



Cancer du poumon non à petites cellules chez la femme
Expérience du Service d'Oncologie Médicale du CHU de Tanger
Etude rétrospective

MEMOIRE PRESENTE PAR

Docteur ABRINI HOUDA

Née le 08/07/1991 à Ottignies-Louvain-La neuve

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la Direction de
PROFESSEUR FATIMA ZAHRA EL M'RABET

Session Juin 2024

Remerciements

A notre maître

Madame le PROFESSEUR FATIMA ZAHRA EL M'RABET

Professeur Agrégée en Oncologie Médicale

Nous avons eu un grand plaisir de travailler sous votre direction et de bénéficier de votre guidance et de vos conseils remarquables tout au long de notre formation.

Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines exemplaires ont conquis notre admiration et notre respect.

Chère maître, nous tenons à vous rendre un grand hommage et à vous exprimer notre gratitude la plus profonde.

Nous vous sommes très reconnaissantes et nous vous adressons nos marques de respect les plus sincères.

A notre maître

Madame le PROFESSEUR MOUNIA AMZERIN

Professeur Assistante en Oncologie Médicale

*Votre expertise, votre modestie et vos qualités humaine et professionnelle
ont été pour nous une source d'admiration.*

*Elles représentent des modèles à suivre. Nous désirons, être à la hauteur
de votre confiance.*

*Nous vous adressons ces mots en toute humilité pour exprimer notre
sincère reconnaissance.*

A notre maître

Madame le PROFESSEUR KHADIJA DARIF

Professeur Assistante en Oncologie Médicale

*Votre élan remarquable, votre rigueur professionnelle et votre humanisme
sont des qualités qui nous ont profondément marqués et que nous
admirons sincèrement.*

*Veuillez recevoir ces mots comme un témoignage de notre gratitude et de
notre respect.*

Dédicaces

A ma très chère famille

À mes très chers parents Jamal ABRINI et Nadia SKALI, dont le soutien indéfectible et l'amour inconditionnel ont été mes piliers tout au long de ma formation. Votre bienveillance et votre encouragement ont toujours été pour moi la plus grande motivation pour mener à terme mes projets.

Que Dieu tout puissant vous protège et vous octroie une longue vie.

À ma petite sœur Aya, dont la présence joyeuse et les mots d'encouragement ont illuminé même les jours les plus sombres que j'ai dû traverser. Ta force et ta bienveillance ont été pour moi une source d'inspiration constante.

À mes chers frères Oussama et Mouad, sachez que vous avez été des mentors précieux. Votre perspicacité et votre soutien m'ont guidé à travers les défis de ce parcours endurent.

À vous tous, ma famille bien-aimée, je dédie ce travail.

Avec tout mon amour et ma gratitude infinie

Houda

Résumé

Introduction : Le cancer du poumon est actuellement un grand problème de santé publique. Son incidence ne cesse d'augmenter chez les femmes et l'écart de l'incidence entre les deux sexes diminue au niveau mondial. L'objectif de cette étude est d'évaluer le profil épidémiologique, clinique, histologique, moléculaire, thérapeutique et le pronostic du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) chez la femme.

Méthodes : C'est une étude rétrospective incluant des patientes atteintes du CPNPC confirmé et suivies au service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Tanger entre mai 2018 et décembre 2023.

Résultats : 77 patientes ont été incluses dans l'étude. Leur âge moyen était de 60.5 ans. Toutes les patientes étaient non fumeuses. Le délai moyen du diagnostic était de 5.1 mois. Le suivi médian était de 5 mois. Les signes cliniques majeurs étaient la dyspnée (42.8%), la toux (31.1%) et la douleur thoracique (25.9%). La majorité des patientes étaient diagnostiquées au stade IV (90.9%). L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué (87%). Les localisations métastatiques les plus fréquemment retrouvées étaient la plèvre (55.7 %), les os (44.3 %) et le poumon (30%). Le test de mutations du gène de l'EGFR réalisé chez 27 patientes était positif chez 13 patientes (48.1%). Les mutations retrouvées étaient exclusivement celles au niveau de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R dans l'exon 21 qui sont couramment associées à la sensibilité aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. La mutation ALK qui a été recherchée chez 8 patientes était positive dans 12.5% des cas. La chimiothérapie palliative de première ligne a été indiquée chez 54 patientes dont 46 avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (5 d'entre elles étaient EGFR muté) et 8 EGFR muté avaient bénéficié d'une thérapie par les ITK de l'EGFR (erlotinib ou gefitinib). La survie globale (SG) médiane des patientes mutées pour l'EGFR traitées en première ligne par les ITK de l'EGFR était significativement plus longue par rapport à celle des patientes EGFR muté traitées par chimiothérapie à base de sels de platine (20 mois contre 9 mois, $p=0.05$) et la survie sans progression (SSP) médiane chez ces patientes était également significativement plus longue par rapport à celle des patientes traitées par chimiothérapie à base de sels de platine (19 mois contre 5 mois, $p=0.028$).

Conclusion : La population des femmes atteintes de CPNPC étudiée était caractérisée par l'absence de tabagisme, la dominance du type histologique adénocarcinome et par un pourcentage élevé de mutations de l'EGFR. La SSP et la SG médianes des patientes traitées par les ITK de l'EGFR étaient significativement plus longues que la SSP et la SG des patientes qui avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. Ces résultats nous incitent à la réalisation des tests de mutations de l'EGFR chez l'ensemble des patientes diagnostiquées avec un adénocarcinome afin qu'elles puissent recevoir une thérapie ciblée par les ITK de l'EGFR.

Mots-clés : CPNPC, Femmes, Adénocarcinome, Non-fumeuses, Métastases, Mutations de l'EGFR, Chimiothérapie aux sels de platine, Mutation ALK, ITK de l'EGFR

Abstract

Introduction: Lung cancer is currently a major public health problem. Its incidence continues to increase in women, and the gap in incidence between the two sexes is decreasing worldwide. The aim of this study was to assess the epidemiological, clinical, histological, molecular, therapeutic and prognostic profile of non-small cell lung cancer (NSCLC) in women.

Methods: This is a retrospective study including patients with confirmed NSCLC followed at the Medical Oncology Department of the Mohammed VI University Hospital Centre in Tangier between May 2018 and December 2023.

Results: 77 female patients were included in the study. Their mean age was 60.5 years. All patients were non-smokers. The average time to diagnosis was 5.1 months. The median follow-up was 5 months. The major clinical signs were dyspnoea (42.8%), cough (31.1%) and chest pain (25.9%). The majority of patients were diagnosed at stage IV (90.9%). Adenocarcinoma was the most frequently diagnosed histological type (87%). The most common metastatic sites were the pleura (55.7%), bones (44.3%) and lungs (30%). EGFR gene mutation testing was performed in 27 patients and was positive in 13 (48.1%). The mutations found were exclusively those in exon 19 and the L858R point mutation in exon 21, which are commonly associated with sensitivity to EGFR TKIs. The ALK mutation, which was detected in 8 patients, was positive in 12.5% of cases. First-line palliative chemotherapy was indicated in 54 patients, 46 of whom had received platinum-salt-based chemotherapy (5 of whom were EGFR mutated) and 8 EGFR mutated patients had received therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (erlotinib or gefitinib). The median overall survival (OS) of EGFR-mutated patients treated as first-line therapy with EGFR TKIs was significantly longer than that of EGFR-mutated patients treated with platinum-based chemotherapy (20 months versus 9 months, $p=0.05$) and the median progression-free survival (PFS) of these patients was also significantly longer than that of patients treated with platinum-based chemotherapy (19 months versus 5 months, $p=0.028$).

Conclusion: The population of women with NSCLC studied was characterized by the absence of smoking, the dominance of the adenocarcinoma histological type and a high percentage of EGFR mutations. The median PFS and OS of patients treated with EGFR TKIs were significantly longer than the PFS and OS of patients who had received platinum-based chemotherapy. These results encourage us to carry out EGFR mutations testing in all patients diagnosed with adenocarcinoma so that they can receive targeted therapy with EGFR TKIs.

Key words: NSCLC, Females, Adenocarcinoma, Non-smokers, Metastases, EGFR mutations, Platinum chemotherapy, ALK mutation, EGFR-TKI.

Sommaire

Résumé.....	7
Abstract.....	8
Liste des abréviations.....	11
Liste des tableaux.....	12
Liste des figures.....	13
I. Introduction.....	15
II. Matériel et méthodes.....	18
1. Matériel d'étude.....	18
1.1. Type d'étude.....	18
1.2. Population d'étude.....	18
1.2.1. Critères d'inclusion.....	18
1.2.2. Critères d'exclusion.....	18
2. Méthodes d'études.....	18
2.1. Recueil des données.....	18
2.2. Fiche d'exploitation.....	18
2.3. Analyses statistiques.....	19
2.4. Considérations éthiques.....	19
III. Résultats.....	21
1. Données démographiques cliniques et histologiques.....	21
1.1. Caractéristiques démographiques.....	21
1.2. Caractéristiques cliniques.....	21
1.3. Caractéristiques histologiques.....	23
2. Données radiologiques.....	23
3. Profil moléculaire.....	25
4. Prise en charge thérapeutique.....	26
5. Survie.....	28
IV. Discussion.....	33
1. Données épidémiologiques.....	33
2. Données cliniques.....	35
3. Aspects anatomopathologiques.....	36
4. Stade radiologique.....	36
5. Profil moléculaire.....	36
6. Prise en charge thérapeutique et survie.....	38
V. Conclusion.....	43

VI. Références Bibliographiques	45
VII. Annexes	54
Annexe 1	54
Annexe 2	55
Annexe 3	57

Liste des abréviations

ADK : Adénocarcinome

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

BSC : Best supportive care (soins de support palliatifs exclusifs)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

TNM : Tumeur (Tumor)-ganglion (node)-métastase (metastasis)

CPC : Carcinome à petites cellules

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules

EGFR: Epithelial Growth Factor Receptor

HTIC: Hypertension intracrânienne

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

ITK : Inhibiteurs de la tyrosine kinase

PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

PS : Performance Status (Indice de performance)

RCC : Radio-chimiothérapie concomitante

ROS: Reactive Oxygen Species

SG: Survie globale

SSP : Survie sans progression

TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques démographiques, cliniques et histologiques des patientes	22
Tableau 2: Méthodes de confirmation histologique des CPNPC	23
Tableau 3: Répartition des tumeurs selon les classifications TNM.....	24
Tableau 4: Stades radiologiques	24
Tableau 5: Répartition des différentes localisations métastatiques	25
Tableau 6: Statut des mutations EGFR, ALK et ROS1	25
Tableau 7: Protocoles utilisés chez les patientes en 2ème ligne.....	27
Tableau 8: Comparaison des séries de la littérature rapportant la fréquence des femmes atteintes du cancer du poumon par rapport à la totalité des patients atteints de la maladie	33
Tableau 9: Comparaison des séries de la littérature rapportant la fréquence des patientes atteintes de CPNPC par rapport à l'ensemble des CPNPC	34
Tableau 10: Variation des taux de mutations de l'EGFR chez les patientes atteintes de CPNPC au Maroc et dans différents pays	37
Tableau 11: Caractéristiques cliniques et localisations des mutations de l'EGFR chez les patientes EGFR muté de notre étude et de celles de séries de la littérature	38
Tableau 12: Comparaison de séries de la littérature rapportant la SSP médiane et la SG médiane chez les femmes atteintes de CPNPC EGFR muté traitées en première ligne par les ITK de l'EGFR.....	41
Tableau 13: 8ème classification TNM du cancer du poumon	55
Tableau 14: Classification par stade (8ème classification TNM du cancer du poumon)	56

Liste des figures

Figure 1: Schéma des thérapies utilisées pour le traitement des patientes	26
Figure 2: Protocoles utilisés chez les patientes en 1ère ligne	27
Figure 3: Courbe de Kaplan–Meier représentant la survie globale des patientes.....	29
Figure 4: Courbe de Kaplan–Meier représentant la survie sans progression des patientes	29
Figure 5: Courbe de Kaplan–Meier représentant la survie globale des patientes EGFR muté traitées par anti EGFR et par chimiothérapie à base de sels de platine	31
Figure 6: Courbe de Kaplan–Meier représentant la survie sans progression des patientes EGFR muté traitées par anti EGFR et par chimiothérapie à base de sels de platine	31

Introduction

I. Introduction

Le cancer du poumon constitue un grave problème de santé publique dans le monde et représente la première cause de décès par cancer [1]. En 2020, approximativement 2.2 millions de nouveaux cas et 1.8 millions de décès ont été enregistrés à travers le monde [2]. Le pronostic de la maladie reste actuellement dépréciatif avec un taux de survie globale à cinq ans qui varie de 6% à 14% chez les hommes et de 7% à 18% chez les femmes [3]. Néanmoins nous assistons dans les dernières années à des rémissions prolongées voire des guérisons après l'introduction de l'immunothérapie.

