes à 100 fibres par litre pendant 40 ans à partir de l'âge de 20 ans, le nombre supplémentaire estimé de décès par cancer du poumon est proche de 20.

#### **II - 2 - 4 - 4 - Conclusion**

Les éléments déterminants dans la probabilité d'une relation causale entre une exposition à l'amiante et la survenue d'un cancer bronchique sont l'ancienneté, la durée et l'intensité de l'exposition. (23)

#### **II - 2 - 5 - La prévention (24)**

##### **II - 2 - 5 - 1 - Introduction**

La gravité de certaines maladies asbestosiques : cancer du poumon et mésothéliome pleural en particulier suscite une inquiétude légitime de la part des travailleurs exposés. La réponse à cette inquiétude passe prioritairement par une amélioration de la prévention en milieu professionnel. De multiples décrets sont parus depuis 1995, visant à renforcer la prévention dans le domaine du « risque amiante ».

##### **II - 2 - 5 - 2 - La surveillance médicale**

En période d'activité professionnelle, la surveillance médicale des salariés incombe principalement au médecin du travail et fait l'objet d'une réglementation spécifique.

### **Surveillance médicale des salariés exposés à l'amiante en médecine du travail**

1. Sont assujettis à une surveillance médicale spéciale les salariés exposés :
  - . au cours d'activités de fabrication et de transformation de matériaux contenant de l'amiante (impératif);
  - . au cours d'activités de confinement et de retrait de l'amiante (impératif) ;
  - . au cours d'activités et interventions sur des matériaux ou appareils susceptibles de libérer des fibres d'amiante (sur décision du médecin du travail, en fonction notamment des informations communiquées par l'employeur).
2. Modalités de la surveillance médicale spéciale

Avant exposition :

  - . radiographie thoracique de face ;
  - . épreuves fonctionnelles respiratoires.

En cours d'exposition :

  - . examen clinique au minimum annuel ;
  - . radiographie thoracique de face, tous les deux ans ;
  - . explorations fonctionnelles respiratoires au moins tous les deux ans.

La surveillance médicale post-professionnelle revient au médecin traitant et peut, moyennant certaines conditions, faire l'objet d'une prise en charge par les caisses primaires d'assurance maladie.

### **Surveillance post-professionnelle des salariés exposés à l'amiante**

- . Toute personne qui, au cours de son activité salariée, a été exposée à l'amiante, peut demander à bénéficier d'une surveillance médicale post-professionnelle, prise en charge par la Sécurité Sociale.
- . La prise en charge est accordée sur présentation d'une attestation d'exposition remplie par l'employeur et le médecin du travail, ou après enquête administrative visant à établir la matérialité de l'exposition.
- . L'assuré choisit librement le praticien effectuant la surveillance post-professionnelle.
- . Les modalités de surveillance sont :
  - un examen clinique tous les deux ans ;
  - un examen radiologique du thorax tous les deux ans, éventuellement complété par une exploration fonctionnelle respiratoire.

## **II - 2 - 5 - 3 - Les travailleurs concernés (25)**

Le décret n° 96-98 du 7 février 1996 relatif à la protection des travailleurs contre les risques liés à l'inhalation de poussières d'amiante et l'arrêté du 13 décembre 1996 fixant les instructions techniques que doivent respecter les médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés imposent de mettre en Surveillance Médicale Spéciale (SMS) les travailleurs ayant des activités de fabrication et de transformation de matériaux contenant de l'amiante (section 1 du décret 96-98), et les

travailleurs ayant des activités de confinement et de retrait de l'amiante (section 2 du décret 96-98). Pour les salariés relevant de la section 3 : activités et interventions sur des matériaux ou appareils susceptibles d'émettre des fibres d'amiante, il appartient au médecin du travail de prendre la décision au vu des informations communiquées par l'employeur au travers des fiches d'exposition.

#### **II - 2 - 5 - 4 - Les examens à mettre en œuvre**

L'arrêté du 13 décembre 1996 précise que le bilan médical initial, destiné à servir de référence, doit comporter au minimum une radiographie pulmonaire standard de face et des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR.). Ultérieurement, le médecin du travail doit effectuer un examen clinique au minimum annuel, une radiographie thoracique standard de face tous les deux ans et des EFR au minimum à la même fréquence. La poursuite de la surveillance médicale, selon les mêmes modalités, est requise après cessation de l'exposition au risque. (25) La place de la tomodensitométrie mériterait d'être précisée. En période professionnelle, sa réalisation paraît inutile chez un sujet asymptomatique dont le cliché thoracique et les EFR sont normaux. Par contre la tomodensitométrie s'impose à chaque fois que la radiographie de face révèle une anomalie compatible avec une pathologie asbestosique.

Dans le cadre du suivi post-professionnel des travailleurs exposés à l'amiante, la réalisation d'un examen tomodensitométrique au moment du départ en retraite est légitime. En l'absence de suspicion de pathologie néoplasique, le délai entre deux tomodensitométries thoraciques ne devrait pas être inférieur à cinq ans. (24)

En ce qui concerne les personnes soumises dans le cadre de leur activité professionnelle à une exposition passive à l'intérieur de locaux floqués à l'amiante, le groupe d'expertise collective de l'INSERM a conclu, à propos de la mise en place d'une surveillance médicale pour ce type de population qu'elle « ne semble pas s'imposer actuellement pour les personnes exposées de façon passive », au motif que « le bénéfice potentiel escompté pour le petit nombre de personnes éventuellement dépistées et confirmées positives (« vrais positifs ») serait amplement contrebalancé par les difficultés de toute nature (notamment d'ordre psychologique) occasionnées par le nombre considérablement plus important des « faux positifs », ainsi que les effets pathogènes des

doses de rayonnements ionisants ainsi largement distribués dans les populations concernées ». (24)

### **II - 2 - 5 - 5 - La gestion du risque**

Le décret n° 96-98 relatif à la protection des travailleurs pouvant être en contact avec des matériaux à base d'amiante distingue trois catégories de personnels, avec des dispositions préventives spécifiques :

- les ouvriers effectuant des activités de fabrication et de transformation de matériaux contenant de l'amiante,
- les ouvriers chargés d'activités de confinement et de retrait de l'amiante (déflocage),
- les personnels intervenant sur des matériaux ou appareils contenant de l'amiante.

La valeur limite d'exposition admissible en milieu de travail est en 1997 de 0,1 fibre/cm<sup>3</sup> sur une heure pour les différentes variétés d'amiante.

Le décret n° 96-97 (24) a obligé les propriétaires d'immeubles bâtis à effectuer un recensement exhaustif des matériaux friables contenant de l'amiante ainsi que des matériaux non friables (faux plafonds). Enfin un décret a formalisé la décision d'interdiction de fabriquer, d'importer et de commercialiser des produits contenant de l'amiante qui avait été annoncée début juillet 1996 avec quelques exceptions.

### **II - 2 - 5 - 6 - La réparation (23)**

La réparation des affections liées à l'amiante a été modifiée par le décret du 22 mai 1996 qui spécifie entre autre que le cancer bronchopulmonaire lié à l'amiante est reconnu comme maladie professionnelle dans le cadre du régime général de la Sécurité Sociale, sous réserve que l'individu ait eu une exposition au cours d'un emploi salarié.

Une modification importante apportée par le décret du 22 mai 1996 est la possibilité d'obtenir réparation en cas de cancer bronchique, sous réserve que

l'individu ait été exposé pendant au moins 10 ans dans l'un des emplois mentionnés de la liste limitative des travaux du tableau suivant.

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Cancer bronchopulmonaire primitif	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	<p>Tavaux directement associés à la production des matériaux contenant de l'amiante.</p> <p>Travaux nécessitant l'utilisation d'amiante en vrac.</p> <p>Travaux d'isolation utilisant des matériaux contenant de l'amiante.</p> <p>Travaux de retrait d'amiante.</p> <p>Travaux de pose et de dépose de matériaux isolants à base d'amiante.</p> <p>Travaux de construction et de réparation navale.</p> <p>Travaux d'usinage, de découpe et de ponçage de matériaux contenant de l'amiante.</p> <p>Fabrication de matériels de friction contenant de l'amiante.</p> <p>Travaux d'entretien ou de maintenance effectués sur des équipements contenant des matériaux à base d'amiante.</p>

**Tableau n° 30bis du régime de la Sécurité Sociale :**

**cancer bronchopulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante**

### **II - 2 - 6 - Conclusion (23)**

Les maladies de l'amiante constituent actuellement la première cause des pathologies respiratoires professionnelles indemnisées dans le cadre du régime général de la Sécurité Sociale. Compte tenu du temps de latence de ces pathologies, il est vraisemblable que leur nombre va augmenter dans les années à venir. Le remplacement de l'amiante par d'autres types de matériaux qui est actuellement opéré dans de nombreux sites pose un double problème :

- le respect de règles très contraignantes lors des travaux d'enlèvement de l'amiante, afin d'éviter de polluer les locaux, et d'exposer les opérateurs chargés de cette activité,
- s'assurer de l'innocuité des matériaux utilisés pour le remplacement.

## **II - 3 - Cas particulier des fibres de substitution à l'amiante (26)**

### **II - 3 - 1 - Introduction**

L'INSERM a remis les conclusions d'une expertise collective sur les effets sur la santé de quelques fibres de substitution à l'amiante.

Les fibres examinées sont :

- les fibres minérales artificielles (laines de verre, de roche et de laitier, filaments continus de verre, microfibrilles de verre et fibres céramiques)
- les fibres organiques naturelles comme la cellulose, ou organiques artificielles comme les polyvinylalcools et le para-aramide.

### **II - 3 - 2 - Les études réalisées**

Le risque de cancer a été plus particulièrement examiné. Sur la base des données épidémiologiques qui ont, pour l'essentiel été recueillies dans l'industrie de production des fibres, il n'a jamais été possible de conclure de façon ferme. Après exposition aux fibres de laines de roche et de laitier et aussi aux laines de verre, un accroissement du risque de cancer du poumon ne peut être exclu.

Au niveau expérimental chez l'animal, plusieurs types d'expérience, in vivo et in vitro, ont permis de mettre en évidence un pouvoir cancérigène des fibres céramiques, des fibres de laine de verre et de fibres de laine de roche.

	Injection Intrapéritonéale	Injection intrapleurale	Instillation intratrachéale	Inhalation long terme
Filament continu de verre	-	-	ND	ND
Laine de verre	+	-	-	-(a)
Laine de roche	+	-	-	-
Laine de laitier	-	-	ND	-
Microfibre de verre	+	+	+	-
Fibres céramiques réfractaires	+	ND	-	+

+ : effet établi dans une ou plusieurs études.  
 - : absence d'effet démontré.  
 ND : absence de données pertinentes permettant de formuler une évaluation (incluant les études avec faible nombre de tumeurs et (ou) effectif étudié faible).  
 a : une méta-analyse prenant en compte l'ensemble des études réalisées avait fait conclure à un excès de tumeurs pour ce type de fibres chez le rat.

**Synthèse des résultats des études expérimentales réalisées (production de tumeurs) avec les fibres minérales artificielles chez le rat et/ou le hamster (27)**

**II - 3 - 3 - Conclusion**

Même si la relation avec l'exposition aux fibres n'est pas clairement établie, l'observation d'un excès de cancers bronchopulmonaires chez les ouvriers de production de ces fibres doit inciter à la vigilance et à une maîtrise des niveaux d'exposition à ces fibres en milieu de travail. (27)

## **II - 4 - Le chrome**

### **II - 4 - 1 - Généralités**

C'est un métal blanc grisâtre très résistant à l'usure. Les sels hexavalents sont considérés comme les plus dangereux.

### **II - 4 - 2 - Les expositions professionnelles**

Les principales circonstances d'exposition professionnelle sont le chromage électrolytique (acide chromique très soluble), le soudage ou l'oxycoupage des alliages chromés (libération de dérivés  $Cr_6$  volatils solubles) et la manipulation du ciment, bien que le chrome n'y soit présent qu'à très faible concentration.

Le chrome est ubiquitaire : on le retrouve à l'état de traces dans de multiples produits comme l'eau de javel, la fumée de cigarette, la farine, ... (28)

### **II - 4 - 3 - L'action cancérigène (29)**

Ce serait le sel  $Cr_6$  qui serait cancérigène. Son pouvoir cancérigène serait lié à sa réduction intracellulaire en  $Cr_5$ , très réactif et de ce fait capable de se lier de manière covalente aux sites nucléophiles des macromolécules et de l'ADN. (32)

L'action cancérigène des chromates fut d'abord reconnue en Allemagne.

Des enquêtes épidémiologiques, menées il y a environ 40 ans aux Etats Unis ont démontré que l'incidence du cancer bronchique était 10 à 30 fois plus élevée chez les travailleurs de l'industrie des chromates que dans la population générale.

Le temps d'exposition des sujets atteints variait de 4 à 47 ans ; le temps de latence entre la fin de l'exposition et le début des symptômes était en moyenne de 9 à 10 ans.

#### II - 4 - 4 - La prévention (29)

L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists' Committee (ACGIH) a recommandé les Threshold Limit Values Steel (TLVS) suivantes :

- chrome métal et dérivés bi et trivalents :  $0,5 \text{ mg/m}^3$  ;
- dérivés hexavalents :  $0,05 \text{ mg/m}^3$

Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) a recommandé :

→ les Threshold Limit Values (TLV) des dérivés potentiellement cancérigènes :  $1 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ .

La limite d'exposition actuellement imposée par l'Occupational Safety and Health Administrations (OSHA) aux Etats Unis est de  $52 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  pour le chrome hexavalent, ce qui correspond à  $100 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  d'acide chromique.

#### II - 4 - 5 - Les mesures techniques

Il faut :

- pratiquer toutes les opérations dangereuses en vase clos,
- réaliser une aspiration de vapeurs et des poussières au dessus des bacs d'électrolyse
- placer et retirer mécaniquement les pièces chromées.

#### II - 4 - 6 - Les mesures individuelles

Le port de vêtements spéciaux comme les gants et les tabliers est recommandé. Les appareils de protection des voies respiratoires à adduction d'air lorsqu'il s'agit de dérivés cancérigènes doivent être fournis.

## **II - 5 - Le fer**

### **II - 5 - 1 - Introduction**

Le cancer bronchopulmonaire dû au fer est en fait une complication de la sidérose.

### **II - 5 - 2 - Les expositions professionnelles (29)**

L'inhalation de fumées riches en particules de fer et oxyde de fer provoque au bout de 10 à 15 ans d'exposition une pneumopathie de surcharge : la sidérose. (28) Elle s'observe chez les soudeurs, métallurgistes et les travailleurs des mines de fer et chez les travailleurs de l'industrie de l'ocre.

### **II - 5 - 3 - Les effets cancérogènes (29)**

Les soudeurs dans leur ensemble présentent un excès faible mais significatif de cancers bronchopulmonaires. Le pouvoir cancérogène des fumées de soudage est classiquement attribué au Cr6 et aux sels insolubles de Ni (Nickel).

Certaines enquêtes épidémiologiques suggèrent que l'incidence de cancer pulmonaire serait plus élevée chez les mineurs des mines de fer. On a suggéré que ce risque résulte de la présence de radon dans l'atmosphère de certaines mines ou de l'action d'autres facteurs tels la contamination de l'air par les moteurs diesel et un excès de bronchite chronique chez les mineurs favorisant la rétention pulmonaire de substances cancérogènes inhalées.

### **II - 5 - 4 - Les mesures de prévention**

La TLV des fumées d'oxyde de fer est de  $5\text{mg/m}^3$ .

## **II - 6 - L'arsenic**

### **II - 6 - 1 - Généralités (28)**

L'arsenic (As) est un métalloïde gris, répandu dans la nature sous la forme d'arséniures accompagnant, le plus souvent les sulfures. L'As, présent comme impureté dans de nombreux minerais, est un sous-produit de la métallurgie du cuivre, du plomb, et du zinc,...

### **II - 6 - 2 - Les expositions professionnelles**

Les principales circonstances d'exposition professionnelle sont le grillage des minerais arsenicaux (fonderies de cuivre surtout, mais aussi de plomb et de zinc), la verrerie, la tannerie et le traitement de la vigne par l'arsenite de sodium.

L'As est un polluant environnemental : rejets industriels (fonderies de métaux non ferreux), combustion du charbon et du pétrole, contamination de l'eau et des aliments par des pesticides arsenicaux, ... Il est présent à l'état de traces dans la fumée de tabac (jusqu'à 40 µg/cigarette).

L'exposition de la population générale provient essentiellement de la consommation de produits marins (poissons et crustacés très riches en dérivés organiques) et également du vin dont la teneur en As peut être élevée lorsque la vigne est traitée intensivement par des pesticides arsenicaux. (28)

### **II - 6 - 3 - L'action cancérigène**

L'arsenic peut favoriser la survenue de cancer du poumon. Ce risque est inscrit au tableau 20 bis des maladies professionnelles.

L'hypothèse a été émise que l'exposition au SO<sub>2</sub> favorisait l'action cancérigène de l'arsenic inhalé sur les poumons. Une interaction a été démontrée entre l'exposition à l'arsenic et la consommation de tabac sur l'incidence de cancer pulmonaire.

Sont particulièrement exposés à ce risque, les travailleurs des fonderies de cuivre.

Selon l'EPA, une exposition pendant la vie professionnelle à  $1 \mu\text{gAs}/\text{m}^3$  entraîne un excès de 4,29 cas de cancer pulmonaire par 1.000 sujets exposés. (29)

#### **II - 6 - 4 - La prévention (29)**

La TLV pour les composés solubles de l'arsenic s'élève à  $0,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ .

Le NIOSH a recommandé que des mesures soient prises pour que la concentration de l'arsenic et ses dérivés inorganiques dans l'air aux postes de travail ne soit pas détectable et en tout cas, ne dépasse pas  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (concentration plafond pour une exposition de 15 minutes). Tout dépassement justifierait le port d'un masque.

#### **II - 6 - 5 - Les mesures techniques**

Il faut travailler le plus possible en vase clos. Les poussières doivent être aspirées par des systèmes de ventilation.

#### **II - 6 - 6 - Les mesures individuelles**

Il faut empêcher les travailleurs de manger ou de fumer dans les ateliers. Le port de gants et éventuellement de masques est recommandé

### **II - 7 - Le nickel**

#### **II - 7 - 1 - Généralités (28)**

Blanc, brillant, très malléable et très ductile, le nickel (Ni) est un métal dur, ferromagnétique et pratiquement inoxydable à l'air. Relativement peu abondant, il est extrait de pyrites nickélifères.

### **II - 7 - 2 - Les expositions professionnelles**

Les principales circonstances d'exposition professionnelle sont le nickelage électrolytique, le grillage des mattes de nickel. Le Ni est présent à l'état de traces dans la fumée de tabac (0,5 à 2 µg/cigarette), le ciment, les détergents industriels et domestiques. C'est enfin un polluant environnemental, provenant des rejets industriels et des incinérateurs municipaux. (28)

### **II - 7 - 3 - L'action cancérigène (28)**

Les études épidémiologiques retrouvent une incidence accrue de cancers bronchopulmonaires essentiellement chez les travailleurs employés au grillage des mattes de nickel et de façon beaucoup moins nette, dans les fonderies et lors du raffinage électrolytique.

Le risque cancérigène semble associé à une exposition aux composés peu solubles tels le bisulfure de nickel ( $\text{Ni}_3\text{S}_2$ ) et l'oxyde de nickel (NiO).

### **II - 7 - 4 - La prévention**

L'ACGIH (1990) a proposé une TLV de 1 mg/m<sup>3</sup> pour le nickel métal et de 0,1 mg/m<sup>3</sup> pour les composés solubles. Par contre, le NIOSH a recommandé une TLV de 15 µg/m<sup>3</sup> pour tous les composés du nickel.

### **II - 7 - 5 - Les mesures individuelles**

Un examen clinique (y compris l'observation de la muqueuse nasale) doit être pratiqué. Il faut faire une évaluation pulmonaire qui consiste en une EFR, une radiographie et un examen cytologique de l'expectoration.

## **II - 8 - Le bis (chlorométhyléther) (BCME)**

### **II - 8 - 1 - Les expositions professionnelles**

Ce composé intervient dans l'industrie textile, la photographie, les laboratoires d'anatomopathologie et d'histologie, la production de colorants, les pesticides et les explosifs.

### **II - 8 - 2 - L'action cancérigène**

Le chlorométhylméthyléther et son contaminant le di (2-chlorométhyl)éther sont cancérigènes pour l'homme produisant un néoplasme pulmonaire, en particulier un carcinome à petites cellules.

La période de latence est habituellement de 10 à 20 ans.

Parmi 125 travailleurs suivis pendant 10 ans et exposés au chlorométhylméthyléther et à son contaminant le BCME, 11, soit 8,8 %, développèrent un cancer pulmonaire. L'incidence s'élevait à 30 % parmi les sujets les plus fortement exposés. Comme pour beaucoup de cancérigènes chimiques, l'importance du risque est proportionnelle à la durée de l'exposition et à son intensité. Les concentrations atmosphériques de BCME douées d'une activité cancérigène sont de l'ordre de 10 à 100 ppb (0,01 à 0,1 ppm).

### **II - 8 - 3 - La prévention (29)**

Une étude a rapporté que l'administration de 1 g de vitamine C per os par jour, 5 jours par semaine, pendant 5 mois réduisent la fréquence d'anomalies chromosomiques dans les lymphocytes circulants chez des travailleurs exposés au BCME.

## **II - 9 - Les rayonnements ionisants par inhalation : le RADON**

### **II - 9 - 1 - Introduction**

Le radon est un gaz radioactif issu de la décomposition naturelle de l'uranium dans la croûte terrestre. Il existe sous forme de trois isotopes : le radon 219, 220 et 222. Les deux premiers isotopes ont des demi-vies se mesurant en seconde, tandis que le radon 222 a une demi-vie de 3,82 jours. Au cours de sa décomposition, ce dernier produit des atomes radioactifs (descendants) qui émettent un rayonnement alpha.

Dans la série des transmutations de l'uranium, le radon constitue l'exception « volatile », tous les autres corps étant solides. C'est l'étape « insolite » qui permet à la radioactivité naturelle de s'échapper du minéral et d'arriver jusqu'à nous au lieu de rester dans la roche.

### **II - 9 - 2 - Les effets sur les poumons**

Même si l'organisme en entier est soumis aux radiations provenant de la décomposition du radon, l'apparition du cancer du poumon représente l'effet biologique majeur de l'exposition à ce gaz. Les particules alpha émises ont un très faible pouvoir de pénétration des tissus mais s'avèrent dangereuses lorsqu'elles sont ingérées ou inhalées directement ou en adsorption à d'autres particules en suspension. Le radon est un gaz mais les composés issus de sa décomposition sont solides. En se logant sur les parois pulmonaires, ils irradient alors directement les cellules avoisinantes. En fonction de la dimension des particules, les descendants radioactifs se déposent à différents niveaux bronchiques. Les cellules basales et les cellules alvéolaires sont les plus touchées.

La relation entre l'exposition au radon et le cancer du poumon a d'abord et essentiellement été mise en lumière par des études réalisées chez les travailleurs des mines d'uranium.

### **II - 9 - 3 - Les expositions professionnelles**

Elles concernent donc surtout les travailleurs des mines d'uranium.

Les expositions professionnelles aux rayonnements ionisants se produisent le plus souvent à faibles doses et sur des périodes prolongées. Ces caractéristiques d'exposition sont difficiles à reproduire en situation expérimentale.

Face à un patient atteint de cancer, la responsabilité des rayonnements ionisants est difficile à établir car, en l'état actuel des connaissances scientifiques, rien ne distingue formellement les tumeurs radio-induites des cancers spontanés dont l'incidence naturelle est élevée. Les données disponibles chez l'homme correspondent à des modalités d'irradiations très différentes de celles rencontrées en situation professionnelle. En effet on ne dispose que des données des victimes des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki : l'exposition était unique, brève, avec une forte composante de neutrons, dont l'effet biologique est très différent de celui des rayonnements habituellement utilisés en milieu industriel ou médical. La dernière mise à jour de ces données fait état d'une augmentation significative du risque de survenue de tumeurs solides pour des doses supérieures à 50 mSv, et pour lesquelles la relation entre dose reçue et risque de cancer était linéaire. Pour les ouvriers des mines d'uranium, la probabilité de cancer par unité de dose est 4 à 7 fois plus élevée que pour les survivants de la bombe d'Hiroshima. (4)

Le délai d'apparition du cancer bronchique est en général très long, pouvant dépasser 30 ans et le tabac est un cofacteur important mais qui est loin d'être toujours en cause.

L'exposition aux radiations ionisantes dans le cadre de l'extraction, de la préparation ou de l'utilisation des produits radioactifs est inscrite au tableau 6 des maladies professionnelles.

## **II - 9 - 4 - L'exposition environnementale**

### **II - 9 - 4 - 1 - Introduction**

La principale voie de diffusion du radon dans l'environnement est l'infiltration directe à partir du sol. Dans les habitations dont les fondations sont en béton, le radon peut s'introduire par diffusion à travers le plancher en fonction de la porosité. Il peut s'infiltrer par les fissures ou par les ouvertures pratiquées afin de permettre le passage des canalisations. Une seconde source de diffusion met en cause les matériaux utilisés dans

la construction. Les émissions de radon s'avèrent plus élevées pour les matériaux en provenance directe du sol tel le béton, la brique, le granite, le schiste et le gypse. L'eau de consommation d'origine souterraine constitue aussi une voie de diffusion du radon.

#### **II - 9 - 4 - 2 - La détection**

Il existe sur le marché plusieurs équipements destinés à mesurer la concentration de radon dans les habitations. Certaines donnent des lectures ponctuelles ou pour une courte période d'exposition alors que d'autres permettent d'obtenir des résultats sur des périodes pouvant s'étendre jusqu'à un an (minimum de trois mois).

De façon générale, on considère que la mesure sur une longue période donne un portrait plus juste de l'exposition réelle au radon. La mesure sur une courte période, par son caractère ponctuel, ne rend pas compte de la variation parfois considérable des concentrations rencontrées dans les habitations sur une longue période.

#### **II - 9 - 4 - 3 - Les études (21)**

L'institut Karolinska de Stockholm a publié la première étude suspectant une relation entre le radon des habitations et le cancer du poumon.

Aux Etats Unis, l'Environmental Protection Agency (EPA) estime que huit millions de maisons de ce pays contiennent en permanence un taux de radon supérieur au niveau défini comme raisonnable, c'est à dire 150 becquerels (Bq) par m<sup>3</sup>. Cet organisme évalue que vivre dix huit heures par jour avec 150 Bq/m<sup>3</sup> de radon correspond au même risque de cancer que fumer un demi paquet de cigarette par jour.

Des travaux opérant sur des résidents d'une île de la Baltique, vivant la plupart près d'une bande étroite de schiste alumineux riche en radon, mettent en évidence un risque cinq fois plus grand de cancer pulmonaire associé aux niveaux élevés de radon.

Une étude réalisée sur des terrains du centre de la Floride riches en phosphates trouve un risque significativement élevé de cancer du poumon chez les hommes non-fumeurs. Une étude épidémiologique sur cinquante trois comtés de Floride a trouvé une augmentation de 25 % du risque de cancer bronchopulmonaire chez les habitants de trois comtés ayant les taux les plus élevés de radon dans les maisons.

Mais plusieurs études contestent ces résultats, par exemple, une étude effectuée par le Conseil National de Recherche (NRC) à la demande de l'EPA remet en cause les conclusions de son précédent rapport de 1988 affirmant que les risques du radon domestique évalués sur le modèle de l'augmentation du cancer du poumon chez les mineurs exposés à ce gaz ont été surestimés de 30 %. Une étude s'appuyant sur le registre de mortalité par cancer en France, de 1971 à 1978, publiée en 1986 par l'INSERM aboutit au constat que le taux comparatif de mortalité féminine par cancer bronchopulmonaire, dans les départements du Finistère, Morbihan et Haute-Vienne où les concentrations de radon dans les habitations sont le double au moins de la moyenne nationale est inférieure à celui de la France entière.

