



# **RÉFÉRENTIEL NATIONAL DE RCP**

## **CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES**

*Ce référentiel a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels sous la coordination méthodologique des réseaux de cancérologie de Franche-Comté (ONCOLIE), de Rhône-Alpes (Réseau Espace Santé Cancer) et de Lorraine (ONCOLOR), avec le soutien de l'INCa.*

*Il a été écrit en se basant sur la 10<sup>ème</sup> révision annuelle du référentiel Rhône-Alpes/Auvergne de cancérologie thoracique (décembre 2013) et sur celui du Grand-Est (mai 2012) (participation des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR) conformément aux données acquises de la science au **4 décembre 2014**.*

*Les sociétés savantes suivantes ont également participé à ce travail :*

- *Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS)*
- *Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)*
- *Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV)*
- *Société Française de Pathologie (SFP)*
- *Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO)*
- *Société d'Imagerie Thoracique (SIT) - Société Française de Radiologie (SFR)*
- *Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)*

*L'utilisation de ce référentiel s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine et fera l'objet d'une mise à jour régulière prenant en compte les recommandations nationales de pratique clinique.*

# Sommaire

Introduction.....	5
Exigences de qualité dans la prise en charge des cancers bronchiques.....	6
Bilan diagnostique.....	7
Bilan pré-thérapeutique.....	9
Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique.....	12
Evaluation préopératoire de la fonction respiratoire selon les recommandations de l'ERS/ESTS	
Evaluation préopératoire de la fonction respiratoire selon les recommandations de l'ACCP	
Classifications.....	13
Traitement des CBNPC de stades I et II.....	14
Stades I et II cliniques, patient opérable.....	15
Attitude thérapeutique.....	15
Exérèse incomplète.....	16
pN0 à 2.....	17
CBNPC de stades I et II cliniques inopérables.....	18
Traitement des CBNPC de stades IIIA et IIIB.....	19
Traitement des CBNPC de stades IIIA N0-I.....	19
Classification des IIIA N2.....	20
CBNPC de formes localement avancées (stades IIIA et IIIB).....	23
CBNPC de stades IIIA (T1-3, N2, M0 ; T4, N0-I, M0) résécables chez des patients	
médicalement opérables.....	23
CBNPC de stades IIIA non résécables et IIIB ou patients non médicalement opérables.....	24
Cas particulier de CBNPC de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilés »).....	25

# Sommaire

Traitement des CBNPC de stade IV	27
Traitement de première ligne des CBNPC de stade IV	27
Carcinome non épidermoïde métastatique	28
Carcinome épidermoïde métastatique	29
Traitement de maintenance des CBNPC de stade IV	30
« MAINTENANCE DE CONTINUATION »	30
« SWITCH MAINTENANCE »	30
Traitement de maintenance des carcinomes non épidermoïdes	31
Traitement de maintenance des carcinomes épidermoïdes	32
Traitement de seconde ligne	33
Traitement de troisième ligne et ultérieur	33
Présence de mutations activatrices de l' <i>EGFR</i> ou translocations <i>ALK</i>	34
Métastases cérébrales synchrones	35
Surveillance	36
Annexes	37
Classifications	38
Classification TNM 2009 (7ème édition)	38
Classification par stades (2009)	40
Cartographie ganglionnaire	41
Score Oncodage	42
Bibliographie	43
Contributeurs	45

# Introduction

- Ce référentiel a pour objectif d'aider les professionnels, intervenant dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer bronchique NON à petites cellules :
  - à informer le patient des modalités de prise en charge qui peuvent lui être proposées
  - à préparer le dossier du patient en vue soit d'une validation soit d'une discussion de la stratégie de prise en charge en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)
  - à connaître les principaux éléments indispensables à une prise en charge de qualité
- **Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)** représentent les formes histologiques les plus fréquentes des cancers bronchiques (environ 85 % des cas).
- **Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules** ne sont pas abordés dans ce référentiel du fait de l'absence de consensus sur leur prise en charge thérapeutique qui doit être discutée en RCP.
- **La prise en charge des nodules pulmonaires** ne sera pas abordée dans ce référentiel.

# Exigences de qualité dans la prise en charge des cancers bronchiques

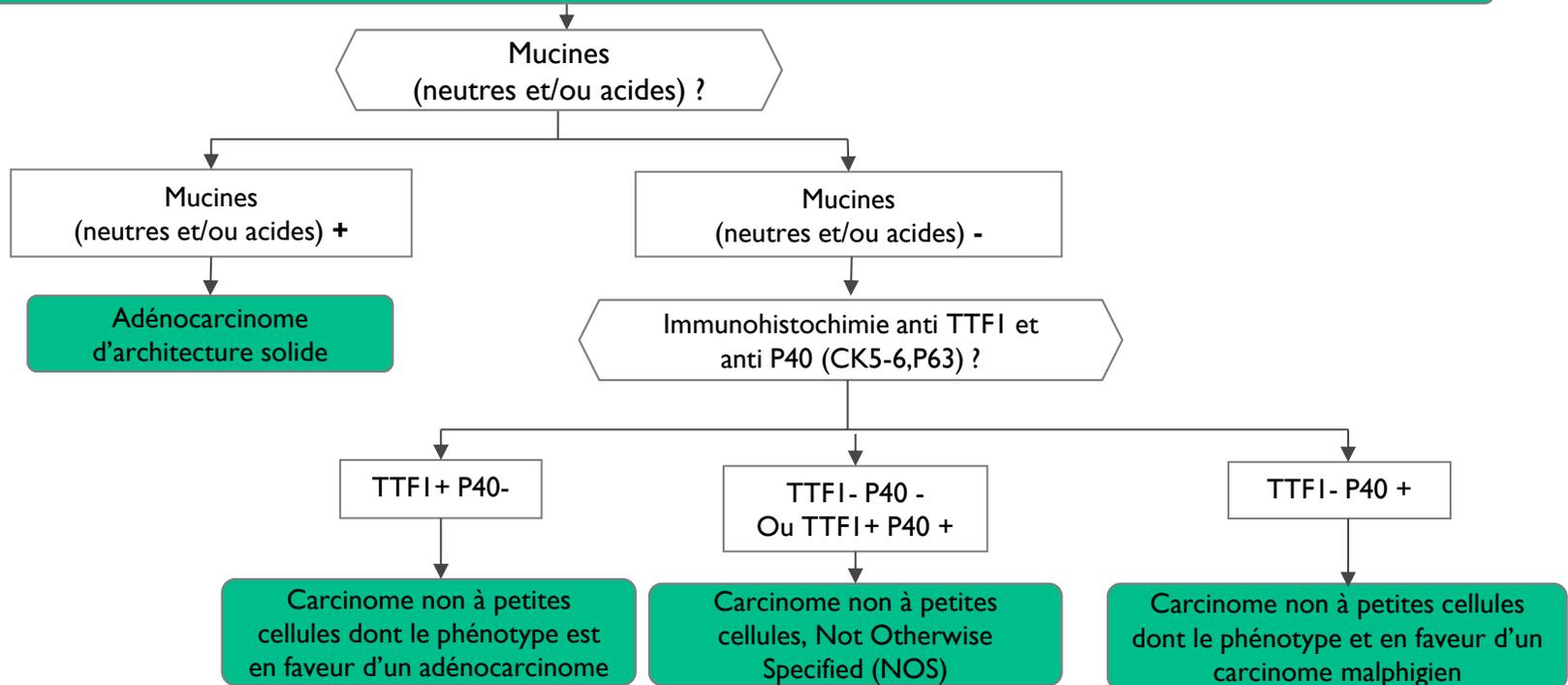
- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) tenant compte de son âge, du Performance Status (PS), de ses comorbidités, du stade TNM, des caractéristiques biologiques de la tumeur et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à ses proches.
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient, ainsi qu'un document traçant le Parcours Personnalisé de Soins (PPS).
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme qui sera systématiquement proposée.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient doit bénéficier de soins de support (diététique, réhabilitation...) tout au long de la prise en charge. Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge psychologique.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge sociale.
- Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'oncogénétique peut être proposée.
- Il ne doit pas y avoir de retard à la prise en charge : il s'agit d'une urgence thérapeutique.
- La participation à un protocole de recherche clinique doit être envisagée à toutes les étapes de la maladie.
- **Évaluation gériatrique** : la détermination du [score Oncodage](#) (cf. annexe : INCa, Oncodage, Septembre 2012) est recommandée pour les sujets âgés, de plus de 75 ans, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge.

## Bilan diagnostique

- Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques, même si les cytoblocs peuvent également permettre la réalisation d'études moléculaires. Le pathologiste doit veiller à préserver le matériel pour ces études et si possible limiter les analyses immuno-histochimiques.
- Le nombre de biopsies bronchiques doit être supérieur à 3 et, idéalement, à 5 sur les zones suspectes. En cas de biopsies transthoraciques pour des lésions périphériques, il est nécessaire de réaliser plusieurs prélèvements. Les renseignements cliniques et le compte-rendu de l'endoscopie bronchique doivent être transmis au pathologiste.
- La fixation des prélèvements histologiques doit utiliser le formol. Il faut proscrire les fixateurs à base d'acide picrique et d'AFA et éviter les sur-fixations et sous-fixations.
- En l'absence de différenciation malpighienne ou glandulaire reconnaissable sur la coloration classique HES, il est recommandé de réaliser une recherche de mucines par coloration histochimique et une étude immuno-histochimique avec les Ac anti-TTF1 ou P40 (les marqueurs P63 et CK5-6 sont moins spécifiques). Selon l'aspect morphologique, il peut être utile d'exclure également un carcinome neuro-endocrine à grandes cellules à l'aide d'anticorps comme la chromogranine, la synaptophysine ou CD 56.

**Démarche diagnostique anatomo-pathologique devant un CBNPC sans signes morphologiques de différenciation**  
(adapté de [Brambilla, 2010](#) et de [Travis, 2011](#)) :

**Carcinome Non à Petites Cellules sans morphologie glandulaire, malpighienne ou neuroendocrine en histologie standard**



Une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si l'échantillon est suffisamment riche en cellules tumorales, pour les patients ne relevant pas d'un traitement loco-régional :

- en cas de cancer non à petites cellules, NOS et adénocarcinome
- en cas de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs

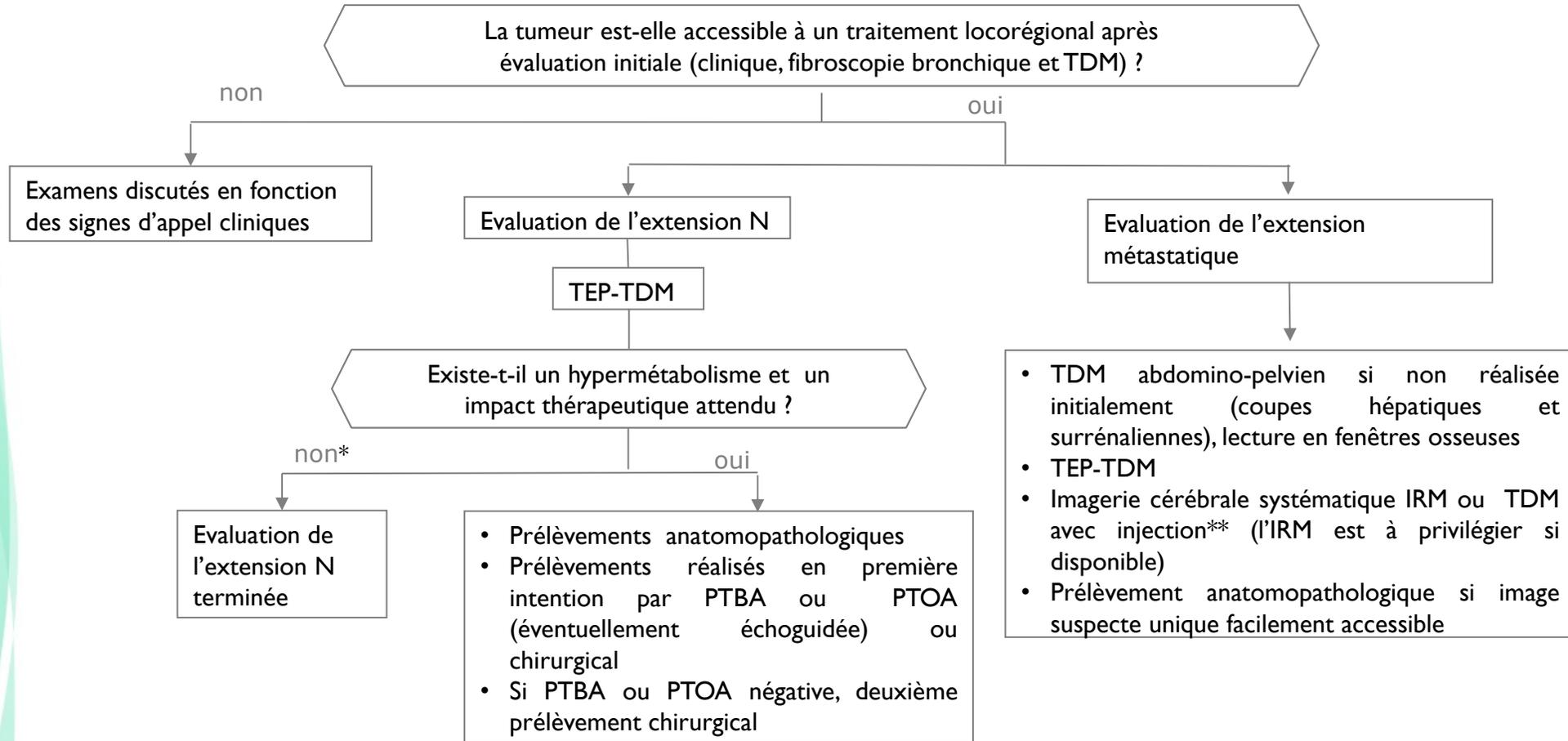
La recherche systématique des mutations et translocations suivantes *EGFR*, *KRAS*, *B Raf*, *HER2* et *ALK* est recommandée. L'ensemble des analyses moléculaires de même que les analyses IHC et/ou FISH *ALK* sont réalisées selon les modalités de chaque plateforme INCa.

L'interprétation du résultat de biologie moléculaire devra tenir compte du pourcentage de cellules tumorales.

Télécharger le [compte rendu anatomo-pathologique standardisé](#).

# Bilan pré thérapeutique d'un cancer bronchique

adapté de INCa, 2011



\* Une exploration médiastinale est **toutefois** recommandée même en l'absence d'hypermétabolisme, en cas de tumeur centrale, doute sur un envahissement hilair, ganglions  $\geq 16$ mm au scanner (petit axe) et de faible métabolisme de la tumeur primitive

\*\* Réaliser les scanners dans le même temps si possible afin de limiter les injections de produit de contraste iodé

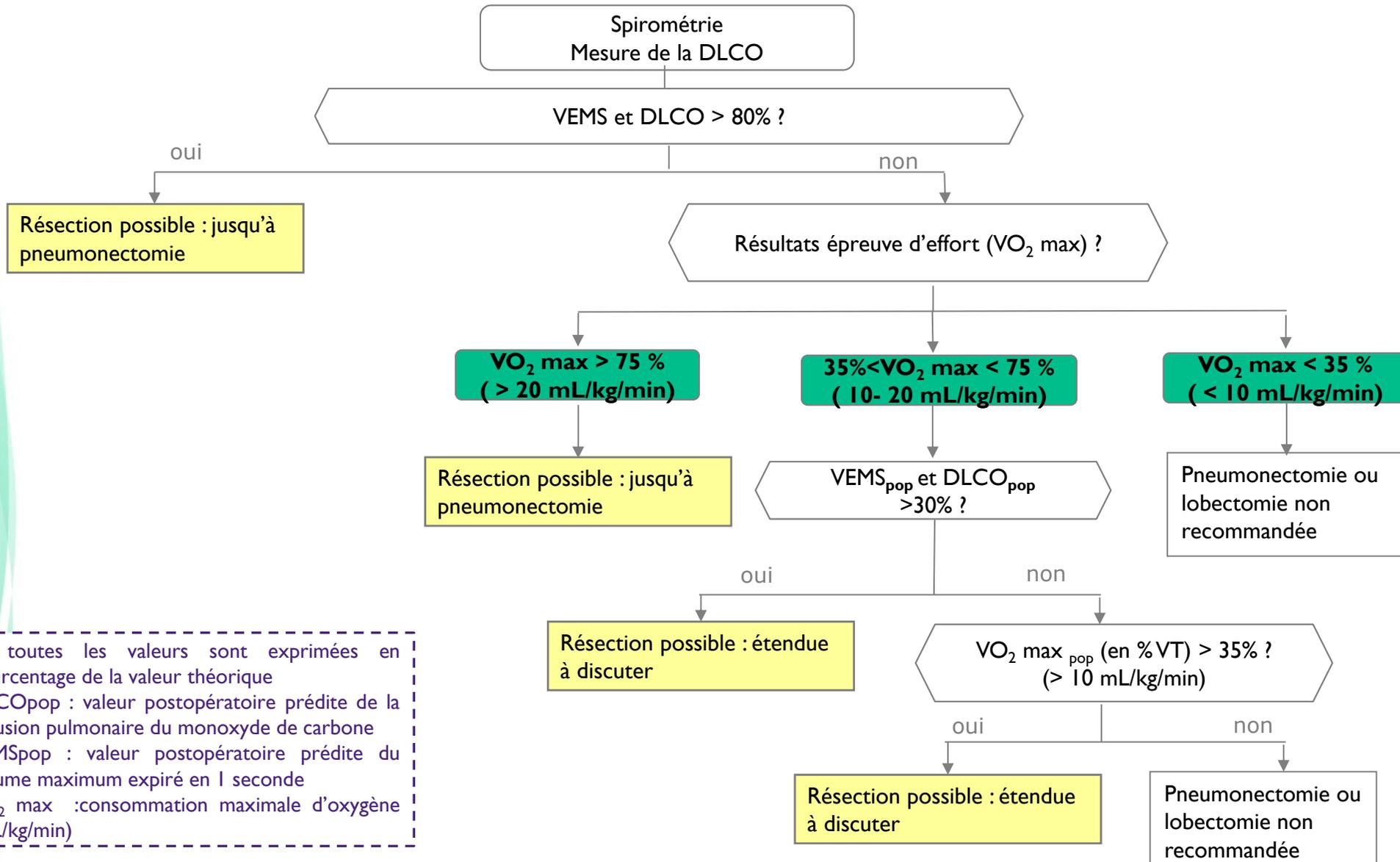
PTBA = ponction-biopsie transbronchique à l'aiguille ;  
PTOA = ponction-biopsie transoesophagienne à l'aiguille

## Bilan préthérapeutique -2

- En cas de cancer bronchique avéré ou suspecté, un scanner thoracique doit être réalisé.
- Pour les patients relevant potentiellement d'un traitement loco-régional à visée curative, une TEP-TDM est recommandée.
- En cas d'adénomégalies médiastinales au scanner ( $\geq 16$  mm petit axe) et/ou de fixation ganglionnaire médiastinale à la TEP-TDM, une confirmation histo-cytologique est recommandée, si cela doit changer la prise en charge.
- Plusieurs méthodes permettent d'explorer l'atteinte ganglionnaire médiastinale, en cas d'adénomégalies au scanner thoracique et/ou fixant à la TEP et en l'absence de diffusion métastatique :
  - les ponctions transbronchiques et/ou oesophagiennes sous écho-endoscopie
  - les biopsies transthoraciques sous TDM
  - la médiastinoscopie ou autre exploration chirurgicale du médiastin.
- Une imagerie spécifique adaptée à l'évaluation de l'atteinte vasculaire, neurologique ou pariétale (IRM ou angio-TDM) peut être utile.
- En cas de suspicion de maladie oligométastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histo-cytologique si ce site suspect de métastase est facilement accessible.
- Un épanchement pleural doit être exploré par ponction pleurale et en cas de négativité par biopsies sous thoracoscopie vidéo assistée si cela doit modifier la prise en charge thérapeutique.
- Une scintigraphie osseuse peut être réalisée en cas de points d'appel osseux et quand la TEP-TDM n'est pas indiquée.
- Les marqueurs tumoraux sanguins ne sont d'aucune utilité pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des CBNPC.

# Evaluation préopératoire de la fonction respiratoire

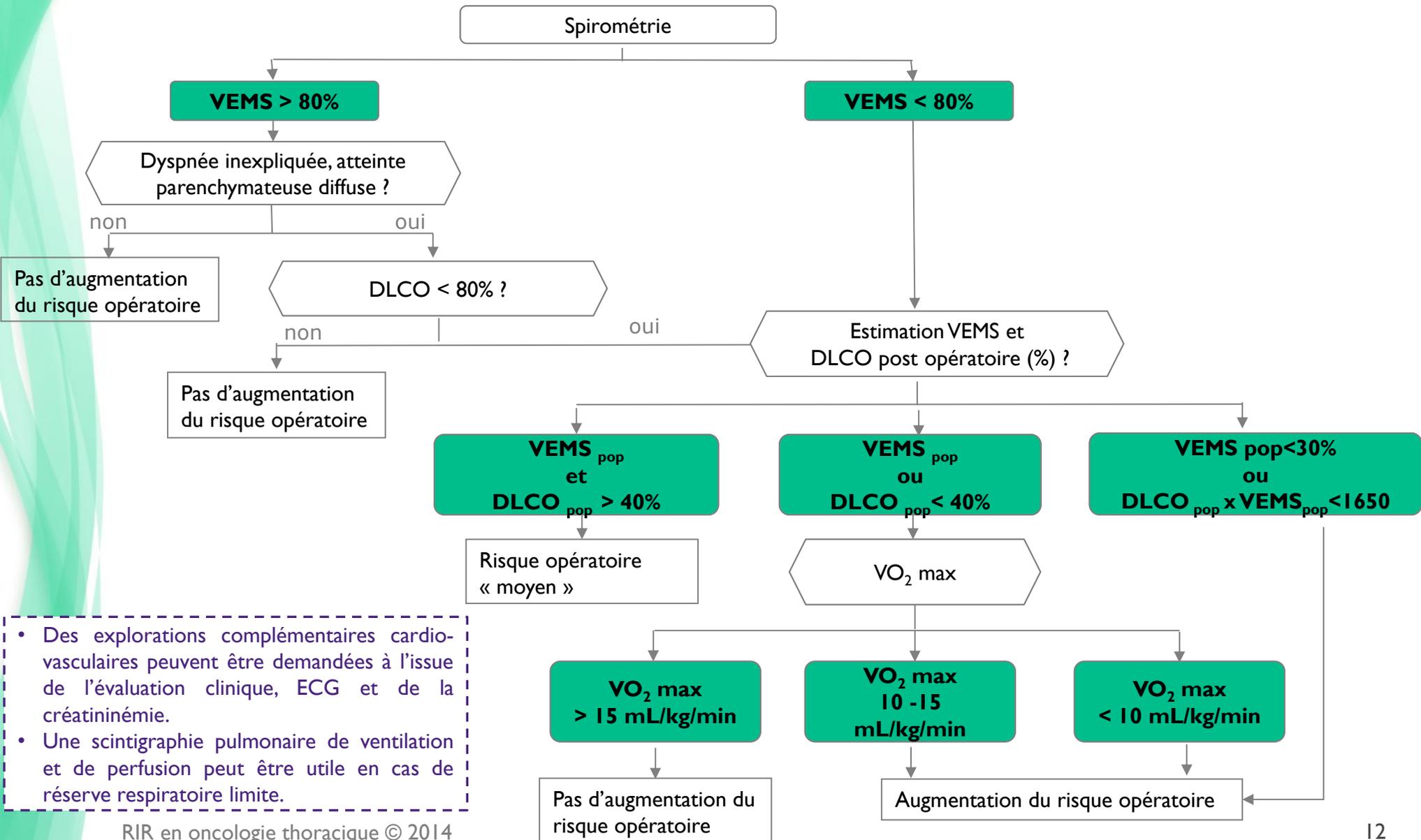
selon les recommandations de l'ERS/ESTS (Brunelli A 2009)