Au Maroc, le taux d'incidence du cancer du poumon demeure généralement élevé (31.9/100 000) en comparaison avec d'autres pays du continent Africain [4]. Cette maladie continuera à occuper les premières places parmi les cancers en 2040 avec un taux de mortalité de 16/100 000 [5].

Les cancers du poumon sont classés histologiquement en cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) et les carcinomes à petites cellules (CPC). Environ 85 % des cas sont des cancers du poumon non à petites cellules [6].

Après l'apparition des symptômes, la majorité des cancers du poumon sont à un stade avancé (stade IV) lorsqu'ils sont diagnostiqués et ne peuvent pas faire l'objet d'une résection chirurgicale qui reste l'élément fondamental du traitement. C'est pourquoi le cancer du poumon doit être diagnostiqué à un stade précoce (stade I) par le biais du dépistage. En effet, l'introduction du dépistage de ce cancer devrait favoriser un changement de stade vers un stade précoce au moment du diagnostic, avec une amélioration de la survie.

Au cours des dix dernières décennies, le cancer du poumon était considéré comme une maladie masculine essentiellement. Actuellement, bien que le cancer du poumon reste plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, l'écart entre les deux sexes tend à s'estomper dans plusieurs régions du monde du fait de la progression constante de la maladie chez les femmes [7].

Le principal facteur de risque du cancer du poumon est le tabagisme avec une corrélation exposition – effet [8]. Dans la population féminine, alors que l'impact du tabagisme était évalué comme la cause principale du cancer du poumon dans la plupart des pays développés, des recherches épidémiologiques ont mis le point sur la présence d'autres contributeurs épidémiologiques et facteurs hormonaux, génétiques et moléculaires agissant comme des

facteurs de risque indépendants ou interagissant avec l'effet du tabagisme [9]. L'affirmation potentielle selon laquelle les femmes ont une sensibilité accrue aux substances cancérigènes du tabac reste controversée [10]. Par ailleurs, l'importance relative et la contribution des facteurs liés à l'environnement et au mode de vie au risque de ce cancer peuvent varier en fonction de la zone géographique et des conditions socio-économiques. Il en résulte que le cancer du poumon chez la femme est une affection distincte et spécifique qui nécessite plusieurs études pour définir ses caractéristiques épidémiologiques, cliniques, moléculaires et thérapeutiques.

Au Maroc, très peu d'études ont abordé le cancer du poumon chez la femme. Ces études avaient concerné les régions de Rabat, Casablanca, Fès et Marrakech.

Dans le présent travail nous présentons une étude rétrospective d'une série de cas de cancer du poumon non à petites cellules chez les femmes traitées au service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Tanger. Cette étude est la première réalisée au Nord du Maroc, elle a eu pour but d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, moléculaires, thérapeutiques et pronostiques du CPNPC chez la femme.

Matériel et Méthodes

II. Matériel et méthodes

1. Matériel d'étude

1.1. Type d'étude

Cette étude entreprend une analyse rétrospective descriptive d'une série de cas menée au sein du Service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire de Tanger, couvrant une période de six ans, de mai 2018 à décembre 2023.

1.2. Population d'étude

1.2.1. Critères d'inclusion

Les sujets inclus dans notre analyse sont des patients de sexe féminin, ayant été traitées pour un cancer du poumon non à petites cellules, confirmé par histologie.

1.2.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude les patients de sexe masculin, les patientes diagnostiquées avec un cancer pulmonaire à petites cellules, ainsi que tous les dossiers incomplets jugés non exploitables.

2. Méthodes d'études

2.1. Recueil des données

Pour cette étude, les dossiers médicaux des patientes du service d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire de Tanger ont été examinés, et les données ont été extraites et consignées dans des feuilles de calcul Microsoft Excel (Microsoft Corp. Redmond, WA, États-Unis, 2013).

2.2. Fiche d'exploitation

Les dossiers ont été examinés en utilisant une fiche d'exploitation prédéfinie, remplie de manière rétrospective. Cette fiche nous a permis une exploration approfondie des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

2.3. Analyses statistiques

Les données recueillies ont subi une analyse via le logiciel IBM SPSS Statistics 29 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les moyennes, écarts-types et pourcentages, relatifs à l'âge des patientes, aux données démographiques, aux caractéristiques cliniques et histologiques, ainsi qu'aux aspects thérapeutiques, ont été calculés et détaillés dans cette étude. La survie globale (SG) médiane et la survie sans progression (SSP) médiane ont été déterminées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La valeur de p a été obtenue par le biais du test Log-Rank non stratifié, servant à comparer la survie globale médiane (SG) et la survie sans progression médiane (SSP) entre deux groupes de patientes. Par exemple, cela inclut la comparaison entre le groupe traité avec Anti-EGFR et celui recevant une chimiothérapie à base de sels de platine. Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

2.4. Considérations éthiques

Étant une analyse rétrospective de dossiers, notre étude n'a pas requis le consentement des patientes ni une soumission formelle à la commission d'éthique. Cependant, afin de préserver le secret médical, l'anonymat a été rigoureusement préservé dans les fiches d'exploitation.

Résultats

III. Résultats

1. Données démographiques cliniques et histologiques

1.1. Caractéristiques démographiques

Durant une période de 6 ans (2018-2023), un total de 596 patients (86 femmes et 510 hommes) atteints du cancer du poumon ont été traités au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU de Tanger. La fréquence des patients de sexe féminin était de 14.4%. Parmi les 596 patients, 315 (77 femmes et 238 hommes) ont été traités pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Notre étude a porté sur les 77 femmes atteintes de CPNPC. La proportion de ces patientes par rapport à la totalité des patients atteints de CPNPC était de 24.4 % et la proportion des femmes avec CPNPC par rapport à la totalité des femmes atteintes du cancer du poumon était de 89.5 %.

Le nombre moyen de patientes colligées par an était de 12.8. La moyenne d'âge des 77 patientes de notre cohorte était de 60.5 ± 13.2 ans avec des extrêmes allant de 32 à 94 ans. On note que les 2 tranches d'âge <55 ans et 55-64 ans étaient majoritaires avec un taux de 29.8% et 31.2% respectivement, suivies de la tranche d'âge 65-74 ans (24.7%) alors que la tranche d'âge ≥ 75 ans était minoritaire (14.3%). ([Tableau 1](#)).

L'analyse des dossiers des patientes a montré que 93.5% étaient non tabagiques et 6.5% étaient exposées au tabagisme passif. 7.8% des patientes étaient traitées pour tuberculose pulmonaire et 3.9% avaient la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). L'antécédent de cancer du poumon était présent dans 2.6% des cas ([Tableau 1](#)).

1.2. Caractéristiques cliniques

Le délai du diagnostic entre le début des symptômes et la confirmation histologique était variable entre 1 et 36 mois avec une moyenne de 5.1 mois. Le symptôme le plus fréquemment rapporté était la dyspnée (42.8% des patientes), suivi par la toux (31.1% des cas) et enfin la douleur thoracique (25.9% des cas) ([Tableau 1](#)).

Par ailleurs, nous avons observé que la plupart des patientes (64.9%) présentaient un état général conservé ($PS \leq 1$). 28.6% avaient un PS 2 et 6.5% un PS 3. (L'Indice de Performance PS est présenté en [Annexe 1](#)). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 24.7 kg/m^2 (extrêmes : $13.9\text{-}37 \text{ kg/m}^2$) et la majorité des patientes (72.7%) avaient un $IMC \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$

Tableau 1: Caractéristiques démographiques, cliniques et histologiques des patientes

Caractéristiques	n	%
Cas durant 6 ans		
2018	1	1.3
2019	19	24.6
2020	10	13
2021	18	23.4
2022	16	20.8
2023	13	16.9
Moyenne des cas /ans	12.8	
Age (ans)		
<55	23	29.8
55-64	24	31.2
65-74	19	24.7
≥75	11	14.3
Age moyen : 60.5		
Tabagisme		
Tabagisme actif	0	0
Tabagisme passif	5	6.5
Absence de tabagisme	72	93.5
Signes cliniques		
Dyspnée	33	42.8
Toux	24	31.1
Douleur thoracique	20	25.9
Hémoptysie	9	11.6
Amaigrissement	21	27.2
Douleur osseuse	16	20.7
HTIC	6	7.8
Syndrome cave supérieure	1	1.3
Performance Status au diagnostic		
PS0	5	6.5
PS1	45	58.4
PS2	22	28.6
PS3	5	6.5
Types histologiques		
Adénocarcinome	67	87
Carcinome épidermoïde	10	13

2.3. Caractéristiques histologiques

Le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué chez les patientes était l'adénocarcinome (87%), suivi du carcinome épidermoïde (13%) (Tableau 1).

La confirmation histologique a été réalisée par biopsie scannoguidée chez 61% des cas, par bronchoscopie chez 18.2% des cas, par biopsie osseuse chez 14.2% des cas, par biopsie ganglionnaire sus-claviculaire chez 3% des cas et chez 1.2% des cas, elle a été réalisée par biopsies cérébrale, hépatique et péricardique (Tableau 2).

Tableau 2: Méthodes de confirmation histologique des CPNPC

Méthodes utilisées	n=77	%
Biopsie scannoguidée	47	61
Bronchoscopie	14	18.2
Biopsie osseuse	11	14.2
Biopsie ganglionnaire sus-claviculaire	2	3
Biopsie cérébrale	1	1.2
Biopsie hépatique	1	1.2
Biopsie péricardique	1	1.2

2. Données radiologiques

Sur base de la Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM TAP), les tumeurs étaient localement avancées dans la majorité des cas. Ainsi, les tumeurs T4 représentaient 40.4% et l'envahissement ganglionnaire N2 était retrouvé dans 41.4% des tumeurs (Tableau 3).

En se basant sur la 8ème édition de la classification TNM (Annexe 2), le stade radiologique le plus fréquent était le stade IV chez 90.9% des patientes. Le stade III était présent chez 7.8% des patientes et une seule patiente a été diagnostiquée au stade I (1.3%) (Tableau 4).

70% de nos patientes avaient plus d'un site métastatique. Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient celles au niveau pleural, osseux, pulmonaire, hépatique et cérébral (Tableau 5).

Tableau 3: Répartition des tumeurs selon les classifications TNM

Classification	n	%
T		
T1	10	19.2
T2	10	19.2
T3	11	21.2
T4	21	40.4
N		
N0	18	31
N1	7	21.1
N2	24	41.4
N3	9	15.5
M		
M0	7	9.1
M1	70	90.9
M1a	48	68.57
M1c	22	31.43

Tableau 4: Stades radiologiques

Stades^a	n	Pourcentage (%)
Stade I		1.3
IA-2	1	1.3
Stade III		7.8
IIIA	2	2.6
IIIB	4	5.2
Stade IV		90.9
IVA	48	62.3
IVB	22	28.6

a. 8^{ème} classification TNM.

Tableau 5: Répartition des différentes localisations métastatiques

Localisations métastatiques	n	Pourcentage (%)
Pleurale	39	55.7
Osseuse	31	44.3
Pulmonaire	21	30
Hépatique	12	17.1
Cérébrale	10	14.3
Surrénalienne	6	8.6
Péricardique	5	7.1

3. Profil moléculaire

Le test de mutation de l'EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) a été réalisé chez 27 patientes (35% des cas), revenant positif chez 13 patientes (48.1%) et négatif chez 14 patientes (51.9%). Les mutations étaient prédominantes sur l'exon 19 (9 patientes soit 69.2%), suivies par la mutation L858 sur l'exon 21 (4 patientes soit 30.8%) ([Tableau 6](#)).

La mutation ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) qui a été recherchée chez 8 patientes (soit 29.6% des cas), a été positive chez une patiente, celle qui était au stade IA-2 (soit 12.5%). La recherche de la mutation ROS1 (Reactive Oxygen Species) a été réalisée chez 2 patientes (7.4%) et était négative dans les deux cas ([Tableau 6](#)).

La recherche de l'expression du PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) a été effectuée chez 6 patientes. Une faible positivité (<50%) a été retrouvée chez 5 patientes représentant 83.3% des cas et une forte positivité à 60% a été noté chez une seule patiente (16.7%).