#### **II - 9 - 4 - 4 - Le mécanisme d'action**

Des études de dosimétrie des dérivés du radon dans les voies respiratoires soulignent que dans les environnements domestiques, les poussières de l'aérosol inhalé sont de taille plus petite que dans les mines. Elles pénètrent donc mieux dans les voies respiratoires et augmentent la dose radioactive délivrée au poumon.

Par contre la vitesse de respiration est un autre paramètre influençant l'incorporation de la radioactivité. Plus on respire vite, plus on augmente la dose. Or, dans un effort physique tel que le travail dans les mines, le rythme respiratoire est plus rapide que dans un environnement domestique.

#### **II - 9 - 5 - La prévention : la radioprotection**

##### **II - 9 - 5 - 1 - Introduction (21)**

Les données actuelles ne permettent pas de conclure définitivement sur l'existence ou l'absence d'un seuil biologique en deçà duquel les rayonnements ionisants n'auraient aucun effet cancérigène. Aux (très) faibles doses, il est possible que les effets cancérigènes des rayonnements ionisants ne puissent être détectés faute d'études statistiques suffisamment puissantes. Du fait de ces incertitudes, les grands principes de la radioprotection sont le résultat d'un compromis entre le principe de précaution : éviter toute

exposition à un agent potentiellement toxique et le souci de ne pas limiter excessivement des activités utiles à la société et aux individus.

Le risque est considéré comme acceptable si l'exposition est justifiée par un bénéfice individuel ou social suffisant. En pratique, des limites maximales de dose ont été définies, basées sur la notion de risque acceptable et distinguant la population générale et les personnes soumises à une exposition professionnelle.

La directive EURATOM 96/29 recommande que les limites de doses soient abaissées à 1 mSv/an pour la population générale, et à 100 mSv/5 ans (sans dépasser 50 mSv/an) pour les expositions professionnelles.

#### **II - 9 - 5 - 2 - La prévention en milieu professionnel**

Dans des conditions de travail normales, les travailleurs exposés à des radiations sont soumis à un « risque acceptable ». La difficulté réside dans la définition de ce qu'est un risque acceptable, « techniquement » ou « éthiquement ». Aucune technologie n'est sans danger, mais le risque de cancer du poumon est clairement démontré chez les mineurs d'uranium. Des efforts doivent être fait pour obtenir une ventilation adéquate afin de réduire le risque d'exposition au radon et de ce fait le risque de décès par cancer du poumon.

#### **II - 9 - 5 - 3 - La prévention environnementale**

Un communiqué diffusé conjointement par les secrétariats d'état à la Santé et à l'Environnement a en effet annoncé la mise en place de mesures spécifiques visant à faire diminuer les taux élevés de radon observés, dans certaines régions granitiques et volcaniques : la Corse, l'Auvergne, la Bretagne, la Franche-Comté et le Limousin. Ces cinq régions feront l'objet d'une information spécifique sur la nature du danger et les méthodes permettant l'élimination du radon. De plus, une enquête ciblée pour détecter l'apparition de cancers du poumon va être mise en place. (32)

Aux Etats Unis, l'EPA a conçu un guide pour répondre aux soucis des particuliers confrontés à un problème de forte concentration de radon. Ces mesures ont

un double but : éviter que le radon pénètre dans la maison, et changer l'air intérieur contaminé.

◆ Pour éviter la pénétration du radon, il faut :

- ne pas laisser la terre nue dans le sous-sol et faire un revêtement de béton de bonne qualité,
- obturer les fissures et les orifices du revêtement du sol, des murs, des joints entre le sol et les murs, les ouvertures autour des tuyaux,
- prévenir la dépressurisation de la maison .

◆ Pour éliminer l'air contaminé, différentes techniques de ventilation sont réalisées suivant les cas :

- la ventilation naturelle : ouverture des fenêtres dès que cela est possible,
- d'autres techniques de ventilation peuvent être utilisées mais elles ne doivent pas créer de dépression intérieure qui conduirait à une augmentation du flux de radon en provenance du sol.

◆ A côté des mesures importantes, il y a des dispositions simples à prendre :

- l'arrêt du tabagisme réduit l'exposition globale à de nombreux polluants. Le tabagisme augmente de 4 à 5 fois le risque cancérigène du radon de l'air intérieur,
- d'autre part, il est bon d'éviter des activités prolongées au sous-sol, de transférer les chambres dans les étages supérieurs, de renouveler fréquemment l'air des pièces.

## II - 9 - 6 - Conclusion

L'exposition au radon, le plus souvent combinée au tabagisme, est probablement un des facteurs les plus importants parmi les facteurs étiologiques du cancer bronchique.

## **II - 10 - Le diesel et la survenue de cancer bronchopulmonaire**

### **II - 10 - 1 - Introduction**

De nombreuses questions se posent sur la toxicité des émissions de moteurs diesel. C'est un sujet qui a beaucoup préoccupé les scientifiques ces dernières années et sur lequel de nombreuses études ont été réalisées, notamment concernant leur risque cancérigène. (33)

### **II - 10 - 2 - La composition des émissions diesel**

Les polluants émis par ces moteurs comportent 2 parties : une partie gazeuse, contenant des polluants classiques, de type vapeur nitreuse, oxyde de soufre et oxyde de carbone et une phase particulaire qui fait la spécificité du diesel. (33)

Leur composition et leur granulométrie ne sont pas parfaitement connues mais elles peuvent être schématiquement décrites comme un squelette de carbone recouvert d'une phase organique composée principalement d'imbrûlés provenant du carburant et du lubrifiant. Cette phase imbrûlée comprend plusieurs centaines de composés avec, notamment, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (ces particules sont souvent agglomérées en grappe). (34)

La caractéristique la plus importante de ces particules est leur taille. Plus de 70 % ont un diamètre inférieur à 0,3  $\mu\text{m}$  et la très grande majorité a un diamètre inférieur à 1  $\mu\text{m}$ . Ce sont donc des particules extrêmement fines et aisément respirables. (33)

### **II - 10 - 3 - L'effet cancérigène**

#### **II - 10 - 3 - 1 - Introduction**

Il a été évalué dans trois types d'études : in vitro, in vivo, et épidémiologique.

### II - 10 - 3 - 2 - Les études in vitro (34)

A la fin des années 1970, les premières études ont montré que la fraction soluble extraite des particules diesel était mutagène. Depuis de nombreux travaux ont confirmé cet effet mutagène sur différents modèles cellulaires. Comme il est difficile de tester directement les gaz d'échappement in vitro, les essais sont généralement réalisés à partir de quelques composés ou sur des fractions particulières. Très peu d'études ont porté sur les émissions totales ou sur des expositions directes.

### II - 10 - 3 - 3 - Les études in vivo

Des études de cancérogénécité ont été menées chez l'animal. Les principales ont été réalisées par inhalation chez des rats, des souris, des hamsters ou des singes.

Les émissions contenaient de 0,35 à 8 mg/m<sup>3</sup> de particules. Les études effectuées chez les hamsters et les singes se sont toutes révélées négatives. Les études chez le rat ont montré une augmentation des tumeurs pulmonaires pour des niveaux de concentrations en particules supérieur à 2 mg/m<sup>3</sup>, l'exposition durant toute leur vie. En outre, à chaque fois que les particules ont été filtrées et que les animaux ont été exposés à la phase gazeuse seule, les résultats ont été négatifs. Cela semble confirmer, le rôle majeur des particules dans la toxicité des émissions diesel.

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer le mécanisme d'action. Outre un phénomène génétique soupçonné, le rôle de la surcharge pulmonaire semble majeur. C'est étayé dans une étude de 1995 dans laquelle des rats ont été exposés pendant 24 mois, 16 heures par jour, 5 jours par semaine, à des émissions diesel à une concentration particulaire de 2,5 à 6,5 mg/m<sup>3</sup>, et à des particules de noir de carbone (normalement inertes) aux mêmes concentrations. Dans les deux cas, on observe un certain nombre de cancers, dans les mêmes proportions et de manière significative.

Ces résultats confirment donc le rôle important joué par les particules de carbone, mais aussi par la surcharge pulmonaire.

### II - 10 - 3 - 4 - Les études épidémiologiques (33)

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées chez l'homme, principalement dans des populations exposées professionnellement aux émissions diesel comme les travailleurs des chemins de fer ou des compagnies de bus, les conducteurs professionnels (routiers, taxis) et les dockers. Plus de 60 études ont été publiées. Certaines d'entre elles ont montré une légère augmentation des cancers pulmonaires.

Malheureusement, dans de nombreux cas, des biais importants existent : non prise en compte du tabagisme, autres facteurs professionnels intercurrents, exposition concomitante aux émissions des moteurs essence. Cependant, les études conduites avec prise en compte du tabagisme ne modifient pas sensiblement les résultats généraux.

Les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure de manière certaine sur l'effet cancérigène des émissions diesel chez l'homme et encore moins d'incriminer les particules dans cet effet s'il existe.

### II - 10 - 4 - Conclusion

- Les émissions de moteurs diesel sont mutagènes.
- Les émissions de moteur diesel sont cancérigènes chez l'animal à condition que les concentrations particulières auxquelles il est exposé soient élevées c'est à dire dépassent les 2 mg/m<sup>3</sup>.
- En revanche, lorsque les concentrations particulières sont inférieures à ce seuil, on n'observe pas d'effet cancérigène.
- Les personnels exposés aux émissions des moteurs automobiles présentent très fréquemment une augmentation faible mais certaine du risque de cancers pulmonaires. (33)
- Le Centre de Recherche Contre Le Cancer (CIRC) et l'EPA ont classé les émissions diesel comme étant probablement cancérigènes (classe 2A du CIRC, c'est à dire probablement cancérigène chez l'homme). (34)

## III - RELATION ENTRE L'ALIMENTATION ET LA SURVENUE DU CANCER DU POUMON

### III - 1 - Introduction (35)

La première hypothèse d'une possible relation entre l'alimentation et le risque de cancer du poumon a été suggérée par des études de laboratoire qui ont indiqué dans les années soixante que différents caroténoïdes pouvaient réduire la fréquence des tumeurs pulmonaires chez des animaux de laboratoire traités par des cancérigènes chimiques.

Ensuite, deux études épidémiologiques, l'une de cohorte conduite en Norvège (Bjelke, 1975, Kvale *et al* 1983) et l'autre cas témoins conduite aux Etats Unis (Mettlin *et al*, 1979) ont observé que le risque de développer un cancer du poumon était augmenté significativement chez les sujets ayant une alimentation relativement pauvre en vitamine A et bêta-carotène.

#### ◆ Etude de Bjelke :

Bjelke suit durant 5 ans 8.278 hommes répartis en quatre catégories.

Au sein de chacune des quatre catégories, il distingue deux groupes selon qu'ils consomment habituellement plus ou moins une certaine quantité de vitamine A chacun en fonction de ses besoins. Ainsi dans chacune des catégories, le cancer du poumon est plus fréquent chez ceux qui consomment la ration la plus faible de vitamine A.

### III - 2 - Cas d'une alimentation enrichie en bêta-carotène et vitamine A (36)

Les effets d'une nourriture riche en caroténoïdes ont été évalués dans quinze études rétrospectives par Ziegler *et al*. Douze de ces études ont évalué l'ingestion de caroténoïdes en utilisant un index quantitatif, alors que les trois autres évaluèrent l'ingestion de légumes et de fruits.

Une diminution significative du risque de CBNPC est associée à une augmentation de consommation de légumes dans 14 des 15 essais. Quatre études comparaient l'absorption de fruits et légumes avec une estimation de l'absorption de caroténoïdes. Dans ces études,

l'ingestion de fruits et (ou) de légumes semblaient plus corrélée avec la diminution du risque de cancer du poumon que l'ingestion estimée de caroténoïdes.

Six études prospectives évaluaient l'effet de l'absorption de caroténoïdes sur le risque de cancer pulmonaire. Cinq des six études ont permis de corréler une diminution du risque de cancer bronchique avec une augmentation d'absorption de fruits, de légumes ou de caroténoïdes.

Une étude a trouvé que, parmi les nutriments étudiés, les caroténoïdes étaient les seuls associés à une diminution significative du risque de cancer bronchique.

Une autre étude a montré une corrélation entre l'ingestion régulière et importante de fruits et légumes et la diminution du risque de cancer bronchique.

La seule étude prospective négative rigoureusement contrôlée (quant à la consommation tabagique) a suggéré que la diminution d'ingestion de fruits et de légumes pourrait être responsable chez le fumeur d'un « sur-risque ».

### **III - 3 - L'influence du taux de rétinol sanguin (36)**

Plusieurs études ont évalué la corrélation entre les taux de rétinol sanguin et le développement de cancer. La diminution des taux sanguins était associée à une augmentation du cancer du poumon. La plus forte association était entre bêta-carotène et cancer du poumon.

### **III - 4 - Conclusion (35)**

L'interprétation des résultats sur l'alimentation et le cancer du poumon est rendue particulièrement complexe par l'existence d'un puissant facteur causal tel que le tabac, qui est en même temps associé aux modes de vie et aux habitudes alimentaires.

Plusieurs études ont rapporté que les fumeurs consomment en moyenne moins de fruits et plus de viande et graisses que les non-fumeurs. Il est donc possible que certaines associations observées entre le cancer du poumon et l'alimentation seraient dues à des imperfections de la mesure de la consommation de tabac et donc à un ajustement statistique imparfait de l'effet du tabac.

## IV - LES FACTEURS GENETIQUES

### IV - 1 - Introduction (2)

Le risque accru de cancer dans les familles de cancéreux, s'il est connu en cancérologie générale, n'est pas particulier au cancer bronchique. La place réelle des facteurs héréditaires dans la survenue d'un cancer bronchopulmonaire est toujours un sujet de débat important.

### IV - 2 - Les études réalisées

Plusieurs études ont été réalisées. Des observations isolées de jumeaux univitellins, tous deux exposés à l'amiante, ayant développé à quelques années de distance un cancer bronchique épidermoïde ont été rapportées. Néanmoins, il n'a pas été possible de démontrer dans des études de cohortes de jumeaux que ces faits n'étaient pas dûs au seul hasard. (2)

Une étude récente d'une cohorte de 15.924 paires de jumeaux monozygotes et dizygotes étudiée sur une période de 45 ans a montré qu'il n'existait pas à l'évidence de facteur héréditaire génétique dans la survenue de cancers bronchopulmonaires tabac-induits. (37)

Le tableau relate le suivi de certains de ces jumeaux après le décès du frère jumeau par cancer bronchopulmonaire. (37)

Suivi en personne-année	Mort par cancer bronchopulmonaire		
	Fréquence observée	Fréquence attendue	Ratio fréquence observée/ fréquence attendue
Monozygotes 300 (n=47)	0	0,90	0 (0 - 4,09)
Dizygotes 178 (n=34)	2	0,58	3,44 (0,41 - 12,4)

Les différences de risque en fonction des races ont été bien décrites aux Etats Unis où les sujets de race noire ont un risque, à tabagisme égal, supérieur à celui des sujets de

race blanche. Il est néanmoins difficile de dire si cette différence n'est pas plutôt liée à des facteurs socio-économiques. (2)

### **IV - 3 - Les mécanismes d'action mis en cause (2)**

Les facteurs les plus intéressants ont trait aux facteurs génétiques déterminant l'aptitude à métaboliser ou non les carcinogènes de l'environnement. On perçoit en effet facilement que de tels facteurs pourraient jouer un rôle fondamental et aider à expliquer « l'inégalité des chances » face à une exposition donnée.

Deux systèmes ont été étudiés : le système aryl hydrocarbone hydroxylase et le phénotype du métabolisme de la débrisoquine, faisant tous deux partie de la famille des cytochromes P450.

Dès 1973, une relation entre le haut risque de cancer bronchique et les taux intracellulaires d'aryl hydrocarbone hydroxylase avait été suggérée, cette enzyme activant certains hydrocarbures aromatiques potentiellement cancérigènes.

De même une forte association a été notée entre le phénotype métaboliseur rapide de la débrisoquine et le risque élevé de cancer bronchique, cette enzyme servant à identifier les sujets possédant des enzymes d'oxydation aptes à certaines transformations de substances cancérigènes.

### **IV - 4 - Conclusion (4)**

Dans le cancer du poumon, la relation familiale est difficile à démontrer en raison de la fréquence de la tumeur, de l'importance du tabagisme et des facteurs environnementaux. Les facteurs génétiques déterminant l'aptitude à métaboliser les carcinogènes en particulier les hydrocarbures (cytochromes P450) ont été étudiés sans conclusion définitive.

**DEUXIEME PARTIE : LES PRINCIPALES  
THERAPEUTIQUES**

**PREMIER CHAPITRE : LA CHIMIOThERAPIE  
ANTICANCEREUSE**

# **I - GENERALITES SUR LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE (37)**

## **I - 1 - Introduction**

Les médicaments anticancéreux groupés sous le terme chimiothérapie constituent un groupe hétérogène aux modes d'action complexes.

Ils n'interagissent pas avec un système physiologique de l'organisme mais sont des poisons cellulaires.

Cette action toxique s'exerce par interaction avec des protéines intracellulaires, ou avec les acides nucléiques composants du système génétique acide désoxyribonucléique (ADN) et acide ribonucléique (ARN).

Leur mode d'action est souvent complexe avec plusieurs sites d'interaction.

## **I - 2 - Le mode d'action des médicaments anticancéreux**

### **I - 2 - 1 - Introduction**

Les médicaments de chimiothérapie entraînent la diminution du nombre des cellules tumorales de deux façons distinctes souvent associées.

### **I - 2 - 2 - L'effet antimittotique**

C'est une inhibition des divisions cellulaires : le nombre de cellules produites étant diminué, la mort naturelle des cellules tumorales aboutit à une diminution de la masse (inhibiteurs de la mitose).

### **I - 2 - 3 - L'effet cytotoxique**

C'est une accélération du décès des cellules tumorales.

Les effets antimitotiques et cytotoxiques sont susceptibles de s'exercer aussi bien contre les cellules tumorales que l'on souhaite éliminer que contre les cellules normales que l'on veut conserver. Il n'y a pas en effet de spécificité des médicaments à l'égard de la cellule maligne, et les tissus à renouvellement rapide sont atteints en même temps, sinon plus rapidement, que les formations tumorales. Néanmoins, il existe une certaine électivité d'action sur de nombreux cancers qui se révèlent plus sensibles à une substance qu'à une autre.

Une certaine spécificité antitumorale peut s'exercer par une captation privilégiée par les cellules tumorales, ou par le fait que la capacité de récupération des cellules normales est supérieure à celles des cellules tumorales.

### **I - 3 - Classification des anticancéreux**

#### **I - 3 - 1 - Introduction (38)**

Deux classifications sont généralement retenues :

- une classification cinétique,
- une classification selon le mécanisme d'action.

#### **I - 3 - 2 - Classification cinétique**

##### **I - 3 - 2 - 1 - Introduction**

Cette classification permet de distinguer les médicaments selon leur dépendance vis à vis du cycle cellulaire et de la phase du cycle cellulaire.

Il en découle en particulier des modalités d'administration différentes, des relations dose-effet différentes, et des possibilités de combinaison entre plusieurs médicaments.

### **I - 3 - 2 - 2 - Les médicaments cycles-indépendants**

Ces médicaments sont toxiques, que la cellule soit ou non en cours de prolifération.

### **I - 3 - 2 - 3 - Les médicaments cycles-dépendants**

Ces médicaments ne sont actifs que sur les cellules en division, indépendamment de la phase du cycle cellulaire dans laquelle les cellules se trouvent.

### **I - 3 - 2 - 4 - Les médicaments phases-dépendants**

Ces médicaments, parce qu'ils agissent sur une enzyme ou sur un système enzymatique précis, ne sont actifs qu'à certaines phases du cycle cellulaire.

## **I - 3 - 3 - Classification suivant le mécanisme d'action**

### **I - 3 - 3 - 1 - Introduction (38)**

Cette classification permet de distinguer les médicaments ayant pour cible unique une enzyme, les médicaments ayant pour cible le génome et les médicaments agissant sur l'appareil microtubulaire de la mitose.

### **I - 3 - 3 - 2 - Les antimétabolites**

Ce sont des analogues structuraux de composés ayant un rôle clé dans le métabolisme cellulaire. Se substituant aux composants normaux, ils interfèrent avec la synthèse des bases nucléiques ou avec la synthèse protéique.

#### ◆ Le méthotrexate : METHOTREXATE\*, LEDERTREXATE\*.

Il inhibe la dihydrofolate réductase et inhibe finalement la synthèse de novo des bases puriques et pyrimidiques.

◆ Les fluoropyrimidines :

Les fluoropyrimidines sont des analogues structuraux de l'uracile.  
Le 5 fluoro-uracile (5FU) FLUORO-URACILE\* est le plus utilisé.

◆ La cytarabine : ARACYTINE\*, CYTARBEL\*.

Il inhibe la réplication de l'ADN.

◆ Mercaptopurine : PURINETHOL\*.

Tous deux inhibent la synthèse de novo des bases puriques.

◆ L'hydroxycarbamide : HYDREA\*.

La ribonucléotide réductase est l'enzyme cible de  
l'hydroxycarbamide.

◆ Raltitrexed : TOMUDEX\*.

C'est un antifolate inhibiteur spécifique de la thymidilate synthétase.

◆ Gemcitabine : GEMZAR\*.

Il inhibe la synthèse de l'ADN.

### **I - 3 - 3 - 3 - Les agents alkylants**

Ils interagissent directement avec l'ADN, par l'intermédiaire de réactions covalentes avec parfois des réactions biphasiques.

Même s'ils constituent une classe assez hétérogène, tous sont des composés électrophiles, introduisant dans les molécules avec lesquelles ils interagissent une molécule alkyle. Ils sont cycles-dépendants.

◆ Les moutardes :

- chlormétine : CARYOLYSINE\*.

Elle appartient à la famille des moutardes azotées.

- chlorambucil : CHLORAMINOPHENE\*.

- melphalan : ALKERAN\*.
- cyclophosphamide : ENDOXAN\*.

Il doit être activé par le foie pour acquérir son pouvoir antitumoral.

- ifosfamide : HOLOXAN\*.
- dacarbazine : DETICENE\*.
- thiotépa : THIOHEPA\*.

◆ Les nitrosurées :

Ils ont la même structure, ils sont cycles-indépendants.

Les nitrosurées entraînent une déplétion en glutathion, inhibent la réparation de l'ADN et altèrent la maturation de l'ARN.

Leurs propriétés alkylantes sont les plus importantes.

- CCNU (ou lomustine) : BELUSTINE\*.
- BCNU (ou carmustine) : BICNU\*.
- fotémustine : MUPHORAN\*.
- streptozocine : ZANOSAR\*.

◆ Les sels de platine :

Comme les autres agents alkylants, les sels de platine forment des liaisons covalentes au niveau de l'ADN. Ils interagissent également avec l'ARN, ils sont cycles-dépendants.

- cisplatine (CDDP) : CISPLATYL\*, CISPLATINE\*.
- carboplatine : PARAPLATINE\*.
- oxaliplatine : ELOXATINE\*.

◆ La mytomicine C : AMETYCINE\*

Elle provoque une alkylation des ponts au niveau de l'ADN et une inhibition de sa synthèse.

### I - 3 - 3 - 4 - Les médicaments agissant directement sur l'ADN

#### ◆ Les analogues de la camptothécine :

Ces médicaments inhibent la topo-isomérase I, enzyme nécessaire aux modifications structurales de l'ADN pendant la réplication. L'effet inhibiteur sur l'enzyme est transitoire, il s'agit donc de médicaments phases-dépendants.

- irinotécan : CAMPTO\*.
- topotécan : HYCAMTIN\*.

#### ◆ Les intercalants :

Il s'agit d'une famille de médicaments qui ont en commun d'établir des liaisons covalentes multiples avec deux spires voisines de l'hélice de l'ADN, ce qui introduit une coudure dans la molécule. Les médicaments sont aussi des inhibiteurs de la topo-isomérase II, et par ailleurs ils sont capables de générer des radicaux libres, dérivés chimiquement très actifs qui provoquent des cassures de l'ADN.

- Les anthracyclines :

Elles constituent la famille la plus importante et la plus

utilisée:

- rubidomycine : CERUBIDINE\*.
- zorubicine : RUBIDAZONE\*.
- adriamycine : ADRIBLASTINE\*,  
DOXORUBICINE\*.
- épirubicine : FARMORUBICINE\*.
- pirarubicine : THEPRUBICINE\*.
- mitoxantrone : NOVANTRONE\*.
- bléomycine : BLEOMYCINE\*.

Elle provoque des cassures de l'ADN.

#### ◆ Procarbazine : NATULAN\*.

Elle dépolymérise les brins d'ADN.

### I - 3 - 3 - 5 - Les inhibiteurs de la mitose

#### ◆ Les poisons du fuseau :

Ce sont les plus anciennement connus. Ils ont pour effet de dépolymériser la tubuline du fuseau de la mitose, la rendant ainsi impossible.

- vincristine : ONCOVIN\*.
- vinblastine : VELBE\*.
- vindésine : ELDISINE\*.
- vinorelbine : NAVELBINE\*.

Ces médicaments sont phases-dépendants.

#### ◆ Epipodophyllotoxines :

Ces médicaments provoquent un arrêt de la mitose sans interagir directement sur la tubuline. Ils agissent probablement au niveau de l'ADN ou de la transcription et sont inhibiteurs de la topo-isomérase II.

- étoposide : VP16\*, VEPESIDE\*, CELLTOP\*,  
ETOPOSIDE\*, ETOPOPHOS\*.
- téniposide : VEHEM-SANDOZ\*.

#### ◆ Les taxanes :

Les taxanes sont aussi des inhibiteurs de la mitose. Leur mécanisme d'action est cependant différent : ils agissent sur la tubuline qu'ils stabilisent excessivement, ce qui empêche le déroulement de la mitose.

- paclitaxel : TAXOL\*.
- docétaxel : TAXOTERE\*.

### I - 3 - 3 - 6 - Les inhibiteurs de la synthèse protéique

L-asparginase : KIDROLASE\*.

## II - UTILISATION DE LA CHIMIOThERAPIE (39)

### II - 1 - Introduction

La découverte empirique de l'action antitumorale de certaines substances est ancienne. Cependant, c'est après 1940 que la chimiothérapie moderne a pris son essor avec les travaux sur les dérivés azotés de l'ypérite, puis avec les premières applications cliniques.

La chimiothérapie a tout d'abord été utilisée avec succès ( en terme de réponse c'est à dire de régression tumorale complète ou partielle ) dans le domaine des hémopathies malignes. Puis cette thérapeutique s'est progressivement étendue aux tumeurs solides grâce à la découverte de nouvelles molécules chimiques. Ainsi, les progrès réalisés, faisant qu'aujourd'hui la chimiothérapie occupe une place importante dans le traitement de la maladie cancéreuse, ont été obtenus grâce à l'apparition rapide de nouvelles drogues, à l'amélioration de la manipulation de ces agents et à la connaissance de l'histoire naturelle des cancers.

Pourtant, malgré des résultats encourageants, le but de la chimiothérapie n'est pas toujours atteint : c'est la raison pour laquelle elle doit souvent être associée à un traitement loco-régional (chirurgie et/ou radiothérapie ). De plus, l'absence de sélectivité d'action sur les cellules tumorales ( à l'exception de la L-asparginase) limite considérablement son emploi.

En effet, les cytotoxiques ont une action non seulement sur les tissus malins mais aussi sur les tissus sains à renouvellement rapide notamment les cellules hématopoïétiques, la muqueuse digestive, l'épithélium vésical et les follicules pileux, ce qui explique la toxicité systémique de la chimiothérapie. De cette action générale découle la notion d'efficacité ou index thérapeutique des médicaments, représenté par le rapport de l'effet thérapeutique sur l'effet toxique des anticancéreux.