- %: toutes les valeurs sont exprimées en pourcentage de la valeur théorique
- DLCO<sub>pop</sub> : valeur postopératoire prédite de la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone
- VEMS<sub>pop</sub> : valeur postopératoire prédite du volume maximum expiré en 1 seconde
- VO<sub>2</sub> max : consommation maximale d'oxygène (mL/kg/min)

# Evaluation préopératoire de la fonction respiratoire

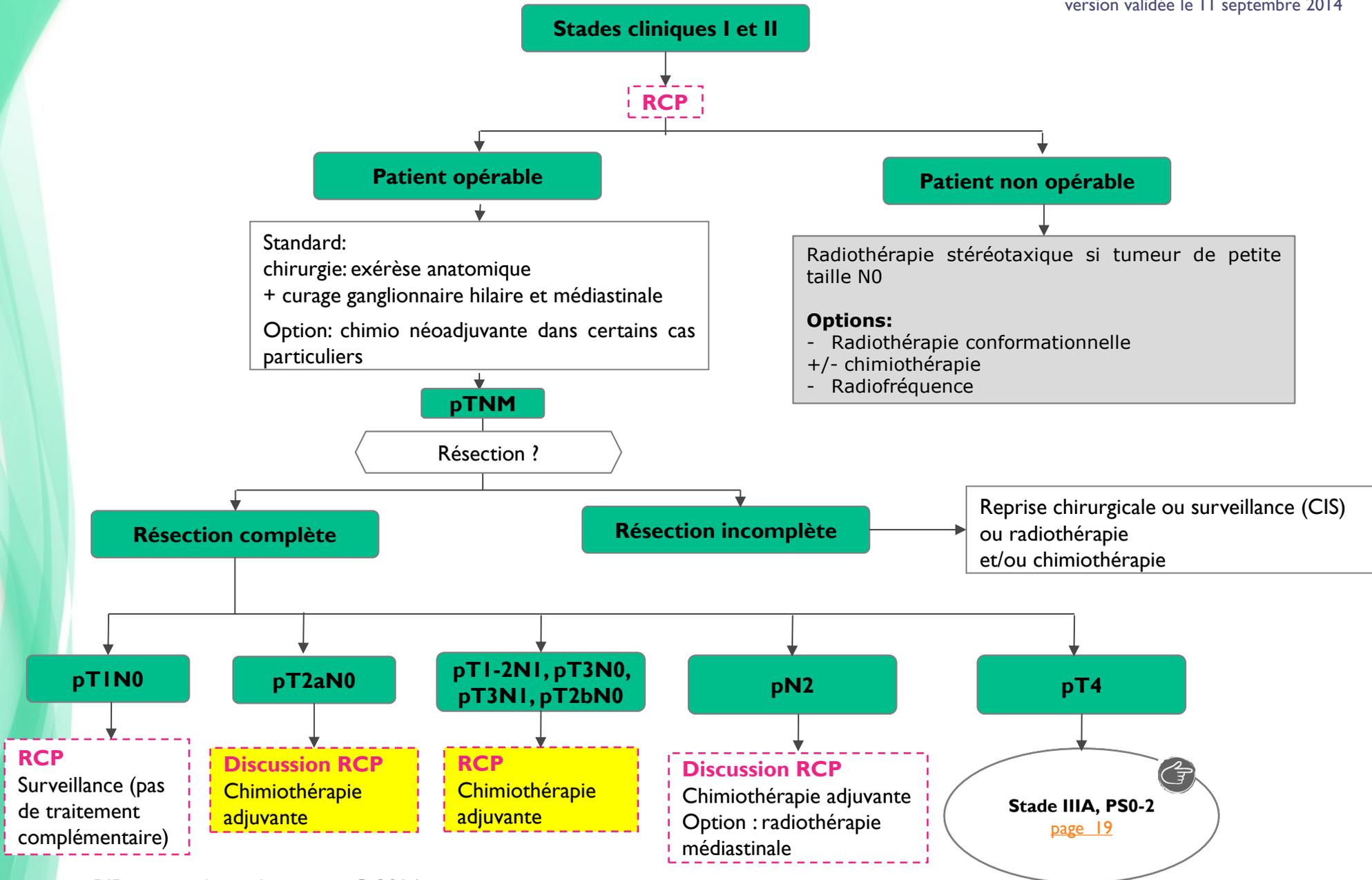
adapté de Colice GL; 2007



- Des explorations complémentaires cardiovasculaires peuvent être demandées à l'issue de l'évaluation clinique, ECG et de la créatininémie.
- Une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion peut être utile en cas de réserve respiratoire limite.

# Classifications

- [Classification TNM 2009](#) (7<sup>ème</sup> édition)
- [Classification par stades](#) (2009)
- [Cartographie ganglionnaire](#) (2011)



### Attitude thérapeutique

- **Chirurgie d'exérèse complète** : l'étendue de l'exérèse (lobectomie minimum + curage ganglionnaire hilair et médiastinal) dépend du volume de la tumeur, de sa topographie et de ses éventuelles extensions ganglionnaires et aux structures de voisinage. Elle est aussi conditionnée par les EFR, l'âge et les comorbidités. La chirurgie vidéo-assistée est une alternative possible pour les stades précoces.
- La chirurgie du cancer du poumon doit être pratiquée par un chirurgien qualifié, dans un établissement autorisé.
- Le seuil minimal d'activité spécifique est de 30 interventions par an et par établissement (recommandation INCa) et 10-20 interventions majeures curatives par an et par chirurgien. La résécabilité de la tumeur ainsi que l'opérabilité du patient seront discutés en RCP en présence d'un chirurgien thoracique qualifié.
- L'intervention sera réalisée selon les modalités techniques recommandées par la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (objectif = résection R0).
- Un curage ganglionnaire systématique est recommandé. A défaut, pour les malades de stade I exclusivement, un curage lobe-orienté avec une exploration minimale telle que définie par l'ESTS (De Leyn, 2014) doit être réalisée (au moins 6 ganglions dont le site sous-carénaire et 3 sites ganglionnaires différents) est une option.
- La suite du traitement dépend des résultats anatomo-pathologiques.
- Options :
  - Segmentectomie pour les tumeurs périphériques de taille inférieure ou égale à 2 cm, sans atteinte ganglionnaire (cN0), tumeurs de topographie favorable (Fowler, culmen, lingula, segment apico-dorsal), tumeurs multifocales (synchrones ou métachrones).
  - Dans le cas d'un patient ayant des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) "limites", âgé ou fragile, il est possible de n'effectuer qu'un geste limité (segmentectomie de préférence ou éventuellement wedge resection) même si la fréquence des récives locales est plus importante. La radiothérapie stéréotaxique peut être une alternative. Cette décision doit être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire.
  - Une chimiothérapie préopératoire peut être proposée chez certains patients après avis d'une RCP en privilégiant une association avec un sel de platine.
  - En cas de T3 par atteinte pariétale, si l'exérèse a été complète, il n'y a pas de nécessité de réaliser une radiothérapie postopératoire. En cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse, une radiothérapie pariétale doit être discutée en RCP.

# Stades I et II cliniques, patient opérable

## Définitions de la SFCTCV de la qualité de la résection

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

## Exérèse incomplète

- Si résidu macroscopique (R2), indication d'une radiothérapie ou d'une association chimio-radiothérapie comme pour un cancer localement avancé.
- Si résidu microscopique (R1 hors cytologie pleurale ou péricardique positive), une radiothérapie peut être proposée.

En cas de tranche de section bronchique envahie, un traitement complémentaire est licite, à discuter en concertation multidisciplinaire : par chirurgie (si elle est possible) ou par radiothérapie (suivant l'état clinique et fonctionnel du patient). S'il s'agit d'un carcinome *in situ* aux alentours de la tranche de section ou si l'exérèse est limite (<1 cm de la tumeur), une simple surveillance est logique.

## Stades I et II cliniques, patient opérable

### pN0 à 2

- Il n'y a pas d'indication de radiothérapie postopératoire pour les pN0 -I.

**Option : la radiothérapie postopératoire peut diminuer le risque de rechute locale pour les stades IIIA N2 sans démonstration actuelle d'une amélioration de la survie.** En cas de décision de radiothérapie médiastinale, elle sera réalisée après la fin de la chimiothérapie.

- La chimiothérapie postopératoire systématique chez tous les patients en état de la recevoir est indiquée pour les stades IIA, IIB et IIIA. L'utilisation d'un protocole contenant du cisplatine et de la vinorelbine est privilégiée (4 cycles).
- La chimiothérapie doit être débutée si possible dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical, car il n'a pas été démontré de bénéfices à commencer la chimiothérapie au-delà de 8 semaines.

### Options :

en cas de contre-indication documentée au cisplatine (âge, PS, comorbidités...), une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel pourra être réalisée.

- Pour les stades pIA et pIB, la chimiothérapie postopératoire n'est pas proposée en dehors d'essai thérapeutique, mais peut être discutée pour les pT2aN0 de taille  $\geq 4$  cm.
- Il n'y a pas d'indication aux thérapies ciblées en situation adjuvante hors essais cliniques.