Tableau 6: Statut des mutations EGFR, ALK et ROS1

	n	Pourcentage %
Mutation de l'EGFR		
Réalisée	27	35
Positive	13	48.1
Mutation sur :		
Exon 19	9	69.2
L858 sur l'exon 21	4	30.8
Mutation ALK		
Réalisée	8	29.6
Positive	1	12.5
Mutation ROS1		
Réalisées	2	7.4
Positive	0	0

4. Prise en charge thérapeutique

Le délai entre la confirmation histologique et le début du traitement des patientes dans notre étude était de 2.1 mois en moyenne, il était variable entre 6 jours et 13.8 mois.

Parmi les 77 patientes, 13 ont été perdues de vue (16.8%) et 6 patientes (7.8%) avaient reçu des soins de support palliatifs exclusifs (BSC : Best Supportive Care). 1 seule patiente (stade IA-2) a été adressée pour chirurgie (1.3%) puis perdue de vue, 3 patientes stade IIIB (4%) avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une radiochimiothérapie concomitante (RCC) puis mise sous surveillance et 54 patientes stade IV (70.1%) avaient reçu un traitement systémique palliatif en première ligne. Parmi celles-ci, 46 avaient reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (dont 5 EGFR muté) (85.2%) et 8 EGFR muté (14.8%) un traitement par anti-EGFR (Figure 1).

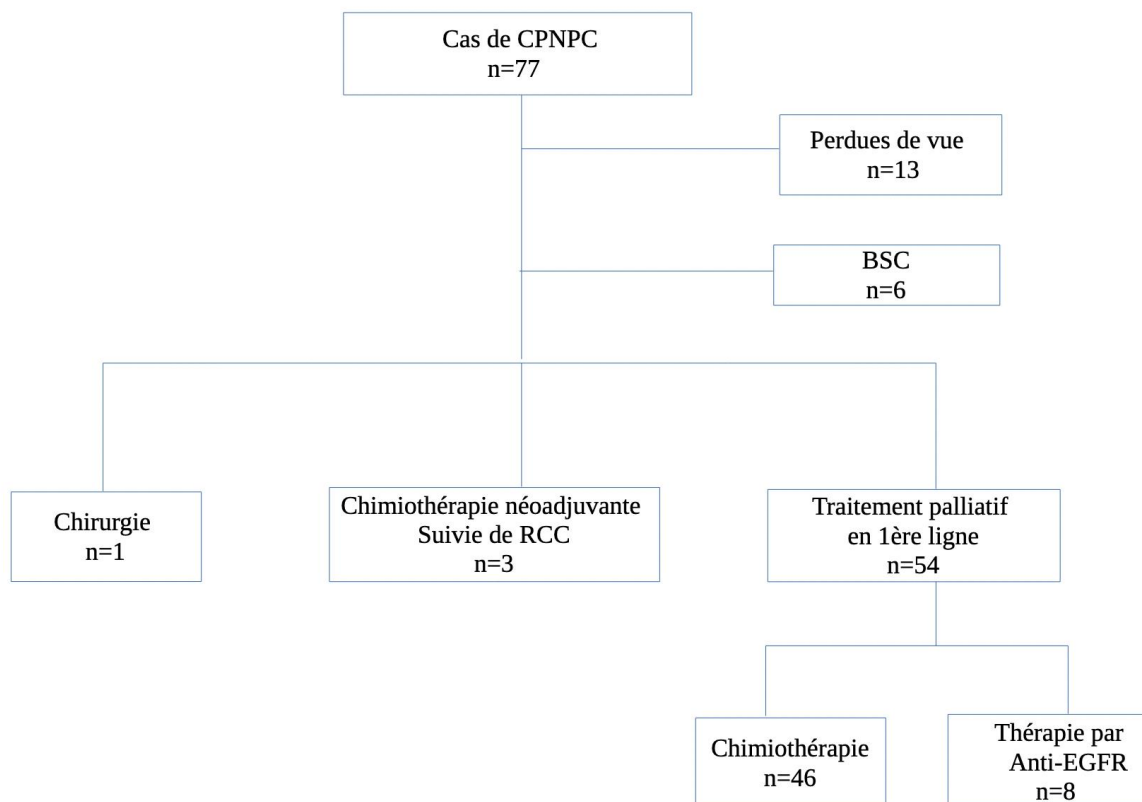


Figure 1: Schéma des traitements utilisés chez les patientes atteintes de CPNPC

La figure 2 présente les protocoles utilisés en première ligne chez les patientes au stade IV. L'acide zoledronique a été associé au traitement systémique palliatif chez 13 patientes (16.9%

des cas) et le bevacizumab chez 3 patientes (4% des cas). Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie reçu était de 3.8 [extrêmes : 1 - 7]. Pour la thérapie par anti-EGFR, le nombre moyen de cycles était de 15.9 [extrêmes :6 - 40]. Parmi les 46 patientes ayant reçu une chimiothérapie, 16 patientes n'ont pas pu être évaluées pour la réponse au traitement car perdues de vue au cours du suivi. L'évaluation de la maladie a été basée sur les critères RECIST présentés en annexe 3. Parmi les 30 patientes ayant une maladie évaluable, 1 patiente (3.3%) a eu une réponse partielle, 6 patientes (20%) ont eu une stabilité et 23 patientes (76.6%) avaient une progression. Concernant le traitement par anti-EGFR (n=8), 1 patiente a été perdue de vue (12.5%), 1 patiente avait une réponse partielle (12.5%), 5 patientes présentaient une stabilité (62.5%) et 1 patiente avait une progression (12.5%).

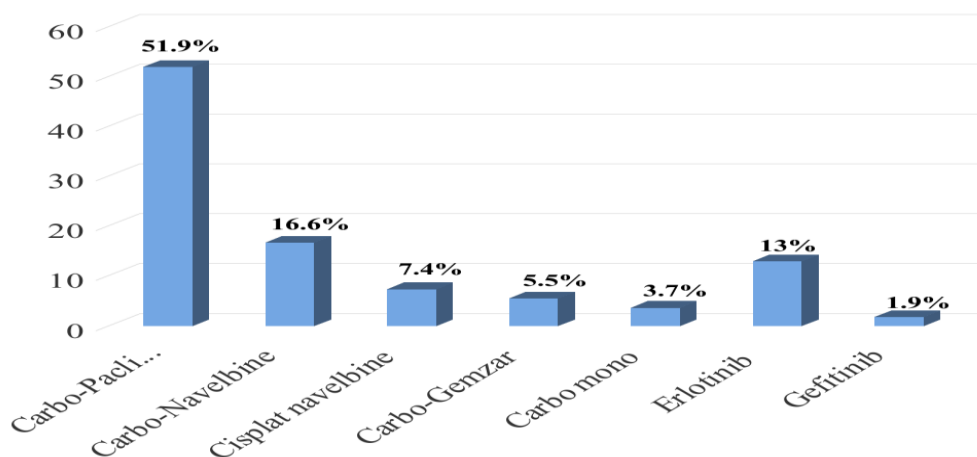


Figure 2: Protocoles utilisés chez les patientes en 1ère ligne

Après progression, 20 patientes ont reçu un traitement systémique de 2ème ligne. 17 patientes, (soit 85%) ont reçu la chimiothérapie et 3 patientes (15%) ont reçu l'anti EGFR ([Tableau 7](#)).

Tableau 7: Protocoles utilisés chez les patientes en 2ème ligne

Protocoles de 2ème ligne	n=20	Pourcentage (%)
Docétaxel	6	30
Gemcitabine monothérapie	3	15
Navelbine monothérapie	2	10
Etoposide monothérapie	2	10
Carbo-Paclitaxel	1	5
Carbo-Navelbine	1	5
Paclitaxel	1	5
Pemetrexed	1	5
Erlotinib	3	15

La radiothérapie palliative a été réalisée chez 23 patientes, décompressive sur le rachis chez 10 patientes, cérébrale chez 9 patientes, de consolidation et antalgique sur le col du fémur chez 2 patientes et sur l'humérus chez 1 patiente et enfin une radiothérapie palliative pulmonaire a été réalisée chez 1 patiente.

5. Survie

Dans notre série, le suivi médian était de 5 mois [extrêmes : 0-56], la survie globale (SG) médiane était de 5 mois IC 95% [2.2-7.7]. La survie sans progression (SSP) médiane était de 5 mois IC 95% [3.6-6.4]. Par ailleurs, les taux de survie globale à 6 et 12 mois étaient de 44.4% et 28.7% respectivement et les taux de survie sans progression (SSP) à 6 et 12 mois étaient de 38.5% et 7.7% respectivement ([Figures 3 et 4](#)).

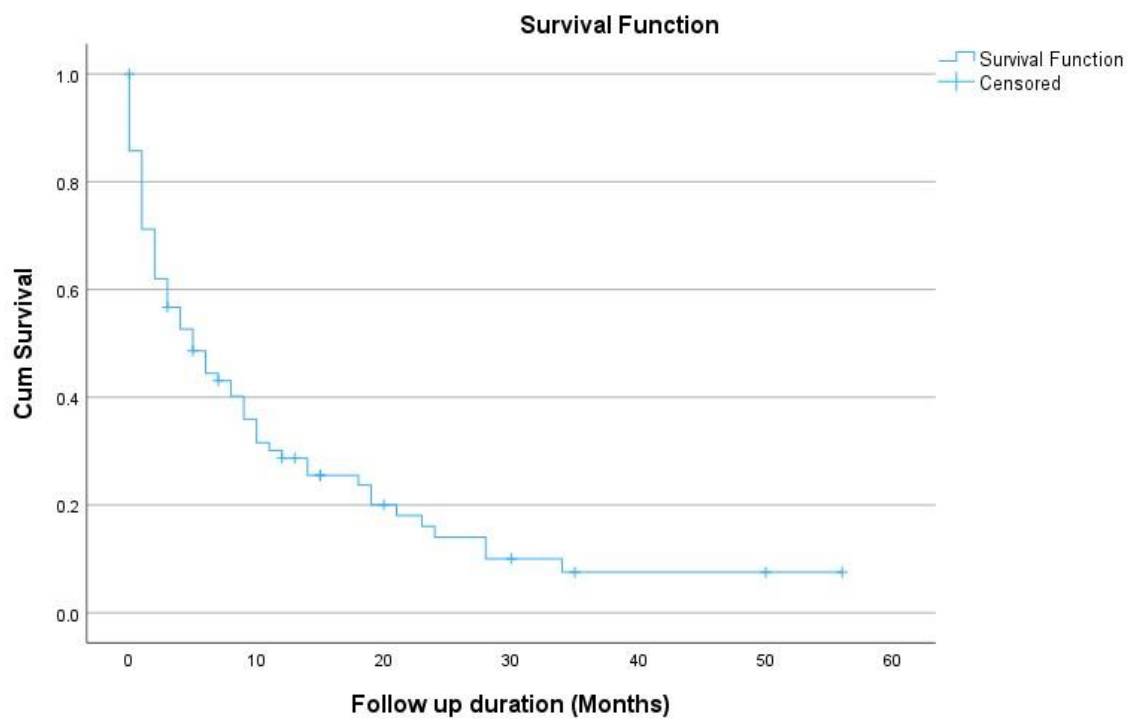


Figure 3: Courbe de Kaplan–Meier représentant la survie globale des patientes

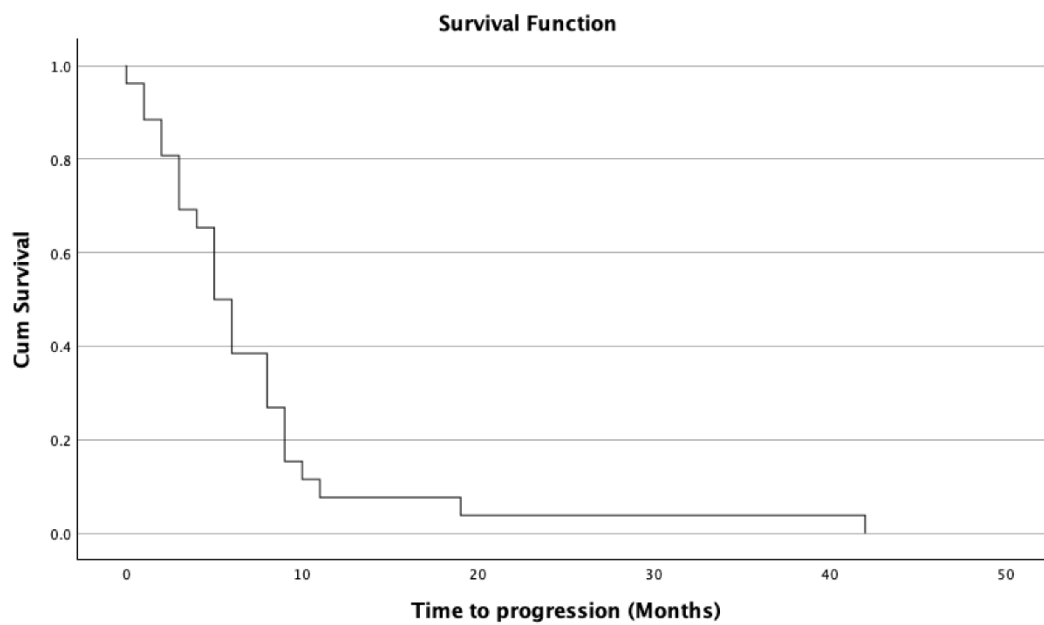


Figure 4: Courbe de Kaplan–Meier représentant la survie sans progression des patientes

La survie globale (SG) médiane dans le groupe des patientes EGFR muté traitées par anti EGFR était de 20 mois IC 95% [12.6-27.4] et dans le groupe EGFR muté traité par chimiothérapie à base de sels de platine, elle était de 9 mois IC 95% [4.7-13.3]. Cette SG médiane chez le groupe thérapie anti EGFR était significativement plus longue que celle dans le groupe chimiothérapie à base de sels de platine avec une valeur de $p=0.05$ (Figure 5).