L'efficacité d'une chimiothérapie se traduit donc par une action sur les cellules tumorales supérieure à celle exercée sur les cellules normales et dépend du temps de récupération des effets toxiques nécessaire aux cellules saines. Ainsi, on comprend la difficulté d'élaboration des protocoles de chimiothérapie qui doivent assurer une destruction tumorale maximale tout en minimisant la toxicité sur les tissus sains.

Les différentes indications des médicaments anticancéreux permettent de classer la chimiothérapie en trois groupes.

## **II - 2 - Les différents types de chimiothérapie**

### **II - 2 - 1 - La chimiothérapie néoadjuvante**

Elle précède le traitement loco-régional qui est donc dans un premier temps impossible, ou qui ne peut, à lui seul, assurer une réponse tumorale bénéfique.

Ce traitement général initial permet un meilleur contrôle local si la réduction tumorale est significative, et un allongement de la survie à moyen ou long terme.

### **II - 2 - 2 - La chimiothérapie adjuvante**

Elle est administrée après une chirurgie et/ou radiothérapie et s'adresse à des formes indécélables de la maladie. Elle a donc pour but d'éviter l'extension régionale ou à distance de la tumeur. Son emploi est justifié lorsque la tumeur primitive est associée à des facteurs pronostiques laissant prévoir un risque métastatique.

### **II - 2 - 3 - La chimiothérapie palliative**

Cette thérapeutique n'est que symptomatique : elle a pour but d'améliorer la survie et la qualité de vie c'est à dire le confort des patients.

## **II - 3 - Application pratique de la chimiothérapie (40)**

### **II - 3 - 1 - Introduction**

L'application pratique d'une chimiothérapie doit répondre à deux principes complémentaires :

- il importe de suivre un protocole, élaboré en fonction des connaissances et déjà testé plus ou moins largement,
- un protocole a d'autant plus d'importance qu'il ne constitue pas un guide rigide, mais apporte tous les éléments nécessaires pour adapter le traitement à chaque malade.

Un traitement ne sera pas conduit dans les mêmes conditions, selon qu'il s'agit d'un protocole de conception récente de toxicité et d'efficacité encore mal précisées ou d'un protocole déjà largement utilisé, dont les conséquences sont bien connues, de même que les précautions qu'elles exigent.

### **II - 3 - 2 - Mise en route de la chimiothérapie**

Elle aura lieu après le bilan préchimio-thérapeutique.

#### **II - 3 - 2 - 1 - Inventaires des lésions tumorales**

Cet inventaire précède tout traitement anticancéreux et c'est de ces résultats que dépend justement la décision thérapeutique. Il importe en outre de préciser le mieux possible les différentes formations néoplasiques qui constituent autant de cibles à l'action du traitement. On sait en effet qu'un traitement peut être actif sur certaines métastases et laisser évoluer d'autres foyers secondaires : c'est en particulier le cas pour les métastases cérébrales.

#### **II - 3 - 2 - 2 - L'appréciation de différents paramètres pour permettre l'adaptation au traitement à chaque malade**

##### ◆ Le poids et la surface corporelle :

Ce sont des facteurs élémentaires qui peuvent se modifier avec le temps. Il faut notamment réduire les doses chez un malade qui a beaucoup maigri ou, plus rarement, les augmenter s'il existe une prise de poids substantielle.

Formule de la surface corporelle :

$$S = 0,202 \times P^{0,425} \times T^{0,725}$$

(S : en m<sup>2</sup> ; P : en kg ; T : en m)

◆ L'âge :

Avec l'âge, la résistance des tissus diminue au point que beaucoup de chimiothérapies sont irréalisables au delà de 70, 75 ans.

◆ L'évaluation des fonctions rénales et hépatiques :

En effet, les émonctoires rénaux et hépatiques par lesquels s'éliminent la plupart des médicaments, doivent faire l'objet d'une appréciation simple, s'ils sont normaux, ou plus élaborée dans le cas contraire.

◆ L'évaluation des tissus normaux les plus sensibles à l'action des médicaments :

- le tissu hématopoïétique,
- le myocarde lors de l'utilisation des anthracyclines,
- le parenchyme pulmonaire lors de l'utilisation de la

bléomycine.

◆ La recherche des foyers infectieux :

A cet égard, une attention particulière doit être portée sur l'état dentaire et un nettoyage soigneux de la denture est préconisé aussi bien pour faire disparaître tout foyer infectieux que pour réduire une contamination microbienne de la cavité buccale qui peut aggraver la stomatite favorisée par certains médicaments.

◆ L'appréciation globale de l'état du malade :

Plus que le poids et ses variations, il convient d'apprécier les conditions de vie générale du malade selon une échelle.

Plusieurs échelles sont retenues. L'appréciation de l'état général peut être évaluée par l'échelle de Karnofsky.

%	<b>Evaluation de l'état général</b>
100	Normal. Pas de plaintes. Activité intense possible.
90	Capable d'avoir une activité normale. Les symptômes ou les signes de la maladie sont minimes.
80	Capable d'avoir une activité normale, mais avec effort. Présence de symptômes de la maladie.
70	Incapable d'avoir une activité normale ou un travail actif, mais autonome.
60	A besoin d'une assistance occasionnelle, mais capable d'assurer la majorité de ses besoins.
50	A besoin d'une assistance et de soins médicaux fréquents.
40	Non autonome, a besoin d'assistance permanente et de soins spéciaux.
30	Grabataire, l'hospitalisation est indiquée, mais il n'y a pas de danger de mort imminente.
20	Grand malade, des soins intensifs en milieu hospitalier s'imposent.
10	Moribond.
0	Décédé.

**Echelle de Karnofsky**

D'autres échelles plus simples existent.

Echelle inspirée de Karnofsky			Echelle de L'OMS (1979)	
Capacité d'activité professionnelle ou physique	Intense, sans difficulté	100 %	0	Activité extérieure normale sans restriction
	Normale + gêne modérée	90 %		
Capacité d'activité domestique	Réduite	80 %	1	Réduction des efforts physiques intenses
	Normale, sans aide mais efforts impossibles	70 %	2	Pas d'activité extérieure mais ambulatoire (50 % des heures de veille)
Incapacité pour besoins élémentaires	Restreinte aux besoins personnels	60 %	3	Besoins personnels stricts (alitement > 50 % des heures de veille)
	Minime + aide occasionnelle			
Incapacité pour besoins élémentaires	Aide permanente	40 %	4	Incapacité totale, alitement fréquent ou constant
	Alitement fréquent	30 %		
	Grabataire	20 %		
	Moribond	10 %		

**Echelles simplifiées évaluant l'état général**

Cette échelle donne un point de départ à partir duquel on pourra mieux apprécier l'évolution ultérieure. Par ailleurs, si l'état du malade est trop défaillant, la légitimité d'une chimiothérapie peut être mise en question : à partir de 30 % et en dessous l'abstention est souvent justifiée sauf si une efficacité à priori remarquable de la chimiothérapie donne de bonnes raisons d'espérer une réversibilité rapide de la situation pathologique.

## **III - TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX : PREVENTION ET TRAITEMENT (41)**

### **III - 1 - L'alopecie**

#### **III - 1 - 1 - Introduction**

L'alopecie, totale ou partielle, est un des effets indésirables fréquemment rencontrés lors de certaines chimiothérapies anticancéreuses. Elle est toujours réversible mais représente un obstacle psychologique sérieux à une bonne observance du traitement.

La chute de cheveux débute dix jours après le début de la chimiothérapie. L'effet maximal n'apparaît qu'au bout d'un à deux mois. Après l'arrêt de la chimiothérapie, la repousse des cheveux demande plusieurs semaines à plusieurs mois.

#### **III - 1 - 2 - Les mesures préventives**

Il faut :

- informer le patient sur la réversibilité de l'alopecie,
- préconiser l'achat d'une perruque avant le début du traitement,
- prévenir la chute des cheveux par l'utilisation d'un casque réfrigérant lors

de la chimiothérapie. Le casque doit être mis cinq à dix minutes avant le début de l'injection et maintenu en place jusqu'à deux heures après son arrêt.

### **III - 2 - L'infection**

#### **III - 2 - 1 - Introduction**

Le risque infectieux est majeur chez le malade cancéreux et il représente une cause fréquente de mortalité. Tous les agents infectieux peuvent être rencontrés mais les infections bactériennes demeurent de loin les plus fréquentes. Le risque d'infections majeures est lié à la profondeur de la neutropénie ainsi qu'à sa durée. L'origine des infections est principalement d'ordre thérapeutique :

- mécanique : utilisation de cathéters centraux, sondes, alimentation entérale et parentérale,
- chimiothérapie neutropéniante : la toxicité hématologique des agents anticancéreux est quasi constante, aboutissant à une neutropénie voire une aplasie durable ou réversible.

### III - 2 - 2 - La prévention

Elle repose sur des mesures d'hygiène :

- hygiène générale,
- hygiène buccale,
- soins de cathéters.

Un suivi de la numération formule sanguine est systématique.

Une antibiothérapie à large spectre est instaurée dès la suspicion d'une infection.

### III - 2 - 3 - Le traitement

Un traitement est mis en route pour :

#### III - 2 - 3 - 1 - Une agranulocytose - une aplasie transitoire

##### ◆ La conduite à tenir :

- hospitalisation,
- isolement du malade en chambre stérile,
- surveillance clinique et biologique,
- recherche des germes en cause.

##### ◆ Le traitement :

- une antibiothérapie :  
avec association systématique de bêtalactamines et

d'aminosides à fortes doses, si nécessaire adaptation en fonction du germe.

- peuvent également être indiqués :
  - aciclovir : ZOVIRAX\*.
  - amphotéricine B : FUNGIZONE\*.
  - ganciclovir : CYMEVAN\*.
  - foscarnet : FOSCAVIR\*.
  - sulfaméthoxazole, triméthoprim : BACTRIM\*,  
EUSAPRIM\*.

### III - 2 - 3 - 2 - Une aplasie durable (avec ou sans greffe de moelle osseuse)

#### ◆ La conduite à tenir :

- hospitalisation,
- isolement en chambre stérile.

#### ◆ Le traitement :

- une antibiothérapie :  
association systématique de bétalactamines, d'aminosides, de vancomycine et d'aciclovir à adapter en fonction du germe.
- une décontamination digestive.

### III - 2 - 3 - 3 - Traitement par les facteurs de croissance hématopoïétique (FCH)

Deux sont actuellement commercialisés :

- le G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) NEUPOGEN\*, GRANOCYTE\*.
- le GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor ) LEUCOMAX\* (150, 300, 400).

Ceux-ci sont préconisés en préventif, comme en curatif, afin de réduire la durée des neutropénies sévères induites par les chimiothérapies neutropéniantes et aussi, d'en limiter les complications.

### III - 3 - La myélotoxicité

La toxicité hématologique est la plus fréquente et la plus précoce des toxicités aiguës des médicaments anticancéreux. Cette toxicité sera donc le plus souvent réversible, non cumulative et dose dépendante.

La leuconéutropénie est la première manifestation de la myélosuppression.

La thrombopénie apparaît pour des doses généralement plus élevées.

L'atteinte de la lignée érythrocytaire est inconstante.

#### III - 3 - 1 - L'anémie

On définit une anémie pour :

- un taux d'hémoglobine < 11 g/dl chez la femme,
- un taux d'hémoglobine < 12 g/dl chez l'homme.

Elle apparaît le plus souvent tardivement après plusieurs semaines de traitement. Elle est d'installation progressive et donc bien supportée.

Une transfusion de culots globulaires est entreprise dès que le taux d'hémoglobine devient inférieur à 8 g/dl.

#### III - 3 - 2 - La thrombopénie

Le risque hémorragique n'est pas corrélé au nombre de plaquettes mais il devient important quand ce nombre descend au dessous de 30.000 par  $\text{mm}^3$ .

Une transfusion de concentrés standards plaquettaires sera donc entreprise.

#### III - 3 - 3 - La lymphopénie

Une immunodépression peut intervenir parallèlement à la neutropénie, mais elle est quantitativement plus brève et moins sévère.

Les manifestations cliniques sont d'origine infectieuse : mycosiques, virales ou parasitaires.

### **III - 4 - Les nausées et les vomissements**

#### **III - 4 - 1 - Introduction**

Les anticancéreux présentent un potentiel émétisant variable, tant sur le plan de la sévérité des manifestations que sur les délais et la durée d'apparition des nausées et vomissements. L'utilisation des polychimiothérapies associant un ou plusieurs anticancéreux à fort potentiel émétisant rend pratiquement systématique l'adjonction d'un traitement antiémétique.

Au mécanisme direct d'induction des nausées et vomissements par les anticancéreux, s'ajoutent des vomissements dit d'anticipation. Chez un tiers des patients ayant déjà reçu au moins trois ou quatre cures d'anticancéreux, les nausées et vomissements se produisent dans la journée qui précède le début de la chimiothérapie, c'est à dire à l'arrivée à l'hôpital.

En général, les nausées et/ou vomissements débutent de une à quelques heures après le début de la chimiothérapie. Parfois il peuvent être immédiats. Dans d'autres cas, le délai d'apparition peut être retardé : c'est le cas avec le CDDP et le cyclophosphamide. La durée des symptômes persiste en général de quelques heures à 48 heures.

### III - 4 - 2 - Les classes thérapeutiques

Classes thérapeutiques utilisées	
Antihistaminiques - Antinaupathiques	diphénhydramine ( NAUTAMINE <sup>*</sup> )
Neuroleptiques	<i>Phénothiazines</i> métopimazine (VOGALENE <sup>*</sup> ) <i>Butyrophénones</i> halopéridol (HALDOL <sup>*</sup> ) dropéridol (DROLEPTAN <sup>*</sup> ) <i>Benzamides</i> métoclopramide (PRIMPERAN <sup>*</sup> ) alizapride (PLITICAN <sup>*</sup> )
Corticostéroïdes	dexaméthasone (SOLUDECADRON <sup>*</sup> ) méthylprednisolone (SOLUMEDROL <sup>*</sup> ) tétracosactide (SYNACTHENE <sup>*</sup> )
Antidopaminergique	dompéridone (MOTILIMUM <sup>*</sup> , PERIDYS <sup>*</sup> )
Antagonistes des récepteurs 5 HT3 de la sérotonine : les sétrons	ondansétron (ZOPHREN <sup>*</sup> ) granisétron (KYTRIL <sup>*</sup> ) tropisétron (NAVOBAN <sup>*</sup> ) dolasétron (ANZEMET <sup>*</sup> )

#### Antiémétiques utilisés lors des chimiothérapies

### III - 4 - 3 - Les protocoles d'utilisation

#### III - 4 - 3 - 1 - En monothérapie

Les antiémétiques, quand ils sont utilisés seuls, sont utilisés à forte dose.

### III - 4 - 3 - 2 - En bithérapie

Les associations corticoïdes neuroléptiques sont les plus employées.

### III - 4 - 3 - 3 - Les traitements associés (prémédication)

Les anxiolytiques types benzodiazépines :

- lorazépam : TEMESTA\*.
- lorazépate dipotassique : TRANXENE\*.
- alprazolam : XANAX\*.

Dans les vomissements d'anticipation ils sont administrés la veille de la chimiothérapie.

## III - 5 - Les mucites, les stomatites

### III - 5 - 1 - Introduction

Chez les cancéreux, les lésions buccales et dentaires sont fréquentes et peuvent être causées par :

- le cancer lui même,
- la thérapeutique mise en oeuvre.

Les mesures d'hygiène buccale, préventives et/ou curatives, visent à maintenir une qualité de vie chez le malade cancéreux en évitant les dysphagies et en empêchant que la cavité buccale ne soit la porte d'entrée d'une infection.

### III - 5 - 2 - La prévention

Elle repose sur :

#### III - 5 - 2 - 1 - La remise en état de la denture

- extraction des dents à haut risque infectieux,
- détartrage, pulpectomie.

### III - 5 - 2 - 2 - Les soins de la bouche

Le nettoyage des dents :

- si le taux des plaquettes est supérieur à 30.000 par  $\text{mm}^3$  : il se fait par brossage régulier avec une brosse souple,
- si le taux des plaquettes est inférieur à 30.000 par  $\text{mm}^3$ , il s'effectue à l'aide d'un coton tige et hydropulseur.

### III - 5 - 2 - 3 - Les bains de bouche

Il faut utiliser un produit commercialisé associé à de l'eau bicarbonatée ou des formules plus complexes. On répète les bains de bouche 3 à 6 fois par jour.

### III - 5 - 2 - 4 - Le maintien de la salivation

C'est le plus sûr moyen d'empêcher le développement des caries :

- faire sucer des glaçons, des cristaux de citrate de sodium.
- utiliser des stimulants de la salivation ( pilocarpine, teinture de

Jaborandi).

### III - 5 - 2 - 5 - Le traitement antifongique

Le fluconazole TRIFLUCAN\* peut être utilisé en prévention des mucites et stomatites dues aux anticancéreux.

Médicament	Toxicité hématologique	Nausées vomissements	Principales autres toxicités
<b>Extraits de plantes</b>			
paclitaxel	++	+	.allergie, neuropathie, alopecie
docetaxel	++	+	.neuropathie, oedemes
vincristine	+	+	.neuropathie, secretion inappropriée d'hormone anti-diurétique
vinblastine	+++	+	.mucite, toxicité pulmonaire
vindésine	++	+	.neuropathie, thromboses veineuses, toxicité pulmonaire
vinorelbine	++	+	.parésie intestinale
VP-16	++	+	.neuropathie
<b>Antibiotiques</b>			
adriamycine	+++	++	.alopécie, mucite, cardiomyopathie
mitomycine C	+++	++	.toxicité rénale, toxicité pulmonaire
bléomycine	non	+	.cutanée, fibrose pulmonaire, fièvre, allergie
<b>Antimétabolites</b>			
méthotrexate	+ à +++ selon dose	++	.toxicité hépatique, insuffisance rénale, neuropathie, toxicité pulmonaire
5FU	+ à ++	+	.mucite, diarrhée, syndrome paume-plant
6-MP	++	+	.cholestase
6-TG	++	+	.cholestase
cytarabine	+++	++	.cholestase, mucite, toxicité pulmonaire
hydroxyurée	+++	++	
raltitrexed	+	+	.diarrhée
gemcitabine	+	+	.protéinurie, hématurie, éruptions, syndrome pseudo-grippal, oedème, dyspnée, diarrhée, constipation, mucites
<b>Agents alkylants</b>			
cyclophosphamide	+++	++	.cystite, alopecie, atteinte pulmonaire, stérilité
ifosfamide	++	+	.neurotoxicité, cystite
melphalan	++	+	.leucémie, toxicité pulmonaire
busulfan	+++	+	.fibrose pulmonaire, stérilité
CCNU	+++	++	.leucémie, fibrose pulmonaire, insuffisance rénale, stérilité
streptozotocine	+	++	.hépatique, insuffisance rénale, hyperglycémie
chlorambucil	++	+	.leucémie, toxicité pulmonaire
cisplatine	++	+++	.insuffisance rénale, perte de Mg <sup>++</sup> , neuropathie
carboplatine	+++	+	
oxaliplatine	+	+	.neuropathie
<b>Autres agents</b>			
DTIC	+	+++	.syndrome grippal, thromboses veineuses
procarbazine	++	+	.toxicité pulmonaire, stérilité
hexastat	+	++	.neurotoxicité
mitoxantrone	++	+	.cholestase, toxicité cardiaque
irinotécan	++	+	.diarrhée
topotécan	+++	+	

*Toxicité des principaux médicaments  
utilisés en chimiothérapie anticancéreuse (37)*

### **III - 5 - 3 - Les mesures curatives**

#### **III - 5 - 3 - 1 - Les bains de bouche antifongique**

Ils sont généralement préparés à base d'amphotéricine B :

FUNGIZONE\*.

#### **III - 5 - 3 - 2 - Les traitements antifongiques**

◆ Locaux :

nystatine : MYCOSTATINE\*.

◆ Généraux :

fluconazole : TRIFLUCAN\*.

#### **III - 5 - 3 - 3 - Le traitement antiviral**

aciclovir : ZOVIRAX\*.

#### **III - 5 - 3 - 4 - Le traitement antibiotique**

Il doit être adapté en fonction du germe

#### **III - 5 - 3 - 5 - Le traitement de la douleur**

On peut appliquer un gel de lidocaïne.

### **III - 6 - Action sur les fonctions reproductrices (37)**

Beaucoup de médicaments utilisés en chimiothérapie ont des effets délétères sur les gonades, que ce soit au niveau de leur fonction endocrine ou au niveau de leur fonction reproductrice.

Cette toxicité varie selon la nature du produit utilisé, sa dose, l'âge du patient et son sexe.

**Remarque :**

La toxicité de la chimiothérapie sur la fonction reproductrice semble moins importante avant la puberté.

## **IV - PHENOMENE DE RESISTANCE A LA CHIMIOOTHERAPIE (37)**

### **IV - 1 - Les résistances multidrogues**

#### **IV - 1 - 1 - Résistance multidrogue de type multidrug resistance I (MDRI)**

Le gène MDR I commande la synthèse de la glycoprotéine p 170 dont la fonction est d'expulser hors des cellules un groupe hétérogène de molécules. Ce gène est actif constitutionnellement dans certains tissus (reins, foie, tissu digestif). Les tumeurs dérivées de ces organes sont naturellement pourvues de ce type de résistance.

Les tumeurs dérivées d'autres tissus (seins, ovaires, hémopathies) en sont habituellement dépourvues. Cependant elles acquièrent à un rythme variable ce type de résistance après un premier traitement, ce qui est bien conforme au phénomène couramment observé de sensibilité initial suivi d'échappement.

La glycoprotéine p 170 agit en expulsant les médicaments hors de la cellule. De nombreuses tentatives d'inhibition de ce mécanisme ont été étudiées, mais aucune ne s'est malheureusement révélée suffisamment efficace.

#### **IV - 1 - 2 - Résistance multidrogue de type isomérase II**

Un groupe de médicaments qui chevauche partiellement la résistance de type MDRI, est impliqué dans ce type de résistance.

Celle ci apparaît par modification qualitative ou quantitative de cette enzyme.

#### **IV - 1 - 3 - Résistance multidrogue liée à un accroissement de la glutathion S transférase**

Cette enzyme est impliquée dans la détoxification d'un certain nombre de médicaments. Ce mécanisme demeure discuté.

#### IV - 1 - 4 - Résistances spécifiques à un médicament

Elles sont liées à une modification quantitative ou qualitative d'une enzyme spécifiquement impliquée dans le métabolisme d'un médicament précis. D'innombrables phénomènes de ce type ont été démontrés.

Exemples :

Le méthotrexate (MTX) agit en inhibant la dihydrofolate réductase, enzyme impliquée dans la synthèse de la thymidine. Cette enzyme peut être considérablement accrue, rendant le MTX incapable de l'inhiber en totalité.

Cet accroissement qui suit généralement une prescription antérieure de MTX, est lié à une amplification génétique ou à une hyperactivité transcriptionnelle.

Agents sous la dépendance du gène MDR I	Inhibiteur de la topo-isomérase II	Agents détoxifiés par la glutathion-transférase
Anthracyclines Actinomycine Poisons du fuseau Mitomycine	Anthracyclines Actinomycine  Epipodophyllotoxines Ellipticine	Chlorambucil Melphalan Cyclophosphamide Nitrosourées  Cisplatine ?

Résistances « multidrogues » en chimiothérapie anticancéreuse

## **V - CHIMIOThERAPIE DU CBPC**

### **V - 1 - Introduction (42)**

Le CBPC est caractérisé par son agressivité, c'est à dire sa particulière capacité à disséminer et tuer rapidement le patient. Du fait de son important pouvoir métastatique, la chimiothérapie reste la base de son traitement. Plusieurs drogues ont montré leur efficacité en monothérapie, mais la polychimiothérapie a prouvé sa supériorité.

### **V - 2 - Les agents efficaces en monothérapie**

Il existe un certain nombre d'agents susceptibles d'entraîner un taux de réponse supérieur à 20 % chez les patients non antérieurement traités.

A partir de 141 essais de phase II, publiés entre 1970 et 1990, on relève 11 médicaments actifs et 12 inactifs en première ligne.

Parmi les agents à activité démontrée, certains sont classiques tels que le cyclophosphamide, la doxorubicine, l'étoposide et la vincristine. Parmi les agents démontrés comme inactifs, les plus classiques sont la mitomycine et la vinblastine.

#### **Remarque :**

Tous les agents efficaces en première ligne entraînent un taux de réponse de plus de 10 % chez les patients antérieurement traités.

Agents avec activité démontrée	Agents démontrés inactifs	Agents avec activité possible mais non démontrée	Agents probablement inactifs mais évaluation inadéquate
Carboplatine	Amsacrine	Fluorouracile	Chlorozotocine
Cisplatine	Cytarabine	Lomustine	Ifosfamide
Cyclophosphamide	Idarubicine	Lonidamine	Iproplatine
Doxorubicine	Methyl-lomustine	Prednimustine	Methotrexate
Etoposide	Mitomycine		Procarbazine
Epirubicine	Mitoxantrone		
Hexaméthylmélatamine	Streptozotocine		
Nimustine	Vinblastine		
Teniposide			
Vincristine			
Vindésine			

Agents efficaces en monothérapie. Taux de réponse supérieurs à 20 % chez des patients non antérieurement traités. (42)

### V - 3 - La polychimiothérapie

#### V - 3 - 1 - Les données générales (43)

- La chimiothérapie comprendra deux à quatre drogues choisies parmi les drogues actives.
- Les doses de la première cure sont déterminantes pour la survie.
- Le bilan d'efficacité de la chimiothérapie doit être effectué à la fin des 2 premiers cycles.
- L'absence de réponse après deux cycles est un élément de mauvais pronostic.
- Il est usuel d'interrompre le traitement après six cures en cas de réponse complète.

## V - 3 - 2 - Les protocoles utilisés

### V - 3 - 2 - 1 - Les protocoles de référence

La combinaison de référence des années quatre-vingt était le CAV (cyclophosphamide, adriamycine, et vincristine). Les taux de réponse variaient de 39 à 100 % dans les formes localisées et de 30 à 73 % dans les formes disséminées.

L'étoposide a ensuite été introduit à la place d'un des constituants du CAV ou en complément. Ainsi sont apparus le CAE et le CAVE ( cyclophosphamide, adriamycine, étoposide, avec ou sans vincristine). La combinaison étoposide et CDDP (EP) est devenue association de référence.

### V - 3 - 2 - 2 - Les nouveaux protocoles

- ◆ Le protocole PCDE associe CDDP, cyclophosphamide, doxorubicine et étoposide répartis sur 2 à 5 jours et à différents dosages. Cette association permet d'obtenir des taux élevés de réponses complètes, 54 à 65 % dans les formes limitées. Elle a l'inconvénient d'être particulièrement toxique en combinant les risques rénaux liés au CDDP, la toxicité cardiaque des anthracyclines et la toxicité médullaire des quatre médicaments réunis. Son intérêt reste à démontrer vis à vis du protocole EP moins myélotoxique et mieux toléré.

- ◆ L'association étoposide, carboplatine a été peu testée. Les taux de réponse semblent se situer dans les mêmes zones qu'avec l'EP.

- ◆ Le VIP est l'adjonction d'ifosfamide à l'EP.

- ◆ L'association ICE ( ifosfamide, carboplatine et étoposide oral) a été testée dans une étude de phase II sur des formes disséminées, avec des taux de réponse et de survie méritant une comparaison avec les associations de référence.

Associations (ref)	CBPC localisés			CBPC disséminés		
	RC+RP %	RC %	Survie médiane (semaines)	RC+RP %	RC %	Survie médiane (semaines)
CAV	39 à 100	24 à 56	43 à 78	30 à 73	10 à 24	26 à 41
CAE + CAVE	69 à 100	26 à 77	34 à 67	46 à 94	4 à 57	26 à 52
EP	82 à 100	23 à 64	49 à 95	69 à 94	13 à 68	30 à 41
PCDE		54 et 67	26 et 43 % à 2 ans			
E/carboplatine	53			26		
VIP				73	21	40
ICE				83	23	37

RC : réponse complète ; RP : réponse partielle.