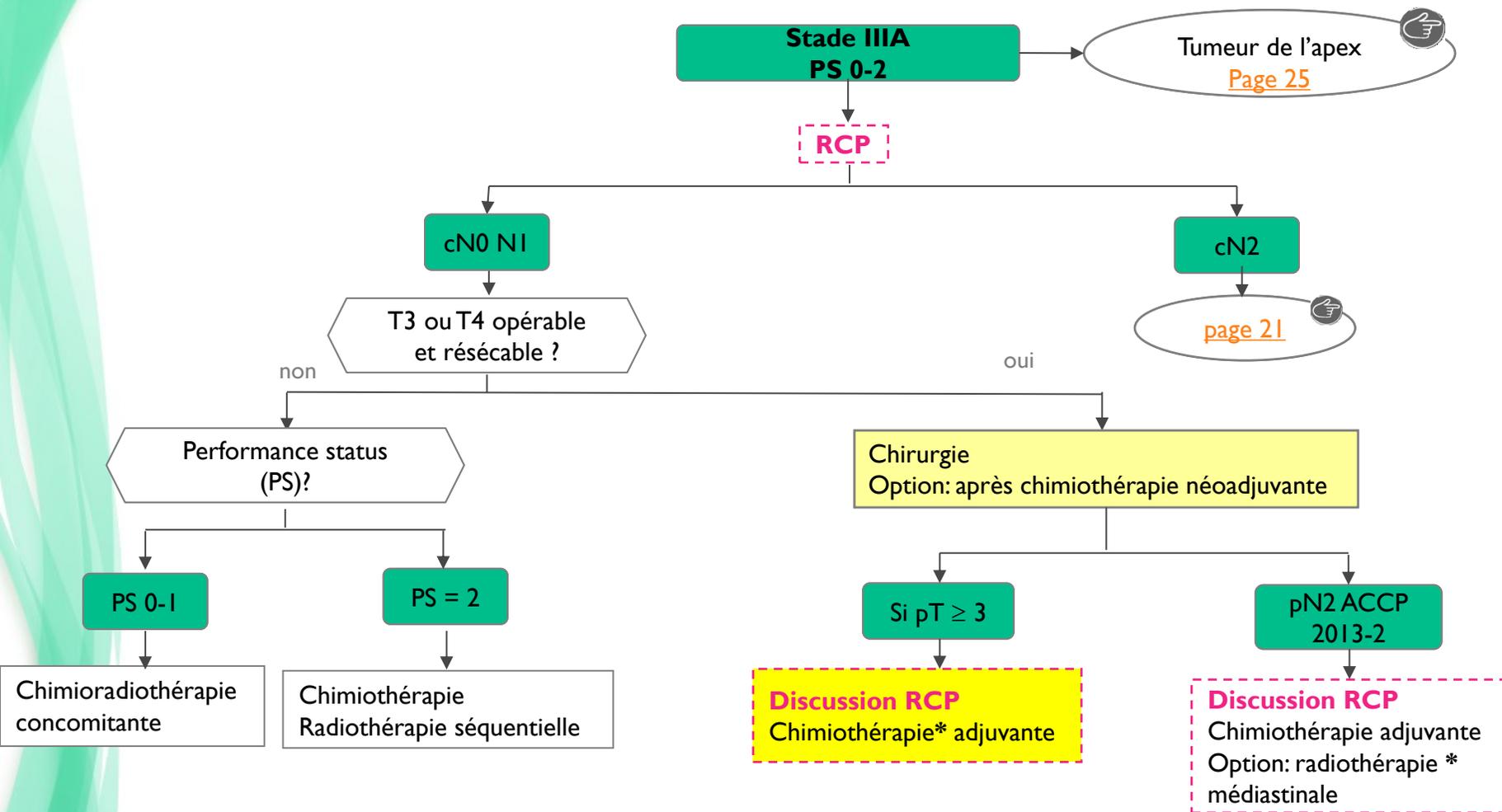
## CBNPC de stades I et II cliniques inopérables

Un chirurgien thoracique qualifié doit participer à la décision d'inopérabilité.

- Si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indications, **une radiothérapie, en conditions stéréotaxiques, à visée curative est recommandée.**
- En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histo-cytologique, la radiothérapie stéréotaxique peut être discutée sur une lésion suspecte évolutive sur deux examens d'imagerie réalisés dans le cadre d'un suivi rapproché et hyper métabolique au TEP-TDM.
- Si la radiothérapie stéréotaxique n'est pas possible, discuter d'une radiothérapie externe seule ou associée à une chimiothérapie (si preuve histo-cytologique de cancer).
- En cas de contre-indication à toute radiothérapie, une chimiothérapie peut être discutée s'il existe une preuve histo-cytologique de cancer.

**Option : ablation thermique pour les tumeurs de moins de 3 cm.**

# Traitement des CBNPC de stades IIIA et IIIB

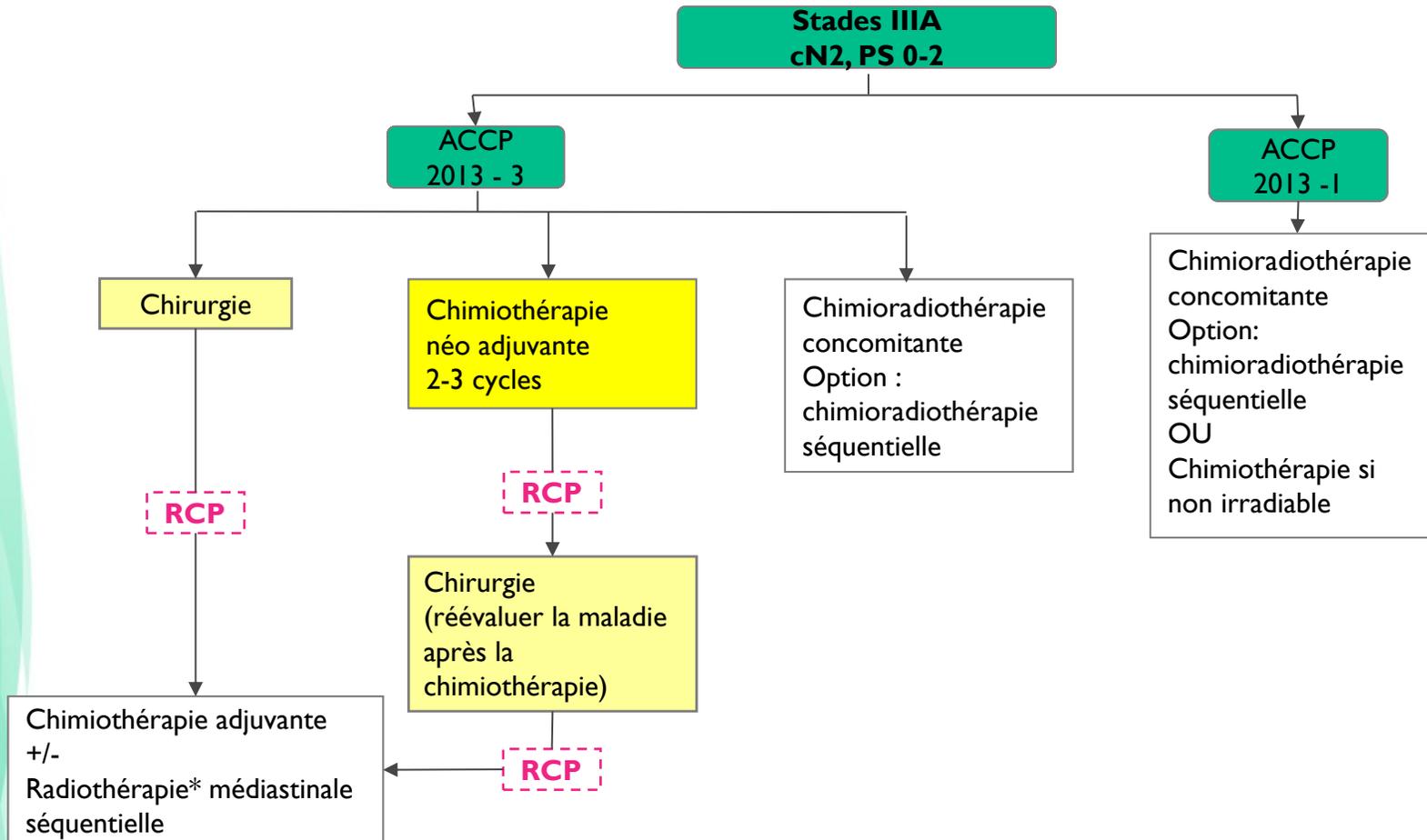


\* Si T3 paroi: discuter radiothérapie pariétale si doute sur qualité de l'exérèse  
 Si R>0: discuter radiothérapie sur le site R>0

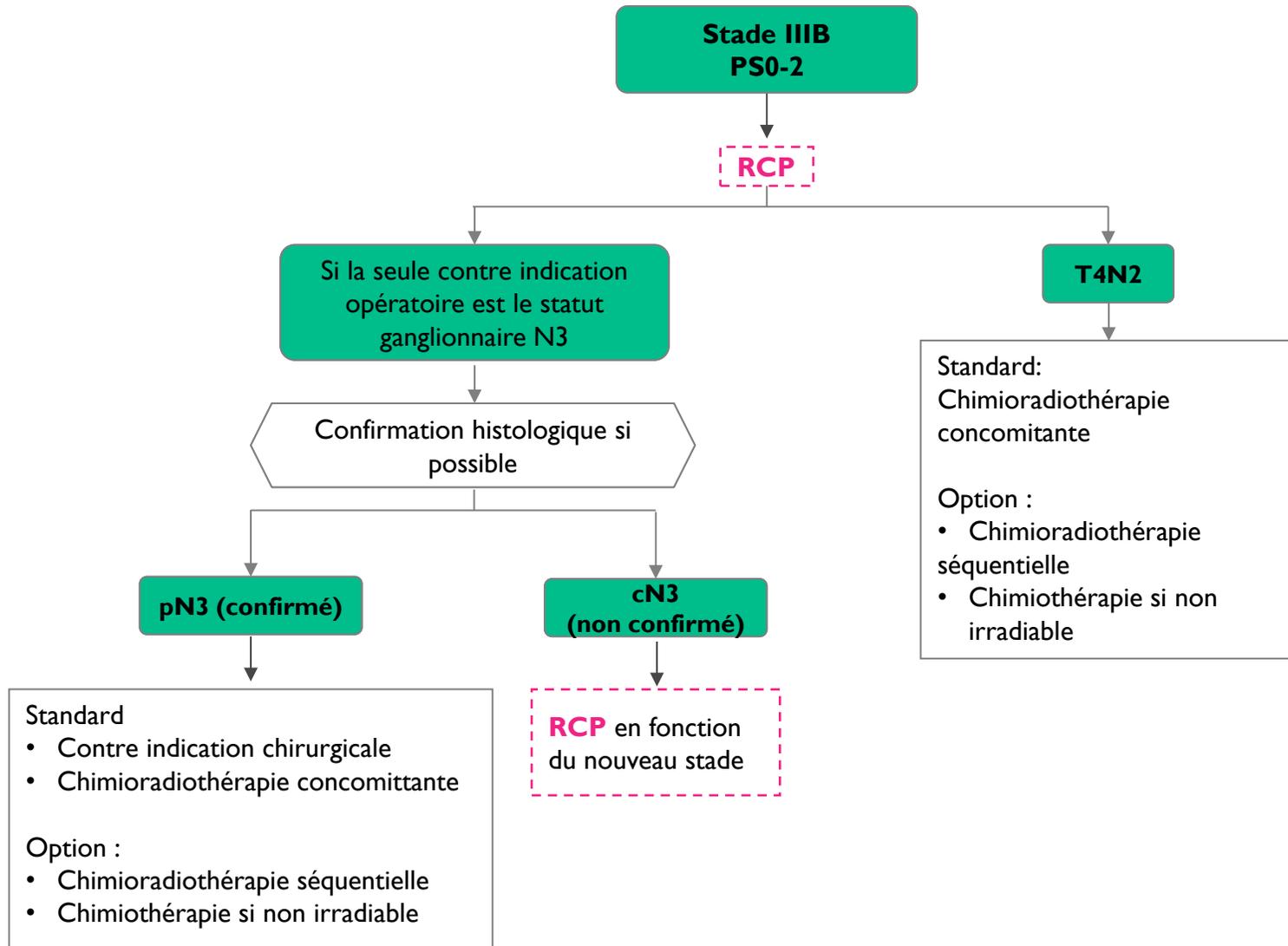
## Resécabilité des tumeurs N2

### Classification des IIIA N2

ACCP	Diagnostic N2	Résécabilité
1	Infiltrant	Pas d'exérèse
2	Lors de la thoracotomie (peropératoire) malgré un bilan préopératoire bien conduit	Continuer l'exérèse si la résection complète est réalisable. Si résection complète non réalisable, se reporter aux modalités de prise en charge des stades "non-opérables"
3	Atteinte N2 évidente au scanner ou au TEP-TDM, n'entrant pas dans le cadre du groupe 1	Résécabilité à discuter au cas par cas