De même, la survie sans progression (SSP) médiane dans le groupe des patientes EGFR muté traitées par anti EGFR était de 19 mois IC 95% [8.3-29.7] alors que dans le groupe des patientes mutées pour l'EGFR traité par chimiothérapie à base de sels de platine, celle-ci était de 5 mois IC 95% [0.7-9.3]. La SSP médiane chez le groupe thérapie anti EGFR était aussi significativement plus longue que celle chez le groupe chimiothérapie aux sels de platine avec une valeur de $p=0.028$. On a noté également que les courbes de la survie globale et celle de la survie sans progression du traitement par chimiothérapie ont chuté plus rapidement par rapport à celles du traitement par anti EGFR signifiant que le décès des patientes s'est produit très rapidement sous chimiothérapie (Figure 6).

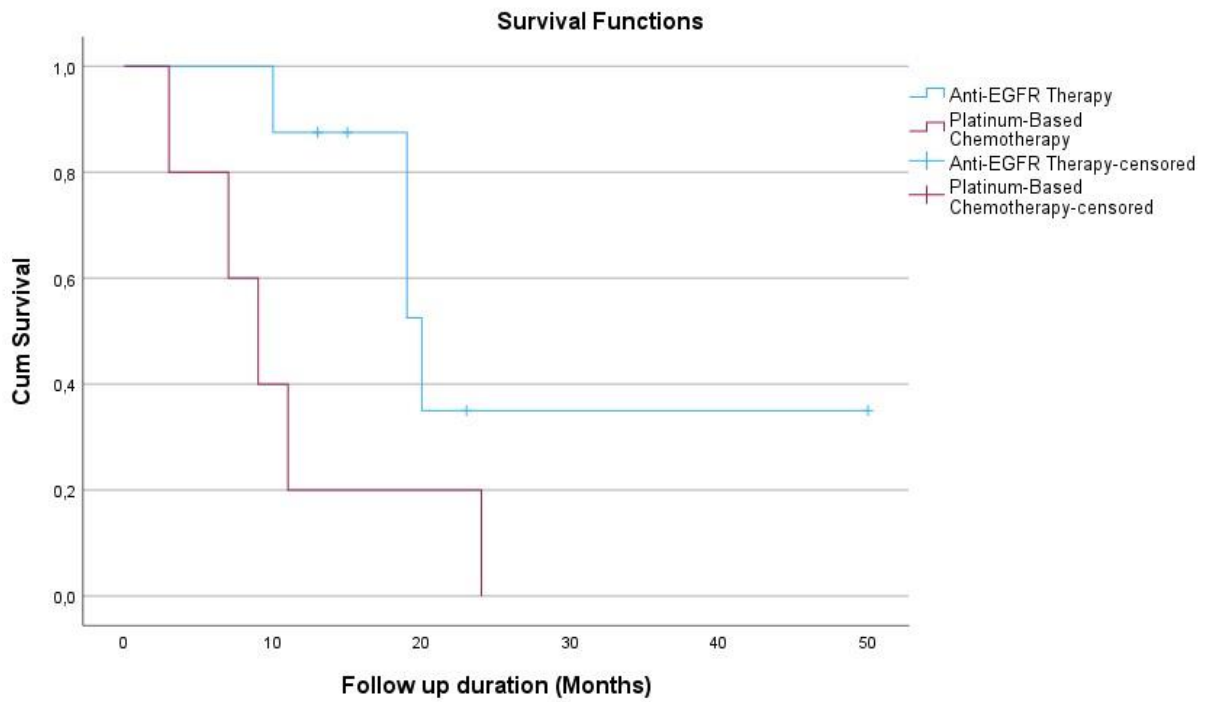


Figure 5: Courbe de Kaplan–Meier représentant la survie globale des patientes EGFR muté traitées par anti EGFR et par chimiothérapie à base de sels de platine

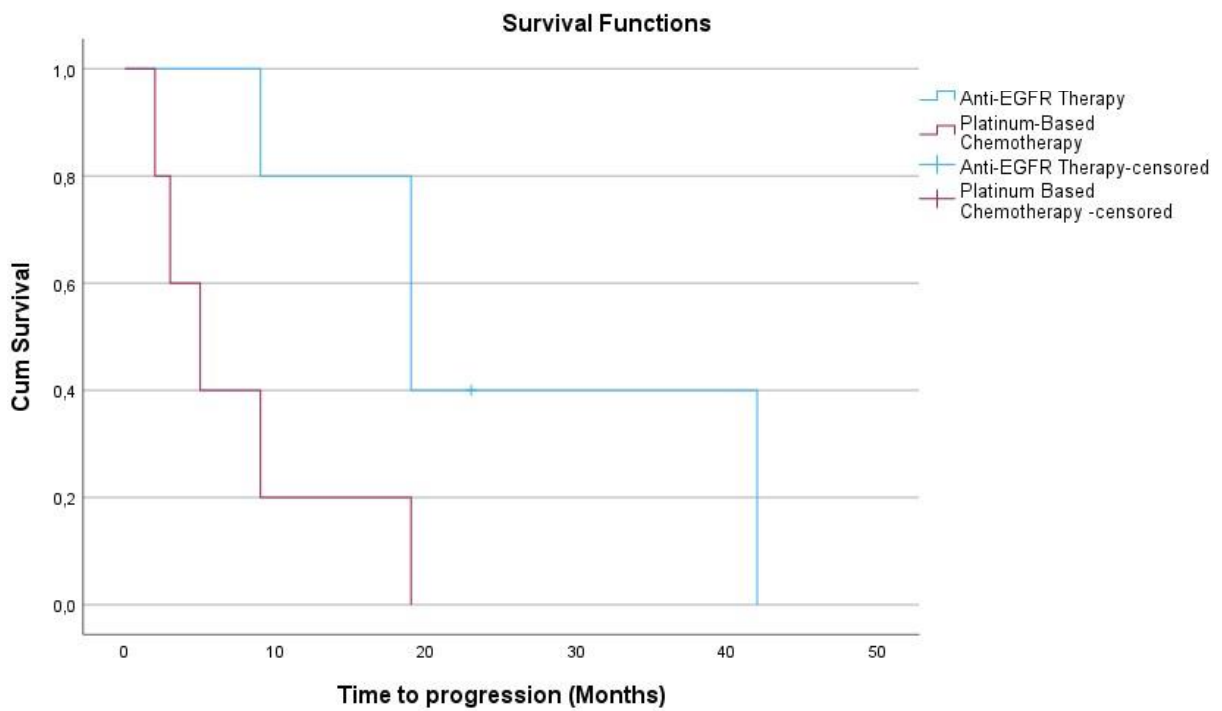


Figure 6: Courbe de Kaplan–Meier représentant la survie sans progression des patientes EGFR mutées traitées par anti EGFR et par chimiothérapie à base de sels de platine

Discussion

IV. Discussion

1. Données épidémiologiques

Le cancer du poumon est l'une des principales causes de cancers dans le monde, il constitue 11,4% des cas de cancers [11]. Il est l'une des principales causes de décès liés au cancer chez les hommes et chez les femmes et cela aussi bien dans les pays développés que dans ceux en voie de développement [2]. Cependant, les femmes dans les pays développés souffrent d'un taux de mortalité par cancer du poumon plus élevé. En effet, chez ces dernières les décès dus au cancer du poumon sont classés deuxièmes après le cancer du sein [12].

Dans notre cohorte, la fréquence des femmes atteintes du cancer du poumon était de 14.4%, ce qui corrobore parfaitement avec les fréquences des femmes atteintes de ce cancer rapportées à l'échelle nationale dans deux séries de cas à Rabat entre 2005 et 2015 (14.5%) et entre 2014 et 2017 (14%) et sont également en accord avec celles obtenues à Rabat entre 2005 et 2008 (10.5%), celles obtenues dans deux séries de cas à Marrakech entre 2003 et 2009 (9%) et entre 2015 et 2021 (10.9%) et celles rapportées à Oujda entre 2005 et 2014 (9%). Cependant, cette fréquence reste nettement inférieure à celles des femmes avec cancer du poumon rapportées en Guadeloupe entre 2008 et 2009 (27.4%), au Brésil entre 2006 et 2014 (39.5%) et aux USA entre 2001 et 2019 (46.7%) (Tableau 8), confirmant ainsi la plus grande fréquence de la maladie chez les femmes dans les pays développés.

Tableau 8: Comparaison des séries de la littérature rapportant la fréquence des femmes atteintes du cancer du poumon par rapport à la totalité des patients atteints de la maladie

Pays	Périodes	Fréquences (%)	Années	Références
Maroc- Tanger	2018-2023	14.4	2024	Cette étude
Maroc-Rabat	2005-2015	14.5	2019	[13]
Maroc-Rabat	2014- 2017	14	2022	[14]
Maroc-Rabat	2005-2008	10.5	2016	[15]
Maroc-Marrakech	2015-2021	10.9	2023	[16]
Maroc-Marrakech	2003-2009	9	2013	[10]
Maroc-Oujda	2005-2014	9	2019	[17]
France-Guadeloupe	2008-2009	27.4	2013	[18]
Brésil	2006-2014	39.5	2020	[19]
USA	2001-2019	46.7	2023	[20]

Concernant les patientes atteintes du cancer du poumon non à petites cellules qui ont fait l'objet de notre étude, le pourcentage des femmes atteintes de CPNPC était de 24.4%. Cette fréquence est similaire à celles obtenues à Rabat entre 2014 et 2017 (23.3%) et entre 2010 et 2017 (27.5%), s'approche de celles obtenues en Turquie (20.6%), en Guadeloupe (26.9%) et en Indonésie (28%) mais elle est bien inférieure à celles rapportées dans la Réunion (35%), en Malaisie (42.3%) et aux USA (45.9%) (Tableau 9), marquant ainsi une importante variabilité de la fréquence du carcinome non à petites cellules chez les femmes entre les pays.

Tableau 9: Comparaison des séries de la littérature rapportant la fréquence des patientes atteintes de CPNPC par rapport à l'ensemble des CPNPC

Pays	Années	Fréquences (%)	Années	Références
Maroc-Tanger	2018-2023	24.4	2024	Cette étude
Maroc-Rabat	2014-2017	23.3	2020	[21]
Maroc-Rabat	2010-2017	27.5	2020	[22]
Maroc-Fès	2008- 2018	13.8	2021	[23]
Maroc-Fès	2007-2012	13.4	2015	[24]
Turquie	2011-2014	20.6	2018	[25]
France-Guadeloupe	2008-2009	26.9	2013	[18]
France-Réunion	2017-2018	35	2020	[26]
Indonésie	2005-2015	28	2018	[27]
Malaisie	2010-2011	42.3	2014	[28]
USA	2001-2019	45.9	2023	[20]

Dans notre série, l'âge moyen des patientes était de 60.5 ans. Cette moyenne est similaire à celle rapportée en Italie (60 ans) [29]. Elle est légèrement supérieure à celle rapporté au Maroc (58.3 ans) [24] et en Indonésie (56.9 ans) [27] et légèrement inférieur à celle observée en Suisse (62 ans) [30] chez les femmes atteintes du cancer du poumon non à petites cellules. Par ailleurs, dans notre étude les extrêmes d'âge se situaient entre 32 et 94 ans indiquant que le CPNPC affecte aussi bien les femmes jeunes que les femmes âgées. Cependant, les tranches d'âge majoritaires étaient <55 ans et entre 55 et 64 ans,

La majorité des patientes (93.5%) étaient non fumeuses et 6.5% étaient exposées au tabagisme passif. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Zakkouri el al [31] qui ont rapporté que le tabagisme n'explique pas tous les cas de cancer du poumon chez les femmes, car 75 % des patientes n'ont jamais fumé et 14 % ont été exposées au tabagisme passif. Le tabagisme

passif est un facteur de risque du cancer du poumon chez la femme assez évoquée dans la littérature. Selon Sisti et Boffetta [32], le tabagisme passif est mis en cause chez les femmes dans 14.2 % des cas. Cependant le risque relatif diffère selon le type d'exposition : familiale, professionnelle ou sociale [33], et selon l'intensité et la durée du tabagisme passif subi [34].