**Combinaisons chimiothérapeutiques**

**V - 3 - 3 - Combinaisons chimiothérapeutiques les plus utilisées**

**CAV :**

- cyclophosphamide : 1.000 mg/m<sup>2</sup> Jour1(J<sub>1</sub>)
- adriamycine : 45 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub>
- vincristine : 2 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub>

Le cycle est répété toutes les trois semaines.

**CAE :**

- cyclophosphamide : 1.000 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub>
- adriamycine : 45 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub>
- etoposide : 50 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub> à J<sub>5</sub>

Le cycle est répété toutes les trois semaines.

**EP :**

- étoposide : 1.000 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub> à J<sub>3</sub>
- cisplatine : 25 mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub> à J<sub>3</sub>

Le cycle est répété toutes les trois semaines.

### V - 3 - 4 - Intérêt de l'augmentation des doses

#### V - 3 - 4 - 1 - Introduction (43)

La sensibilité des CBPC à la chimiothérapie a conduit à se poser la question de l'intérêt d'une augmentation des doses, éventuellement suivie de greffe de moelle osseuse, dans le but d'augmenter le taux de réponses complètes de la survie. Les études les plus anciennes n'ont pas montré d'avantage en survie mais elles n'ont pas bénéficié des facteurs de croissance et des greffes de cellules souches périphériques actuellement disponibles.

L'intensification peut se faire de plusieurs manières.

#### V - 3 - 4 - 2 - Augmentation du dosage d'une ou plusieurs drogues à l'induction (44)

Plusieurs études ont été réalisées dont l'étude d'Arriagada. (31)

Cette étude randomisée comparait le PCDE avec deux doses différentes de CDDP (80 et 100 mg/m<sup>2</sup>) et de cyclophosphamide (225 et 300 mg/m<sup>2</sup>, 4 jours de suite), les doses d'adriamycine (40 mg/m<sup>2</sup>) et d'étoposide (75mg/m<sup>2</sup>) étant fixes, lors du premier cycle de traitement de carcinomes à petites cellules de forme limitée. Les 5 cycles suivant étaient tous à la même dose c'est à dire les plus faibles. Le taux de réponses complètes passait de 54 à 67 % avec les fortes doses et le taux de survie de 26 à 43 % à 2 ans. Une augmentation modérée des doses de la première cure est donc susceptible d'augmenter la durée de survie.

Ces résultats montrent l'importance des doses de départ dans le traitement des carcinomes à petites cellules connus comme génétiquement instables, hétérogènes dans leur composition histologique et potentiellement résistants aux médicaments.

D'autres études ont été réalisées avec le protocole CAV, le protocole EP.

En dehors de l'essai d'Arriagada, l'augmentation des doses de chimiothérapie a entraîné une augmentation du taux de réponses objectives en même temps qu'une augmentation de la toxicité sans augmenter la survie. L'échec, sur la durée de

survie, de ces intensifications de doses à l'induction, peut s'expliquer par l'utilisation de doses encore insuffisantes.

#### **V - 3 - 4 - 3 - Intensification en fin de traitement**

Dans l'étude de Humblet *et al* (45) sur 101 patients ayant reçu une chimiothérapie d'induction standard, 45 répondeurs ont été randomisés pour recevoir soit une intensification par cyclophosphamide, BCNU, étoposide, soit les mêmes drogues aux doses conventionnelles. La médiane de survie n'était pas significativement différente (68 versus 55 semaines). C'est la seule étude randomisée.

D'autres essais de phase II ont été menés. (43)

En définitive, à l'heure actuelle, aucun essai n'est convaincant. Les médianes de survie ne sont pas meilleures qu'avec des chimiothérapies conventionnelles alors que les patients sont très sélectionnés (jeune âge, bon « performans status », chimiosensibilité, maladie localisée au thorax). (45)

#### **V - 4 - Chimiothérapie de maintenance (43)**

Même après l'obtention d'une réponse complète à la chimiothérapie, la plupart des patients finissent par rechuter et mourir de leur CBPC. De ce constat est né le concept de chimiothérapie de maintenance, consistant à prolonger le traitement bien au delà de la réponse afin d'éviter ou de retarder la récurrence.

Depuis 1980, 14 études de phase III totalisant 2.500 patients randomisés ont été réalisées. Le traitement de maintenance était identique au traitement d'induction dans 9 études sur 14. Parmi ces 14 essais, quatre seulement ont démontré un bénéfice de la maintenance sur la survie, au prix d'une toxicité souvent plus importante.

#### **V - 5 - Le traitement des rechutes**

Si la récurrence survient à distance de l'arrêt de la chimiothérapie, la meilleure association consisterait en une reprise de la chimiothérapie initiale avec un taux de réponses estimé allant selon les études de 29 à 58 %. (46)

Lors d'une étude sur patients sélectionnés après une longue période sans maladie apparente et sans traitement, le taux de réponses à la réinduction a même pu dépasser 60 %. (47)

En cas de récurrence précoce, moins de trois mois après l'arrêt de la chimiothérapie, il faut introduire d'autres familles de cytostatiques que celles utilisées dans le protocole initial pour éviter les résistances croisées. Le taux de réponses espéré est de 20 à 25 % avec une médiane de survie de 3 à 4 mois. (44)

## **V - 6 - Quelques points particuliers**

### **V - 6 - 1 - L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques (44)**

C'est dans les CBPC que les deux premières et plus importantes études pivots ont été conduites, l'une américaine et l'autre européenne, pour démontrer la réduction significative des épisodes fébriles survenant en période d'hypoplasie médullaire, ainsi que de la durée des périodes de neutropénies.

Il est certain que pour des chimiothérapies à fortes doses, les facteurs de croissance hématopoïétiques diminuent la toxicité et la mortalité iatrogène, permettant un meilleur respect des protocoles dans leurs doses et dans leur rythme.

### **V - 6 - 2 - L'utilisation des anticoagulants (44)**

Les anticoagulants optimiseraient l'action de la chimiothérapie en supprimant les phénomènes de thrombose péri et endo tumorale et en facilitant la pénétration des cyto toxiques in situ.

L'essai randomisé initial de Zacharski (48) a montré un doublement de la médiane de survie des patients traités par chimiothérapie et warfarine. Cet avantage n'a pas été confirmé ultérieurement en terme de survie (6,6 mois contre 5 mois), mais ce deuxième essai n'a porté que sur des formes disséminées.

L'héparine n'apporte clairement un bénéfice en survie qu'aux patients atteints de CBPC localisés.

## **V - 7 - Les modalités d'administration particulières**

### **V - 7 - 1 - La chimiothérapie alternée (43)**

La chimiothérapie alternée consistant à proposer 2 combinaisons de chimiothérapie sans résistance croisée (habituellement CAV, PE) n'apporte pas de gain de survie par rapport aux schémas séquentiels et complique l'administration du traitement.

### **V - 7 - 2 - La chimiothérapie hebdomadaire (44)**

L'administration hebdomadaire est une manière d'intensifier la chimiothérapie mais malgré des essais pilotes encourageants, la chimiothérapie hebdomadaire associant plusieurs médicaments n'a pas montré d'avantage.

### **V - 7 - 3 - La chimiothérapie per os (44)**

Le choix de l'association chimiothérapique est souvent dicté par les problèmes médicaux annexes posés par le patient.

Le CDDP est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale ou de neuropathie préexistante, une insuffisance cardiaque contre-indique les anthracyclines et l'hydratation nécessaire à l'administration du CDDP.

Chez les personnes âgées, il arrive qu'une monothérapie soit la solution la plus appropriée. C'est ainsi que l'étoposide est apparue comme un médicament particulièrement intéressant sous sa forme orale. De nombreux essais se sont révélés encourageants mais d'autres ont mis en évidence la très forte toxicité de l'étoposide oral : des patients avaient présenté des anémies plus profondes et des saignements liés à la thrombopénie.

La chimiothérapie n'est pas forcément synonyme de meilleure qualité de vie, surtout s'il s'agit de patients au départ en mauvais état général.

## V - 8 - Les nouvelles molécules dans la prise en charge des CBPC (49)

### V - 8 - 1 - Introduction

Il s'agit de :

- deux taxoïdes : paclitaxel et docétaxel,
- d'un antibiotique : la gemcitabine,
- de deux inhibiteurs des topo-isomérases : le cpt 11 et le topotécan.

### V - 8 - 2 - Le TAXOL\* (paclitaxel)

#### V - 8 - 2 - 1 - En monothérapie

Le TAXOL\* a été testé en première ligne chez 32 patients avec un taux de réponse de 34 % chez des malades métastatiques jamais traités ; il s'agissait de réponses partielles. (50)

#### V - 8 - 2 - 2 - En combinaison

##### ◆ Avec PARAPLATINE\* et VP16\* :

- l'étude de Hainsworth 1995 (51) :

10 réponses complètes sur 22 patients évaluable, 11 patients ont une réponse partielle, donc le taux de réponse objective est de 95 %.

- l'étude de Hainsworth 1996 (52) :

Le taux de réponse complète est de 54 % pour les localisés et de 6 % pour les dépassés.

- Une étude plus complète sur 79 patients montre un taux de réponse de 91 % dont la moitié de réponses complètes. (53)

##### ◆ Avec le CISPLATINE\* :

Une étude de Nair 1997 associe TAXOL\* avec CISPLATINE\*. (54)

Les réponses objectives sont de 71 % pour les doses faibles. La survie médiane à un an est de 24 % pour les doses faibles et de 38 % pour les doses fortes.

◆ Avec CISPLATINE\* et VP16\* :

L'étude de Glisson 1997. (55)

Le taux de réponse est de 96 % avec 19 % de réponses complètes.

**V - 8 - 3 - Le TAXOTERE\* (docétaxel)**

**V - 8 - 3 - 1 - En monothérapie (56)**

Chez des malades jamais traités :

Il a été observé 1 réponse partielle pour des doses de 75 mg/m<sup>2</sup>

**V - 8 - 4 - Le GEMZAR\* (la gemcitabine) (57)**

Elle est utilisée chez les patients jamais traités en monothérapie. Une étude a montré sur 29 patients 1 réponse complète et 6 réponses partielles (27 %). La durée médiane de réponse est de 12,5 semaines.

**V - 8 - 5 - Les inhibiteurs des topo-isomérases**

**V - 8 - 5 - 1 - Introduction**

Les topo-isomérases sont des enzymes modifiant la conformation de l'ADN en réalisant une coupure, un déroulement et une religature des deux fragments. Les topo-isomérases diminuent le degré de super enroulement de l'ADN.

La topo-isomérase I ne coupe qu'un brin alors que la II coupe les deux brins de la double hélice.

### V - 8 - 5 - 2 - Le cpt 11

Le cpt11 est transformé in vivo en un métabolite actif le SN 38 qui a une activité antitumorale cent fois plus importante.

◆ En monothérapie :

(posologie de 100 mg/m<sup>2</sup>)

- Chez des malades non prétraités :  
parmi les huit malades de l'étude de Négoro, quatre ont présenté une réponse partielle. (58)

- Chez des malades prétraités :

Auteurs	Année	Nombre	RC	RP	RO
Fujita	1995	16	0	8	50 %
Negoro	1991	27	2	7	33 %
Masuda	1992	15	0	7	47 %
Le Chevalier	1997	32	1	4	16 %

RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RO : réponse objective.

### Monothérapie par CPT11 chez des malades prétraités (49)

### V - 8 - 5 - 3 - L'HYCAMTIN<sup>®</sup> (le topotécan)

◆ En monothérapie :

- Chez des malades non prétraités :

L'étude de Schiller en 1994 : durée médiane de réponse : 4,8 mois. Après un suivi de 18 mois, le taux de survie à un an est de 39 %. (59)

- Chez des malades prétraités :

- L'étude d'Ardizoni 1994 a été réalisée avec une posologie de 1,5 mg. Le taux de réponse est de 46 % chez les malades sensibles à une première ligne, et de 8 % chez les malades réfractaires. (60)

- L'étude de Perez-Solers 1995 trouve 12 % de réponses partielles. (61)

- L'étude de Eckart : la durée médiane de survie est de 30 semaines. Le taux de survie à un an est de 21 %. (62)

- Chez les malades avec métastases cérébrales :

L'étude de Manegold sur 18 patients obtient 10 réponses dont 4 complètes et 6 partielles. (63)

### **V - 9 - Conclusion**

Si la chimiothérapie constitue la base constante de la recherche de la guérison, la stratégie thérapeutique est complexe puisqu'elle associe selon les patients diverses drogues cytotoxiques, des adjuvants à ces drogues qui ont pour but de diminuer leurs effets iatrogènes, de la radiothérapie et à l'avenir d'autres traitements médicaux.

## VI - LA CHIMIOThERAPIE DES CBNPC

### VI - 1 - Introduction (64)

Les formes non à petites cellules représentent 80 % des cancers bronchiques dont leur seul traitement curatif établi est la chirurgie. Cependant près de 90 % des patients, à un moment ou à un autre de leur évolution, relèveront d'un traitement systémique du fait de l'extension loco-régionale ou métastatique de leur maladie. Jusqu'à de récentes années, les CBNPC étaient considérés comme des tumeurs peu chimiosensibles et le rôle de la chimiothérapie était très discuté.

La réalisation récente d'une vaste méta-analyse portant sur plus de 9.000 malades a montré que les associations de cytotoxiques comportant du CDDP allongeaient significativement la survie des patients porteurs de CBNPC inopérables.

L'arrivée récente de molécules ouvre de nouvelles perspectives en laissant espérer une augmentation des taux de réponses et surtout une amélioration de la survie des patients.

Dans les CBNPC, la chimiothérapie se justifiera (65) :

- en préopératoire dans les stades I, II et IIIA,
- dans les stades IIIB inopérables, sous forme d'association radio-chimiothérapiques,
- dans les cancers métastatiques (stade IV) seulement s'ils ont un état général correct.

## VI - 2 - Les agents efficaces en monothérapie

Médicaments	% de réponses partielles
Doxorubicine. Epirubicine	13 %
Cisplatine. Carboplatine	20 %
Cyclophosphamide	8 %
Ifosfamide	21 %
Etoposide	11 %
Méthotrexate	10 %
Mitomycine	20 %
Vinorelbine	33 %

### Médicaments efficaces dans les carcinomes non à petites cellules

La mitomycine est une des plus anciennes drogues. Elle a récemment été réintroduite, sans que son activité réelle ne soit rediscutée.

Le cyclophosphamide est mieux évalué.

La doxorubicine est classiquement active.

La moindre toxicité cardiaque de son analogue l'épirubicine permettrait une utilisation plus aisée en cas de radiothérapie médiastinale associée.

Le VP16 ou étoposide a vu sa place grandir par son association avec le CDDP et l'existence d'une forme orale.

L'efficacité du CDDP en monothérapie a fait l'objet de plusieurs études. La posologie se discute entre les fortes doses 120 mg/m<sup>2</sup> ou les posologies standards (80 mg/m<sup>2</sup>).

Son analogue le carboplatine a une efficacité jugée équivalente sur la survie, plus faible en taux de réponse. Il est surtout moins toxique sur le rein et le tissu nerveux. Il présente en revanche une toxicité hématopoïétique importante. Il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM), en France, dans cette indication.

La vinorelbine permet d'obtenir de longues durées de réponses et une médiane de survie des patients traités de 8 mois. Elle est active en association avec le CDDP.

La gamme des produits disponibles s'est rapidement enrichie ces dernières années, avec les taxanes et la gemcitabine.

### VI - 3 - La polychimiothérapie (43)

Toutes les associations reposent sur les bases théoriques suivantes : association de deux drogues au minimum, sans résistance croisée, de modes d'actions différents, de toxicités non cumulatives.

Mais rapidement le CDDP s'est imposé comme un élément incontournable. Le CDDP est associé à une plus longue survie chez les patients en ayant bénéficié par rapport à ceux qui n'en avaient pas reçu.

Ainsi, la chimiothérapie s'articule actuellement autour des éléments suivant :

- présence obligatoire de CDDP,
- association avec un alcaloïde de la pervenche ( le plus souvent NAVELBINE<sup>®</sup>),
- position de l'ifosfamide en challenger avec les tentatives de trithérapie,

La position des taxanes et de la gemcitabine n'est pas actuellement définie.

Parallèlement, la durée des chimiothérapies s'est raccourcie en raison initialement de la toxicité du CDDP et des durées de 4 à 6 mois sont actuellement préconisées.

L'ensemble des règles actuelles d'administration pourrait s'édicter selon ces principes :

- ne traiter par chimiothérapie que les patients ne relevant pas de traitement locaux potentiellement curateurs,
- éviter de soumettre à un traitement anticancéreux des patients en trop mauvais état général, pour lesquels le bénéfice est très hypothétique,
- traiter par une association de deux ou trois drogues en donnant la priorité aux associations avec le CDDP,

- éviter les trop fortes doses qui conduisent à une trop grande discontinuité des traitements,
- maintenir la pression thérapeutique tant que la progression des lésions n'est pas certaine ( les réponses dans ce groupes sont parfois longues à apparaître),
- refaire un bilan d'évaluation tumorale après 2 à 3 mois de traitement,
- continuer la chimiothérapie seulement si le bénéfice est évident.

## **VI - 4 - Chimiothérapie néo-adjuvante des stades I, II et IIIA des CBNPC**

### **VI - 4 - 1 - Introduction (66)**

L'idée de chimiothérapie néo-adjuvante a deux applications possibles qui peuvent se trouver ensemble chez un même patient. La première est de détruire les micrométastases qui auraient pu disséminer dès le stade I ou II, et donc n'être pas visibles au bilan de diffusion quelle que soit sa qualité. Le deuxième but d'une chimiothérapie néo-adjuvante est de détruire suffisamment la tumeur primitive dans sa périphérie pour qu'elle rende possible un acte chirurgical curateur jugé impossible initialement. Bien-sûr, dans le même temps, elle détruira les micrométastases potentielles.

La confiance en la chimiothérapie doit aussi être importante pour accepter de la placer en premier dans une stratégie thérapeutique puisque cela retarde l'acte chirurgical. Il était donc fondamental que la chimiothérapie fasse la preuve de son efficacité et cette démonstration a été longue à se faire.

### **VI - 4 - 2 - Les essais de phase II (66)**

#### **VI - 4 - 2 - 1 - Généralités**

Ces essais ont été assez nombreux. On en compte environ 8 en chimiothérapie exclusive et environ 19 en association chimiothérapie-radiothérapie.

#### VI - 4 - 2 - 2 - Conclusion de ces essais

- L'efficacité de la chimiothérapie se révèle supérieure à ce qu'elle est dans les formes métastatiques.
- La morbidité per et post opératoire ainsi que la mortalité semblent ne pas être augmentées.
- Le taux de progression pendant les 2 ou 3 cures de chimiothérapie préopératoires semble faible.
- La médiane de survie semble intéressante, avec des extrêmes de 9 à 30 mois et une approximation de la survie des stades IIIA (N2) à 3 et 5 ans qui pourrait se situer à 25 %.

Il est évident que l'ensemble de ces essais de phase II ne constitue qu'une phase préparatoire. Il ne saurait en rien apporter une information sur le gain en survie entraîné par une telle procédure. Seuls des essais randomisés de phase III peuvent prétendre répondre à cette question.

#### VI - 4 - 3 - Les essais randomisés

Quatre études randomisées ont été publiées.

##### VI - 4 - 3 - 1 - Essai de FLECK (67)

###### ◆ Présentation de l'essai :

Cette étude est brésilienne. C'était une comparaison entre chimiothérapie (CDDP et 5FU) associée à la radiothérapie (RT) et une chimiothérapie (CT) exclusive (mitomycine, vinblastine, cisplatine). La chirurgie (CH) était programmée la 12<sup>ème</sup> semaine.

###### ◆ Résultats :

Amélioration en faveur du bras CT-RT :

- du taux de réponses partielles (67 versus 44 %),
- du taux de résecabilité (52 versus 31 %),

- du taux de survie sans récurrence à 3 ans (40 versus 21 %).

On pourrait se demander quel apport représenterait la RT dans ces résultats.

#### **VI - 4 - 3 - 2 - Essai de ROSELL (68)**

Présentation de l'essai :

Les patients de stades IIIA étaient randomisés en deux bras :

Chirurgie seule versus MIP (mitomycine, ifosfamide, cisplatine) suivi de chirurgie. Dans les 2 bras, les patients sont irradiés en post opératoire.

#### ◆ Résultats :

- pourcentage de résectabilité :  
90 % dans le bras CH,  
85 % dans l'autre.
- la médiane de survie :  
8 mois dans le bras CH,  
26 mois dans l'autre.
- la médiane de survie sans récurrence :  
5 mois dans le bras CH,  
20 mois dans l'autre.

Mais cet essai comportait de nombreux biais méthodologiques.

#### **VI - 4 - 3 - 3 - Essai de ROTH (69)**

#### ◆ Présentation de l'essai :

Il comporte 60 patients de stade IIIA résectables, et deux bras :

- chirurgie seule,
- 3 cycles de chimiothérapie (CDDP, VP 16,

cyclophosphamide) suivis de chirurgie.

◆ Résultats :

- médiane de survie :
  - 64 mois pour le groupe CT-CH
  - 11 mois dans le groupe CH seule.
- probabilité de survie à 3 ans :
  - 56 % pour le 1er groupe,
  - 15 % dans le groupe CH seule.

**VI - 4 - 3 - 4 - Essai d'ELIAS (70)**

◆ Présentation de l'essai :

Il comporte 57 patients et 2 bras :

- RT + CH + complément de radiothérapie
- 2 cycles de CDDP, VP16 suivis de chirurgie puis de 2

cycles complémentaires de chimiothérapie suivis de radiothérapie.

◆ Résultats :

- médiane de survie :
  - RT : 23 mois,
  - CT : 19 mois.
- médiane de survie sans récurrence :
  - RT : 12 mois,
  - CT : 9 mois.

D'autres essais sont en cours.

**VI - 4 - 3 - 5 - Conclusion**

Il est nécessaire de préciser que malgré ce nombre important d'essais, la faiblesse méthodologique de ces essais publiés ne permet pas de porter des conclusions.

## **VI - 5 - Chimiothérapie des stades IIIB**

En cas de tumeurs définitivement inopérables (stades IIIB), plusieurs études récentes ont montré qu'il était souhaitable d'adjoindre à la radiothérapie une chimiothérapie : cette dernière semble effectivement augmenter la survie des patients tant en terme de durée médiane que de pourcentage de survivants à long terme potentiellement guéris. (64)

En effet l'attitude traditionnelle devant un CBNPC non métastatique et non résécable est de proposer une irradiation de la tumeur primitive et du médiastin.

Cette approche ne doit plus être considérée comme celle de référence car, comme le montre le tableau suivant, les études randomisées actuellement disponibles permettent de conclure que la chimiothérapie d'induction si elle contient du CDDP, permet d'améliorer la survie par rapport à l'irradiation thoracique seule.

Référence	Régime	Nombre de patients (St. III B)	Survie médiane (mois)	Survie à 2 ans	p
Mattson, 1988	1. CPA-ADR-CDDP (2x) puis RT (55 Gy)	76 (?)	ND	ND	
	2. RT (55 Gy)	78 (?)	ND	ND	S
Dillman, 1990 (72)	1. CDDP-VBL (2x) puis RT (60 Gy)	78 (?)	13,8	26 %	
	2. RT (60 Gy)	77 (?)	9,7	13 %	S
Morton, 1991	1. MTX-ADR-CPA-CCNU (2x) puis RT (60 Gy)	56 (29 %)	10,6	21 %	
	2. RT (60 Gy)	58 (40 %)	10,4	16 %	NS
Le Chevalier, 1991 (73-74)	1. VDS-CPA-CDDP-CCNU (3x) puis RT (65 Gy)	176 (?)	12	21 %	
	2. RT (65 Gy)	177 (?)	10	14 %	S
Gregor, 1993	1. CDDP-VDS (2x) puis RT (50 Gy)	39 (?)	12,1	ND	
	2. RT (50 Gy)	39 (?)	12,4	ND	NS
Crino, 1993	1. CDDP-VP16 (3x) puis RT (56 Gy)	29 (?)	12,1	28 %	
	2. RT (56 Gy)	32 (?)	8,4	14 %	NS
Wolf, 1997 (71)	1. Ifo-VDS (2x) puis RT (50 Gy)	37 (46 %)	13,7	24 %	
	2. RT (50 Gy)	41 (51 %)	9	12 %	S
Sause, 1995 (76)	1. CDDP-VBL (2x) puis RT (60 Gy)	164 (48 %)	13,8	ND	
	2. RT (60 Gy)	163 (50 %)	11,4	ND	
	3. RT bifractionnée (69,6 Gy)	163 (41 %)	12,3	ND	S
Planting, 1996 (15)	1. CDDP-VDS (2x) puis RT (55 Gy) + 1 cure CT	37 (5 %)	12,0	ND	
	2. RT (55 Gy)	33 (3 %)	12,0	ND	NS
Brodin, 1996 (76)	1. CDDP-VP16 (2x) puis RT (56 Gy)	154 (5 %)	11,0	21 %	
	2. RT (56 Gy)	148 (7 %)	12,0	17 %	NS

S : Significatif ; NS : Non Significatif ; ND : Non Donné ; CPA : cyclophosphamide ;

ADR : adriamycine ; CDDP : cisplatine ; RT : Radiothérapie thoracique ;

MTX : méthotrexate ; VBL : Vinblastine ; VDS : Vindésine ; VP16 : étoposide ;

Ifo : ifosfamide

Ils sont très inhomogènes. Dans certains cas, les patients étaient opérables avant chimiothérapie, dans d'autres il n'était pas tenu compte de ce critère.

**Résultats des études contrôlées testant la chimiothérapie première suivie de radiothérapie thoracique par rapport à la seule radiothérapie thoracique chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules au stade localement avancé.**

Les études de Wolf (71), Dillman (72), Le Chevalier (73, 74) et Sause (75) démontrent un avantage statistiquement significatif. Seule l'étude de Brodin (76) va en contresens avec la combinaison CDDP-étoposide non utilisée dans les grandes études positives.

Il est cependant intéressant de constater que la grande étude négative de Brodin ne contient quasiment pas de stade IIIB.

A côté de sa classique utilisation séquentielle avec la radiothérapie, elle peut aussi être proposée simultanément. L'effet bénéfique de l'adjonction quotidienne de CDDP à la radiothérapie a ainsi été observé dans de larges études de l'EORTC (77), l'étude a montré un effet significativement favorable sur la survie de l'administration d'une petite dose de CDDP.

## **VI - 6 - Chimiothérapie des formes métastatiques (stade IV)**

Dans les formes évoluées, la place de la chimiothérapie a longtemps été discutée. Plusieurs études randomisées ont comparé un simple traitement symptomatique à une chimiothérapie de principe. Le travail le plus complet a été réalisé par le NCI Canada (78) qui a comparé 3 modalités thérapeutiques : un simple traitement symptomatique, une chimiothérapie considérée comme légère (ne nécessitant pas d'hospitalisation) et une chimiothérapie plus lourde associant vindésine et CDDP à dose élevée.

Cette étude a montré une supériorité de la chimiothérapie sur le traitement symptomatique en terme de qualité et de durée de survie

La méta-analyse (79) a confirmé ce bénéfice lorsque la chimiothérapie comporte du CDDP avec une augmentation de la survie médiane de l'ordre de 6 semaines et du taux de survie à 1 an de 10 %.

S'il apparaît plus licite de traiter par chimiothérapie des patients ayant un CBNPC au stade IV avec un état général correct, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement standard.

Plusieurs drogues ont montré une activité dans le CBNPC en monochimiothérapie avec une réponse objective supérieure à 15 % : CDDP, vindésine, vinblastine, mitomycine, ifosfamide, étoposide.

Plus récemment de nouveaux agents ont démontré leur efficacité en monochimiothérapie.

- ◆ La vinorelbine : taux de réponses : 30 % (dans les études de phase II).
- ◆ La gemcitabine : taux de réponses : 22 %.
- ◆ L'irinotécan : taux de réponses : 32 %.
- ◆ Le paclitaxel : taux de réponses : 21 à 24 %, mais surtout un taux de survie à 1 an de 42 %.
- ◆ Le docétaxel : taux de réponses : 30 %.