\*Si R>0 : discuter radiothérapie sur le site R>0



## CBNPC de formes localement avancées (stades IIIA et IIIB)

- L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur.
- Les stades IIIB (T4N2 ou TxN3) sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers. La discussion de la résécabilité ne concerne que les stades IIIA, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2). En effet, si les adénopathies circonscrites de petit volume à droite, para-trachéales basses ou inter-trachéo-bronchiques, à gauche sous-aortiques, para-aortiques ou inter-trachéo-bronchiques, peuvent être réséquées en totalité, les adénopathies para-trachéales hautes volumineuses constituent une contre-indication opératoire. La réalisation d'une échographie bronchique et/ou œsophagienne et/ou d'une médiastinoscopie doit être systématiquement discutée en RCP afin de ne pas récuser abusivement ni d'opérer à tort certains patients.
- Il est démontré qu'un envahissement microscopique est de moins mauvais pronostic qu'un envahissement massif et qu'une atteinte d'un seul relais ganglionnaire est moins péjorative qu'une atteinte de plusieurs niveaux.
- Une chimiothérapie ou une radiothérapie seule peuvent être discutées en cas de contre-indication de l'association.
- Les patients de PS 3 ou 4 relèvent des soins palliatifs (soins de support seuls). Les patients, stade IIIA ou B, quel que soit le Performance Status, ne pouvant relever d'un traitement locorégional et avec une mutation activatrice de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) doivent être traités par un Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) de l'EGFR.

## CBNPC de stades III A (T1-3 N2 M0, T4, N0-1 M0) résécables chez des patients médicalement opérables

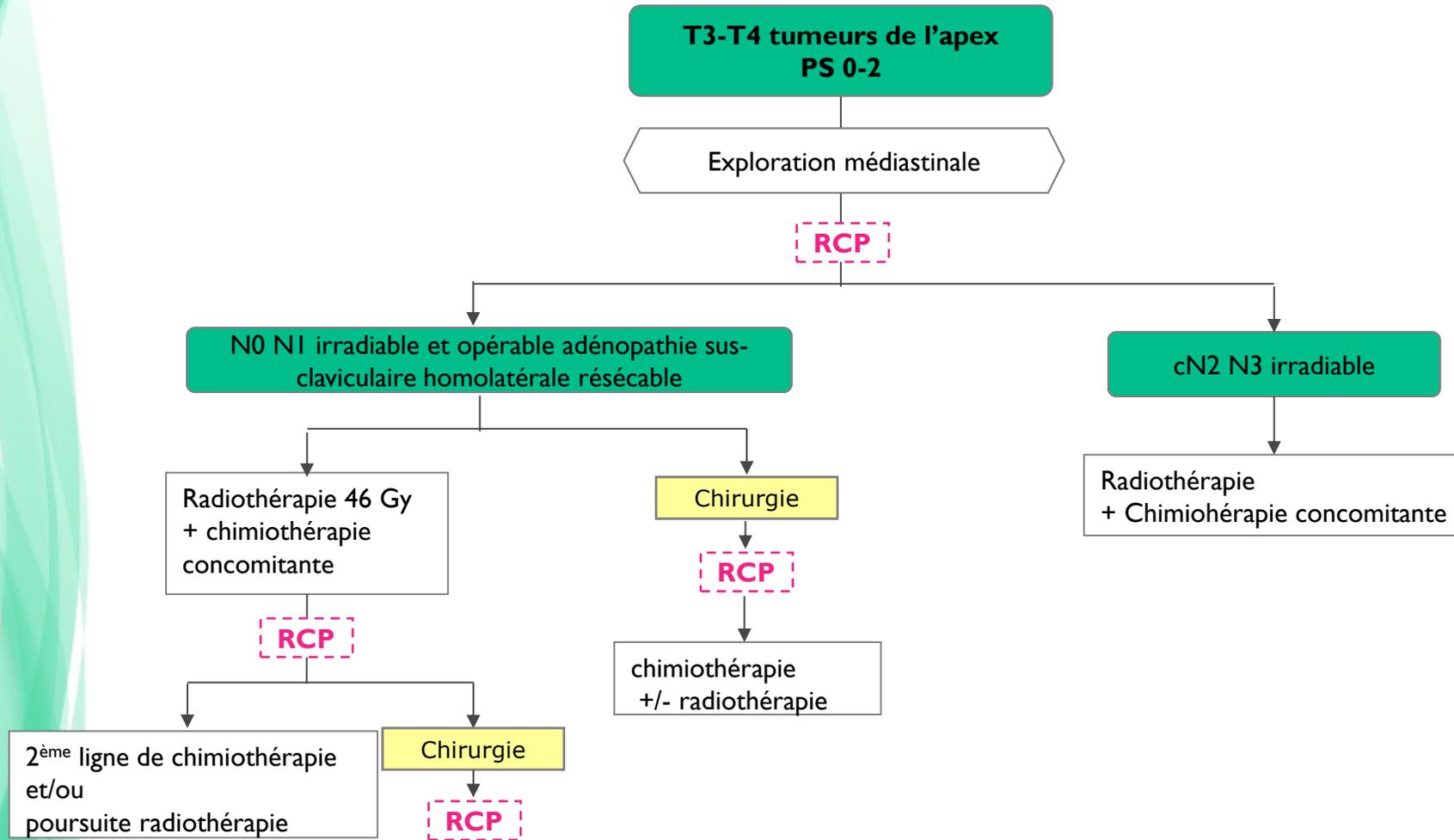
- Deux attitudes peuvent être proposées :
  - chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire hilair et médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine.
  - chirurgie première avec chimiothérapie postopératoire.

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

## **CBNPC de stades IIIA non résécables et IIIB ou patients non médicalement opérables**

- **Il y a lieu de réaliser une association de chimiothérapie et de radiothérapie si l'état du patient le permet.** La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base d'un sel de platine, et être associée à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique.
- **L'association chimio-radiothérapie concomitante** est recommandée chez les patients avec PS 0 ou I, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, elle peut être discutée) compte-tenu de ses meilleurs résultats. Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés. La chimiothérapie doit être à base d'un sel de platine (à dose cytotoxique), mais sans gemcitabine (sauf essai) et sans bévacizumab.
- Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitant de la radiothérapie sont :
  - cisplatine et vinorelbine
  - cisplatine et étoposide
  - carboplatine et paclitaxel.
- **L'association chimiothérapie–radiothérapie séquentielle** est préconisée chez les patients PS  $\geq 2$  et/ou âgés et/ou fragiles.
- **La radiosensibilisation** par sels de platine ou autre drogue, hebdomadaire, à faible dose, sans action systémique, ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais cliniques.

# Cas particulier de CBNPC de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilés »)

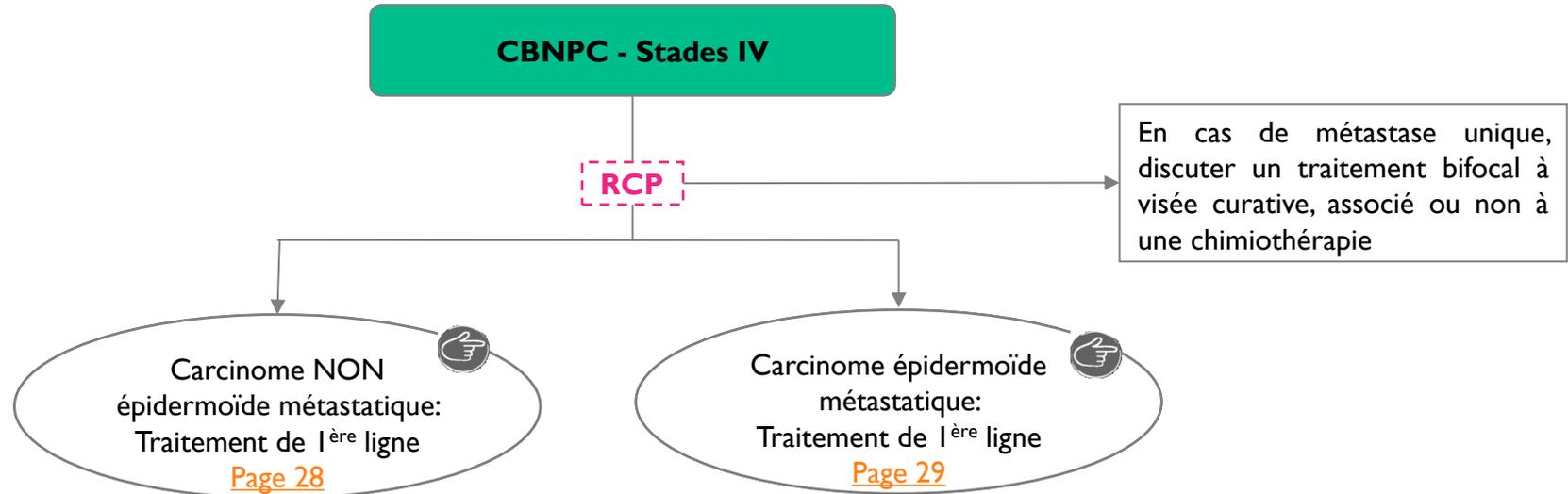


## Cas particulier de CBNPC de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilés »)

- Une suspicion d'atteinte vertébrale doit faire réaliser une IRM vertébrale.
- La chirurgie doit être réalisée par un chirurgien qualifié et ayant l'expérience de ce type de chirurgie. Cette chirurgie est réservée à des équipes de centres de référence.
- Dès la première RCP, l'opérabilité doit être définie par un chirurgien thoracique qualifié et expérimenté.
- Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie (doublet à base de sel de platine) et de radiothérapie jusqu'à 46 Gy, puis une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radio-chimiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy, sans interrompre la radiothérapie.
- Chez les patients non opérables, une association radio-chimiothérapie concomitante ou séquentielle est réalisée.
- En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), les patients ne tirent aucun bénéfice d'un acte chirurgical.

# Traitement des CBNPC de stade IV

## Traitement de première ligne des CBNPC de stade IV



- En l'absence de mutation activatrice de l'*EGFR*, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, il n'y a pas d'indication d'ITK de l'*EGFR* en première ligne, le patient devant être traité par chimiothérapie. En cas de contre-indication documentée à la chimiothérapie, lorsque la recherche de mutation est impossible et s'il existe des facteurs prédictifs de réponse (en particulier absence de tabagisme), un ITK de l'*EGFR* peut être proposé en première ligne avec évaluation précoce de la réponse dans certains cas exceptionnels et motivés, après discussion en RCP.
- **Durée optimale de la chimiothérapie de première ligne dans les stades IV**  
On réalise 4 à 6 cures, moins en cas de progression ou d'intolérance. On s'arrêtera à 4 cures en cas de stabilité, sans dépasser 6 cures en cas de réponse. La décision d'un traitement de maintenance après 4 à 6 cycles doit dépendre de l'évolution tumorale sous traitement, de l'état général du patient, des toxicités et de la stratégie thérapeutique ultérieure.
- Une maladie oligométastatique doit faire discuter un traitement local bifocal (chirurgie ou radiothérapie).