7.8% des patientes de notre étude étaient traitées pour tuberculose pulmonaire. La tuberculose et d'autres infections pulmonaires augmentent le risque de cancer du poumon en raison d'une inflammation prolongée, de la fibrose pulmonaire et des lésions tissulaires pulmonaires [35, 36].

L'antécédent de cancer du poumon était présent dans 2.6% des cas dans notre étude. Une étude de l'International Lung Cancer Consortium [37] a montré qu'il y a 1.5 fois plus de risque de cancer du poumon chez les personnes dont un parent de premier degré (mère, père, frère ou sœur) souffre d'un cancer du poumon, ce qui relèverait le caractère héréditaire de la maladie.

2. Données cliniques

Les patients diagnostiqués à un stade précoce bénéficient d'un taux de guérison élevé. Cependant, le cancer du poumon est souvent diagnostiqué tardivement à cause de l'apparition tardive des symptômes, du caractère inexpressif de la maladie et du manque d'un programme précoce de dépistage.

Le délai du diagnostic entre le début des symptômes et la confirmation histologique de la maladie chez les patientes de notre étude était de 5.1 mois en moyenne. Ce délai dans notre contexte, soulève la problématique du retard du dépistage du cancer bronchique chez la femme.

Le symptôme le plus fréquemment observé dans notre étude était la dyspnée (42.8 %), suivie de la toux (31.1%), puis la douleur thoracique (25.9%), ce qui concorde avec une étude réalisée à Marrakech [38].

L'amaigrissement a été retrouvé chez 27.2% des patientes ce qui est en accord avec les résultats de l'étude réalisée au Mali [39] qui rapporte une perte de poids chez 30% des cas. Une étude américaine a évalué l'évolution du poids chez 78 hommes et 74 femmes ayant un CPNPC, il en ressort que les femmes perdent moins de poids par rapport aux hommes [40]. L'état général peut être quantifié par l'indice de Performance (PS). Dans notre étude, seules 35.5% des patientes avaient un PS altéré ce qui concorde avec les résultats obtenus à Meknès [41].

3. Aspects anatomopathologiques

L'adénocarcinome est le type histologique le plus prédominant chez les femmes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules [42, 43, 44]. Dans notre série, l'adénocarcinome (87 %) était aussi le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué chez les patientes atteintes de CPNPC par rapport au carcinome épidermoïde. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans une étude aux USA qui a montré que 71 % des cancers du poumon chez les femmes étaient des adénocarcinomes [45]. De même, une méta-analyse de 17 études avait révélé que l'incidence de l'adénocarcinome était 3.4 fois plus importante que le carcinome épidermoïde chez les patientes non-fumeuses, et que jusqu'à 60 % des cancers du poumon chez les femmes étaient classés comme adénocarcinomes [46].

La confirmation histologique a été réalisée par biopsie scannoguidée chez la majorité des cas, ce qui concorde avec les résultats de l'étude menée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat [47]. Par contre, dans d'autres études [48, 49, 38] le principal moyen de confirmation diagnostique était la biopsie bronchique suivie de la biopsie scannoguidée.

4. Stade radiologique

Dans notre série, le stade radiologique le plus fréquent était le stade IV (90.9%). Ces résultats rejoignent ceux des autres séries dans lesquelles la majorité des cancers bronchiques étaient diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique [49, 38, 41]. Dans les séries Européennes et Américaines, la plupart des cas de cancer du poumon non à petites cellules ont été diagnostiqués à un stade relativement avancé [50]. De même, dans l'étude de Zakkouri et al [31], la proportion des cancers du poumon non à petites cellules diagnostiqué au stade IV était plus élevée (82 %) par rapport à celles au stade III (16 %) et au stade II (2 %). Le pourcentage élevé des CPNPC au stade IV chez nos patientes peut s'expliquer par un retard du diagnostic.

5. Profil moléculaire

La fréquence de mutation de l'EGFR varie en fonction des zones géographiques et de l'origine ethnique. Dans notre étude, la fréquence de mutation de l'EGFR était élevée (48.1%). Cette fréquence est similaire à celles obtenues dans d'autres études chez les femmes atteintes de CPNPC au niveau national et en Turquie et au Liban. Cependant la fréquence de l'EGFR mutée obtenue dans une étude réalisée à Casablanca était nettement inférieure, ce qui s'expliquerait

par la proportion élevée des patientes fumeuses (Tableau 10). En Europe et en Amérique, cette fréquence est généralement plus basse. Cependant chez les femmes asiatiques atteintes de CPNPC, la fréquence de mutation de l'EGFR est très élevée (Tableau 10).

Tableau 10: Variation des taux de mutations de l'EGFR chez les patientes atteintes de CPNPC au Maroc et dans différents pays

Pays	Mutations de l'EGFR % (n patientes positives de N patientes testées)	Année	Références
Maroc-Tanger	48.1 (13 de 27)	2024	Cette étude
Maroc-Rabat	47.8 (22 de 46)	2013	[51]
Maroc-Rabat	41.3 (38 de 92)	2020	[22]
Maroc-Rabat	38.4 (38 de 99)	2023	[52]
Maroc-Casablanca	24.3 (17 de 70)	2019	[53]
Turquie	48.4 (30 de 62)	2018	[25]
Liban	44.4 (7 de 34)	2014	[54]
Portugal	37.8 (31 de 82)	2012	[55]
Italie	30 (9 de 30)	2007	[29]
Pays -bas	13.4 (48 de 357)	2012	[56]
Brésil	33.3 (40 de 120)	2012	[57]
USA (Afro-Américaines)	15.7 (16 de 102)	2011	[58]
Chine	70.5 (74 de 105))	2018	[59]
Malaisie	62.3 (40 de 64)	2014	[28]
Taiwan	55.5 (20 de 36)	2004	[60]

Les patientes de notre étude présentant une mutation EGFR étaient caractérisées par une moyenne d'âge de 58 ans avec la présence de patientes jeunes, par le sous-groupe histologique adénocarcinome et étaient non fumeuses. D'autres études (Tableau 11) rapportent également que les femmes EGFR muté étaient majoritairement non fumeuses et que leur type histologique était également dominé par l'adénocarcinome. En outre on note aussi dans ces études la présence de patientes jeunes (Tableau 11). Il ressort de toutes ces études que le type histologique adénocarcinome, le taux élevé de mutation de l'EGFR et le non tabagisme sont liés au cancer du poumon non à petites cellules chez la femme.

Par ailleurs, dans notre étude, la mutation EGFR la plus fréquente était dans l'exon 19 (69.2%). Cette distribution est similaire à celle obtenue dans d'autres séries (Casablanca : 64.7%, Italie : 55.5%, Malaisie : 58.8%) (Tableau 11). Les mutations les plus courantes associées à la

sensibilité aux ITK de l'EGFR comprennent la mutation de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R dans l'exon 21 [51]. Dans notre étude, ces deux mutations représentaient 100% de toutes les mutations de l'EGFR vue que les mutations de l'exon 18 et 20 étaient absentes.

Tableau 11: Caractéristiques cliniques et localisations des mutations de l'EGFR chez les patientes EGFR muté de notre étude et de celles de séries de la littérature

Pays	n	Age moyen (extrêmes)	NF (%)	ADK (%)	Exon19 n (%)	Exon21 n (%)	Année	Références
Maroc-Tanger	13	58 (36-72)	100	100	9 (69.2)	4 (30.8)	2024	Cette étude
Maroc-Casablanca	17	55.8 (33-69)	88.2	100	11 (64.7)	4 (23.5)	2019	[53]
Jordanie	12	56.6 (47-78)	83.3	100	4 (33.3)	7 (58.3)	2016	[61]
Italie	9				5 (55.5)	2 (22.2)	2007	[29]
Portugal	25		88	80	11 (44)	7 (28)	2013	[62]
Malaisie	211			100	124 (58.8)	77 (36.5)	2013	[28]
Taiwan	20	62. (40-82)	95.2	100	4 (20)	14 (70)	2004	[60]

NF: Non fumeuses
ADK: Adénocarcinome

La mutation ALK qui a été recherchée chez 8 patientes était positive chez une patiente (12.5%). La fréquence de la mutation ALK est peu étudiée à l'échelle nationale. Dans une étude réalisée à Rabat [21] cette mutation a été recherchée chez 28 femmes et était négative chez toutes ces dernières. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ALK chez les patients atteints de CPNPC présentant une mutation de l'ALK a démontré un taux de réponse et une survie sans progression impressionnants par rapport à la chimiothérapie [63]. Dans notre série, le pourcentage des femmes testées pour la recherche de la mutation ALK était faible (10,4%), hors il est recommandé d'élargir cette recherche étant donné que la détermination de la mutation ALK est un facteur décisif dans la démarche thérapeutique dans le cas du CPNPC [21]. Par ailleurs dans notre étude, la mutation ALK était présente chez une patiente (stade IA-2) qui était EGFR négative indiquant l'absence de la concomitance des mutations EGFR et ALK dans notre cas.

6. Prise en charge thérapeutique et survie

Le traitement du cancer du poumon non à petites cellules comprend diverses approches, telles que la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

Ces traitements sont déterminés en fonction de la stadification du cancer et de l'état général des patients. Dans notre étude, les stades observés incluaient le stade IA-2, les stades IIIA et IIIB, ainsi que les stades IVA et IVB.

Pour les patients au stade I, la chirurgie est le traitement de base. Après une résection chirurgicale, le taux de survie sans maladie à 5 ans est d'environ 60 % et le taux de survie globale à 5 ans atteint environ 80 % [64]. Dans notre série, une seule patiente était au stade IA-2 et a été adressée à la chirurgie.

Les patients au stade IIIA et IIIB non éligibles à la chirurgie reçoivent habituellement une radiochimiothérapie concomitante (RCC) qui est considérée comme le traitement de référence [65]. Dans notre étude, trois patientes au stade IIIB avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une RCC vu qu'elles étaient non résécables malgré un PS 1.

Pour les stades IV, la chimiothérapie de première ligne consiste en une combinaison de sels de platine et d'une drogue de troisième génération (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, irinotécan, vinorelbine) pour les patients PS 0-1. Pour ceux avec un PS 2, une monothérapie ou une combinaison sans platine est recommandée, tandis que les patients avec un PS 3 nécessitent des soins palliatifs [66]. Dans notre série, 54 patientes au stade IV avaient reçu un traitement systémique de première ligne, dont 46 une chimiothérapie à base de sels de platine (5 EGFR muté, 10 non mutées pour l'EGFR et 31 non diagnostiquées pour la mutation de l'EGFR) et 8 EGFR muté étaient traitées par des ITK de l'EGFR (erlotinib ou gefitinib). Parmi les 46 patientes ayant reçu la chimiothérapie par les sels de platine, 28 avaient un PS 0-1, 14 un PS 2 et 4 un PS 3. Parmi les 8 patientes traitées par les ITK de l'EGFR, 7 avaient reçu de l'erlotinib (dont 6 avaient un PS 1 et 1 un PS 2) et 1 patiente (PS 0) était traitée par le gefitinib.

La radiothérapie palliative vise à atténuer la douleur ou à soulager les symptômes de la maladie. Dans notre série, 29,9 % des patientes ont bénéficié de cette modalité thérapeutique, comparativement à 17,7 % dans la série de Debieuvre [67] et 22 % dans celle de Radzikowska [68].

La survie globale (SG) médiane et la survie sans progression (SSP) médiane des patientes de notre série étaient de 5 mois. Le taux de survie globale à 12 mois était de 28.7%. Ce taux est légèrement inférieur à ceux obtenus dans les études réalisées à Rabat (32.3%) [15] et au Brésil (34.5%) [69].