La supériorité d'une polychimiothérapie dans les CBNPC avancés sur une monochimiothérapie en terme de survie fait encore l'objet de controverses même une méta-analyse, réalisée en 1995, met en évidence un avantage sur la survie d'un an de la polychimiothérapie.

De même, le rôle du CDDP dans les polychimiothérapies est encore controversé.

Tous les essais ayant comparé une monochimiothérapie à l'association soit du même agent soit d'autres drogues avec du CDDP montrent un taux de réponses toujours supérieur avec des polychimiothérapies à base de CDDP, mais sans amélioration de la survie sauf dans une étude.

## **VI - 7 - Conclusion (64)**

La chimiothérapie a depuis quelques années pris une importance croissante dans le traitement des CBNPC. La majorité des patients relève soit d'emblée, soit lors d'une rechute, d'un traitement général. Les nouveaux produits à notre disposition offrent des taux de réponse et un impact sur la survie qui, même s'ils sont encore modestes, justifient leur utilisation.

Dans tous les cas, la meilleure tolérance et une efficacité supérieure des protocoles sont indispensables si l'on veut faire clairement bénéficier les patients de traitements systémiques et envisager un impact significatif de la chimiothérapie sur les taux de guérison.

**DEUXIEME CHAPITRE : LA CHIRURGIE DES  
CANCERS BRONCHOPULMONAIRES**

# **I - GENERALITES SUR LA CHIRURGIE DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES (80)**

## **I - 1 - Introduction**

La chirurgie est le traitement le plus efficace du cancer bronchique : la recherche précise de contre-indications opératoires est nécessaire car il est inutile d'opérer les malades auxquels elle ne peut rien apporter. Elle s'adresse dans la quasi-totalité des cas aux CBNPC, localisés à un hémithorax et accessibles à une exérèse carcinologiquement satisfaisante ce qui ne représente que 20 à 25 % des cancers diagnostiqués.

L'exérèse doit être systématiquement discutée devant tout CBNPC prouvé ou hautement suspect après études de l'extension et de l'extirpatibilité, des antécédents, de l'état général et de la fonction respiratoire. En effet, la très grande majorité des CBNPC traités et survivants à long terme a bénéficié d'une exérèse qu'elle ait été ou non associée à un traitement adjuvant.

Dans les CBPC, l'exérèse est rarement indiquée.

## **I - 2 - Le bilan et les éléments de décision thérapeutique**

La décision thérapeutique sera prise en fonction de 4 éléments :

- l'état fonctionnel du patient,
- l'extension locale,
- l'extension générale,
- le type histologique.

### **I - 2 - 1 - L'état fonctionnel**

#### **I - 2 - 1 - 1 - L'état fonctionnel général**

On s'intéresse à :

- l'âge physiologique plutôt que civil,

- l'échelle d'activité physique (échelle de Karnofsky),
- l'amaigrissement récent,
- les pathologies associées.

### **I - 2 - 1 - 2 - Le bilan fonctionnel respiratoire**

Le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et la capacité vitale (CV) doivent rester en postopératoire supérieurs ou égaux au tiers des valeurs théoriques de l'individu.

L'hypoxie :  $paO_2 < 60$  mmhg est une contre-indication chirurgicale. Si la  $paO_2$  est comprise entre 60 et 70 mmhg, la résection est limitée. L'hypercapnie contre-indique toute intervention chirurgicale.

### **I - 2 - 1 - 3 - Le bilan fonctionnel cardiaque**

Il recherche :

- des signes de cœur pulmonaire cardiaque,
- des signes d'hypertension artérielle pulmonaire,
- un électrocardiogramme sera pratiqué.

### **I - 2 - 2 - L'extension locale**

#### **I - 2 - 2 - 1 - L'extension ganglionnaire**

L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostic d'autant plus péjoratif qu'elle est située à distance de la tumeur.

Cette atteinte ganglionnaire sera appréciée sur :

- les radiographies standards,
- le scanner thoracique : c'est actuellement la meilleure technique d'exploration,
- la médiastinoscopie qui permet d'effectuer des biopsies des adénopathies.

**I - 2 - 2 - 2 - L'atteinte vasculaire**

L'envahissement artériel pulmonaire sera apprécié par l'angiopneumographie ou le scanner injecté.

**I - 2 - 2 - 3 - L'atteinte pleurale**

Elle est parfois source de douleurs qui orientent les recherches mais il est souvent difficile de faire la différence entre atteinte pleurale réactionnelle (infectieuse) ou néoplasique.

**I - 2 - 2 - 4 - L'atteinte des autres structures pariétales**

Leur symptomatologie est douloureuse ; c'est le cas notamment dans le syndrome de Pancoast-Tobias qui comprend une destruction ostéolytique des premières côtes.

**I - 2 - 2 - 5 - L'atteinte oesophagienne**

Les néoplasies para-médiastinales postérieures peuvent se développer vers l'oesophage. Les localisations justifient donc la réalisation d'un transit oesophagien à la gastrograffine.

**I - 2 - 2 - 6 - L'atteinte de la veine cave supérieure**

Les localisations latéro-médiastinales droites s'étendent assez fréquemment à la veine cave supérieure. L'obstruction de celle-ci, est à l'origine d'un syndrome cave supérieur avec oedème du visage, du cou et des épaules.

**I - 2 - 3 - L'extension générale**

Le bilan général recherche des métastases non exprimées cliniquement.

Dans tous les cas on recherchera des localisations :

- hépatiques par une échographie,
- osseuses par un scintigraphie osseuse,
- cérébrales par un scanner cérébral,

Au terme de ce bilan, il est nécessaire de situer chaque patient au sein de la classification TNM, ce qui donnera une idée de l'opérabilité et du pronostic.

## II - LA CHIRURGIE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

### II - 1 - Les indications

#### II - 1 - 1 - Généralités

Compte tenu des résultats très décevants de la radiothérapie et de la chimiothérapie isolée, il faut essayer de faire entrer le plus possible de malades dans le groupe chirurgical. Les indications opératoires seront donc plus guidées par l'absence de contre-indications.

Celles-ci peuvent être :

- la présence de métastases, sauf certaines métastases systémiques uniques et résécables ( c'est le cas notamment des métastases cérébrales),
- une extension loco-régionale excessive,
- les valeurs fonctionnelles respiratoires et/ou cardiaques interdisant l'exérèse,
- un âge physiologique avancé et/ou l'existence d'une pathologie sévère associée.

La chirurgie est réservée aux stades I, II et IIIA

Au total, seuls 25 % des cancers diagnostiqués sont opérables.

#### II - 1 - 2 - Les indications en fonction du bilan carcinologique

##### II - 1 - 2 - 1 - Les stades I et II

Qu'ils soient affirmés sur les données de l'imagerie et/ou de la médiastinoscopie, la thoracotomie est indiquée.

##### Remarque :

L'exploration chirurgicale et l'exérèse montrent qu'il s'agit parfois d'un stade IIIA, plus rarement IIIB ou IV (infraclinique).

### **II - 1 - 2 - 2 - Les stades IIIA**

#### ◆ Les tumeurs cliniquement T3N0 ou N1 :

Elles sont l'indication d'une exérèse élargie précédée ou non d'une radiothérapie à chaque fois qu'une exérèse satisfaisante paraît réalisable.

#### ◆ Les tumeurs cliniquement N2 :

La quasi totalité des N2 cliniques n'est pas résécable.

La très grande majorité des N2 diagnostiqués sur les données de la bronchoscopie ou de la radiothérapie standard n'est pas résécable.

### **II - 1 - 2 - 3 - Les stades IIIB**

Toutes les tumeurs T4N2 ou N3 (confirmées histologiquement) sont des contre-indications opératoires.

Les tumeurs T4N0 ou N1 peuvent parfois bénéficier d'une exérèse complète.

### **II - 1 - 2 - 4 - Les indications en fonction du bilan fonctionnel**

L'exérèse est contre-indiquée quand le sacrifice parenchymateux pour effectuer une exérèse complète ne peut être toléré ou quand le risque opératoire est élevé, notamment dans les cancers évolués stade III.

Dans tous les autres cas, l'indication est retenue.

## **II - 2 - Les techniques chirurgicales**

### **II - 2 - 1 - Les voies d'abord**

#### **II - 2 - 1 - 1 - La thoracotomie postéro-latérale**

Elle est délabrante sur le plan musculaire.

### **II - 2 - 1 - 2 - La thoracotomie antérieure**

Elle est moins délabrante mais la vision est moins bonne.

### **II - 2 - 1 - 3 - La thoracoscopie**

Elle ne nécessite pas d'incision chirurgicale du thorax, on a plusieurs orifices, on ressent moins de douleurs en postopératoire.

## **II - 2 - 2 - Les résections pulmonaires**

### **II - 2 - 2 - 1 - La résection atypique**

Elle consiste à réséquer un fragment du parenchyme pulmonaire sans tenir compte de l'anatomie et notamment de la segmentation bronchique. Ces résections atypiques sont surtout effectuées pour réaliser des biopsies pulmonaires ou pour l'exérèse de tumeurs pulmonaires très localisées comme par exemple, dans la chirurgie des métastases pulmonaires.

### **II - 2 - 2 - 2 - La segmentectomie**

Elle consiste à réséquer un segment anatomique d'un lobe en suivant le territoire de la bronche segmentaire correspondante.

### **II - 2 - 2 - 3 - Une lobectomie**

Elle consiste à réséquer un lobe pulmonaire. Les lobectomies sont de réalisation aisée lorsque les scissures sont bien individualisées jusqu'au hile pulmonaire.

#### **II - 2 - 2 - 4 - La bilobectomie**

Elle est réalisable à droite puisque le poumon droit comporte trois lobes. Cette intervention consiste à réséquer le lobe inférieur et le lobe moyen.

#### **II - 2 - 2 - 5 - La pneumonectomie**

Elle consiste à enlever la totalité du poumon d'un hémithorax. Les conséquences fonctionnelles sont importantes.

### **II - 2 - 3 - Les techniques utilisées en fonction de la localisation**

#### **II - 2 - 3 - 1 - Généralités (80)**

L'importance de la résection pulmonaire va être dictée par la situation de la tumeur dans l'arbre bronchique plus que par le développement de cette tumeur.

#### **II - 2 - 3 - 2 - Les cancers périphériques**

◆ Sans atteinte des ganglions pulmonaires, ni dépassements scissuraux, l'indication est une lobectomie avec curages ganglionnaires sauf au niveau du lobe moyen où, seule, la bilobectomie supérieure et moyenne permet un curage bronchopulmonaire satisfaisant.

Chez le patient à faible réserve respiratoire, une exérèse atypique ou de préférence une segmentectomie avec prélèvement de tous les ganglions bronchopulmonaires accessibles est indiquée.

◆ Sans atteintes des ganglions pulmonaires mais avec dépassements scissuraux, l'indication est une bilobectomie avec curage.

Une pneumonectomie est indiquée dans les autres cas.

Chez le patient à faible réserve respiratoire, il faut se contenter d'une exérèse atypique, d'une lobectomie élargie au parenchyme voisin envahi, ou d'une plurisegmentectomie avec curages ganglionnaires.

◆ Avec envahissement des ganglions bronchopulmonaires,

l'indication est une pneumonectomie sauf chez le patient limité sur le plan fonctionnel respiratoire où l'on peut se contenter d'une lobectomie avec curage.

### **II - 2 - 3 - 3 - Le cancer central**

L'indication est une pneumonectomie. Chez le patient à faible réserve inspiratoire, une lobectomie élargie à l'axe bronchique principale, voire à l'axe artériel peut être réalisée dans certains cas privilégiés.

## **II - 3 - Les suites opératoires**

Les suites immédiates sont :

### **II - 3 - 1 - La douleur**

Elle est constante après chirurgie thoracique. Cette douleur est combattue par des analgésiques injectables, de la morphine autoadministrée à la pompe.

### **II - 3 - 2 - L'encombrement bronchique**

Il résulte de la douleur qui limite les efforts d'expectoration du patient. Cet encombrement est combattu par une kinésithérapie respiratoire efficace et éventuellement, s'il devient important, par des broncho-aspirations.

### **II - 3 - 3 - L'épanchement pleural**

Il est constant en post-opératoire. Il doit être drainé par deux drains aspiratifs.

**II - 3 - 4 - Une suppuration pariétale**

Elle est rare.

**II - 3 - 5 - Une fistule bronchique**

Elle peut survenir :

- après exérèse partielle du poumon,
- après pneumonectomie.

Elle peut être précoce ou tardive.

**II - 4 - Rôle du traitement adjuvant ou néoadjuvant et chirurgie du CBNPC****II - 4 - 1 - Généralités (80)**

Un taux élevé de CBNPC apparemment limités à l'hémithorax n'est pas résecable, et 25 à 75 %, en fonction du stade, de CBNPC ayant bénéficié d'une exérèse complète vont récidiver.

**II - 4 - 2 - Rôle du traitement adjuvant : chimiothérapie et radiothérapie postopératoire**

Si l'on se penche sur le traitement postopératoire par la radiothérapie délivrée après une résection complète, il est juste de considérer qu'aucune des études randomisées réalisées n'a montré de bénéfice en survie.

La chimiothérapie postopératoire, après une résection complète d'un cancer bronchique a montré des bénéfices de survie variables et l'utilité exacte de la chimiothérapie adjuvante devra encore être discutée.

### **II - 4 - 3 - Rôle du traitement néoadjuvant : radiothérapie et/ou chimiothérapie (81)**

La radiothérapie préopératoire a capté l'intérêt des chirurgiens thoraciques dans les années soixantes mais plusieurs essais randomisés de la radiothérapie néoadjuvante n'ont pas démontré d'amélioration de la survie et l'expérience a été répétée en 1980 par le Lung Cancer Study Group.

Le champ de recherche le plus intéressant dans les associations thérapeutiques est actuellement celui de l'utilisation préopératoire de la chimiothérapie et des associations de chimiothérapie et de radiothérapie.

Au cours du congrès de l'International association for the study of lung cancer, les séries de Roth (69) aux Etats Unis et du groupe de Rossel (68) de Barcelone ont été actualisées.

Les deux bras chimiothérapie préopératoire dans les deux séries continuent à indiquer un avantage en survie malgré la faible taille des groupes au début (60 pour chacun)

## **II - 5 - Indications chirurgicales dans certaines situations particulières (80)**

### **II - 5 - 1 - Le cancer bronchique et les métastases**

La découverte de métastases systémiques signe la contre-indication opératoire. Toutefois, des indications seront discutées en milieu chirurgical.

Il s'agit très rarement d'une métastase osseuse d'un membre, rarement d'une métastase surrénalienne, habituellement d'une métastase cérébrale.

La chirurgie doit être radicale au niveau de la métastase et le cancer bronchique doit être à un stade de bon pronostic sur le plan loco-régional ( stades I et II).

## **II - 5 - 2 - La récurrence loco-régionale : prévention et traitement chirurgical (80)**

La récurrence loco-régionale est définie comme la présence d'un cancer de même nature histologique que le cancer initial et situé au niveau d'une zone anatomiquement contiguë à la zone d'exérèse ou du territoire de drainage lymphatique du cancer initial. Elle constitue souvent une insuffisance du traitement et survient au plus tard dans les trois ans qui suivent ce traitement initial.

Elle est fréquemment le premier site de récurrence après exérèse d'un cancer stade I ou II.

Quand l'exérèse initiale passe en tissu envahi, la récurrence loco-régionale est inévitable. Quand l'exérèse passe en tissu sain, la récurrence est fréquente après exérèse limitée alors qu'elle est quasi inexistante après lobectomie et curage dans les cancers périphériques sans atteinte ganglionnaire et plus fréquente après lobectomie qu'après pneumonectomie en cas d'atteinte ganglionnaire bronchopulmonaire.

## **II - 6 - La chirurgie des CBPC (80)**

### **II - 6 - 1 - Généralités**

Les CBPC sont caractérisés par une croissance très rapide avec présence, dans la grande majorité des cas, de métastases ganglionnaires et systémiques. Ces caractéristiques ont conduit à une classification en deux stades : localisés et disséminés.

Plusieurs notions acquises depuis les années 1970 ont permis de mieux définir le rôle de l'exérèse dans le traitement du CBPC. Des séries chirurgicales rétrospectives ou prospectives non randomisées ont montré que l'exérèse, en règle générale associée à la chimiothérapie dans le cas de CBPC limités, permet d'obtenir non seulement une réduction importante du taux de récurrence loco-régionale, mais également un taux de survie appréciable (stade I et II)

Dans les cancers résécables l'exérèse a l'avantage par rapport à la radiothérapie de permettre l'identification et le traitement des tumeurs mixtes, le traitement des résidus tumoraux chimio et souvent radio-résistants et de poursuivre immédiatement la chimiothérapie sans réduction de doses.

## **II - 6 - 2 - Les indications chirurgicales dans les CBPC**

Le CBPC limité périphérique au stade I est très rare, l'exérèse est indiquée à visée diagnostique et thérapeutique; la chimiothérapie postopératoire est indiquée.

Le CBPC limité au stade II est rare. L'exérèse est indiquée généralement après une chimiothérapie qui permet d'identifier les répondeurs.

Le CBPC limité résécable au stade IIIA constitue pour certains une indication opératoire après chimiothérapie.

Pour la plupart, le stade IIIA reste une contre-indication opératoire, sauf dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Enfin, à chaque fois que l'évolution et les caractéristiques ne sont pas typiques d'un CBPC et que l'exérèse est réalisable, une exérèse à visée diagnostique et thérapeutique doit être proposée.

## **II - 7 - Les résultats**

Le pronostic global du carcinome bronchique primitif, toutes thérapeutiques confondues ne dépasse pas 5 % de survie à 5 ans.

Seuls les malades entrant dans le groupe chirurgical peuvent espérer 30 % de survie à 5 ans.

Le pronostic dépend beaucoup du stade.

A 5 ans le pronostic est de :

- 55 % pour les stades I,
- 44 % pour les stades II,
- 15 % pour les stades III.

### III - CONCLUSION (80)

La chirurgie reste toujours le meilleur traitement du cancer bronchique.

Les indications chirurgicales et techniques actuelles doivent :

- faire diminuer le nombre de thoracotomies exploratrices grâce aux moyens diagnostiques nouveaux,
- s'étendre aux malades fonctionnellement limités grâce à une meilleure maîtrise de certaines techniques,
- être rendues possibles dans certaines formes, à priori, inextirpables grâce à l'usage de techniques chimiothérapiques néoadjuvantes,
- ne pas être systématiquement exclues, mais avoir leur place dans les CBPC, les cancers récidivants, les métastases.
- être complète surtout au niveau du poumon, mais aussi des sites ganglionnaires pulmonaires et médiastinaux de l'hémithorax concerné, dont le curage complet doit être systématique permettant un meilleur contrôle thérapeutique loco-régional.

**TROISIEME CHAPITRE : LA RADIOTHERAPIE**

## **I - GENERALITES SUR LA RADIOTHERAPIE (43)**

### **I - 1 - Introduction**

On estime que 60 à 80 % des patients porteurs de cancer bronchique recevront une radiothérapie dans le cours de leur maladie.

Schématiquement elle peut être utilisée en situation adjuvante, avant ou après chirurgie, en situation exclusive, le plus souvent en association avec la chimiothérapie dans les cancers localement avancés, en situation palliative.

Au cours des dix dernières années, elle a bénéficié d'innovations conceptuelles et technologiques importantes.

Elle a une place importante dans le traitement des CBNPC et aussi dans celui des CBPC.

### **I - 2 - Les objectifs de la radiothérapie thoracique**

L'objectif de la radiothérapie est le contrôle local. En effet les échecs locaux intrathoraciques représentent 30 à 80 % de l'ensemble des récidives.

L'augmentation du contrôle local est un des passages obligés pour augmenter les chances de guérison des patients porteurs de CBNPC localement avancé et ceux porteurs de CBPC.

Délivrée à la dose totale de 50 à 60 Gy sur 6 semaines, considéré comme un sage compromis, il y a plusieurs possibilités :

- la radiothérapie conformationnelle,
- les modifications du fractionnement,
- les associations radio-chimiothérapiques,
- la curiethérapie.

### **I - 3 - La radiothérapie conformationnelle**

Elle permet d'adapter au plus près les volumes traités aux volumes tumoraux.

C'est en fait une radiothérapie traditionnelle optimisée. Son objectif est de surperposer le volume traité au volume cible anatomoclinique ce qui permet d'épargner encore mieux les tissus sains et les organes critiques avoisinants. (82)

## **I - 4 - Les modifications du fractionnement**

### **I - 4 - 1 - Généralités**

Les modifications du fractionnement visent à augmenter l'efficacité de la radiothérapie et à diminuer les toxicités tardives.

Au cours d'une radiothérapie il existe, à partir de la quatrième semaine, une accélération de la prolifération tumorale ; les cellules saines des tissus à réactions aiguës ont des courbes dose/réponse voisines de celles des cellules tumorales, et sont surtout sensibles à la durée globale de traitement. Ces arguments plaident pour des radiothérapie accélérées.

### **I - 4 - 2 - La radiothérapie hyperfractionnée**

Elle vise à augmenter la dose totale sans allonger le temps global de traitement. Pour ne pas augmenter les toxicités tardives, deux séances journalières de 1,1 à 1,3 Gy espacées de 6 à 8 heures sont utilisées.

La radiothérapie accélérée vise à raccourcir le temps global de traitement de 7 semaines à 5, voire 2 semaines. Pour diminuer le risque de toxicité tardive, de multiples fractions quotidiennes sont utilisées. Le facteur limitant est ici la toxicité aiguë.

## **I - 5 - Les associations radio-chimiothérapiques ont des développements très importants en cancérologie bronchique**

Schématiquement, il y a trois modalités d'associations différentes.

### **I - 5 - 1 - Le schéma de type séquentiel**

L'un des deux traitements est administré dans sa totalité avant l'autre. La chimiothérapie est généralement délivrée la première.

#### **I - 5 - 1 - 1 - Les avantages**

Pouvoir bénéficier d'un effet à distance et éventuellement d'un effet local, de délivrer les drogues chez les patients non prétraités.

#### **I - 5 - 1 - 2 - Les inconvénients**

Retarder l'administration de l'irradiation et la délivrer chez des patients possiblement fatigués par la chimiothérapie première.

#### **I - 5 - 2 - Le schéma de type alterné**

Une partie de la radiothérapie est délivrée de façon intercalée entre les cures de chimiothérapie. La totalité de la radiothérapie est donc délivrée en 2 à 4 mois.

#### **I - 5 - 2 - 1 - Les avantages**

La séparation dans le temps de la chimiothérapie et de la radiothérapie permet une correction des toxicités aiguës.

#### **I - 5 - 2 - 2 - Les inconvénients**

On peut observer une possible repopulation tumorale pendant les arrêts de radiothérapie et l'induction des résistances croisées.

#### **I - 5 - 3 - Schéma de type concomitant**

Les deux thérapeutiques sont délivrées en même temps.

### **I - 5 - 3 - 1 - Les avantages**

On traite de façon optimale la maladie

On escompte sur un effet de potentialisation des radiations ionisantes par les drogues et on augmente ainsi le contrôle local.

La radiothérapie peut être très précoce, en même temps que la première cure de chimiothérapie ou retardée à la deuxième ou troisième cure.

### **I - 5 - 3 - 2 - les inconvénients**

On observe une augmentation des toxicités aiguës et une diminution de l'observance.

## **I - 6 - La curiethérapie endobronchique**

### **I - 6 - 1 - Définition**

C'est l'application de sources radioactives dans ou au contact des tumeurs.

### **I - 6 - 2 - Les différents types de curiethérapie**

On parle :

- d'endocuriethérapie (ou curiethérapie) quand les sources sont implantées au sein même de la tumeur,
- de plésiocuriethérapie (curiethérapie de contact) quand elles sont mises au contact du volume à irradier.

Elles peuvent être introduites dans une cavité naturelle comme l'utérus (curiethérapie endocavitaire), dans un conduit naturel comme l'oesophage (curiethérapie endoluminale) ou placées au contact de la peau.

Sur le plan radiobiologique, on distingue :

- La curiethérapie à bas débit dose ou curiethérapie conventionnelle, (<2 Gy/h) la plus employée en France. **(82)**

- La curiethérapie à haut débit de dose (>12 Gy/h)

Elle se pratique généralement avec l'Ir192 à moyen ou haut débit de dose, en une ou plusieurs séances. **(43)**

Elle semble être intéressante pour traiter des petits cancers chez des patients en grande insuffisance respiratoire, pour retraiter des récurrences irradiées, pour lever une sténose tumorale.

Fractionnement et étalement sont encore à l'étude : 4 à 6 séances de 5 à 7 Gy sont délivrées en 3 ou 4 semaines en cas de curiethérapie exclusive (la dose est calculée à 1 cm du fil). **(82)**

### **I - 6 - 3 - Les effets indésirables**

Ils se limitent le plus souvent à une oesophagite modérée et parfois à une toux d'irritation. L'oesophagite est bien contrôlée par les pansements oesogastriques voire la lidocaïne en gel. L'interruption est rarement nécessaire. **(82)**

## **II - RADIOTHERAPIE DES CBPC LOCALISES**

### **II - 1 - Introduction (43)**

L'irradiation thoracique joue un rôle très important dans le traitement des patients atteints de CBPC limité.

Au début des années 1970, une étude contrôlée a montré qu'elle est plus efficace que la chirurgie, elle est alors recommandée.

Au début des années 1980, elle est supplantée par la chimiothérapie. Mais l'analyse des causes d'échec montre que 50 à 70 % des patients porteurs d'une tumeur au départ localisée, traitée par la seule chimiothérapie, récidivent dans le site primitif.

L'intérêt pour la radiothérapie, en association avec la chimiothérapie, s'impose alors progressivement. De nombreuses études ont montré que l'irradiation loco-régionale diminuait le pourcentage de récidives locales mais les résultats obtenus avec la radiothérapie sont limités par la tolérance de cette modalité thérapeutique et sa toxicité (qu'entraîne une irradiation faite sur un volume incluant une partie importante de tissu pulmonaire et l'ensemble des structures médiastinales).

### **II - 2 - Volumes cibles et doses (82)**

#### **II - 2 - 1 - Les volumes cibles**

Le volume cible comprend la tumeur primitive et ses extensions.

De façon empirique, c'est le volume tumoral initial (avant chimiothérapie) qui doit être inclus dans les champs d'irradiation avec une marge de 1,5 à 2 cm. L'encéphale, dans sa totalité, site préférentiel des métastases, représente le deuxième volume cible.

### II - 2 - 2 - La dose

La dose idéale dans le médiastin est controversée. Elle se situe entre 45 et 60 Gy. Cette dose permet d'obtenir un bon contrôle local immédiat au prix d'une toxicité acceptable.

### II - 2 - 3 - Le fractionnement

Le fractionnement habituellement proposé délivre 2 Gy par fraction, 5 fois par semaine, mais plusieurs études récentes suggèrent comme fractionnement optimal un bifractionnement quotidien qui permettrait une amélioration du contrôle local ( au prix d'une plus importante toxicité immédiate). L'administration de la dose quotidienne est alors faite en deux fois avec un délai de 6 à 8 heures, ce qui permet la réparation des radiolésions des tissus sains mais pas du tissu tumoral, la seconde fraction permet de tuer un second contingent tumoral. (3)

### II - 2 - 4 - Précocité de la radiothérapie

Plusieurs études randomisées démontrent l'avantage d'une radiothérapie précoce.