Carcinome non épidermoïde métastatique

**Carcinome NON EPIDERMOÏDE métastatique**

Identification d'une mutation activatrice de l'EGFR ?

non

oui

Traitement à proposer en fonction de l'âge et du PS

Géfitinib ou erlotinib ou afatinib jusqu'à progression ou toxicité

**PS 0-1**

**Age > 70 ans**

**PS 2**

**PS > 2**

Chimiothérapie à base de sels de platine  
 -cisplatine – vinorelbine  
 -cisplatine - gemcitabine  
 -cisplatine – docétaxel  
 -carboplatine\* – paclitaxel  
 -cisplatine- pemetrexed  
 +/- bévacizumab en l'absence de contre indication

Carboplatine\* -paclitaxel hebdomadaire  
 Options :  
 Mono-chimiothérapie ou doublet à base de sels de platine

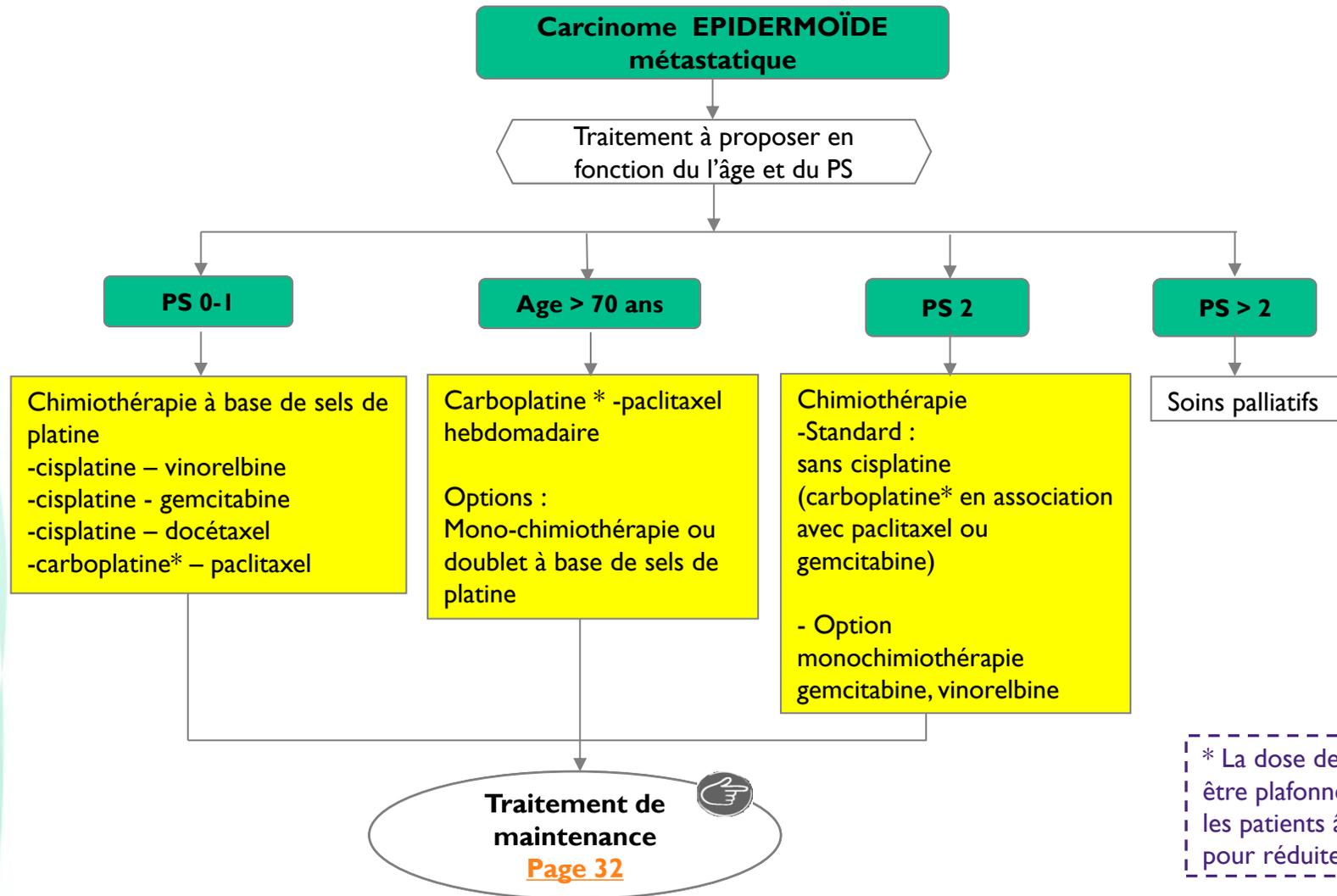
Chimiothérapie -Standard : sans cisplatine (carboplatine\* en association avec paclitaxel, pemetrexed ou gemcitabine)  
 - Option monochimiothérapie gemcitabine, vinorelbine

Soins palliatifs

\* La dose de carboplatine doit être plafonnée (400 mg/m<sup>2</sup>) chez les patients âgés et/ou dénutris pour réduire la toxicité.

Traitement de maintenance   
 Page 31

Carcinome épidermoïde métastatique



\* La dose de carboplatine doit être plafonnée (400 mg/m<sup>2</sup>) chez les patients âgés et/ou dénutris pour réduire la toxicité.

## Traitement de maintenance des CBNPC de stade IV

Suivant la réponse à la chimiothérapie d'induction (4 à 6 cycles) et ses toxicités, un traitement de maintenance, de 2ème ligne ou l'arrêt sera discuté en RCP, en tenant compte de l'âge et du PS du patient.

### « MAINTENANCE DE CONTINUATION » : continuer un des médicaments utilisés en première ligne

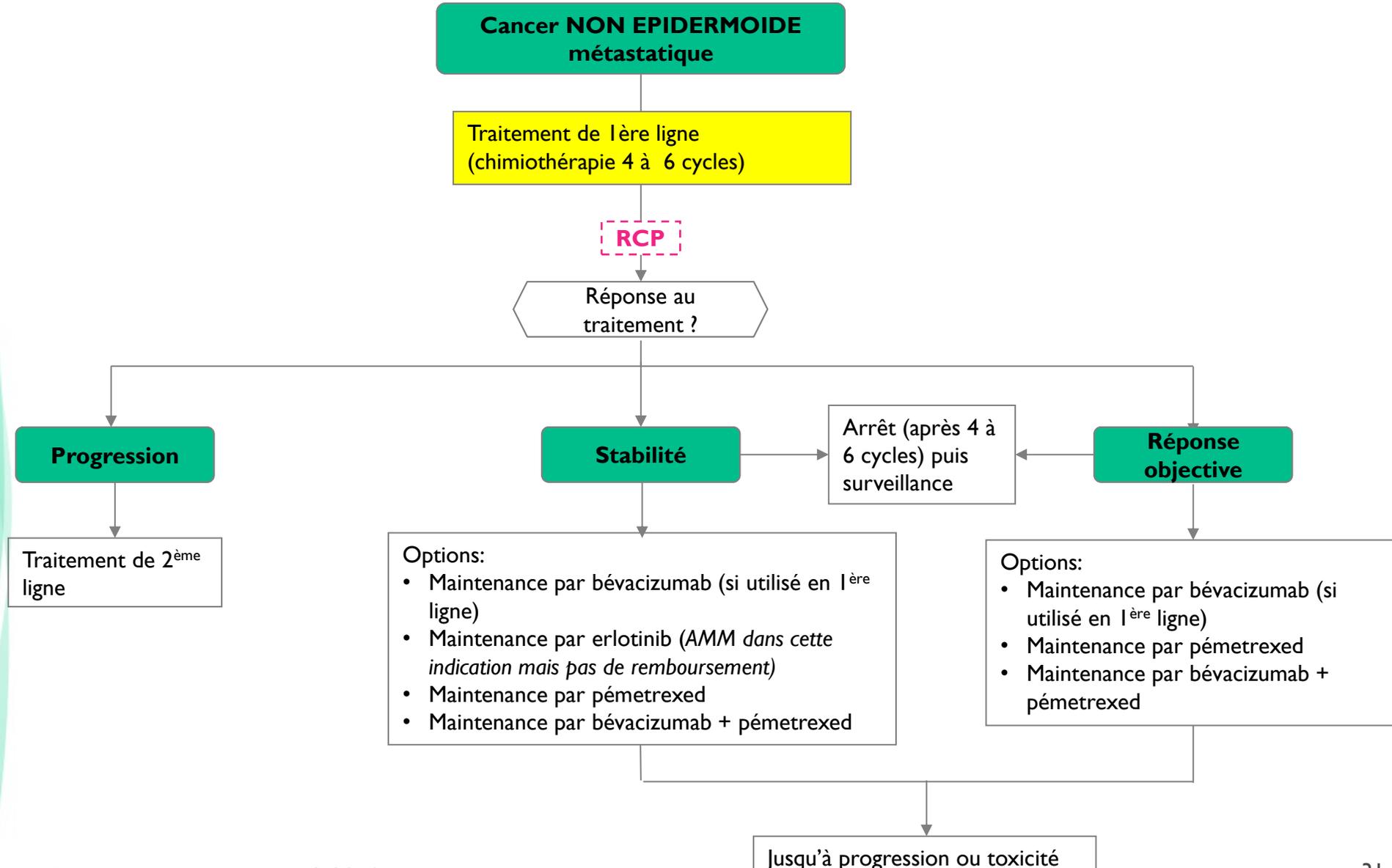
A réserver chez les patients restant PS 0 ou I, répondeurs ou stables après 4 à 6 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine

- poursuite du bévacizumab si cette molécule a été administrée au départ
- pémétrexed : en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs après 4 cycles à 6 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pémétrexed
- option : gemcitabine en maintenance dans les cancers épidermoïdes non progressifs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine
- option : bévacizumab associé à pémétrexed chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP.