Pour évaluer les différences de réponse à la chimiothérapie, Albain et al. [70] avaient constaté que les femmes traitées avec des sels de platine survivaient plus longtemps, avec un risque de décès réduit de 14 %, différence notable chez les femmes de 60 ans et plus. De même Wakelee et al. [71] avaient comparé des patients de sexes féminin et masculin dans l'essai de l'Eastern Cooperative Oncology Group et avaient constaté que la survie médiane globale était significativement plus longue chez les femmes (9.2 mois contre 7.3 mois). Wheatley-Price et al. [72] avaient regroupé cinq essais cliniques de phase III et avaient rapporté que les femmes répondaient mieux à la chimiothérapie à base de sels de platine avec une survie plus longue que les hommes (9.6 mois contre 8.6 mois), cette observation était spécifique aux patientes présentant un adénocarcinome.

En deuxième ligne, une monothérapie (docetaxel, pemetrexed) ou des inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib) sont utilisés [66]. Dans notre série, 20 patientes avaient reçu un traitement systémique de deuxième ligne. 85 % avaient reçu la chimiothérapie (dont la majorité une monothérapie) et 15 % de l'erlotinib. Plusieurs études ont montré que le sexe féminin était prédictif d'une meilleure réponse aux ITK de l'EGFR (gefitinib ou erlotinib), notamment chez les patientes atteintes de CPNPC. Les études IDEAL 1 et IDEAL 2 ont démontré que le sexe féminin, l'adénocarcinome et le non tabagisme étaient des prédicteurs de meilleures réponses [73, 74].

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR ont montré une plus grande efficacité par rapport à la chimiothérapie, de ce fait ces derniers sont devenus le traitement de première ligne pour les cancers du poumon non à petites cellules avec mutation de l'EGFR, améliorant notablement la prise en charge des patients.

Dans l'étude ENSURE ayant examiné 217 patients dont de 61% de femmes avec CPNPC EGFR muté au stade IIIB/IV, comparant l'erlotinib à un doublet de cisplatine, la SSP médiane était de 11 mois dans le groupe erlotinib contre 5.5 mois dans le groupe chimiothérapie [75].

L'essai EURTAC [76] en Europe consacré aux patients atteints de CPNPC EGFR muté dont 72.4% de sexe féminin, a comparé l'erlotinib à une chimiothérapie à base de platine en première ligne métastatique. Les résultats ont révélé une SSP de 5.2 mois dans le bras chimiothérapie à base de platine contre 9.7 mois dans le bras erlotinib. Le taux de réponse était de 10.5 % sous chimiothérapie contre 54.5 % sous erlotinib, et la médiane de survie globale était de 18.8 mois pour la chimiothérapie comparée à 22.9 mois pour l'erlotinib.

Dans notre étude, la SSP médiane était significativement plus longue dans le groupe des patientes EGFR muté ayant reçu une thérapie anti-EGFR (19 mois) par rapport au groupe des patientes EGFR muté recevant la chimiothérapie à base de sels de platine (5 mois). Cette SSP s'approche de celles obtenues en chine et en Corée dans lesquels les SSP médianes des patients femmes traitées par les ITK de l'EGFR étaient de 17.8 et 15.8 mois respectivement mais elle est supérieure à celles obtenues en Asie, Hongrie, Turquie et Lettonie et en Italie (14, 13.2 et 11.4 mois respectivement) (Tableau 12) et cela malgré la taille restreinte de notre série de patientes. De même, la SG médiane était significativement plus longue pour les patientes EGFR muté traitées avec une thérapie anti-EGFR (erlotinib ou gefitinib) (20 mois) comparativement à celles des patientes mutées pour l'EGFR ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (9 mois). Cette SG médiane est inférieure à celle obtenue en Coré (30.3 mois) mais bien supérieure à celles rapportées en Asie (12 mois) et dans les pays bas (12.4 mois) (Tableau 12).

Tableau 12: Comparaison de séries de la littérature rapportant la SSP médiane et la SG médiane chez les femmes atteintes de CPNPC EGFR muté traitées en première ligne par les ITK de l'EGFR

Pays	Stades	Patientes (n)	SSP m (mois)	SG m (mois)	Références
Maroc-Tanger	IV	8	19	20	Cette étude
Italie	IIIB-IV	39	11.4	NR	[77]
Corée	IV	2572	15.8	30.3	[78]
Pays bas	IV	9885	NR	12.4	[79]
Chine	IIIB-IV	79	17.8	NR	[80]
Asie	IV	3029	14	12	[81]
Hongrie, Turquie, Lettonie	IV	49	13.2	NR	[82]

SSP m : Survie sans progression médiane. SG m: Survie globale médiane. N R : Non rapporté

Conclusion

V. Conclusion

Le cancer du poumon chez la femme est un complexe hétérogène, constituant une affection à part entière. C'est une pathologie peu comprise et peu connue par la population qui ne cesse de croître durant ces dernières années.

Dans notre étude, le cancer du poumon non à petites cellules a été diagnostiqué chez un nombre non négligeable de femmes. Il représentait 24,4% des CPNPC totaux et 89,5% des cancers du poumon chez la femme.

Le tabagisme ne constituait pas un facteur de risque chez nos patientes, en effet celles-ci étaient toutes non fumeuses. D'autres facteurs d'ordre hormonal, génétique et moléculaires seraient responsables du CPNPC chez les patientes de notre étude.

L'adénocarcinome était le type histologique majoritaire (87%) et près de 91 % des CPNPC chez les femmes de notre série étaient diagnostiqués à un stade avancé (stade IV) non éligible à la chirurgie justifiant la nécessité d'instaurer un programme efficace de prévention contre ce cancer incluant les femmes et de faciliter à ces dernières l'accès aux moyens de dépistage précoce.

Seul un tiers des patientes de notre série avaient réalisé des tests moléculaires. Chez celles-ci une fréquence élevée de mutations de l'EGFR (48,1%) a été enregistrée. Les patientes EGFR muté étaient toutes non fumeuses et avaient toutes un adénocarcinome non à petites cellules révélant ainsi que le non tabagisme et le type histologique adénocarcinome sont de bons prédicteurs des mutations de l'EGFR chez ces patientes.

La thérapie ciblée par les Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase de l'EGFR avait bien démontré chez les patientes EGFR muté étudiées, sa grande efficacité sur la survie sans progression médiane et avait également confirmé son important bénéfice pour la survie globale médiane de ces patientes indiquant un gain de survie de 11 mois par rapport à la chimiothérapie par sels de platine.

Ainsi les résultats de notre étude nous incitent fortement à réaliser les tests de mutations de l'EGFR chez la totalité des femmes diagnostiquées pour un adénocarcinome pulmonaire non à petites cellules pour détecter ces mutations et faire bénéficier ces patientes d'un protocole thérapeutique adéquat par les ITK de l'EGFR afin d'améliorer leur survie.

Références Bibliographiques

VI. Références Bibliographiques

1. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 136(5): E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L, Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Youlden, D.R., Cramb, S.M., Baade, P.D. (2008). The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *Journal of thoracic oncology*. 3(8) :819–31. doi:10.1097/JTO.0b013e31818020eb
4. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 68:394–424. doi:10.3322/caac.21492
5. Ben Abdelaziz, A., Melki, S., Nouira, S., Ben Abdelaziz, A., Khelil, M., Azzaza, M., Mokni, M. (2019). Cancers in the Central Maghreb: epidemiology from 1990 to 2017 and trends in 2040. *Tunis Med*. 97(6) :739-770.
6. Travis, W.D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A.G., Geisinger, K., Yatabe, Y., Ishikawa, Y., Wistuba, I., Flieder, D.B., Franklin, W., Gazdar, A., Hasleton, P.S., Henderson, D.W., Kerr, K.M., Petersen, I., Roggli, V., Thunnissen, E., Tsao, M. (2013). Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*.137(5) :668-84. doi: 10.5858/arpa.2012-0263-RA.
7. Kamangar, F., Dores, G.M., Anderson, W.F. (2006). Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *Journal of Clinical Oncology*, 24(14): 2137–2150. doi:10.1200/jco.2005.05.2308
8. Quoix, E., Lemarié, E. (2011). Épidémiologie du cancer bronchique primitif: aspects classiques et nouveautés. 28(8) : 1048–1058. doi:10.1016/j.rmr.2010.12.015
9. Barrera-Rodriguez, R., Morales-Fuentes, J. (2012). Lung cancer in women. *Lung Cancer: Targets and Therapy*. 3: 79–89. doi:10.2147/LCCT.S37319
10. Khouchani, M., Selmaji, I., Elmorabit, B., Ismaili, N., Elomrani, A., Belbaraka, R., Tahri, A. (2013). Female lung cancer in Marrakech. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 2(2): 128-131. <https://doi.org/10.4103/2278-0513.113635>
11. Chhikara, B. S., Parang, K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: The Trends Projection Analysis. *Chemical Biology Letters*. 10(1): 451. <https://pubs.thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/451>
12. Barta, J.A., Powell, C.A., Wisnivesky, J.P. (2019) Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*. 85(1): 1–16. DOI: <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>

- 13.** Haimer, A., Belamalem, S., Habib, F., Mokhtari, A., Soulaymani, A., Hami, H. (2019). Epidemiology and Risk Factor of Lung Cancer in Morocco. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 16(1): 55-59. <http://dx.doi.org/10.13005/bbra/2720>
- 14.** Erefai, O., Soulaymani, A., Mokhtari, A., Hami, H. (2022). Clinical and histopathological pattern of lung cancer in Morocco. *Pan Afr Med J*. 42:283. doi: 10.11604/pamj.2022.42.283.35593.
- 15.** Lachgar, A., Tazi, M.A., Afif, M., Er-Raki, A., Kebdani, T., Benjaafar, N. (2016). Lung cancer: Incidence and survival in Rabat, Morocco. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 64(6) :391-395. doi: 10.1016/j.respe.2016.02.012.
- 16.** Tafenzi, H.A., Choulli, F., Baladi, A., Essaadi, I., Belbaraka, R. (2023). Lung cancer in middle and southern Morocco. *Ecancermedicalsecience*. 17:1518. doi: 10.3332/ecancer.2023.1518.
- 17.** Belmokhtar, K.Y., Tajir, M., Boulouiz, R., Bennani, A., Brahmi, S.A., Alloubi, I., Kouismi, H., Kamaoui, I., Skiker, I., Afqir, S., Abda, N., Bellaoui, M., Mezouar, L. (2019). Cancer du poumon au Maroc Oriental : où en sommes-nous ? [Lung cancer in Eastern Morocco: where do we stand?]. *Pan Afr Med J*. 34:177. doi: 10.11604/pamj.2019.34.177.19934.
- 18.** Cadelis, G., Kaddah, S., Bhakkan, B., Quellery, M., Deloumeaux, J. (2013). Épidémiologie et incidence du cancer bronchique primitif dans une région à faible consommation tabagique : la Guadeloupe. Données 2008–2009 du registre des cancers. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 30(7) : 537–548. doi:10.1016/j.rmr.2013.01.010
- 19.** Costa, G. J., Telles da Silva, G., Ferreira, C. G., Gonçalves de Mello, M. J., Bergmann, A., & Santos Thuler, L. C. (2020). Brazilian women with lung cancer have a higher overall survival than their male equivalents: a cohort study. *Clinical Lung Cancer*. 22(3): e313-e319. doi:10.1016/j.clcc.2020.05.022
- 20.** Fu, Y., Liu, J., Chen, Y., Liu, Z., Xia, H., Xu H. (2023). Gender disparities in lung cancer incidence in the United States during 2001–2019. *Sci Rep* **13**, 12581. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39440-8>
- 21.** El yacoubi, H., Sow, M. L., Kettani, F., Gamra, L., Mestari, A., Jabri, L., Elghissassi, I., Errihani, H. (2020). Frequency of anaplastic lymphoma kinase rearrangements in Moroccan patients with non-small cell lung cancer: a multi-institutional national retrospective study. *BMC Cancer*. 20(1): 479–. doi :10.1186/s12885-020-06973-4
- 22.** Lemine Sow, M., El Yacoubi, H., Moukafih, B., Balde, S., Akimana, G., Najem, S., El Khoyaali, S., Abahssain, H., Chaibi, A., Zeb Khan, S., Trapani, D., Benzekri, A., Ghaouti, M., Gamra, L., Mestari, A., Kettani, F., Rahali, Y., Mrabti, H., Elghissassi, I., Errihani, H. (2020). Frequency and types of EGFR mutations in Moroccan patients with non-small cell lung cancer. *Tumori*.107(4):335-340. doi: 10.1177/0300891620964571.
- 23.** Nouiakh, L., Oualla, K., Atassi, M., Ouafki, I., Berrad, S., Erraichi, H., Amaadour, L., Benbrahim, Z., Arifi, S., El Fakir, S. and Mellas, N. (2021). Prognostic Factors Influencing the Survival of Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in the Moroccan Population: Retrospective Study of 405 Cases. *Advances in Lung Cancer*. 10: 1-10. <https://doi.org/10.4236/alc.2021.101001>
- 24.** Amaadour, L., Boudahna, L., Benbrahim, Z., Arifi, S., Mellas, N. (2015). SEX differences in presentation, management and prognosis of moroccan patients with non-small cell lung

carcinoma: a retrospective analysis of 224 cases. *Annals of Oncology*. 26 (Supplement 1): i6–i9. doi:10.1093/annonc/mdv044.8

25. Demiray, A., Yaren, A., Karagenç, N., Bir, F., Demiray, Ag., Karagür, Er., Tokgün, O., Elmas, L., Akça, H. (2018). The Frequency of EGFR and KRAS Mutations in the Turkish Population with Non-small Cell Lung Cancer and their Response to Erlotinib Therapy. *Balkan J Med Genet*. 21(2) : 21-26. doi: 10.2478/bjmg-2018-0022.