Une étude canadienne randomisée a étudiée l'administration de la radiothérapie soit précoce (à la troisième semaine) soit tardive (à partir de la douzième semaine) chez des patients recevant tous la même chimiothérapie. Elle a montré une augmentation du taux de survie par diminution du pourcentage de métastases, en particulier cérébrales. (83)

Jérémic a étudié aussi l'intérêt d'une radiothérapie précoce (jour1) par rapport à une radiothérapie tardive (sixième semaine). Ici, la radiothérapie est sur le mode bifractionné et accéléré. La survie est augmentée dans le bras avec radiothérapie précoce de manière significative. (84)

Une étude japonaise conclut elle aussi à un avantage en faveur de la radiothérapie précoce. (85)

Actuellement, la tendance est de proposer une radiothérapie précoce, après un ou deux cycles de chimiothérapie. Ce schéma thérapeutique repose sur deux arguments théoriques :

- d'une part un délai trop long entre la chimiothérapie et la radiothérapie pourrait favoriser la repopulation cellulaire tumorale et le développement de cellules souches radiorésistantes.
- d'autre part, une administration retardée de la chimiothérapie favorise l'apparition de métastases précoces.

#### **II - 2 - 5 - Schéma de type alterné, séquentielle ou concomitant (43)**

Plusieurs études rétrospectives comparant les différentes modalités d'administration de la radiothérapie ( alternée, séquentielle ou concomitant) n'ont pas montré de différences statistiquement significative entre les différents groupes de patients et ne permettent pas de déterminer une modalité d'administration de la radiothérapie qui soit meilleure par rapport à un autre.

#### **II - 2 - 6 - Chimiothérapie associée (43)**

Actuellement l'association étoposide-CDDP est la plus utilisée en combinaison avec l'irradiation sur les arguments suivants :

- utilisée en deuxième ligne, c'est la seule combinaison de drogues qui permet d'obtenir un taux de réponses élevé de l'ordre de 50 %,
  - les deux drogues sont synergiques entre elles : chacune potentialise l'action des radiations ionisantes.

#### **II - 2 - 7 - L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC)**

Les métastases cérébrales sont fréquentes et surviennent à n'importe quel stade de la maladie : l'incidence est de 10 % lors du diagnostic et de 20 % durant le traitement. L'IPC consiste à irradier l'ensemble du cerveau avec une dose standard de 25 Gy en 10 fractions. Elle permet une diminution du taux de rechute cérébrale mais n'a pas

d'impact significatif sur la survie pour l'instant. Les patients susceptibles d'en tirer bénéfice sont ceux mis en rémission complète par le traitement systémique. (3)

### **II - 2 - 8 - Conclusion**

La radiothérapie précoce, alternée ou concomitante, normofractionnée ou bifractionnée, est un élément essentiel des protocoles de dernière génération dans les CBPC limités.

## **III - RADIOTHERAPIE DES CBNPC**

### **III - 1 - Introduction**

Elle utilise la radiothérapie de haute énergie, habituellement les accélérateurs de particules linéaires. (4)

Elle permet de délivrer jusqu'à 60, 70 Gy sur la tumeur, de 40 à 45 Gy sur le médiastin supérieur et moyen, à raison d'une séance par jour, 5 jours par semaine, étalées sur 6 à 7 semaines consécutives.

### **III - 2 - Volumes cibles et doses**

#### **III - 2 - 1 - Les volumes**

Le volume cible comprend la tumeur primitive et ses extensions, les ganglions hilaires homolatéraux, médiastinaux et sus-claviculaires bilatéraux.

#### **III - 2 - 2 - Les doses**

Pour les irradiations exclusives, la dose est de 45 Gy dans les creux sus-claviculaires et de 65 Gy dans la tumeur primitive, ses extensions et les aires ganglionnaires médiastino-hilaires homolatérales.

En postopératoire, la dose délivrée dans le médiastin est de 45 Gy avec un éventuel complément de 10 à 15 Gy dans une zone à risque.

La radiothérapie sera discutée en fonction des différentes situations cliniques rencontrées.

### **III - 3 - Radiothérapie adjuvante des cancers résecables (43)**

#### **III - 3 - 1 - En préopératoire**

Elle présente :

##### **III - 3 - 1 - 1 - Des avantages théoriques**

On a une diminution du volume tumoral, du risque de dissémination des cellules tumorales en peropératoire et une augmentation du taux de résecabilité.

##### **III - 3 - 1 - 2 - Des inconvénients potentiels**

Retard au traitement standard chirurgical. Augmentation de la morbidité et de la mortalité post opératoire.

Elle n'augmente pas la résecabilité

Elle n'a pas d'effet sur la survie ; dans cette situation, elle n'est pas recommandée.

#### **III - 3 - 2 - En postopératoire**

La radiothérapie adjuvante a pour but de réduire le risque de récurrence loco-régionale. Une méta-analyse qui regroupait les données de 2. 128 patients traités dans 9 essais randomisés a été présentée. L'objectif était d'étudier l'impact de la radiothérapie, après chirurgie à visée curative, sur la survie des CBNPC.

La méta-analyse montre une différence significative en terme de survie sans rechute et de survie globale, en défaveur de la radiothérapie

### **III - 4 - Radiothérapie des cancers de stades I et II**

Avec une radiothérapie seule, à la dose de 65 Gy, la survie des tumeurs T1N0 est voisine de 40 % à 5 ans et chute à 5, 10 % en cas d'extension ganglionnaire. Le contrôle local est de 70 % pour les petites tumeurs et de 30 % pour celles de plus de 5 cm.

L'extension des volumes d'irradiation au hile et au médiastin semble inutile.

Les doses totales recommandées sont de 65, 70 Gy administrées en fractionnement classique.

### **III - 5 - Radiothérapie des cancers localement avancés de stade III**

#### **III - 5 - 1 - Généralités**

Les patients porteurs d'un cancer de stade III représentent 40 à 50 % de l'ensemble des cancers bronchiques. Il s'agit en fait d'une population très hétérogène incluant les T3N0-1 pour lesquelles la chirurgie est le traitement de choix avec 30 % de survie à 5 ans ; les T1-3 N2, où avec la chirurgie, la survie n'est plus que de 10 % à 25 % selon le degré d'extension médiastinale, et les stades IIIB pour lesquels la chirurgie est exclue. (43)

Jusqu'à une période récente, l'irradiation externe transcutanée exclusive conventionnelle était le traitement de référence. Il consistait à délivrer une dose totale dans le volume cible tumoral de 60 à 65 Gy en six semaines à six semaines et demie à raison de 1,8 Gy à 2 Gy par séance, cinq séances par semaines. L'irradiation est réalisée avec des rayons X de 6 à 25 Mev de l'accélérateur linéaire de haute énergie.

Une dose de 40 à 45 Gy est délivrée dans un grand volume qui englobe la tumeur et le médiastin en dépassant de 1 cm à 1,5 cm les contours du volume cible, par deux faisceaux antérieur et postérieur. Cette irradiation est suivie d'un complément plus localisé intéressant le lit tumoral initial, de 15 à 20 Gy par un ou des faisceaux latéraux obliques épargnant la moelle. Les ganglions homolatéraux et sous-carénaux sont toujours irradiés. (86)

Lors des 15 dernières années, les chimiothérapies-radiothérapies ont changé profondément cette situation. Elles ont été pratiquées selon des schémas séquentiels et plus récemment selon des schémas concomitants.

Six études contrôlées de chimiothérapie-radiothérapie en mode séquentiel et cinq études contrôlées de radiothérapie-chimiothérapie en mode concomitant ont été rapportées. Au total, l'association séquentielle comportant deux cycles de CDDP/vinblastine ou CDDP/vindésine précédant une radiothérapie de 60 Gy administrée en mode

monofractionnée doit être considérée comme un traitement standard chez des patients présentant un bon état général, et un cancer de stade III à priori non résecable.

Si les chimiothérapie-radiothérapie ont permis une avancée certaine, les résultats globaux incitent à ouvrir d'autres voies de recherche. (43)

### **III - 5 - 2 - La chirurgie de seconde intention**

Elle repose sur le constat qu'il existe après chimiothérapie-radiothérapie un taux de contrôle local médiocre voisin de l'ordre de 10 à 30 %.

Des études préliminaires montrent que chez des patients dont la tumeur était jugée non résecable, une résection devient possible chez 30 à 50 %. Afin de limiter la morbidité et la mortalité postopératoires, la dose totale d'irradiation doit rester limitée à 40, 45 Gy et la dose par fraction ne doit pas dépasser 1,8 à 2 Gy.

### **III - 5 - 3 - La radiothérapie hyperfractionnée et accélérée (43)**

La modalité la plus connue est celle proposée par Saunders *et al* (87) : protocole CHART.

Ce protocole consiste à délivrer trois séances quotidiennes d'irradiation de 1,4 à 1,5 Gy chacune, à six heures d'intervalles, sans interruption le samedi et le dimanche.

La dose totale est de 54 Gy en 36 séances et 12 jours. Au total, 563 patients porteurs de cancers de stades III sont entrés dans l'étude.

A 2 ans, la survie est significativement meilleure dans le bras CHART ( 30 % versus 20 %).

## **IV - LA RADIOTHERAPIE PALLIATIVE (43)**

### **IV - 1 - Définition**

La radiothérapie palliative tient un place importante dans la prise en charge des patients récidivants ou d'emblée métastatique.

### **IV - 2 - Les métastases cérébrales**

Elles sont sensibles à une irradiation de 30 Gy délivrée en 2 semaines.

Les symptômes sont améliorés dans 50 à 100 % des cas.

La tolérance au traitement est bonne.

### **IV - 3 - Les symptômes en relation avec des métastases osseuses**

Les symptômes en relation avec des métastases osseuses sont améliorés dans 50 à 70 % des cas pour des doses de 30 Gy délivrées en 2 semaines.

### **IV - 4 - Le syndrome cave**

Le syndrome cave est presque toujours rapidement amélioré par une irradiation de 20 Gy délivrée sur 1 semaine. L'adjonction d'une chimiothérapie concomitante à ces larges doses, ( en égard au risque très élevé de toxicités aiguës) est contre-indiquée.

## V - CONCLUSION

L'amélioration du taux de contrôle tumoral loco-régional et de la survie dans les cancers bronchiques non métastasés est lente ; cependant les résultats des nouvelles modalités techniques d'irradiation en association ou non à une chimiothérapie et/ou à une chirurgie, laissent espérer des progrès importants.

**QUATRIEME CHAPITRE : LES NOUVEAUX  
TRAITEMENTS**

## **I - AGENT CYTOXIQUE - AGENT SENSIBILISANT (88)**

### **I - 1 - Généralités**

Les traitements anticancéreux visent à détruire spécifiquement les cellules néoplasiques tout en créant le moins de dommage possible aux cellules saines. Mais hélas, les tissus sains, comme ceux de la moelle osseuse sont parfois très vulnérables aux traitements conventionnels, ce qui limite l'impact des thérapeutiques anticancéreuses actuelles.

Depuis déjà de nombreuses années, la sensibilisation sélective des tissus cancéreux à la lumière constitue une voie de recherche en cancérologie. Cette méthode portant le nom de photo-chimiothérapie ou thérapie photodynamique (PDT) est une stratégie dans laquelle les tumeurs cancéreuses sont rendues spécifiquement sensibles à l'action d'une lumière par l'injection préalable d'un produit photosensibilisant.

Le PHOTOFRIN\* associé à une lumière laser colorée est le résultat de cette démarche thérapeutique.

### **I - 2 - Indication du PHOTOFRIN\***

Le PHOTOFRIN\* est indiqué dans le traitement de rechutes des CBNPC et du cancer de l'oesophage ayant fait l'objet d'un traitement loco-régional antérieur.

#### **I - 2 - 1 - Principe actif du PHOTOFRIN\***

Son principe actif est le porfimère sodique, une entité chimique fort complexe, dérivée de l'hématoporphyrine.

La matière première de PHOTOFRIN\* est issue de l'hémine dérivée de l'hémoglobine porcine.

### **I - 2 - 2 - Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action et la toxicité du PHOTOFRIN\* sur les cellules tumorales sont dépendants de l'activation par la lumière émise à une longueur spécifique de 630 nm, par une source génératrice laser.

### **I - 2 - 3 - Mode d'utilisation**

PHOTOFRIN\* est tout d'abord injecté lentement en 3 à 5 minutes au patient, par voie intraveineuse, à la posologie de 2 mg/kg, deux à trois jours avant l'irradiation. Trois cycles au maximum peuvent être réalisés d'intervalles de 30 jours, pour un traitement complet.

Le produit se fixe préférentiellement dans les zones tumorales. Les déterminants majeurs de la sélectivité tumorale sont la néovascularisation tumorale qui favorise la captation cellulaire de PHOTOFRIN\*.

Deux à trois jours plus tard, le site tumoral est irradié grâce à un laser à colorant pour permettre la photoactivation du PHOTOFRIN\* fixé dans la tumeur.

La lumière laser, de 630 nm de longueur d'onde, est amenée par une fibre optique située dans le canal opérateur d'un endoscope souple ou rigide selon la localisation de la tumeur.

L'irradiation des tissus cancéreux ayant capté Photofrin\* entraîne deux réactions principales :

- la génération de radicaux libres responsables de l'altération de nombreuses structures cellulaires,
- la formation d'oxygène singulet en présence d'oxygène tissulaire tumoral qui constitue l'agent cytotoxique principal. L'oxygène singulet possède des propriétés oxydantes qui vont permettre de dégrader les lipides.

Par ailleurs, l'interruption de la vascularisation tumorale sous l'effet de la thérapie photodynamique participe à la destruction tumorale par nécrose ischémique.

En fait, l'effet du traitement photodynamique avec PHOTOFRIN\* est la conséquence de la destruction directe des cellules tumorales dépendant de l'oxygène, de la vasoconstriction et de la thrombose des réseaux vasculaires associés à la tumeur.

Deux jours après la séance de laser, une nouvelle endoscopie est réalisée pour juger de l'efficacité du traitement et éliminer les débris nécrotiques.

Le seul effet indésirable généralisé connu avec le PHOTOFRIN\* est le risque transitoire de photosensibilisation du patient pendant quatre à six semaines après l'injection. Durant cette période, le malade doit éviter l'exposition à la lumière solaire ou à une lumière artificielle intense.

Dans le cas de cancer bronchique, on peut observer une aggravation transitoire des symptômes pulmonaires tels que la dyspnée, l'hémoptysie, la toux.

## **II - LA THERAPIE GENIQUE (89)**

### **II - 1 - Introduction**

La thérapie génique constitue une voie thérapeutique radicalement nouvelle.

Elle consiste à transférer du matériel génétique et par conséquent une fonction biologique à une ou des cellules cibles. Cette technologie nécessite l'utilisation de gènes clonés et suffisamment caractérisés, de vecteurs efficaces pour le transfert et l'introduction de gènes dans les cellules hôtes et enfin nécessite un tissu cible le plus souvent spécifique qu'il faut électivement viser.

La grande majorité des protocoles de thérapie génique mis en oeuvre dans le monde concernent les cancers.

Trois grandes stratégies sont actuellement développées.

### **II - 2 - Stimuler le système immunitaire**

Elle consiste à introduire dans les cellules tumorales mais aussi dans les cellules du système immunitaire, le gène de diverses cytokines comme les interleukines ou l'interféron.

### **II - 3 - Agir sur les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs**

Cette deuxième stratégie vise dans son principe à inactiver les oncogènes ou au contraire à rétablir la fonction de gènes suppresseurs de tumeur. Plusieurs travaux visent à rétablir la fonction de la protéine p53 considérée comme le gardien du génome.

## **II - 4 - Introduire des gènes suicides**

L'idée est de détruire de façon contrôlée et spécifique la cellule tumorale. La méthode consiste à introduire uniquement dans la tumeur un gène suicide dont l'expression devient fatale à toute cellule mise en présence de certains médicaments.

Les résultats des essais de phase I ont attesté de la sécurité d'emploi des adéno et rétrovirus recombinants et de l'efficacité du transfert de gène et de fonction biologique in vivo.

Dans le traitement des CBNPC, quatre essais cliniques ont été lancés dont un à l'Institut Gustave Roussy (IGR).

Acides Nucléiques transférés	Méthode de transfert	Titre	Investigateurs	Institution
$\beta$ Gal	Adénovirus	Phase I Intratumoral in vivo	T. Tursz, M. Perricaudet, T. Le Chevalier.	IGR
IL-2	Adénovirus	Phase I Intratumoral in vivo	T. Tursz, M. Perricaudet, T. Le Chevalier.	IGR
IL-2	Lipofection	Phase I de transfert de cellules transfectées in vitro dans les petites cellules	P. Cassileth	Miami
HSV-TK	Adénovirus	Phase I mésothéliome avancé	S.M. Albelda	Pennsylvania
p53 K-ras Antisense	Rétrovirus	Modification des oncogènes et expression de gènes suppresseurs	J.A Roth	UTMD Anderson
p53	Adénovirus	idem Cis-platinum	J.A Roth	UTMD Anderson

**Essais en thérapie génique**

L'IGR s'est proposé de tester la faisabilité de transduction directe des tumeurs bronchiques inextirpables par des adénovirus recombinant le gène marqueur  $\beta$ Galactosidase et de suivre les réponses immunitaires in vivo.

## II - 5 - Exemple de l'essai clinique de l'IGR

### II - 5 - 1 - Aspect clinique

Dans une étude de phase I utilisant des adénovirus recombinant le gène codant pour la  $\beta$ Galactosidase, dix patients porteurs de CBNPC inextirpables ont été inclus.

Ces patients reçoivent à J<sub>0</sub> une seule injection intratumorale directe par voie endoscopique de virus recombinant puis sont traités par chimiothérapie associant NAVELBINE\*, CIS-PLATINE\*. L'expression du transgène BGal a été objectivée par polymérase chain réaction (PCR) et coloration histochimique dans sept sur dix biopsies tumorales à J<sub>8</sub> avec environ 10 % de cellules tumorales recombinantes à la plus forte dose.

Tous les prélèvements de liquide bronchoalvéolaire post-injection sont positifs pour la détection d'adénovirus, et le lendemain de l'injection, les PCR à partir du sang circulant sont positives accompagnées parfois d'une réelle virémie. Des régressions tumorales majeures ont été constatées endoscopiquement à J<sub>8</sub> chez six patients sur dix. Les trois patients qui étaient au stade IIIB ont été considérés comme opérables après le traitement (AdBGal + Chimio) et deux d'entre eux sont en vie sans maladie à 18 et 22 mois après l'injection adénovirale.

### III - CONCLUSION

Les études de phase I menées à ce jour dans le domaine des cancers ou des maladies génétiques ont permis d'affirmer que les vecteurs viraux sont dénués de toxicité immédiate. Les adénovirus recombinant, par leur excellent titre et leur tropisme pour les muqueuses respiratoires, représentent de loin les vecteurs les plus adaptés pour les cancers pulmonaires.

Bien que des effets locaux aient été encourageants en phase I sur un petit nombre d'effectifs, les résultats des essais de phase II s'avèrent nécessaires pour affirmer l'avenir potentiel de cette technologie.

Les associations avec certaines drogues ou l'emploi en situation adjuvante pourraient être l'avenir le plus probable de ces approches.

**CONCLUSION**

Comparé à d'autres cancers, le pronostic du cancer bronchopulmonaire reste médiocre. En effet toutes thérapeutiques confondues, il ne dépasse pas 5 % de survie à 5 ans.

La chirurgie est le traitement de référence des CBNPC lorsque la tumeur est résécable, c'est à dire dans les stades I, II et IIIA, même si dans 25 % des cancers diagnostiqués et opérables seulement 25 % survivent à 5 ans.

La chimiothérapie associée à la radiothérapie est indiquée dans les CBNPC localisés inopérables. La chimiothérapie est alors à base de cisplatine.

De plus en plus les associations radiothérapie-chimiothérapie, contenant du cisplatine, démontrent leur bénéfice en terme de survie et de qualité de vie : elles seront administrées de façon néoadjuvante dans les stades I, II, IIIA et de façon adjuvante dans les stades IIIB et IV.

Dans les CBPC, la chimiothérapie fait toujours partie du traitement des formes métastatiques. La meilleure association reste en discussion : les associations cisplatine-étoposide (où l'étoposide est parfois remplacé par la vincristine) sont possibles.

L'association chimiothérapie-radiothérapie est de règle dans les formes localisées.

Le cancer bronchopulmonaire se caractérise par une étiologie bien cernée.

Il est reconnu maladie professionnelle et des substances responsables font aujourd'hui l'objet d'une surveillance étroite. Mais l'étiologie principale est le tabac qui représente aujourd'hui la première cause de mortalité prématurée évitable. La diminution aussi significative que possible de la consommation de tabac en France est devenue un problème essentiel de santé publique. Le pharmacien est un important agent de diffusion des informations est des produits de santé, il doit donc jouer un rôle stratégique dans la lutte contre le tabagisme.

Le pharmacien ne doit pas se contenter de distribuer mais il doit écouter, expliquer, discuter et soutenir son patient. Ses multiples interventions l'amèneront sans aucun doute à informer sa clientèle sur les thérapeutiques d'aide au sevrage après un entretien consciencieux.

**ANNEXES**

## **ANNEXE A : Les essais thérapeutiques en cancérologie**

### **Présentation :**

L'évaluation d'un nouveau médicament comporte quatre phases qui étudient successivement sa tolérance, son efficacité, sa valeur par rapport aux autres traitements, les effets indésirables rares ou tardifs.

### **Essais de phase I :**

- ***Le but :***

Définir la dose maximale tolérable, évaluer la toxicité à court terme, étudier des paramètres pharmacocinétiques, définir la voie d'administration et préparer les essais de phase II.

- ***Le choix des sujets :***

La population d'étude est formée de cancéreux incurables par les traitements éprouvés, pour lesquels on peut espérer une amélioration par le nouveau produit, sans défaillance majeure des organes d'élimination ni des cibles toxicologiques habituelles ou pressenties à la suite de l'expérimentation animale.

- ***Les critères d'évaluation :***

La clinique, l'étude des constantes biologiques, les tests nécessaires aux études de pharmacologie clinique.

### **Essais de phase II :**

- ***Le but :***

Ils visent à apprécier l'activité pharmacologique d'un produit, l'indice d'une probable activité thérapeutique et la toxicité à court et moyen termes.

- ***Le choix des sujets :***

Les patients doivent avoir un diagnostic établi avec précision et doivent être regroupés de façon homogène quant au type de pathologie, à l'âge, au sexe et aux facteurs majeurs de pronostic.

- ***Les critères d'évaluation :***

L'activité est appréciée sur la régression tumorale. Celle-ci est définie comme complète ou partielle.

### **Essais de phase III :**

- ***Le but :***

Ils permettent d'apprécier l'activité du médicament sur des critères thérapeutiques. Ils comparent l'efficacité du traitement, soit le plus souvent à un traitement de référence, soit parfois à l'absence de traitement.

- ***Le choix des sujets :***

Il faut choisir la localisation cancéreuse pour laquelle le traitement a le plus de chance d'être efficace, en se fondant sur des données expérimentales, pharmacologiques et cliniques.

- ***Les critères d'évaluation :***

La survie est le critère le plus souvent utilisé, en étudiant la survie globale et la survie sans progression.

### **Essais de phase IV :**

- ***Le but :***

Ils déterminent les effets indésirables peu fréquents ou tardifs des traitements anticancéreux.

Ils surveillent le plus longtemps possible les malades entrés dans les essais de phase III en rémission prolongée ou guéris. Ils mettent en commun les résultats des différents essais étudiant des traitements semblables.

## **ANNEXE B : Les différentes réponses aux traitements en cancérologie**

### **La réponse complète (RC) :**

La RC après traitement est définie par la disparition complète de toute lésion mesurable, de tout symptôme objectif de la maladie et par la négativité des biopsies au site initial de la tumeur, systématiques même en cas d'aspect endoscopique normalisé macroscopiquement.

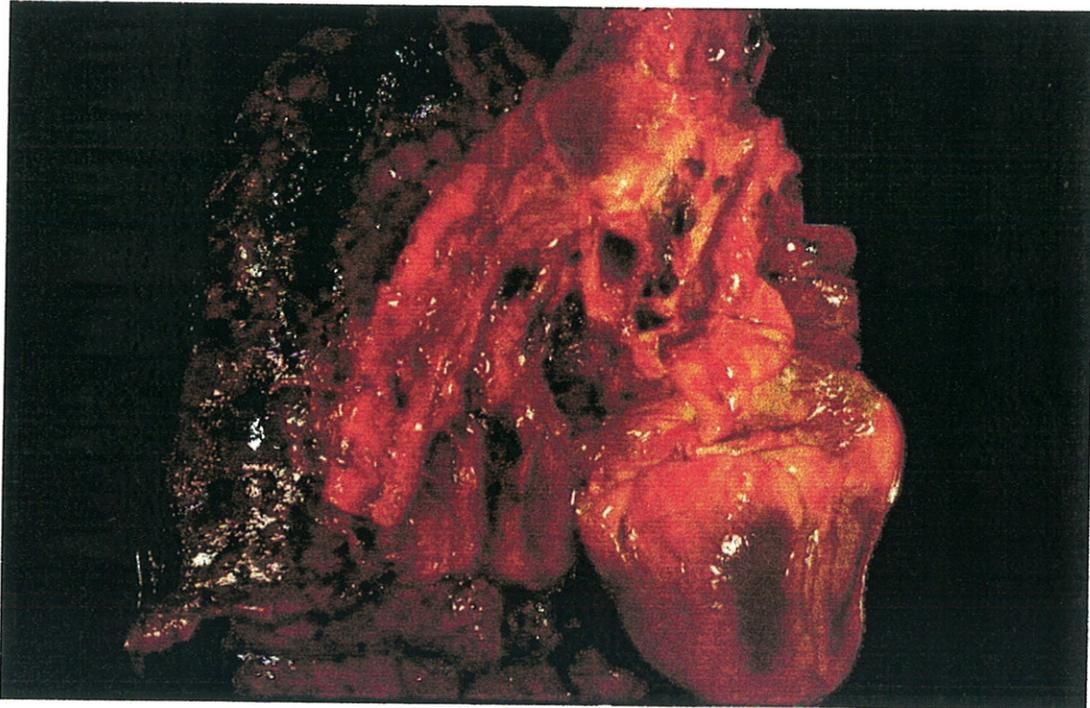
### **La réponse partielle (RP) :**

La RP est définie par la diminution d'au moins 50 % du produit des deux plus grands diamètres perpendiculaires des lésions mesurables par rapport à la mesure des lésions initiales, aucune nouvelle n'étant apparue, aucune autre lésion n'étant en progression

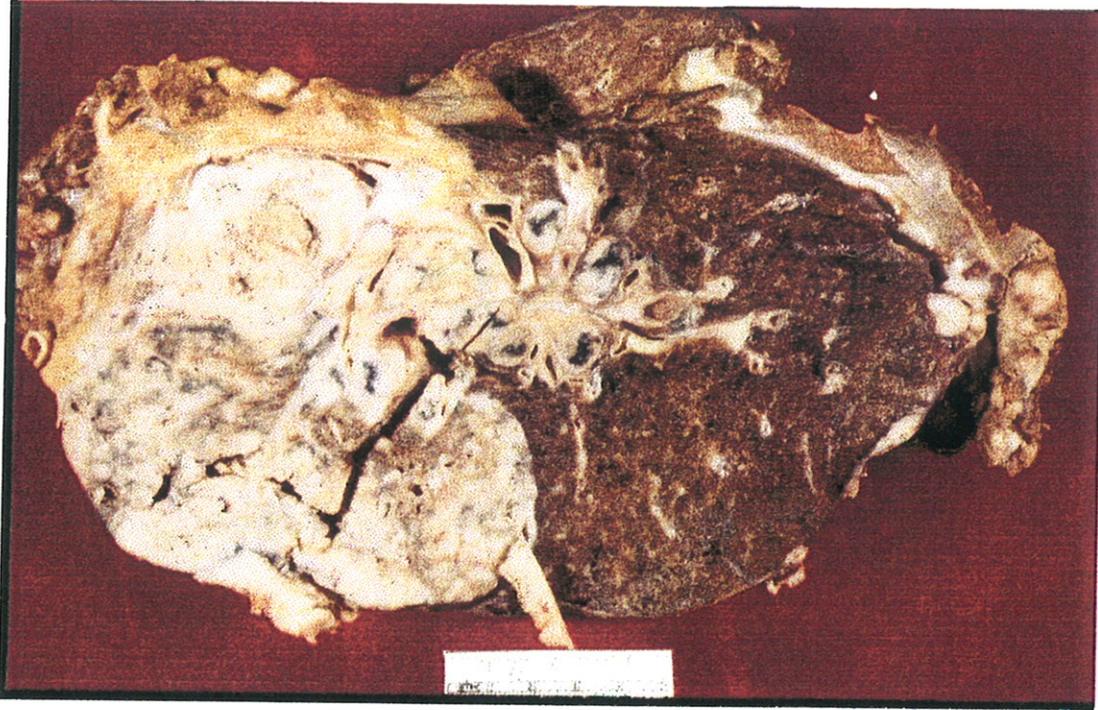
### **La non réponse (NR) :**

La NR est définie comme une diminution de moins de 50 %, une simple stabilisation ou une progression de lésions connues, et/ou l'apparition de nouvelles lésions.