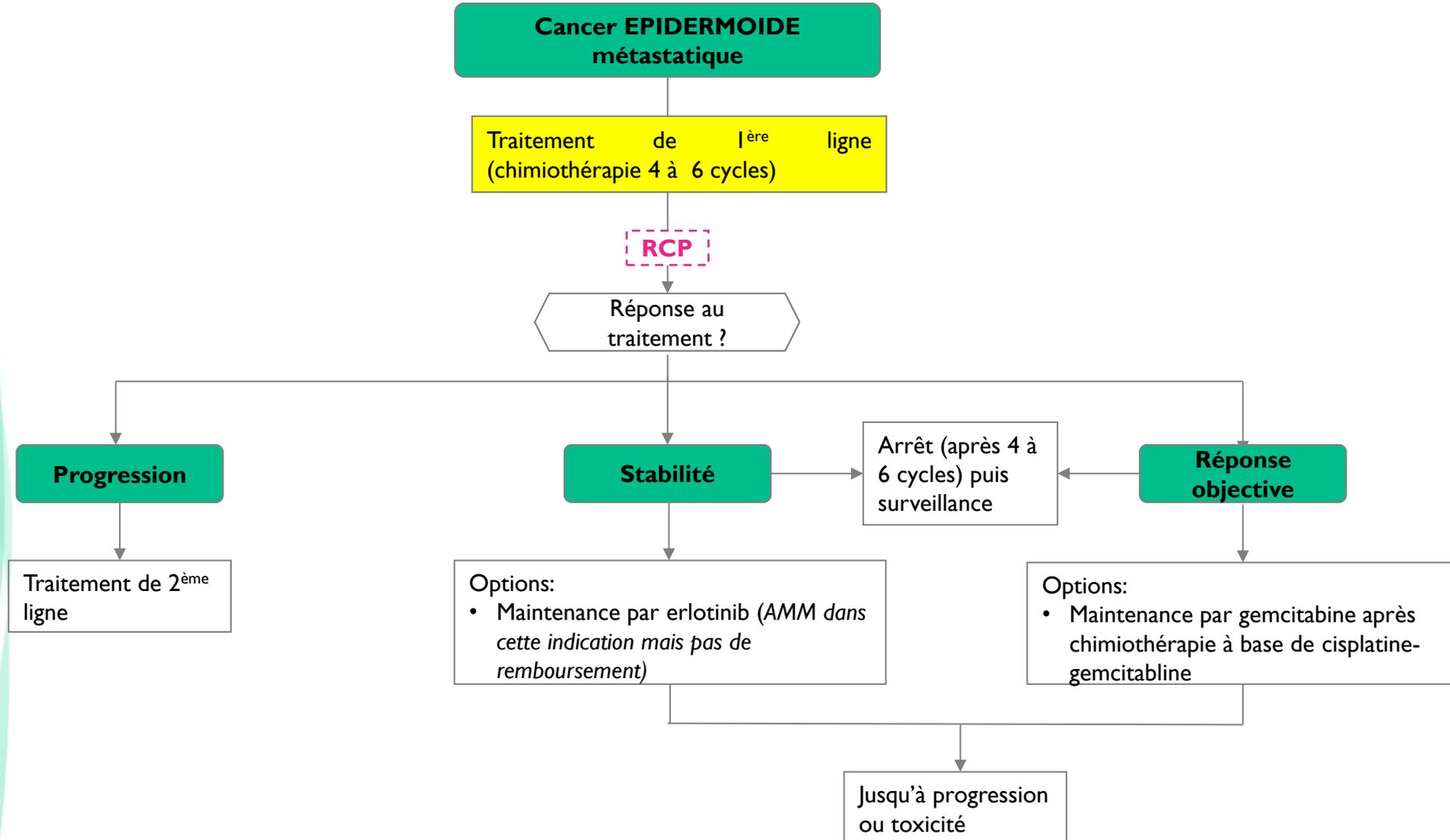
### « SWITCH MAINTENANCE » : utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors de l'induction

- Pémétrexed chez les patients stables ou répondeurs après 4 à 6 cycles d'un doublet à base de sel de platine sans pémétrexed.
- L'erlotinib peut être utilisé en maintenance chez les patients stables après 4 cycles d'un doublet avec sel de platine (non remboursé).

Traitement de maintenance des carcinomes NON épidermoïdes



Traitement de maintenance des carcinomes épidermoïdes



## Traitement de seconde ligne

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement de ALK, chez les patients éligibles, il est recommandé de proposer une chimiothérapie de seconde ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant :

- docétaxel tous les 21 jours ou hebdomadaire
- pémétrexed, uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes
- erlotinib
- toute autre molécule après discussion en RCP.

## Traitement de troisième ligne et ultérieur

Un traitement de troisième ligne et ultérieur peut être proposé par l'une des molécules suivantes :

- docétaxel
- pémétrexed (uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes)
- erlotinib
- toute autre molécule après discussion en RCP.

## Présence de mutations activatrices de l'*EGFR* ou translocations *ALK*

- En cas de mutation activatrice de l' *EGFR*, un traitement par inhibiteur des Tyrosines Kinases de l' *EGFR* (géfitinib, erlotinib ou afatinib) est à préférer par rapport à la chimiothérapie en première ligne. En cas de ré-évolution, il doit être discuté de réaliser un nouveau prélèvement de la tumeur chez les patients mutés *EGFR* (changement d'histologie ? recherche de biomarqueurs permettant l'inclusion dans un essai). En 2ème ligne chez un patient traité initialement par ITK de l'*EGFR* une chimiothérapie à base de sel de platine doit être utilisée et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.
- En cas de translocation *ALK*, une chimiothérapie par sels de platine et pemetrexed suivie d'une maintenance par pemetrexed est le standard en première ligne. En cas de réévolution ou de toxicités, un traitement par crizotinib est indiqué à partir de la deuxième ligne.
- Option en cas de contre indication avérée aux sels de platine et pemetrexed, un traitement par crizotinib en cas de translocation *ALK* est justifié, après avis d'une RCP.
- Options :
  - en cas de progression sur un seul site accessible à un traitement local, il doit être discuté en RCP la réalisation de ce traitement local et la poursuite de l'ITK de l'*EGFR* ou du crizotinib.
  - en cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK de l'*EGFR* ou le crizotinib.

## Métastases cérébrales synchrones

### Maladie oligométastatique cérébrale :

- en cas de métastase(s) cérébrale(s)  $\leq 3$  et de cancer bronchique résécable, une prise en charge curative est proposable par intervention neurochirurgicale première ou radiothérapie stéréotaxique dans des circonstances précises à discuter en RCP en fonction de la taille lésionnelle, de la symptomatologie, de la zone fonctionnelle, du nombre de lésions et de l'extension locorégionale de la tumeur primitive.
- après chirurgie à visée curative de la métastase cérébrale, l'irradiation stéréotaxique du lit opératoire ou panencéphalique doit se discuter en RCP. Une chimiothérapie peut être délivrée.

### Métastases cérébrales multiples :

- **Métastases asymptomatiques** : la chimiothérapie a montré une efficacité comparable à la radiothérapie en l'absence de radiothérapie stéréotaxique réalisable (que la tumeur primitive soit contrôlée ou non) et la même efficacité que dans les autres organes. La chronologie de la radiothérapie cérébrale n'est pas clairement établie par rapport à la chimiothérapie. La radiothérapie panencéphalique sera discutée en fonction de l'évolution.
- **Métastases symptomatiques** : radiothérapie panencéphalique.

# Surveillance

- Dans le but d'augmenter la survie, l'objectif des consultations et des examens est de diagnostiquer un second cancer ou une rechute accessible à un traitement performant.
- **Aucun consensus n'existe concernant les modalités et la fréquence de surveillance pour détecter une récurrence ou un second cancer, que le patient ait été traité par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie.**
- L'arrêt du tabac est impératif pour diminuer le risque de second cancer.
- **Pour les patients opérés :**
  - une imagerie thoracique régulière doit être proposée.
  - l'endoscopie bronchique systématique ne serait éventuellement utile que chez les patients ayant un cancer épidermoïde.

# **ANNEXES**

## Tumeur primitive (T)

<b>Tx</b>	Tumeur qui ne peut être évaluée ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage broncho-alvéolaire sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.
<b>T0</b>	Pas d'évidence de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome in situ
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
<b>T1a</b>	tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
<b>T1b</b>	tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène</li> <li>- Invasion de la plèvre viscérale</li> <li>- Présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet</li> </ul>
<b>T2a</b>	tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2b</b>	tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur de plus de 7 cm, ou envahissant directement une des structure suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pariétale ou le péricarde pariétal; ou un tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier; ou présence d'un ou plusieurs nodules distincts dans le même lobe
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes: médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, cors vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

## Adénopathies régionales (N)

Nx	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intra pulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
N2	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénares
N3	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires homo-ou controlatéraux.

## Métastases à distance (M)

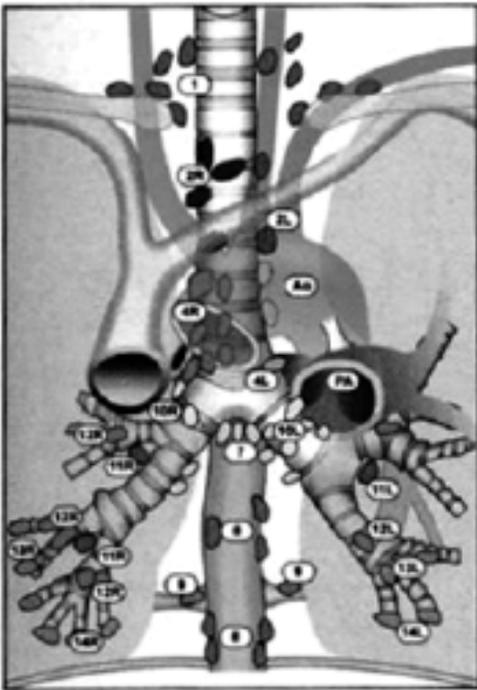
Mx	la présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	présence de métastase(s) à distance
M1a	nodules tumoraux distincts dans un lobe contro-latéral; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
M1b	métastase(s) à distance

**CLASSIFICATION PAR STADES (2009)**

Carcinome in situ	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a,T1b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
	T1a,T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a,T1b,T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Quelque soit T	N3	M0
Stade IV	Quelque soit T	Quelque soit N	M1

(Goldstraw P, 2009)

### Cartographie ganglionnaire



**Supraclavicular zone**

- 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

**Superior Mediastinal Nodes**

*Upper zone*

- 2R Upper Paratracheal (right)
- 2L Upper Paratracheal (left)
- 3a Pre-vascular
- 3p Retrotracheal
- 4R Lower Paratracheal (right)
- 4L Lower Paratracheal (left)

**Aortic Nodes**

*AP zone*

- 5 Subaortic
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

**Inferior Mediastinal Nodes**

*Subcarinal zone*

- 7 Subcarinal

*Lower zone*

- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament



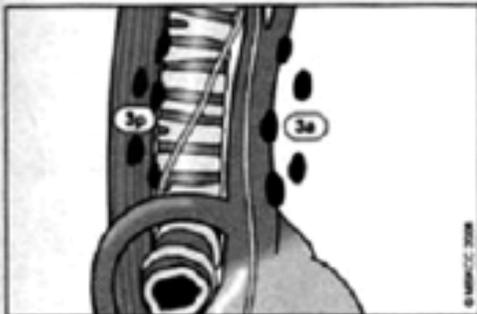
**N<sub>1</sub> Nodes**

*Hilar/interlobar zone*

- 10 Hilar
- 11 Interlobar

*Peripheral zone*

- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



The IASLC lymph node map shown with the proposed amalgamation of lymph node levels into zones. (© Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009.)