26. Moreau, D., Huchot, E., Allou, N., Gazaille, V., Chirpaz, E., Saint Paul, A., André, M. (2020). Profils moléculaires des cancers bronchiques non à petites cellules à la Réunion. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, 12(1) : 116–117. doi: 10.1016/j.rmra.2019.11.245.

27. Sutandyo N, Suratman E. (2018). Non-Small Cell Lung Carcinoma in Women: A Retrospective Cohort Study in Indonesia. *Acta Med Indones*. 50(4) :291-298.

28. Liam, C.K., Leow, H.R., How, S.H., Pang, Y.K., Chua, K.T., Lim, B.K., Lai, N.L., Kuan, Y.C., Pailoor, J., Rajadurai, P. (2014). Epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancers in a multiethnic malaysian patient population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 15(1):321-6. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.1.321.

29. Baldini, E., Melfi, F., Boldrini, L., Doria, S., Pennucci, C., Tibaldi, C., Gisfredi, S., Ursino S., Orlandini, C., Fontanini, G. (2007). Non–small–cell lung cancer in women: clinical and molecular aspects. *Journal of Thoracic Oncology*. 2(8): S743. doi: 10.1097/01.jto.0000284124.89325.a6.

30. de Perrot, M., Licker, M., Bouchardy, C., Usel, M., Robert, J., Spiliopoulos, A. (2000). Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non–small cell lung carcinoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 119(1):21–26. doi:10.1016/s0022-5223(00)70213-3.

31. Zakkouri, F. A., Saloua, O., Halima, A., Rachid, R., Hind, M., Hassan, E. (2015). Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Morocco: analysis of epidemiological profiling of 101 cases. *BMC Research Notes*. 8:530. doi:10.1186/s13104-015-1503-3.

32. Sisti, J., Boffetta, P. (2012). What proportion of lung cancer in never-smokers can be attributed to known risk factors? *International Journal of Cancer*. 131(2): 265–275. doi:10.1002/ijc.27477.

33. Charloux, A., Quoix, E., Pauli, G. (1996). Tabagisme passif et cancer bronchique: un lien difficile à établir [Passive smoking and bronchial cancer: a difficult relation to establish]. *Rev Pneumol Clin*. 52(4):227-34.

34. Brownson, R. C., Alavanja, M. C., Hock, E. T., Loy, T. S. (1992). Passive smoking and lung cancer in nonsmoking women. *American Journal of Public Health*. 82(11):1525–1530. doi:10.2105/ajph.82.11.1525.

35. Shiels, M. S., Albanes, D., Virtamo, J., Engels, E. A. (2011). Increased Risk of Lung Cancer in Men with Tuberculosis in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 20(4): 672–678. doi:10.1158/1055-9965.epi-10-1166.

36. Tsai, L.L., Chu, N.Q., Blessing, W.A., Moonsamy, P., Colson, Y.L. (2022). Lung Cancer in Women. *Ann Thorac Surg*. 14(5):1965-1973. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.09.060.

- 37.** Coté, M.L., Liu, M., Bonassi, S., Neri, M., Schwartz, A.G., Christiani, D.C., Spitz, M.R., Muscat JE, Rennert G, Aben KK, Andrew AS, Bencko V, Bickeböller H, Boffetta P, Brennan P, Brenner H, Duell EJ, Fabianova E, Field JK, Foretova L, Friis S, Harris CC, Holcatova I, Hong YC, Isla D, Janout V, Kiemeny LA, Kiyohara C, Lan Q, Lazarus P, Lissowska J, Le Marchand L, Mates D, Matsuo K, Mayordomo JI, McLaughlin JR, Morgenstern H, Müller H, Orlow I, Park BJ, Pinchev M, Raji OY, Rennert HS, Rudnai P, Seow A, Stucker I, Szeszenia-Dabrowska N, Dawn Teare M, Tjønnelan A, Ugolini D, van der Heijden HF, Wichmann E, Wiencke JK, Woll PJ, Yang P, Zaridze D, Zhang ZF, Etzel CJ, Hung RJ. (2012). Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer*. 48(13):1957-68. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.038
- 38.** Amro, L. (2018). Cancer bronchique primitif : à propos de 173 cas. Thèse pour obtention de doctorat en médecine, Faculté de médecine et de pharmacie- Marrakech. Université Kadi Ayyad, N°077/18.
- 39.** Eolyn, K. Y. (2005). Problématique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le service de pneumologie de l'hôpital du point G. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Bamako. Mali.
- 40.** Palomares, M. R., Sayre, J. W., Shekar, K. C., Lillington, L. M., Chlebowski, R. T. (1996). Gender influence on weight-loss pattern and survival of non-small cell lung carcinoma patients. *Cancer*.78(10):2119-2126. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)10970142\(19961115\)78:10%3C2119::aid-cncr12%3E3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)10970142(19961115)78:10%3C2119::aid-cncr12%3E3.0.co;2-1)
- 41.** Ouarssani, A. (2016). Le cancer bronchique primitif : à propos d 228 cas, Expérience du service de pneumologie de l'hôpital militaire Molay Ismail de Meknès. Thèse de doctorat en médecine, Faculté de médecine de et de pharmacie. Fès, 2016, N°135/16.
- 42.** Collisson, E. A., Campbell, J. D., Brooks, A. N., Berger, A. H., Lee, W., Chmielecki, J., Danilova, L. (2014). Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 511(7511):543–550.doi:10.1038/nature13385
- 43.** Belani, C. P., Marts, S., Schiller, J., Socinski, M. A. (2007). Women and lung cancer: Epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer*. 55(1):15–23. doi:10.1016/j.lungcan.2006.09.00
- 44.** Liu, N. S., Spitz, M. R., Kemp, B. L., Cooksley, C., Fossella, F. V., Lee, J. S., Hong WK, Khuri, F. R. (2000). Adenocarcinoma of the lung in young patients. *Cancer*. 88(8):1837–1841. doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000415)88:8<1837::aid-cncr12>3.0.co;2-e
- 45.** Bennett, W. P., Alavanja, M. C. R., Blomeke, B., Vahakangas, K. H., Castren, K., Welsh, J. A., Bowman, E.D., Khan, M.A., Flieder, D.B., Harris, C. C. (1999). Environmental Tobacco Smoke, Genetic Susceptibility, and Risk of Lung Cancer in Never-Smoking Women. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 91(23):2009–2014. doi:101093/jnci/91.23.2009
- 46.** Sun, S., Schiller, J. H., Gazdar, A. F. (2007). Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nature Reviews Cancer*. 7(10):778–790. doi:10.1038/nrc2190
- 47.** Defaa, L. (2021). Aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs du cancer bronchique non à petites cellules Thèse de médecine et de pharmacie de Rabat. Université Mohamed V.
- 48.** Alaoui-Yazidi, A., Amro, L. Sajjai, H. (2013). Profil épidémiologique, clinique,

anatomopathologique et thérapeutique du cancer bronchique au Maroc (expérience Marrakech). *J Afr Cancer*. 5:88–93. <https://doi.org/10.1007/s12558-013-0255-z>

49. Moussoki, P.G. (2014). Etude descriptive et comparative des 63 patients de l'année 2010 et des 45 patients de l'année 2000 atteints de cancer bronchique primitif au centre hospitalier de Périgueux. Thèse de médecine 2014. Université de Bordeaux. ffdumas-01096562f

50. Grivaux, M., Breton, J. L., Bombaron, P., Kuntz, P., Lebas, F. X., Mehdaoui, A., Herman, D., David, P., Berruchon, J., Delclaux, B., Zureik, M., Blanchon, F. (2004). Lung cancer among women in France. *Lung Cancer*. 45(3): 279–287. doi:10.1016/j.lungcan.2004.02.01

51. Errihani, H., Inrhaoun, H., Boukir, A., Kettani, F., Gamra, L., Mestari, A., Jabri, L., Bensouda, Y., Mrabti, H. Elghissassi, I. (2013). Frequency and Type of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Moroccan Patients with Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 8(9):1212–1214. doi:10.1097/jto.0b013e31829f6b4a

52. Boustany, Y., Laraqui, A., El Zaitouni, S., Ghaouti, M., Benzekri, A., Kettani, F., Oukabli, M., Ennibi, K., Belkadi, B., Sekhsokh, Y. (2023). Advanced Non-small Cell Lung Cancer: EGFR Mutation Analysis Using Pyrosequencing and the Fully Automated qPCR-Based Idylla™ System. *Cancer Control*. 30:1–8. doi: 10.1177/10732748231177538

53. Kaanane, H., El Attar, H., Louahabbi, A., Berradi, H., Idrissi, H. H., Khyatti, M., Nadifi, S. (2019). Targeted methods for molecular characterization of EGFR mutational profile in lung cancer Moroccan cohort. *Gene*. 705:36-43. doi: 10.1016/j.gene.2019.04.044

54. Fakhruddin, N., Mahfouz, R., Farhat, F., Tfayli, A., Abdelkhalik, R., Jabbour, M., Yehia, L., Mahfoud, Z., Zaatari, G. (2014). Epidermal growth factor receptor and KRAS mutations in lung adenocarcinoma: a retrospective study of the Lebanese population. *Oncol Rep*. 32(5):2223-9. doi: 10.3892/or.2014.3406

55. De Mello, R. A., Pires, F. S., Marques, D. S., Oliveira, J., Rodrigues, A., Soares, M., Azevedo, I., Peixoto, A., Santos, C., Pinto, C., Hespanhol, V., Teixeira, M.R., Amaro, T., Queiroga, H., Araújo, A. (2012). EGFR exon mutation distribution and outcome in non-small-cell lung cancer: a Portuguese retrospective study. *Tumor Biology*. 33(6):2061–2068. doi:10.1007/s13277-012-0465-5

56. Smits, A. J. J., Kummer, J. A., Hinrichs, J. W. J., Herder, G. J. M., Scheidel-Jacobse, K. C., Jiwa, N. M., Ruijter, T.E., Nooijen, P.T., Looijen-Salamon, M.G., Ligtenberg, M.J., Thunnissen, F.B., Heideman, D.A., de Weger, R.A., Vink, A. (2012). EGFR and KRAS mutations in lung carcinomas in the Dutch population: increased EGFR mutation frequency in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Cellular Oncology*. 35(3):189–196. doi:10.1007/s13402-012-0078-4

57. Bacchi, C.E., Ciol, H., Queiroga, E.M., Benine, L.C., Silva, L.H., Ojopi, E.B. (2012). Epidermal growth factor receptor and KRAS mutations in Brazilian lung cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 67(5):419-24. doi: 10.6061/clinics/2012(05)03

58. Cote, M. L., Haddad, R., Edwards, D. J., Atikukke, G., Gadgeel, S., Soubani, A. O., Lonardo, F., Bepler, G., Schwartz, A.G., Ethier, S. P. (2011). Frequency and Type of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in African Americans with Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 6(3):627–630. doi:10.1097/jto.0b013e31820a0ec0