**ANNEXE C : Photographies d'un cancer à petites  
cellules, d'un adénocarcinome, d'un cancer  
bronchioalvéolaire**



*Cancer à petites cellules*



Adénocarcinome



Cancer bronchioalvéolaire



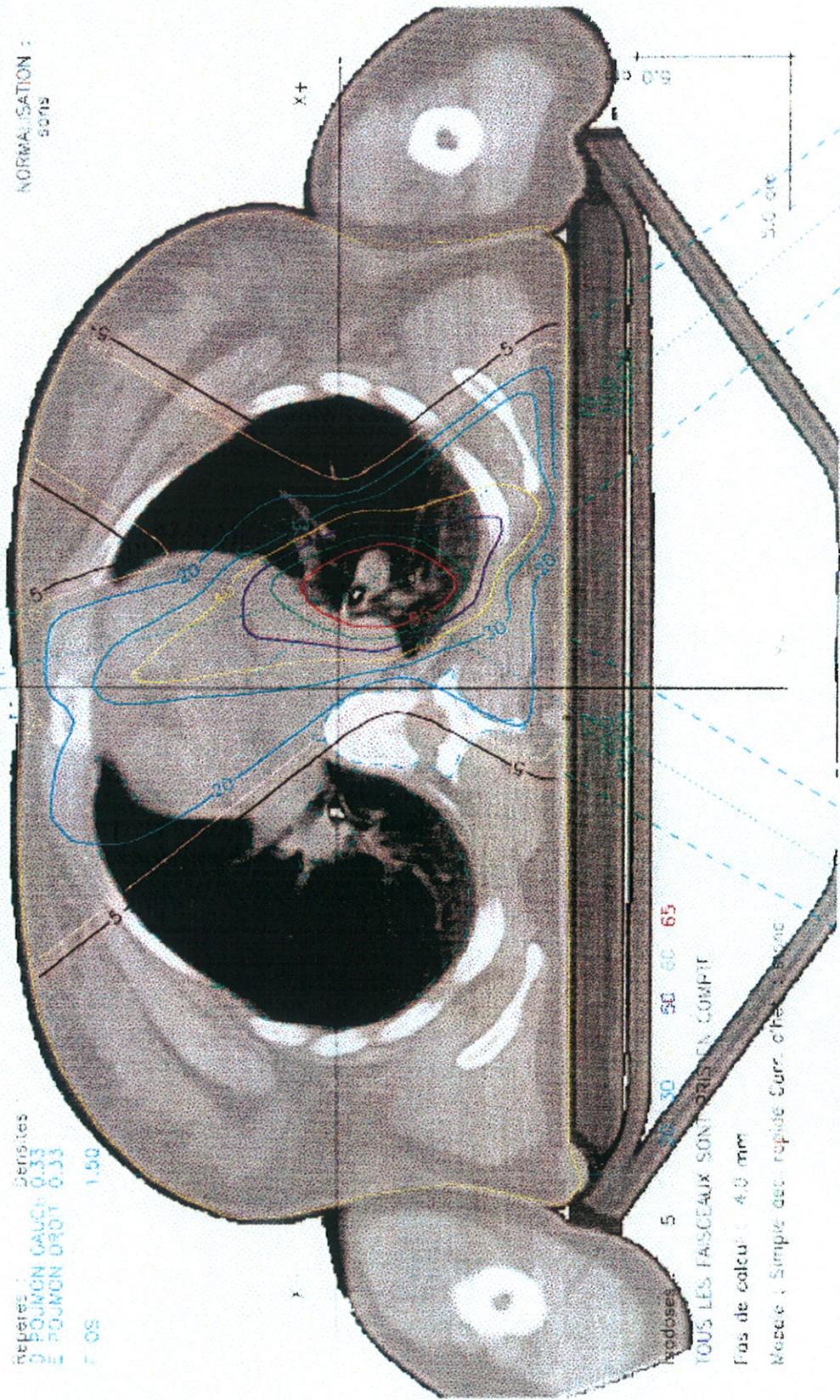
ISIS3D v 2.2  
Echelle : 0.60  
MAXC = 66.5  
NORMALISATION :  
50%S

DEM PLOUM  
Etude : DEM\_PLOUM35  
Du : 26/01/99 20:55  
CB Z = -8.78

Reperes : Densites  
D POUJON GAUCH 0.33  
E POUJON DROT 0.33  
F OS 1.50

Definir repère

5/25X25  
20,0  
FF



65 60 50 30 5

TOUS LES FAISCEAUX SONT PRIS EN COMPTE

Pas de calcul : 4.0 mm

Materia : Simple dec: repide Carr. d'fr...

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1 - HILL C., DOYON F., SANCHO-GARNIER H. Epidémiologie des cancers. Paris, Medecine-Sciences Flammarion, 1997.111p.
- 2 - MILLERON B. Cancer bronchique : épidémiologie et facteurs étiologiques du cancer bronchique. Paris, Laboratoire Sandoz, 1995. 258p.
- 3 - LEGRAND C., BRAMBILLA C., LANTUEJOUL S. Cancer bronchique à petites cellules. La revue du praticien, 1998, 48, n° 4, Janvier, p.209-215.
- 4 - DEPIERRE A. Cancers épidermoïdes et adénocarcinomes bronchiques. La revue du praticien, 1998, 48, n° 4, p.441-449.
- 5 - DALY-SCHWEITZER. Cancérologie clinique. Paris, Masson, 1998. 461p.
- 6 - LEVY V., LEVY-SOUSSAN M. Cancérologie : cancer bronchique primitif. Paris, Estem, Medline, 1996. 278p.
- 7 - BOUCHET A. CUILLERET J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle : le cou - le thorax. 2<sup>ème</sup> édition . Paris, Masson, 1991. 1148p.
- 8 - CAPRON F. Cancer bronchique : anatomie pathologie des cancers bronchopulmonaires. Paris, Laboratoires Sandoz, 1995. 258p.
- 9 - SALMERON S. Pneumologie. Paris, Estem, Medline, 1995. 199p.
- 10 - LEBEAU B. Pneumologie. Paris, 1989, Marketing Ellipse.256p.
- 11 - KLEISBAUER J.P., THOMAS P. Cancer bronchique : stratégie des examens dans le bilan d'extension des cancers bronchiques. Paris, Laboratoires Sandoz, 1995. 258p.

- 12 - PUJOL J.L., GRENIER.J. Cancer bronchique : marqueurs tumoraux. Paris, Laboratoire Sandoz, 1995. 258p.
- 13 - MILLERON B. L'essentiel de l'oncologie thoracique : méthodes d'évaluation morphologique de la maladie cancéreuse et de son évolution. Montpellier, Sauramps médical, 1997. 327p.
- 14 - QUOIX E. Cancer bronchique : facteurs pronostiques de survie dans le cancer bronchique primitif. Paris, Laboratoire Sandoz, 1995. 258p.
- 15 - TREDANIEL J., HIRSCH A. Tabagisme. La revue du praticien, 1998, 48, n° 4, p.433-435.
- 16 - SANCH-GARNIER H. L'essentiel de l'oncologie thoracique : épidémiologie du tabagisme et cancérogénèse. Montpellier, Sauramps Médical, 1997. 327p.
- 17 - CHARPIN D., KLEISBAUER J., VESCO D. Cancer du poumon : données épidémiologiques récentes. Revue de pneumologie clinique, 1987, n° 43, p.75-84.
- 18 - TREDANIEL J., HILTGENS.S., LEMIALE V., SIMO A. Le risque carcinogène lié au tabagisme passif. Le concours médical, 1997,119, n° 31, p.2313-2318.
- 19 - TUBIANA M. Tabagisme passif : un rapport de l'Académie nationale de médecine . Le concours médicale, 1997, 119, n° 25, p.1873-1877.
- 20 - HOERNI B. Les cancers de A à Z. Saint-Chéron, Alain Schrotter-Chatovers éditions, 1995. 509p.
- 21 - DEOUX P. et S. L'écologie c'est la santé. Paris, Frison-Roche, 1993. 539p.

- 22 - PARIS C., CHEVREAU L, LETOURNEUX M. Maladies liées à l'amiante. La revue du praticien, 1998, 48, n° 12, p.1292-1297.
- 23 - PAIRON JC., CONSO F. Actualités du risque et des affections liées à l'amiante. Semaine des hôpitaux, 1998, 1-2, p.38-44.
- 24 - AMEILLE J. Risque et surveillance médicale des travailleurs exposés à l'amiante. La revue du praticien, 1998, 48, p.1299-1301.
- 25 - DUBRAY B., COSSET J M. Evaluation du risque cancérigène aux faibles doses d'expositions aux radiations ionisantes. Archives des maladies professionnelles et de médecine de travail, 1998, 59, n° 3, p.157-230.
- 26 - INSERM. Fibres de substitution à l'amiante : des questions en suspens. Actualités pharmaceutiques, 1998, n° 367, p87.
- 27 - PAIRON JC., BROCHARD P., DE VUYST P. Effets sur la santé des fibres minérales artificielles. La revue du praticien, 1998, 48, p.1303-1308.
- 28 - TESTUD F. Pathologie toxique en milieu de travail. Lyon, Editions Lacassagne, 1993.373p
- 29 - LAUWERYS R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Paris, Masson, 1992.693p.
- 30 -HAMMOND E., HORN D. Smocking and death rates. Report on forty-four months of follow-up of 187783 men. JAMA 1958 ; 66 : 1159-72 et 1294-308.

**31 -** ARRIAGADA R., LE CHEVALIER T., PIGNON JP *et al*.

Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited Small-cell lung cancer. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1848-1852.

**32 -** DOCTEUR G.B. Plan antiradon. Impact médecin, 1998, n° 395, Février, p.22.

**33 -** LAFON D. Diesel et cancer. Archives des maladies professionnelles et de médecine du travail, 1998, 59, n° 3, p.171-172.

**34 -** LAFON D. Risques liés aux moteurs diesel : la prudence s'impose. La revue du praticien, 1998, 12, n° 429, p. 14.

**35 -** RIBOLI E., DECLOITRE F., COLLET-RIBBING C. Alimentation et cancer. Paris, technique et documentation, 1996. 534p.

**36 -** SOUQUET PJ., FREYER G., BERNARD JP. Cancer bronchique : prévention du cancer bronchique. Paris, Laboratoire Sandoz, 1995. 258p.

**37 -** BRUN B., PIEDBOIS P. Chimiothérapie anticancéreuse (hormonothérapie incluse). La revue du praticien, 1998, 48, n° 9, p.1587-1593.

**38 -** BRUN B., PIEDBOIS P. chimiothérapie anticancéreuse (hormonothérapie incluse ). La revue du praticien, 1998, 48, n° 9, p.1600.

**39 -** GOURINEL C. Cancers du sein : rôle et place de la chimiothérapie cytotoxique dans le traitement des tumeurs primitives et des métastases. 270p.

Th. univ. pharm. Limoges, 1995.

**40 -** CHAUVERGNE J., HOERNI B. Chimiothérapie anticancéreuse. 3ème édition. Paris, Masson, 1998. 105p.

- 41 - HUSSON M C., BECKER A. Médicaments anticancéreux, de la préparation à l'administration. : optimisation. Cachan, éditions médicales internationales, 1995.1519p.
- 42 - RAMEL S., ROBINET G., GOUVA S. Cancers bronchiques à petites cellules. Impact internat pneumologie, 1998, n° 9. p.85-93.
- 43 - DEPIERRE A., BOSSET J et JACOULET P. Principes et traitements par chimiothérapie et radiothérapie des cancers bronchiques primitifs . Encycl Méd Chir ( Elsevier, Paris). Pneumologie, 6-002- L- 10, 1998, 10p.
- 44 - LEMARIE E. L'essentiel de l'oncologie thoracique : cancer bronchique à petites cellules schémas référentiels de chimiothérapie.Montpellier, Sauramps Médical, 1997, 327p.
- 45 - HUMBLEY Y., SYMANN M., BOSLY A *et al.*  
Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small- cell carcinoma of the lung : a randomized study. J Clin Oncol 1987 ; 5 : 1864-1873.
- 46 - GRECO FA . Treatment options for patients with relapsed small- cell lung cancer 1993; 9 Suppl 5 : 585-9.
- 47 - POSTMUS PE, SCAGLIOTTI G, GROEN HJ *et al* .  
Standard versus alternating non- cross- resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer : an EORTC phase III trial. EUR J Cancer 1996; 32A : 1498-1503.
- 48 - ZACHARSKI LR., HENDERSON WG., RICKLES FR *et al*  
Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma the lung, colon, head and neck and prostate. Final report of VA cooperative Study 75. Cancer 1984 ; 53 : 2046-2052.

49 - KLEISBAUER J p ., THOMAS . P. L'essentiel de l'oncologie thoracique : les nouvelles molécules : mode d'action, activité et utilité dans la prise en charge des cancers bronchiques à petites cellules. Montpellier, Sauramps Medical, 1997, 327p.

50 - ETTINGER DS., FINKELSTEIN DM., SARMA R *et al* .

Phase II study of taxol in patients with extensive stage small cell carcinoma. An eastern cooperative oncology group study. Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 9 : 329.

51 - HAINSWORTH JD ., MC KAY CE., MILLERPS, GRECO FA.

Treatment of small cell lung cancer with paclitaxel ( one hour infusion), carboplatin, and low dose daily etoposide. Proc Am Soc Clin Oncol 1995 ; 14 : 384.

52 - HAINSWORTH JD STROUP SL, GRAY JR *et al* .

Paclitaxel ( 1 hour infusion), carboplatin, and extended schedule etoposide in small cell lung cancer (SCLC) : a second generation phase II study. Proc AM SOC Clin Oncol 1996; 15 : 400.

53 - HAINSWORTH JD., GRAY JR., HOPKINS LG.

Paclitaxel (1 hour infusion) carboplatin, and extended schedule etoposide in small cell lung cancer : a report on 117 patients treated by the minnie pearl cancer research network. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16 : 451.

54 - NAIR S., MARSCHKE R., GRILL J *et al* .

A phase II study of paclitaxel and cisplatin in the treatment of extensive stage small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16 : 454.

55 - GLISSON BS., KURIE JM., FOX NJ *et al* .

Phase I-II study of cisplatin, etoposide, and paclitaxel in patients with extensive small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16 : 455.

**56** - LATREILLE J., CORMIER Y., MARTINS H *et al* .

Phase II study of docetaxel in patients with previously untreated extensive small cell lung cancer. *Inves New Drugs* 1996; 13 : 343-345.

**57** - CORMIER Y, EISENHAUER E, MULDAL A *et al*.

Gemcitabine is an active new agent in previously untreated extensive small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 : 283-285.

**58** - LAVELLE F., COMBEAU C., COMMERCON A.

Les taxoïdes : propriétés structurales et expérimentales. *Bull cancer* 1995; 82 :249-264.

**59** - SCHILLER JH., KIM K., JONHSON D.

Phase II Study of topotécan in extensive stage small cell lung cancer . *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13 : 330.

**60** - ARDIZONNI A., HANSEN H., DOMBEMOWSKY P *et al* .

Phase II Study of topotecan in refractory and sensitive small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13 : 336.

**61** - PEREZ-SOLER R., GLISSON BS., LEE JS *et al* .

Phase II study of topotécan in patients with small cell lung cancer refractory to etoposide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995 ; 14 : 355.

**62** - ECKARDT J., DEPIERRE A., ARDIZZONI A *et al*.

Pooled analysis of topotecan in the second- line treatment of patients with sensitive small cell lung cancer.

*Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15 : 452.

**63** - MANEGOLD C., PAWEL JV., SCHEITHAUER W *et al* .

Response of SCLC brain metastases on topotecan. *Ecco* 1996.

64 - LE CHEVALIER T. Chimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules. La presse médicale, 1996, 25, n° 35, p-1699-1703.

65 - LEMARIE E. Cancers épidermoïdes et adénocarcinomes bronchiques. Impact internat, 1998, n°9, p.95-100.

66 - DEPIERRE A., JACOULET P., WESTEEL V.L'essentiel de l'oncologie thoracique : chimiothérapie néoadjuvante des stades I, II et IIIA des CBNPC. Montpellier, Sauramps Médical., 1997. 327p.

67 - FLECK J., CAMARGO J., GODOY D.  
Chemoradiation therapy (CRT) versus chemotherapy (CT) alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary report of a phase III prospective randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1993 ; 12 : 1108.

68 - ROSELL R., GOMEZ- CODINA J., CAMPS O.  
A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer . N Engl J Med 1994 ; 330 (3) : 153-158.

69 - ROTH J., FOSSELLA F., KOMAKI R .  
A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III non small cell lung cancer . J Natt Cancer Inst 1994 ; 86 : 673-680.

70 - ELIAS A., HERNDON J., KUMAR P., SUGARBAKER D., GREEN M..  
For the cancer & Leukemia Group B. A phase III comparison of « best loco- regional therapy » with or without chemotherapy (CT) for stage IIIA T1- 3N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) : preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol, 1997, 16 : 448.

71 - MATTSON K., HOLSTI LR., HOLSTI P ., *et al* .

Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer : Radiation with or without chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1988 ; 24 : 477-482.

72 - DILLMAN RO., SEAGREN SL., PROPERT KJ ., *et al* .

A Randomized Trial of Induction Chemotherapy Plus High-Dose Radiation Versus Radiation Alone in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 1990 ; 323 : 940-945.

73 - LE CHEVALIER T., ARRIAGADA R., QUOIX E, *et al* .

Radiotherapy Alone Versus Combined Chemotherapy and Radiotherapy in Nonresectable Non-Small-Cell lung Cancer : First Analysis of a Randomized trial in 353 Patients. J. Natl Cancer Inst 1991 ; 83 : 417-423.

74 - LE CHEVALIER T., ARRIAGADA R., TARAYRE M., *et al* .

Significant Effect of Adjuvant Chemotherapy on Survival in Locally Advanced Non- Small-Cell Lung Carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1992; 84 : 58.

75 - SAUSE WT., SCOTT C., TAYLOR S. *et al*.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588 : Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. J. Natl Cancer Inst 1995; 87 : 198-205.

76 - BRODIN O., NOU E., MERCK E. *et al* . FOR THE SWEDISCH LUNG CANCER STUDY GROUP :

Comparison of induction chemotherapy before radiotherapy with radiotherapy only in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the lung. Eur J Cancer 1996 ; 32A : 1893-1900.

- 77 - SCHAAKE-KONING C, VAN DEN BOGAERT W, DALESIO O. *et al*  
Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 524-530.
- 78 - RAPP E, PATER JL, WILLAN A *et al* .  
Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell-lung cancer .  
Report of a canadian multicenter randomized trial.*J-Clin Oncol* 1988 ; 4 : 633-641.
- 79 - Non-Small cell lung cancer collaborative Group. Chemotherapy in non small-cell lung cancer : a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trial.*Br Med J* 1995 ; 311 : 899-909.
- 80 - RIQUET M et SAAB-Techniques et indications chirurgicales dans le cancer bronchique.-  
Editions Techniques.-Encycl. Med. Chir. (Paris- France), Pneumologie, 6-002-L-20,  
Cancérologie, 60-6-250-A-10, 1993, 16p.
- 81 - WILLIARD A. FRY. L'essentiel de l'oncologie thoracique : les progrès de la chirurgie thoracique depuis EVARTS A GRAHAM. Montpellier, Sauramps Medical, 1997. 327p.
- 82 - MICHEL-LANGLLET P., RAOUL Y. Oncologie radiothérapique : la radiothérapie externe. Paris, Masson, 1996. 60p ;
- 83 - MURRAY N., COY P., PATER JL., HODSON I, ARNOLD A., ZEE BC *et al*.  
Importance for timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer : a randomized study.*J clin Oncol* 1993 ;11 : 336-344.
- 84 - JEREMIC B., SHIBAMOTO Y., ACIMOVIC L., MILISAVLJEVIC S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer : a randomized study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 893-900.

85 - TAKADA M, FUKUOKA M, FURUSE K. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy (TRT) in combinaison with cisplatin ( C) and etoposide (E) for limited stage-stage (LS) small cell lung cancer : preliminary results of the Japan Clin Oncol Group. Proc Am Soc Clin Oncol 1996 ; 15 : 372.

86 - TOUBOUL E., SCHLIENGEN M., LAUGIER A. Cancer bronchique : nouvelles modalités de la radiothérapie des cancers bronchiques. Paris, laboratoire Sandoz, 1995. 258p.

87 - SAUNDERS M., DISCHE S, GROTSCH EJ., FERMONT D., ASHFORD RFU., MAHER EJ, MAKEPEACE AR. Experience with CHART. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21 : 871-8.

88 - Porfimère un traitement palliatif d'indication étroite . La revue prescrire, 1998, 18, n° 184, p-346-348.

89 - ZITVOGEL L ., A . LE CESNE ., TH LE CHEVALIER. L'essentiel de l'oncologie thoracique : la thérapie génique du cancer bronchique chez l'homme. Montpellier, Sauramps Medical, 1997. 327p.

**TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE CANCER BRONHOPULMONAIRE ET FACTEURS DE RISQUE</b>	<b>15</b>
<b>PREMIER CHAPITRE : GENERALITES SUR LE CANCER BRONCHOPULMONAIRE</b>	<b>16</b>
I - EPIDEMIOLOGIE	17
I - 1 - Définition	17
I - 2 - Epidémiologie du cancer bronchopulmonaire	17
I - 2 - 1 - Introduction	17
I - 2 - 2 - Le cancer bronchopulmonaire dans le monde	18
I - 2 - 2 - 1 - Chez l'homme	18
I - 2 - 2 - 2 - Chez la femme	19
I - 2 - 3 - Le cancer bronchopulmonaire en France	19
I - 2 - 3 - 1 - Le cancer bronchique en fonction du sexe	19
I - 2 - 3 - 2 - Influence de l'âge dans la survenue du cancer bronchopulmonaire	20
I - 2 - 3 - 3 - Répartition histologique du cancer bronchopulmonaire	21
II - ANATOMOPATHOLOGIE : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE	23
II - 1 - Rappels anatomiques	23
II - 1 - 1 - Le poumon droit	23
II - 1 - 2 - Le poumon gauche	23
II - 1 - 3 - Situation anatomique des poumons	24
II - 2 - Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)	25
II - 2 - 1 - Etude macroscopique	25
II - 2 - 2 - Etude microscopique	26
II - 2 - 2 - 1 - Le CBPC en grains d'Avoine	26
II - 2 - 2 - 2 - Le CBPC de type intermédiaire	26
II - 2 - 2 - 3 - Le CBPC composite	26
II - 3 - Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)	27
II - 3 - 1 - Le carcinome épidermoïde (ou malpighien)	27
II - 3 - 2 - L'adénocarcinome (ou carcinome glandulaire)	27
II - 3 - 2 - 1 - Type acinaire	27
II - 3 - 2 - 2 - Type papillaire	28
II - 3 - 2 - 3 - Type trabéculaire	28
II - 3 - 2 - 4 - Le carcinome bronchioalvéolaire	28

II - 3 - 3 - Les carcinomes à grandes cellules ou indifférenciés	28
II - 3 - 4 - Les tumeurs rares	29
II - 3 - 4 - 1 - Les carcinoïdes bronchiques	29
II - 3 - 4 - 2 - Carcinomes adénosquameux (composites)	29
II - 3 - 4 - 3 - Tumeurs des glandes bronchiques	29
III - LE DIAGNOSTIC	30
III - 1 - Les circonstances de découvertes	30
III - 1 - 1 - Les signes fonctionnels respiratoires révélateurs de cancer bronchopulmonaire	30
III - 1 - 1 - 1 - La toux de survenue ou de modification récente	30
III - 1 - 1 - 2 - L'hémoptysie	30
III - 1 - 1 - 3 - La dyspnée	30
III - 1 - 1 - 4 - Wheezing	31
III - 1 - 2 - Signes fonctionnels témoignant d'une extension loco-régionale	31
III - 1 - 2 - 1 - Trachéale	31
III - 1 - 2 - 2 - Nerveuse	31
III - 1 - 2 - 3 - De la veine cave supérieure	32
III - 1 - 2 - 4 - Oesophagienne	32
III - 1 - 2 - 5 - Douleur pariétale	32
III - 1 - 2 - 6 - Adénopathie sus claviculaire	32
III - 1 - 3 - Les infections bronchopulmonaires récidivantes ou traînantes	32
III - 1 - 3 - 1 - Les pneumopathies infectieuses	32
III - 1 - 3 - 2 - Abscès du poumon	33
III - 1 - 3 - 3 - Pleurésies purulentes	33
III - 1 - 4 - Les syndromes paranéoplasiques	33
III - 1 - 4 - 1 - Les manifestations articulaires	33
III - 1 - 4 - 2 - Les manifestations endocriniennes	33
III - 1 - 4 - 3 - Les manifestations neurologiques	34
III - 1 - 4 - 4 - Les phlébites récidivantes	34
III - 1 - 4 - 5 - Les manifestations cutanées	34
III - 1 - 4 - 6 - Altération de l'état général	34
III - 1 - 4 - 7 - Découvertes de métastases	34
III - 2 - Les examens complémentaires	35
III - 2 - 1 - L'examen radiologique	35
III - 2 - 1 - 1 - Généralités	35
III - 2 - 1 - 2 - Les différents types de lésions observées	35
III - 2 - 1 - 3 - Aspect radiologique selon le type histologique	36

III - 2 - 2 - L'endoscopie bronchique ou fibroscopie bronchique	38
III - 2 - 3 - Les autres prélèvements	39
III - 2 - 4 - Le scanner thoracique	40
III - 2 - 5 - L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	40
III - 3 - Le diagnostic différentiel	40
III - 3 - 1 - Le diagnostic différentiel clinique	41
III - 3 - 2 - Le diagnostic différentiel radiologique	41
III - 3 - 2 - 1 - Les opacités hilaires associées ou non à un trouble de la ventilation	41
III - 3 - 2 - 2 - Les opacités périphériques	41
III - 3 - 3 - Le diagnostic différentiel en anatomopathologie	42
IV - EVOLUTION ET PRONOSTIC	43
IV - 1 - Le bilan pronostique	43
IV - 1 - 1 - Le bilan général	43
IV - 1 - 1 - 1 - L'interrogatoire	43
IV - 1 - 1 - 2 - L'examen clinique	43
IV - 1 - 1 - 3 - La radiographie thoracique	43
IV - 1 - 1 - 4 - L'endoscopie bronchique	44
IV - 1 - 2 - Le bilan d'extension	44
IV - 1 - 2 - 1 - Bilan d'extension du CBPC	44
IV - 1 - 2 - 2 - Bilan d'extension du CBNPC	45
IV - 1 - 2 - 3 - L'expression du bilan d'extension	47
IV - 2 - Les marqueurs tumoraux sériques	49
IV - 2 - 1 - Généralités sur les marqueurs tumoraux	49
IV - 2 - 1 - 1 - Les marqueurs oncofoetaux	49
IV - 2 - 1 - 2 - Les marqueurs de prolifération	49
IV - 2 - 1 - 3 - Les marqueurs de différenciation	50
IV - 2 - 2 - Le rôle des marqueurs sériques	50
IV - 2 - 2 - 1 - Les marqueurs sériques et le dépistage	50
IV - 2 - 2 - 2 - Les marqueurs sériques et le diagnostic précoce	50
IV - 2 - 2 - 3 - Les marqueurs sériques et le pronostic	51
IV - 2 - 2 - 4 - Les marqueurs sériques et la détection des récives	51
IV - 2 - 3 - Les marqueurs dans le cancer bronchopulmonaire	51
IV - 2 - 3 - 1 - Les marqueurs d'utilisation traditionnelle	51
IV - 2 - 3 - 2 - Les marqueurs utilisables	53
IV - 2 - 4 - Conclusion	57
IV - 3 - Les facteurs pronostiques	58