- Outil de dépistage gériatrique en oncologie
- Cet outil a été validé dans le cadre de l'essai ONCODAGE promu par l'Institut National du Cancer.
- La moyenne d'âge des patients interrogés était de 78,2 ans.
- La généralisation de son utilisation est inscrite dans l'action 23.4 du Plan Cancer 2009-2013.

	items	Score
<b>A</b>	Le patient présent-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
<b>B</b>	Perte récente de poids ( < 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
<b>C</b>	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonomie à l'intérieur 2 : sort du domicile
<b>E</b>	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
<b>F</b>	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 à IMC > 23
<b>H</b>	Prends plus de 3 médicaments ?	0 : oui 1 : non
<b>P</b>	Le patient se sent il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Age	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80
	<b>Score total</b>	<b>0 - 17</b>

Seuil : anormal si  $\leq 14$

## Bibliographie

- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ et al. Meta-analysis of concomitant vs sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28: 2181-90.
- Besse B, Adjei A, Baas P et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol*. 2014 ;25:1475-84.
- Brambilla E, Lantuejoul S. New classification of pulmonary cancer: application to small size biopsy sampling. *Ann Pathol*. 2010 ;30:60-3.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemoradiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34:17-41.
- Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5s):e166S-90S.
- Cancer du poumon, Bilan initial, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2011 Cancer du poumon, bilan initial.
- Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidencedbased clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 ;132:161S-77S.
- Couraud S, Cortot AB, Greillier L et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol*. 2013 Mar;24(3):586-97.
- De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J et al. Revised ESTS guidelines for pre-operative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 ;45:787-798.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2:706-14.
- Et son erratum dans la même revue : *J Thorac Oncol*. 2007;2:985.
- Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25(9):1681-90.

- Martel-Lafay, P.Fourneret, M.Ayadi et al. Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou post-opératoire des carcinomes non à petites cellules. *Cancer/radiothérapie* 2009; 13 : 55-60.
- Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed. American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 ; 143 : e314s-e340s
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas : Long term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 313-8
- Société Française de Radiothérapie Oncologique Guide des Procédures de Radiothérapie Externe 2007.
- Thomas P, Dahan M, Riquet M et al. Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non à petites cellules du poumon : recommandations de la SFCTCV. *Rev Mal Respir* 2008;25:1031-6
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):244-85.
- Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 ;25:1462-74.

## Contributeurs

### **Coordinateur(s)**

Pierre-Jean SOUQUET et Virginie WESTEEL

### **Coordination Méthodologique**

C3R (Commission Recommandations-Référentiels-Réseaux): Fadila FARSI, Isabelle KLEIN

Réseaux :

- Oncolie : Gilles NALLET, Emilie BEY
- Oncolor : Véronique BLOCK, Samia RHOUNI
- Réseau Espace Santé Cancer : Hélène LABROSSE, Marjorie DUMONT

### **Rédacteur(s) du document actuel**

Bruno COUDERT, Pascal FOUCHER, Pierre FOURNEL, Etienne MARTIN, Maurice PÉROL, Elisabeth QUOIX,  
Pierre-Jean SOUQUET, Virginie WESTEEL

## Contributeurs

### Rédacteurs des référentiels régionaux « source »

ABOU HANNA Halim, ADOTEVI Olivier , ALMOTLAK Hamadi, ARNOULD Laurent, ARPIN Dominique, ATLANI David, AUBERT Axel, AUBERT Maxime, AUDRAS-LUCIANI Stéphanie, AUPECLE Bertrand, AVRILLON Virginie, BARBIEUX Hubert, BECKENDORF Véronique, BÉLLIÈRE Aurélie, BERNARD Alain, BERTOCCHI Michelle, BIC Jean-François, BISCHOFF Nicolas, BOMBARON Pierre, BONNAUD Gérard, BOTRUS Pierre, BOULEDRAK Karima, BRACHET Alain, BRICHON Pierre-Yves, BRUN Philippe, BYLICKI Olivier, CAILLET Bernard, CHADEYRAS Jean-Baptiste, CHAMBONNIÈRE Marie-Laure, CHAPET Olivier, CHARLES Pascal, CHATAIGNER Olivier, CHENARD Marie-Pierre, CHOUABE Stéphane, CLEMENT François, CLEMENT-DUCHENE Christelle, COLIN Philippe, COPREAUX François, COUDURIER Marie, COUDERT Bruno, COURAUD Sébastien, COUVAL Françoise, DARNEAU Gilles, DARUT-JOUBE Ariane, DAUPLAT Marie-Hélène, DEBIEUVRE Didier, DECROISSETTE Chantal, DELAROCHE Eric, DELCLAUX Bernard, DELEPINE Gonzague, DESMOULINS Isabelle, DEVOUASSOUX Mojgan, DIAB Samia, DONNÉ Chantal, DOT Jean-Marc, DOURTHE Louis-Marie, DUCOLONE Alain, DUCROCQ Xavier, EL HAJJ Labib, ELGARD Anne-Marie, FALCHERO Lionel, FALCOZ Pierre-Emmanuel, FALLER Michelle, FANTON Annlyse, FAUCHON Eric, FAVIER Laure, ERNOUX Philippe, FOUCHER Pascal, FOURNEL Pierre, FOURNERET Philippe, FRAISSE Philippe, FREY Gilles, FREYMOND Nathalie, GAINET-BRUN Marie, GALICHET Cédric, GARCIA Véronique, GENETY Camille, GÉRINIÈRE Laurence, GIRARD Nicolas, GRANGEON Valérie, GRIMA Renaud, GROSDIDIER Gilles, GROUET Aurélie, GURY Jean-Pierre, HAGRY Olivier, HAKIM Khaldoun, HAMMERER Valérie, HENNEQUIN Laurent, HENNINGER Jean-François, HERMANN Jacques, HOMINAL Stéphane, HUTT Nicolas, ISAAC Sylvie, ISSARTEL Gérard, JACOLET Pascale, JANICOT Henri, JEANNIN Gaëlle, JOLIMOY Geneviève, KAZMAREK David, KEHRLI Pierre, KEMENY Jean-Louis, KIAKOUAMA Lize, KOUZAN Serge, LAFFAY Lisa, LAGRANGE Aurélie, LAHOURCADE Jean, LALUC Frédéric, LANTUÉJOUL Sylvie, LARIVÉ Sébastien, LION Robert, LIZARD Sarab, LOCATELLI-SANCHEZ Myriam, LOMBARD-BOHAS Catherine, MAISONNEUVE Dominique, MARTEL-LAFAY Isabelle, MARTIN Etienne, MARTINET Yves, MASSARD Gilbert, MASTROIANNI Bénédicte, MAURY Jean-Michel, MENNECIER Bertrand, MERLE Patrick, MICHEL Xavier, MOLARD Anita, MOREAU Lionel, MORO-SIBILOT Denis, MULLER Marc-Antoine, MULSANT Pierre, NAAMEE Adel, NAGY-MIGNOTTE Hélène, NAKAD Assaad, NEIDHARDT Anne-Catherine, NOËL Georges, ODIER Luc, OLARU Irina, OSTER Jean-Philippe, PAILLOT Nadine, PASSERAT Victor, PELONI Jean-Marc, PENET Alain, PÉROL Maurice, PERRICHON Marielle, PERROT Emilie, PETIT Lydia, PLAZA Jérôme, PRETET Jean-Luc, PREVOST Alain, QUINQUENEL Marie-Claude, QUOIX Elisabeth, RANGASAMY Ravi, RAYMOND Stéphane, REBOULLET Véronique, REIBEL Stephen, RIOU Robert, ROSNER Vincent, ROYER Etienne, SAKHRI Linda, SALZE Pierre, SANTELMO Nicola, SCHEID Philippe, SCHINKEWITCH Philippe, SCHIPMAN Benjamin, SCHMITZ Claude, SCHOTT Roland, SCHULLER Armelle, SCHUMACHER Catherine, SIAT Joëlle, SIMON Bernard, SINGEORZAN Christina-Maria, SOUQUET Pierre-Jean, STENGER Rodolphe, SUN Xu-Shan, TABUTIN Mayeul, TAGU Philippe, TANGUY Ronan, TANNOUS Rafick, TAVIOT Bruno, TELLAROLI Bernard, THIBOUT Yoann, THIVOLET-BEJUI Françoise, TISSERANT Philippe, TOFFART Anne-Claire, TOULOUSE Jean, TRONC François, UWER Lionel, VIEL Erika, VILLA Julie, VONESCH Etienne, VUILLERMOZ-BLAS Sylvie, WAGNER Jean-Philippe, WESTEEL Virginie, ZOUAI Mohamed.

## Contributeurs

### Relecteurs

ARVIN-BEROD Claude, ASQUIER Elisabeth, AULIAC Jean-Bernard, BACHAUD Jean-Marc, BIC Jean-François, BRIENS Eric, BROUCHET Laurent, CADRANEL Jacques, CARBONNEL Michel, CHAMOUN Alexandra, CHATAIGNER Olivier, CHOMY François, CHOUABE Stéphane, CHOUID Christos, CLAVERE Pierre, CLEMENT-DUCHENE Christelle, COPIN Marie-Christine, CORNELOUP Olivier, CORTOT Alexis, DANSIN Eric, DAYEN Charles, DEBIEUVRE Didier, DELCLAUX Bertrand, DEWAS Sylvain, DIXMIER Adrien, DUMONT Patrick, FARNY Michel, FRABOULET Gislaine, FRIARD Sylvie, GARCIA Véronique, GAUBERT Jean-Yves, GAZAILLE Virgile, GERVAIS Radj, GIRON Jacques, GONZAGUE Delépine, GROUET Aurélie, HAUSS Pierre-Alexandre, HOFMAN Véronique, HUCHOT Eric, JANICOT Henri, JAYLE Christophe, KEDZIORA Laurent, LAMOUR Corinne, LEGARFF Gwenaëlle, LE TREUT Jacques, LENA Hervé, LETHRONE Claire, MAES Patricia, MARTIN Etienne, MASSON Philippe, MAZIERES Julien, MELLONI Boris, MERLE Patrick, METGES Jean-Philippe, MOLINIER Olivier, MONNOT Henry, MOURLANETTE Pierre, MOUROUX Jérôme, PARIS Edouard, PIBAROT Michèle, POULET CLAIRE, PREVOST Alain, QUOIX Anne-Elisabeth, ROBINET Gilles, SCHERPEREEL Arnaud, SLAOUTI Philippe, STACH Bruno, STEENHOUWER François, TAVERNIER Jean-Yves, THIBONNIER Lise, THUMEREL Matthieu, TROUETTE Renaud, VEILLON Rémi, VERGNENEGRE Alain, VIGNOT Stéphane, ZALCMAN Gérard

### Participants au séminaire

ANTOINE Martine, ARVIN BEROD Claude, AULIAC Jean-Bernard, BECKENDORF Véronique, BOISSELIER Pierre, BOTA Suzanna, BROUCHET Laurent, CLAVERE Pierre, CLEMENT-DUCHENE Christelle, COPIN Marie-Christine, CORTOT Alexis, DAMOTTE Diane, DANSIN Eric, DEBIEUVRE Didier, DELCLAUX Bertrand, DEWAS Sylvain, DIXMIER Adrien, DUMONT Patrick, FALCOZ Pierre-Emmanuel, FOUCHER Pascal, FRIARD Sylvie, GAZAILLE Virgile, GERVAIS Radj, GROSDIDIER Gilles, GROUET Aurélie, HAUSS Pierre-Alexandre, HOFMAN Véronique, KHALIL Antoine, JAYLE Christophe, KRAKOWSKI Ivan, LAMOUR Corinne, LANTUEJOUL Sylvie, LAURENT François, LE PIMPEC BARTHES Françoise, LE TREUT Jacques, MAROUBY Dominique, MARTIN Etienne, MASSARD Gilbert, METGES Jean-Philippe, MOURLANETTE Pierre, NOEL Georges, PARIS Edouard, PIBAROT Michèle, POULET Claire, ROBINET Gilles, SOUQUET Pierre-Jean, THUMEREL Matthieu, THUREAU Sébastien, VIGNOT Stéphane, WESTEEL Virginie, ZALCMAN Gérard.