- 59.** Zhou, X., Cai, L., Liu, J., Hua, X., Zhang, Y., Zhao, H., Wang, B., Li, B., Gai, P. (2018). Analyzing EGFR mutations and their association with clinicopathological characteristics and prognosis of patients with lung adenocarcinoma. *Oncol Lett.* 16(1):362-370. doi: 10.3892/ol.2018.8681
- 60.** Huang, S.-F. (2004). High Frequency of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations with Complex Patterns in Non-Small Cell Lung Cancers Related to Gefitinib Responsiveness in Taiwan. *Clinical Cancer Research.* 10(24): 8195–8203. doi:10.1158/1078-0432.ccr-04-1245
- 61.** Obeidat, N., Awidi, A., Ababneh, N., Shomaf, M., Al-Adaily, T., Jaber, M., Al-Khateeb, M., Abbasi, S. (2016). Frequency of epidermal growth factor receptor mutations in Jordanian lung adenocarcinoma patients at diagnosis. *J Cancer Res Ther.* 12(2):616-9. doi: 10.4103/0973-1482.147711.
- 62.** Castro, A. S., Parente, B., Gonçalves, I., Antunes, A., Barroso, A., Conde, S., Neves S, J. C. (2013). Estudo da mutação do recetor do fator de crescimento epidérmico, durante 5 anos, numa população de doentes com cancro do pulmão de não pequenas células. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 19(1): 7–12. doi:10.1016/j.rppneu.2012.08.002
- 63.** Solomon, B.J, Kim, D.W., Wu, Y.L., Nakagawa, K., Mekhail, T., Felip, E., Cappuzzo, F., Paolini, J., Usari, T., Tang, Y., Wilner, K.D., Blackhall, F., Mok, T.S. (2018). Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 36(22):2251-2258. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794
- 64.** Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, Port J, Jones DR, Conti M, Ashrafi AS, Liberman M, Yasufuku K, Yang S, Mitchell JD, Pass H, Keenan R, Bauer T, Miller D, Kohman LJ, Stinchcombe TE, Vokes E. (2023). Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9; 388(6):489-498. doi: 10.1056/NEJMoa2212083.
- 65.** Postmus, P. E., Kerr, K. M., Oudkerk, M., Senan, S., Waller, D. A., Vansteenkiste, J. Escrivi C, Peters S; (2017). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology,* 28(suppl_4), iv1–iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
- 66.** Bosquée, L., Frusch, N., Louis, R. (2007). Prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules. *Rev Med Suisse.*3: 1890-5. DOI: 10.53738/REVMED.2007.3.122.1890
- 67.** Debieuvre, D., Locher, C., Neidhardt, A.-C., Goupil, F., Lemaire, B., Blanchet-Legens, A.-S., Renaultf, D., Tavernier, J.Y., Tagu, P., Mahmoudi, H., Figueredo, M., Grivaux, M. (2014).Évolution en 10ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Revue Des Maladies Respiratoires.* 31(9): 805–816. doi:10.1016/j.rmr.2013.10.644
- 68.** Radzikowska, E., Glaz, P., Roszkowski, K. (2002). Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Annals of Oncology.* 13(7): 1087–1093. doi:10.1093/annonc/mdf187
- 69.** Duarte, R., Monteiro, A., Zamboni, M. (2013). Lung Cancer in Nonsmoker Women: Clinical and Survival Patterns. *Chest.* 144(4): 653A. doi:10.1378/chest.1703770
- 70.** Albain, K.S., Unger, J., Gotay, C.C., Davies, A. M., Edelman, M., Herbst, R. S., Kelly, K., Williamson, S., Wozniak, A. J., Gandara, D. R. (2007). Toxicity and survival by sex in patients

with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) on modern Southwest Oncology Group (SWOG) trials.; *Journal of Clinical Oncology*. 25 (18 Suppl):7549-7549. https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.7549

71. Wakelee, H. A., Wang, W., Schiller, J. H., Langer, C. J., Sandler, A. B., Belani, C. P., Johnson, D. H. (2006). Survival Differences by Sex for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer on Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1594. *Journal of Thoracic Oncology*. 1(5): 441–446. doi:10.1016/s1556-0864(15)31609-9

72. Wheatley-Price, P., Blackhall, F., Lee, S.-M., Ma, C., Ashcroft, L., Jitlal, M., Qian W. Hackshaw A, Rudd R., Booton R., Danson S., Lorigan P, Thatcher N. Shepherd, F. A. (2010). The influence of sex and histology on outcomes in non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of five randomized trials. *Annals of Oncolog.*, 21(10): 2023–2028. doi:10.1093/annonc/mdq067

73. Fukuoka, M., Yano, S., Giaccone, G., Tamura, T., Nakagawa, K., Douillard, J.-Y., Nishiwaki, Y., Vansteenkiste, J., Kudoh, S., Rischin, D., Eek, R., Horai, T., Noda, K., Takata, I., Smit, E., Averbuch, S., Macleod, A., Feyereislova, A., Dong, R.P., Baselga, J. (2003). Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 21(12): 2237–2246. doi:10.1200/jco.2003.10.038 . Erratum in: *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4863. Corrected and republished in: *J Clin Oncol*. 2023 Feb 20;41(6):1162-1171.

74. Kris, M. G., Natale, R. B., Herbst, R. S., Lynch, Jr, T. J., Prager, D., Belani, C. P., Schiller, J.H., Kelly, K., Spiridonidis, H., Sandler, A., Albain, K.S., Cella, D., Wolf, M.K., Averbuch, S.D., Ochs, J.J., Kay, A. C. (2003). Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Symptomatic Patients With Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA*. 290(16): 2149–2158. doi:10.1001/jama.290.16.2149

75. Wu, Y.-L., Zhou, C., Liam, C.-K., Wu, G., Liu, X., Zhong, Z., Lu S., Cheng Y., Han B., Chen, L., Huang, C., Qin, S., Zhu Y., Pan H., Liang H., Li E., Jiang G., How, S. H., Fernando, M. C. L., Zhang, Y., Xia F., Zuo, Y. (2015). First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of Oncology*. 26(9): 1883–1889. doi:10.1093/annonc/mdv270

76. Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., Palmero, R., Garcia-Gomez, R., Pallares, C., Sanchez, J.M., Porta, R., Cobo, M., Garrido, P., Longo, F., Moran, T., Insa, A., De Marinis, F., Corre, R., Bover, I., Illiano, A., Dansin, E., de Castro, J., Milella, M., Reguart, N., Altavilla, G., Jimenez, U., Provencio, M., Moreno, MA., Terrasa, J., Muñoz-Langa, J., Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a doi:10.1016/s1470-2045(11)70393-x

77. Rotella, V., Fornaro, L., Vasile, E., Tibaldi, C., Boldrini, L., Chella, A., D'Incecco, A., Cirigliano, G., Chioni, A., Lupi, C., Sensi, E., Ginocchi, L., Giovannelli, S., Pennucci, M.C., Fontanini, G., Baldini, E. (2014). EGFR and K-Ras mutations in women with lung adenocarcinoma: implications for treatment strategy definition. *J Exp Clin Cancer Res*. 33(1):77. doi: 10.1186/s13046-014-0077-6.

- 78.** Kwon, B.S., Park, J.H., Kim, S., Park, S., Ji, W., Kim, W.S., Lee, J.C., Park, Y.R., Choi, C.M. (2019). Survival benefit of first-generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in female with advanced lung cancer. *Tumori*. 105(3):216-224. doi: 10.1177/0300891619839292.
- 79.** Ten Berge, D.M.H.J., Aarts, M.J., Groen, H.J.M., Aerts, J.G.J.V., Kloover, J.S. (2022). A population-based study describing characteristics, survival and the effect of TKI treatment on patients with EGFR mutated stage IV NSCLC in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 165:195-204. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.038.
- 80.** Cui, S., Xiong, L., Lou, Y., Shi, H., Gu, A., Zhao, Y., Chu, T., Wang, H., Zhang, W., Dong, L., Jiang, L. (2016). Clinical model to predict progression-free survival in EGFR-mutant lung adenocarcinoma patients treated with first-generation EGFR-TKIs. *Transl Cancer Res*. 5(4):476-485. 10.21037/tcr.2016.07.08
- 81.** Becker, D.J., Wisnivesky, J.P., Grossbard, M.L., Chachoua, A., Camidge, D.R., Levy, B.P. (2017). Survival of Asian Females With Advanced Lung Cancer in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Clin Lung Cancer*. 18(1):e35-e40. doi: 10.1016/j.clcc.2016.08.008.
- 82.** Markóczy, Z., Sárosi, V., Kudaba, I., Gálffy, G., Turay, Ü.Y., Demirkazik, A., Purkalne, G., Somfay, A., Pápai-Székely, Z., Rásó, E., Ostoros, G. (2018). Erlotinib as single agent first line treatment in locally advanced or metastatic activating EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CEETAC): an open-label, non-randomized, multicenter, phase IV clinical trial. *BMC Cancer*.18(1):598. doi: 10.1186/s12885-018-4283-z.
- 83.** Anonyme ; (2024). AURA-Référentiels en oncologie thoracique. Cancer Bronchique non à petites cellules. <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/texte-integral-sur-le-referentiel/>. Consulté le 15/05/2024.
- 84.** Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., et al.(2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 45(2):228-47.

Annexes

VII. Annexes

Annexe 1

Performance status (PS)

- 0** : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie.
- 1** : Activité physique diminuée mais malade ambulateur et capable de mener un travail
- 2** : Malade ambulateur et capable de prendre soins de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50% de son temps de veille.
- 3** : Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50% de son temps de veille.
- 4** : Incapable de prendre soins de lui-même, alité ou en chaise en permanence

Annexe 2

1. 8ème classification TNM du cancer du poumon

Tableau 13: 8ème classification TNM du cancer du poumon [83]

T – Tumeur (plus grande dimension)	
Tx	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
T0	Absence de tumeur identifiable.
Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
T1a(mi)	Adénocarcinome à invasion minime
T1a	≤ 1 cm
T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, - existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm, OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, ou envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, - un(des) corps vertébral(aux).
N - Adénopathies	
Nx	Envahissement locorégional inconnu.
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contralatérales ou hilaires contralatérales ou scaléniques, susclaviculaires homo- ou contralatérales.
Métastases	
M0	Pas de métastase à distance.
M1	Existence de métastases :
M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe contralatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
M1c	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

2. Classification par stade

Tableau 14: Classification par stade (8ème classification TNM du cancer du poumon) [83]

Carcinome occulte	Tx N0 M0		
Stade 0	Tis N0 M0	Stade IIB	T1,2 N1 M0 T3 N0 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0 T1a N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0 T3 N1 M0 T4 N0,1 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0 T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N 3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a Tout M1b
Stade IIA	T2b N0 M0	Stade IV-B	Tout M1c

Annexe 3

CRITERES RECIST [84]

1. Définitions

- Maladie mesurable :
 - o $\geq 10\text{mm}$ au scanner pour une lésion non-ganglionnaire mesuré dans sa plus longue dimension (grand axe).
 - o $\geq 15\text{ mm}$ au scanner pour un ganglion lymphatique mesuré dans son petit axe (perpendiculaire au à la plus grande dimension).
- Maladie non mesurable :
 - o Conditions ci-dessus non réunies.
 - o Lésions réellement non-mesurables : maladie lepto-méningée, ascite, pleurésie, péricardite, lymphangites carcinomateuses pulmonaires, lésions kystiques.
 - o Les lésions osseuses de type lytique ou qui contiennent une composante identifiable de tissus mous, peuvent être considérés comme mesurables, si elles sont mesurables, par scanner ou IRM.
 - o Les lésions situées dans une région préalablement irradiée ou ayant reçu une autre thérapie loco-régionale ne sont en général pas considérées comme étant mesurables, sauf si elles ont progressé depuis le traitement local.
- Lésions cibles : Ce sont les lésions sélectionnées parmi les lésions mesurables.
 - o Elles ne doivent pas excéder 5 lésions en tout, dont un maximum de deux par organe.
 - o Le choix doit être représentatif de la maladie et de tous les sites envahis en choisissant les lésions plus grandes dans chaque organe.
 - o C'est la somme des diamètres des lésions cibles (plus petit axe pour les adénopathies et plus grand axe pour les autres) qui est ensuite suivi.
- o Les autres lésions, sont relevées, sans être mesurée, et considérées comme lésions non-cibles.

2. Critères de réponse

- **Réponse complète (Complete response, CR)** : Disparition de toutes les lésions, les ganglions lymphatiques devant désormais être tous $< 10\text{mm}$ dans leur plus petit axe.
- **Réponse partielle (Partial response, PR)** : **Diminution d'au moins 30%** de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (baseline).
- **Progression (Progressive disease, PD)** :
 - o **Augmentation d'au moins $\geq 20\%$ (et $\geq 0,5\text{cm}$)** de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observées (NADIR), y compris la mesure initiale.
 - o OU, apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions.
- **Stabilisation (Stable disease, SD)** : Ni PR, ni CR, ni PD. La somme des diamètres des lésions cibles n'est ni inférieur à 30% par rapport à l'imagerie initiale (baseline), ni $\geq 20\%$ par rapport au NADIR, et il n'y a pas de nouvelle(s) lésion(s).
- **Pour les lésions non-cibles**, les critères sont un peu différents :
 - o Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre $< 10\text{mm}$
 - o Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible.
- o Progression : Augmentation **indiscutable** de la taille des lésions non-cibles ou **apparition d'une nouvelle lésion**.