IV - 3 - 1 - Le CBNPC _____	58
IV - 3 - 1 - 1 - Facteurs pronostiques chez les patients dont le CBNPC apparaît résecable _____	58
IV - 3 - 1 - 2 - Les facteurs pronostiques chez les patients ayant un CBNPC inopérable _____	59
IV - 3 - 1 - 3 - La biologie cellulaire des CBNPC et le pronostic _____	59
IV - 3 - 2 - Le CBPC _____	60
IV - 3 - 2 - 1 - L'index d'activité _____	60
IV - 3 - 2 - 2 - L'extension de la maladie _____	60
IV - 3 - 2 - 3 - Les marqueurs tumoraux _____	61
IV - 3 - 2 - 4 - Les facteurs pronostiques liés à l'hôte _____	61
IV - 3 - 2 - 5 - Les variables biologiques _____	61
IV - 3 - 3 - Conclusion _____	62
<b>DEUXIEME CHAPITRE : LES FACTEURS DE RISQUE _____</b>	<b>63</b>
I - LE TABAGISME _____	64
I - 1 - Introduction _____	64
I - 2 - L'historique _____	64
I - 3 - La fumée de cigarettes : ses constituants _____	64
I - 3 - 1 - Les différents courants aériens _____	65
I - 3 - 2 - Les composants de la fumée _____	65
I - 3 - 2 - 1 - La nicotine _____	65
I - 3 - 2 - 2 - Le monoxyde de carbone (CO) _____	66
I - 3 - 2 - 3 - Les irritants _____	66
I - 3 - 2 - 4 - Les agents cancérigènes _____	66
I - 4 - Epidémiologie du tabagisme _____	67
I - 4 - 1 - Introduction _____	67
I - 4 - 2 - La consommation dans le monde _____	67
I - 4 - 3 - La consommation en France _____	69
I - 5 - La mortalité liée au tabac _____	71
I - 5 - 1 - Généralités _____	71
I - 5 - 2 - La mortalité liée au tabac dans le monde _____	71
I - 5 - 3 - La mortalité liée au tabac en France _____	71
I - 5 - 4 - Evolution prévisible de la mortalité liée au tabac _____	71
I - 6 - Tabac et cancer du poumon _____	72
I - 6 - 1 - Introduction _____	72
I - 6 - 1 - 1 - La consommation quotidienne de tabac _____	72
I - 6 - 1 - 2 - La durée du tabagisme _____	73

I - 6 - 1 - 3 - L'âge de début	74
I - 6 - 1 - 4 - L'inhalation de la fumée	75
I - 6 - 1 - 5 - Les pipes et les cigares	75
I - 6 - 1 - 6 - La teneur en goudrons, la présence de filtre	75
I - 7 - Le tabagisme passif	77
I - 7 - 1 - Définition	77
I - 7 - 2 - Résultats d'études	77
I - 8 - Risque de développer un cancer lors de l'arrêt du tabac	80
I - 9 - Prévention et lutte contre le tabagisme	81
I - 9 - 1 - Introduction	81
I - 9 - 2 - Les mesures collectives	81
I - 9 - 2 - 1 - les lois en vigueur	81
I - 9 - 2 - 2 - Les mesures prioritaires à mettre en œuvre	82
I - 9 - 3 - Les mesures individuelles	83
I - 9 - 3 - 1 - La recherche des complications du tabagisme	83
I - 9 - 3 - 2 - Il faut préciser le tabagisme	83
I - 9 - 3 - 3 - Le mécanisme de dépendance au tabac	83
I - 9 - 3 - 4 - L'évaluation de la dépendance au tabac	84
I - 9 - 3 - 5 - Le sevrage	85
I - 9 - 3 - 6 - Les traitements médicamenteux	87
I - 9 - 3 - 7 - Les spécialités	89
I - 10 - Conclusion	90
II - LES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ET ENVIRONNEMENTALES	91
II - 1 - Introduction	91
II - 2 - L'amiante	91
II - 2 - 1 - Généralités	91
II - 2 - 2 - Utilisation de l'amiante	92
II - 2 - 3 - Les maladies liées à l'amiante	92
II - 2 - 4 - Le cancer bronchique primitif lié à l'amiante	93
II - 2 - 4 - 1 - Introduction	93
II - 2 - 4 - 2 - Les expositions professionnelles	93
II - 2 - 4 - 3 - Les expositions environnementales	94
II - 2 - 4 - 4 - Conclusion	95
II - 2 - 5 - La prévention	95
II - 2 - 5 - 1 - Introduction	95
II - 2 - 5 - 2 - La surveillance médicale	95

II - 2 - 5 - 3 - Les travailleurs concernés	96
II - 2 - 5 - 4 - Les examens à mettre en œuvre	97
II - 2 - 5 - 5 - La gestion du risque	98
II - 2 - 5 - 6 - La réparation	98
II - 2 - 6 - Conclusion	100
II - 3 - Cas particulier des fibres de substitution à l'amiante	100
II - 3 - 1 - Introduction	100
II - 3 - 2 - Les études réalisées	100
II - 3 - 3 - Conclusion	101
II - 4 - Le chrome	102
II - 4 - 1 - Généralités	102
II - 4 - 2 - Les expositions professionnelles	102
II - 4 - 3 - L'action cancérigène	102
II - 4 - 4 - La prévention	103
II - 4 - 5 - Les mesures techniques	103
II - 4 - 6 - Les mesures individuelles	103
II - 5 - Le fer	104
II - 5 - 1 - Introduction	104
II - 5 - 2 - Les expositions professionnelles	104
II - 5 - 3 - Les effets cancérigènes	104
II - 5 - 4 - Les mesures de prévention	104
II - 6 - L'arsenic	105
II - 6 - 1 - Généralités	105
II - 6 - 2 - Les expositions professionnelles	105
II - 6 - 3 - L'action cancérigène	105
II - 6 - 4 - La prévention	106
II - 6 - 5 - Les mesures techniques	106
II - 6 - 6 - Les mesures individuelles	106
II - 7 - Le nickel	106
II - 7 - 1 - Généralités	106
II - 7 - 2 - Les expositions professionnelles	107
II - 7 - 3 - L'action cancérigène	107
II - 7 - 4 - La prévention	107
II - 7 - 5 - Les mesures individuelles	107
II - 8 - Le bis (chlorométhyléther) (BCME)	108
II - 8 - 1 - Les expositions professionnelles	108

II - 8 - 2 - L'action cancérigène	108
II - 8 - 3 - La prévention	108
II - 9 - Les rayonnements ionisants par inhalation : le RADON	109
II - 9 - 1 - Introduction	109
II - 9 - 2 - Les effets sur les poumons	109
II - 9 - 3 - Les expositions professionnelles	109
II - 9 - 4 - L'exposition environnementale	110
II - 9 - 4 - 1 - Introduction	110
II - 9 - 4 - 2 - La détection	111
II - 9 - 4 - 3 - Les études	111
II - 9 - 4 - 4 - Le mécanisme d'action	112
II - 9 - 5 - La prévention : la radioprotection	112
II - 9 - 5 - 1 - Introduction	112
II - 9 - 5 - 2 - La prévention en milieu professionnel	113
II - 9 - 5 - 3 - La prévention environnementale	113
II - 9 - 6 - Conclusion	114
II - 10 - Le diesel et la survenue de cancer bronchopulmonaire	115
II - 10 - 1 - Introduction	115
II - 10 - 2 - La composition des émissions diesel	115
II - 10 - 3 - L'effet cancérigène	115
II - 10 - 3 - 1 - Introduction	115
II - 10 - 3 - 2 - Les études in vitro	116
II - 10 - 3 - 3 - Les études in vivo	116
II - 10 - 3 - 4 - Les études épidémiologiques	117
II - 10 - 4 - Conclusion	117
III - RELATION ENTRE L'ALIMENTATION ET LA SURVENUE DU CANCER DU POUMON	118
III - 1 - Introduction	118
III - 2 - Cas d'une alimentation enrichie en bêta-carotène et vitamine A	118
III - 3 - L'influence du taux de rétinol sanguin	119
III - 4 - Conclusion	119
IV - LES FACTEURS GENETIQUES	120
IV - 1 - Introduction	120
IV - 2 - Les études réalisées	120
IV - 3 - Les mécanismes d'action mis en cause	121
IV - 4 - Conclusion	121

**DEUXIEME PARTIE : LES PRINCIPALES THERAPEUTIQUES \_\_\_\_\_ 122****PREMIER CHAPITRE : LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE \_\_\_\_\_ 123****I - GENERALITES SUR LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE \_\_\_\_\_ 124**

## I - 1 - Introduction \_\_\_\_\_ 124

## I - 2 - Le mode d'action des médicaments anticancéreux \_\_\_\_\_ 124

## I - 2 - 1 - Introduction \_\_\_\_\_ 124

## I - 2 - 2 - L'effet antimétabolique \_\_\_\_\_ 124

## I - 2 - 3 - L'effet cytotoxique \_\_\_\_\_ 124

## I - 3 - Classification des anticancéreux \_\_\_\_\_ 125

## I - 3 - 1 - Introduction \_\_\_\_\_ 125

## I - 3 - 2 - Classification cinétique \_\_\_\_\_ 125

## I - 3 - 2 - 1 - Introduction \_\_\_\_\_ 125

## I - 3 - 2 - 2 - Les médicaments cycles-indépendants \_\_\_\_\_ 126

## I - 3 - 2 - 3 - Les médicaments cycles-dépendants \_\_\_\_\_ 126

## I - 3 - 2 - 4 - Les médicaments phases-dépendants \_\_\_\_\_ 126

## I - 3 - 3 - Classification suivant le mécanisme d'action \_\_\_\_\_ 126

## I - 3 - 3 - 1 - Introduction \_\_\_\_\_ 126

## I - 3 - 3 - 2 - Les antimétabolites \_\_\_\_\_ 126

## I - 3 - 3 - 3 - Les agents alkylants \_\_\_\_\_ 127

## I - 3 - 3 - 4 - Les médicaments agissant directement sur l'ADN \_\_\_\_\_ 129

## I - 3 - 3 - 5 - Les inhibiteurs de la mitose \_\_\_\_\_ 130

## I - 3 - 3 - 6 - Les inhibiteurs de la synthèse protéique \_\_\_\_\_ 130

**II - UTILISATION DE LA CHIMIOOTHERAPIE \_\_\_\_\_ 131**

## II - 1 - Introduction \_\_\_\_\_ 131

## II - 2 - Les différents types de chimiothérapie \_\_\_\_\_ 132

## II - 2 - 1 - La chimiothérapie néoadjuvante \_\_\_\_\_ 132

## II - 2 - 2 - La chimiothérapie adjuvante \_\_\_\_\_ 132

## II - 2 - 3 - La chimiothérapie palliative \_\_\_\_\_ 132

## II - 3 - Application pratique de la chimiothérapie \_\_\_\_\_ 132

## II - 3 - 1 - Introduction \_\_\_\_\_ 132

## II - 3 - 2 - Mise en route de la chimiothérapie \_\_\_\_\_ 133

## II - 3 - 2 - 1 - Inventaires des lésions tumorales \_\_\_\_\_ 133

## II - 3 - 2 - 2 - L'appréciation de différents paramètres pour permettre l'adaptation au traitement à chaque malade \_\_\_\_\_ 133

**III - TOXICITE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX : PREVENTION ET TRAITEMENT \_ 137**

III - 1 - L'alopécie	137
III - 1 - 1 - Introduction	137
III - 1 - 2 - Les mesures préventives	137
III - 2 - L'infection	137
III - 2 - 1 - Introduction	137
III - 2 - 2 - La prévention	138
III - 2 - 3 - Le traitement	138
III - 2 - 3 - 1 - Une agranulocytose - une aplasie transitoire	138
III - 2 - 3 - 2 - Une aplasie durable (avec ou sans greffe de moelle osseuse)	139
III - 2 - 3 - 3 - Traitement par les facteurs de croissance hématopoïétique (FCH)	139
III - 3 - La myélotoxicité	140
III - 3 - 1 - L'anémie	140
III - 3 - 2 - La thrombopénie	140
III - 3 - 3 - La lymphopénie	140
III - 4 - Les nausées et les vomissements	141
III - 4 - 1 - Introduction	141
III - 4 - 2 - Les classes thérapeutiques	142
III - 4 - 3 - Les protocoles d'utilisation	142
III - 4 - 3 - 1 - En monothérapie	142
III - 4 - 3 - 2 - En bithérapie	143
III - 4 - 3 - 3 - Les traitements associés (prémédication)	143
III - 5 - Les mucites, les stomatites	143
III - 5 - 1 - Introduction	143
III - 5 - 2 - La prévention	143
III - 5 - 2 - 1 - La remise en état de la denture	143
III - 5 - 2 - 2 - Les soins de la bouche	144
III - 5 - 2 - 3 - Les bains de bouche	144
III - 5 - 2 - 4 - Le maintien de la salivation	144
III - 5 - 2 - 5 - Le traitement antifongique	144
III - 5 - 3 - Les mesures curatives	146
III - 5 - 3 - 1 - Les bains de bouche antifongique	146
III - 5 - 3 - 2 - Les traitements antifongiques	146
III - 5 - 3 - 3 - Le traitement antiviral	146
III - 5 - 3 - 4 - Le traitement antibiotique	146
III - 5 - 3 - 5 - Le traitement de la douleur	146
III - 6 - Action sur les fonctions reproductrices	146

IV - PHENOMENE DE RESISTANCE A LA CHIMIOThERAPIE .....	148
IV - 1 - Les résistances multidrogues .....	148
IV - 1 - 1 - Résistance multidrogue de type multidrug resistance I (MDRI) .....	148
IV - 1 - 2 - Résistance multidrogue de type isomérase II .....	148
IV - 1 - 3 - Résistance multidrogue liée à un accroissement de la glutathion S transférase .....	148
IV - 1 - 4 - Résistances spécifiques à un médicament .....	149
V - CHIMIOThERAPIE DU CBPC .....	150
V - 1 - Introduction .....	150
V - 2 - Les agents efficaces en monothérapie .....	150
V - 3 - La polychimiothérapie .....	151
V - 3 - 1 - Les données générales .....	151
V - 3 - 2 - Les protocoles utilisés .....	152
V - 3 - 2 - 1 - Les protocoles de référence .....	152
V - 3 - 2 - 2 - Les nouveaux protocoles .....	152
V - 3 - 3 - Combinaisons chimiothérapiques les plus utilisées .....	153
V - 3 - 4 - Intérêt de l'augmentation des doses .....	154
V - 3 - 4 - 1 - Introduction .....	154
V - 3 - 4 - 2 - Augmentation du dosage d'une ou plusieurs drogues à l'induction .....	154
V - 3 - 4 - 3 - Intensification en fin de traitement .....	155
V - 4 - Chimiothérapie de maintenance .....	155
V - 5 - Le traitement des rechutes .....	155
V - 6 - Quelques points particuliers .....	156
V - 6 - 1 - L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques .....	156
V - 6 - 2 - L'utilisation des anticoagulants .....	156
V - 7 - Les modalités d'administration particulières .....	157
V - 7 - 1 - La chimiothérapie alternée .....	157
V - 7 - 2 - La chimiothérapie hebdomadaire .....	157
V - 7 - 3 - La chimiothérapie per os .....	157
V - 8 - Les nouvelles molécules dans la prise en charge des CBPC .....	158
V - 8 - 1 - Introduction .....	158
V - 8 - 2 - Le TAXOL* (paclitaxel) .....	158
V - 8 - 2 - 1 - En monothérapie .....	158
V - 8 - 2 - 2 - En combinaison .....	158
V - 8 - 3 - Le TAXOTERE* (docétaxel) .....	159
V - 8 - 3 - 1 - En monothérapie .....	159
V - 8 - 4 - Le GEMZAR* (la gemcitabine) .....	159

V - 8 - 5 - Les inhibiteurs des topo-isomérasés	159
V - 8 - 5 - 1 - Introduction	159
V - 8 - 5 - 2 - Le cpt 11	160
V - 8 - 5 - 3 - L'HYCAMTIN* (le topotécan)	160
V - 9 - Conclusion	161
VI - LA CHIMIOThERAPIE DES CBNPC	162
VI - 1 - Introduction	162
VI - 2 - Les agents efficaces en monothérapie	163
VI - 3 - La polychimiothérapie	164
VI - 4 - Chimiothérapie néo-adjuvante des stades I, II et IIIA des CBNPC	165
VI - 4 - 1 - Introduction	165
VI - 4 - 2 - Les essais de phase II	165
VI - 4 - 2 - 1 - Généralités	165
VI - 4 - 2 - 2 - Conclusion de ces essais	166
VI - 4 - 3 - Les essais randomisés	166
VI - 4 - 3 - 1 - Essai de FLECK	166
VI - 4 - 3 - 2 - Essai de ROSELL	167
VI - 4 - 3 - 3 - Essai de ROTH	167
VI - 4 - 3 - 4 - Essai d'ELIAS	168
VI - 4 - 3 - 5 - Conclusion	168
VI - 5 - Chimiothérapie des stades IIIB	169
VI - 6 - Chimiothérapie des formes métastatiques (stade IV)	171
VI - 7 - Conclusion	172

## DEUXIEME CHAPITRE : LA CHIRURGIE DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES 174

I - GENERALITES SUR LA CHIRURGIE DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES	175
I - 1 - Introduction	175
I - 2 - Le bilan et les éléments de décision thérapeutique	175
I - 2 - 1 - L'état fonctionnel	175
I - 2 - 1 - 1 - L'état fonctionnel général	175
I - 2 - 1 - 2 - Le bilan fonctionnel respiratoire	176
I - 2 - 1 - 3 - Le bilan fonctionnel cardiaque	176
I - 2 - 2 - L'extension locale	176
I - 2 - 2 - 1 - L'extension ganglionnaire	176
I - 2 - 2 - 2 - L'atteinte vasculaire	177
I - 2 - 2 - 3 - L'atteinte pleurale	177

I - 2 - 2 - 4 - L'atteinte des autres structures pariétales	177
I - 2 - 2 - 5 - L'atteinte oesophagienne	177
I - 2 - 2 - 6 - L'atteinte de la veine cave supérieure	177
I - 2 - 3 - L'extension générale	177
II - LA CHIRURGIE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES	179
II - 1 - Les indications	179
II - 1 - 1 - Généralités	179
II - 1 - 2 - Les indications en fonction du bilan carcinologique	179
II - 1 - 2 - 1 - Les stades I et II	179
II - 1 - 2 - 2 - Les stades IIIA	180
II - 1 - 2 - 3 - Les stades IIIB	180
II - 1 - 2 - 4 - Les indications en fonction du bilan fonctionnel	180
II - 2 - Les techniques chirurgicales	180
II - 2 - 1 - Les voies d'abord	180
II - 2 - 1 - 1 - La thoracotomie postéro-latérale	180
II - 2 - 1 - 2 - La thoracotomie antérieure	181
II - 2 - 1 - 3 - La thoracoscopie	181
II - 2 - 2 - Les résections pulmonaires	181
II - 2 - 2 - 1 - La résection atypique	181
II - 2 - 2 - 2 - La segmentectomie	181
II - 2 - 2 - 3 - Une lobectomie	181
II - 2 - 2 - 4 - La bilobectomie	182
II - 2 - 2 - 5 - La pneumonectomie	182
II - 2 - 3 - Les techniques utilisées en fonction de la localisation	182
II - 2 - 3 - 1 - Généralités	182
II - 2 - 3 - 2 - Les cancers périphériques	182
II - 2 - 3 - 3 - Le cancer central	183
II - 3 - Les suites opératoires	183
II - 3 - 1 - La douleur	183
II - 3 - 2 - L'encombrement bronchique	183
II - 3 - 3 - L'épanchement pleural	183
II - 3 - 4 - Une suppuration pariétale	184
II - 3 - 5 - Une fistule bronchique	184
II - 4 - Rôle du traitement adjuvant ou néoadjuvant et chirurgie du CBNPC	184
II - 4 - 1 - Généralités	184
II - 4 - 2 - Rôle du traitement adjuvant : chimiothérapie et radiothérapie postopératoire	184

II - 4 - 3 - Rôle du traitement néoadjuvant : radiothérapie et/ou chimiothérapie _____	185
II - 5 - Indications chirurgicales dans certaines situations particulières _____	185
II - 5 - 1 - Le cancer bronchique et les métastases _____	185
II - 5 - 2 - La récurrence loco-régionale : prévention et traitement chirurgical _____	186
II - 6 - La chirurgie des CBPC _____	186
II - 6 - 1 - Généralités _____	186
II - 6 - 2 - Les indications chirurgicales dans les CBPC _____	187
II - 7 - Les résultats _____	187
III - CONCLUSION _____	188
<b>TROISIEME CHAPITRE : LA RADIOTHERAPIE _____</b>	<b>189</b>
I - GENERALITES SUR LA RADIOTHERAPIE _____	190
I - 1 - Introduction _____	190
I - 2 - Les objectifs de la radiothérapie thoracique _____	190
I - 3 - La radiothérapie conformationnelle _____	190
I - 4 - Les modifications du fractionnement _____	191
I - 4 - 1 - Généralités _____	191
I - 4 - 2 - La radiothérapie hyperfractionnée _____	191
I - 5 - Les associations radio-chimiothérapiques ont des développements très importants en cancérologie bronchique _____	191
I - 5 - 1 - Le schéma de type séquentiel _____	191
I - 5 - 1 - 1 - Les avantages _____	192
I - 5 - 1 - 2 - Les inconvénients _____	192
I - 5 - 2 - Le schéma de type alterné _____	192
I - 5 - 2 - 1 - Les avantages _____	192
I - 5 - 2 - 2 - Les inconvénients _____	192
I - 5 - 3 - Schéma de type concomitant _____	192
I - 5 - 3 - 1 - Les avantages _____	193
I - 5 - 3 - 2 - les inconvénients _____	193
I - 6 - La curiethérapie endobronchique _____	193
I - 6 - 1 - Définition _____	193
I - 6 - 2 - Les différents types de curiethérapie _____	193
I - 6 - 3 - Les effets indésirables _____	194
II - RADIOTHERAPIE DES CBPC LOCALISES _____	195
II - 1 - Introduction _____	195
II - 2 - Volumes cibles et doses _____	195

II - 2 - 1 - Les volumes cibles	195
II - 2 - 2 - La dose	196
II - 2 - 3 - Le fractionnement	196
II - 2 - 4 - Précocité de la radiothérapie	196
II - 2 - 5 - Schéma de type alterné, séquentielle ou concomitant	197
II - 2 - 6 - Chimiothérapie associée	197
II - 2 - 7 - L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC)	197
II - 2 - 8 - Conclusion	198
III - RADIOTHERAPIE DES CBNPC	199
III - 1 - Introduction	199
III - 2 - Volumes cibles et doses	199
III - 2 - 1 - Les volumes	199
III - 2 - 2 - Les doses	199
III - 3 - Radiothérapie adjuvante des cancers résécables	200
III - 3 - 1 - En préopératoire	200
III - 3 - 1 - 1 - Des avantages théoriques	200
III - 3 - 1 - 2 - Des inconvénients potentiels	200
III - 3 - 2 - En postopératoire	200
III - 4 - Radiothérapie des cancers de stades I et II	200
III - 5 - Radiothérapie des cancers localement avancés de stade III	201
III - 5 - 1 - Généralités	201
III - 5 - 2 - La chirurgie de seconde intention	202
III - 5 - 3 - La radiothérapie hyperfractionnée et accélérée	202
IV - LA RADIOTHERAPIE PALLIATIVE	203
IV - 1 - Définition	203
IV - 2 - Les métastases cérébrales	203
IV - 3 - Les symptômes en relation avec des métastases osseuses	203
IV - 4 - Le syndrome cave	203
V - CONCLUSION	204
<b>QUATRIEME CHAPITRE : LES NOUVEAUX TRAITEMENTS</b>	<b>205</b>
I - AGENT CYTOXIQUE - AGENT SENSIBILISANT	206
I - 1 - Généralités	206
I - 2 - Indication du PHOTOFRIN*	206
I - 2 - 1 - Principe actif du PHOTOFRIN*	206
I - 2 - 2 - Mécanisme d'action	207

I - 2 - 3 - Mode d'utilisation	207
II - LA THERAPIE GENIQUE	209
II - 1 - Introduction	209
II - 2 - Stimuler le système immunitaire	209
II - 3 - Agir sur les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs	209
II - 4 - Introduire des gènes suicides	210
II - 5 - Exemple de l'essai clinique de l'IGR	212
II - 5 - 1 - Aspect clinique	212
III - CONCLUSION	213
<b>CONCLUSION</b>	<b>214</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>216</b>
ANNEXE A : Les essais thérapeutiques en cancérologie	217
ANNEXE B : Les différentes réponses aux traitements en cancérologie	219
ANNEXE C : Photographies d'un cancer à petites cellules, d'un adénocarcinome, d'un cancer bronchioalvéolaire	220
ANNEXE D : Exemple de traitement en dosimétrie tridimensionnelle	222
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>224</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>236</b>

## *Serment de Galien*

---

*Je jure en présence de mes Maîtres de la faculté et de mes condisciples :*

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- d'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement;*
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

A IMPRIMER N° 7

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

PECOMBELLE (Anne). — Le cancer bronchopulmonaire primitif : facteurs de risque et principales thérapeutiques. — 255 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse : Pharm.; Limoges; 1999).

---

**RESUME :**

Le cancer bronchopulmonaire primitif est la première cause de décès par cancer chez l'homme en France, 25.000 nouveau cas sont diagnostiqués et 23.000 personnes en meurent. Son incidence augmente en particulier chez les femmes, suivant de vingt ans l'épidémiologie du tabagisme.

Le cancer bronchopulmonaire est divisé en deux groupes : les cancers à petites cellules et les cancers non à petites cellules qui comprennent essentiellement les épidermoïdes et les adénocarcinomes.

La radiographie pulmonaire et la fibroscopie bronchique sont les examens de référence pour le diagnostic.

La majorité des cancers est due au tabac et, le risque est d'autant plus élevé que le sujet a commencé à fumer jeune, a fumé longtemps et que le nombre de cigarettes fumées est important. Le pharmacien a un rôle important dans la lutte contre le tabagisme. D'autres substances toxiques sont mises en cause comme l'amiante, le nickel, l'arsenic, le chrome, le fer, le radon.

Le traitement de ce cancer relève de trois thérapeutiques :

— la chirurgie : elle suppose un diagnostic précoce et n'est réservée qu'aux formes limitées sans métastase. Elle reste le traitement de référence dans les cancers non à petites cellules lorsque la tumeur est résécable ;

— la chimiothérapie : elle permet de traiter les formes les plus étendues ou celles s'accompagnant de métastases. Sa tolérance a été nettement améliorée ;

— la radiothérapie : elle consiste à soumettre la tumeur, l'extension loco-régionale, parfois les métastases à l'action de rayonnements divers. Elle fait partie du traitement des patients localisés inopérables (associée à la chimiothérapie).

De nouveaux traitements en cours d'expérimentation permettent d'espérer, dans les années à venir, une augmentation des chances de guérison.

---

**MOTS CLES :**

- Cancer.
- Bronchopulmonaire.
- Tabac.
- Chimiothérapie.
- Prévention.

---

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur Michel BERNARD.  
Juges : Monsieur Francis COMBY, Maître de Conférences.  
Monsieur le Docteur Jean-Pierre COULON.  
Monsieur le Docteur Jean-Jacques PAVY.

---