

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de physico-chimique
Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée



Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Etude du cancer du poumon au niveau du
service d'oncologie médicale de
l'établissement public hospitalier
d'Amizour**

Présenté Par :

SAIDI Souad & TIARI Amel

Soutenu le : 12 septembre 2023

Devant le jury composé de :

Mme OUAHMED. H

Mme ATMANI. D

Mme BENMESSAOUD. Y

Dr SAIDI. S

MCB

Professeur

MCB

MCA

Président

Encadreur

Examineur

Co-Encadreur

Année universitaire : 2022 / 2023

Dédicaces

Je dédie ce mémoire en témoignage de mon profond amour...

A la mémoire de mon père feu, je le remercie pour les valeurs nobles, l'éducation et les longues années de sacrifices et privation, merci d'être pour moi un exemple de persévérance, de foi en l'avenir, et d'ambition. Que dieu l'accueille dans son vaste paradis.

A ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ces précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.

A mes chers frères, Abd-louhab, Abd-elghani et Amer, et à mes très chères sœurs, Sarah, Nawel, Saida, Fahima. Merci pour leur amour inconditionnel et à qui je souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite.

A mes Amies, et à tous les gens qui m'aiment avec un bon cœur et qui sont contents de me voir réussir.

A mes collègues de la section MGFA.

Souad ...

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*à mes chers parents **MOHND TAHAR** et **FADILA**, qui ont été mes piliers, ma source de soutien et d'inspiration tout au long de mon parcours. Leur amour inconditionnel, leurs encouragements et leurs sacrifices ont été les fondations sur lesquelles j'ai pu construire mes rêves et atteindre mes objectifs. Leur présence a toujours été une source de réconfort et de motivation pour moi.*

*À mon fiancé **OMAR**, ton soutien indéfectible et ta compréhension. Tu as été mon roc et mon confident au long de cette aventure académique. Ta présence m'a apporté une stabilité et une inspiration constantes, et je suis chanceuse de t'avoir dans ma vie.*

*À mes frères **NABIL** et **BELKCEM** et mes sœurs **NABILA** et **SOUAD**, Votre soutien, vos encouragements et votre amour m'ont poussée à donner le meilleur de moi-même. Vous êtes mes alliés dans les moments de joie comme dans les moments de difficulté, et je suis honorée de vous avoir à mes côtés.*

*A mon neveu, le petit prince **Youcef***

À mes chères amies votre présence dans ma vie a été une bénédiction. Vous avez été là pour moi à chaque étape, et je suis profondément reconnaissante d'avoir des amies aussi merveilleuses et fidèles.

*À ma binôme **Souad**, notre collaboration a été une véritable bénédiction tout au long de cette aventure académique.*

A tous les enseignants qui m'ont suivie le long de mon parcours éducatif.

*Enfin à toute ma famille **TIARI**, **HADJI** et sans oublier ma belle-famille **MECHENENE***

Amel ...

Remerciements

Nous remercions ALLAH, le tout puissant pour sa bonté, pour sa miséricorde et pour sa clémence et de nous avoir donné la force et la volonté d'entamer et le courage d'accomplir ce travail dans les meilleures conditions.

*Tous d'abord, nous tenons à remercier notre encadreur **Mme. ATMANI** pour son encadrement de qualité, sa patience, sa disponibilité et surtout de nous voir encadrées, orientées, aidées et conseillées.*

*Nous tenons aussi à remercier **Dr.SAIDI** pour son aide précieuse dans l'élaboration de notre pratique ainsi que notre mémoire, merci d'avoir accepté d'être notre Co-encadreur.*

Je remercie également toute l'équipe des deux services qui ont contribué au succès de notre stage.

*Nos s'insère remerciements vont à **Dr.SKLAB** de nous avoir donné l'occasion de réaliser notre stageau sein dans son laboratoire*

.Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à notre formation enseignants, collaborateurs ou simples agents.

Nous exprimons nos profonds respects aux membres de jury, pour l'honneur d'examiner notre mémoire et l'intérêt qui lui ont porté

Table des matières

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : Synthèse bibliographique

I.1. Anato-mo-histologie des poumons.....2

I.1.1. Anatomie des poumons2

I.1.2. Histologie du tissu pulmonaire2

I.2. Cancer broncho-pulmonaire3

I.2.1. Définition3

I.2.2. La classification du cancer bronchique4

I.2.2.1. Classification TNM et classification par stade4

I.2.2.2. Anatomopathologie du cancer broncho-pulmonaire4

I.2.3. Le mécanisme de la carcinogénèse du CBP..... 6

I.3. Diagnostic et traitement.....12

CHAPITRE II : Matériels et méthodes

II.1. Objectif 15

II.2. Etude rétrospective15

II.3. Etude anato-mo-pathologie... 15

CHAPITRE III : Résultats et discussion

CONCLUSION... 39

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 43

ANNEXE

Liste des figures

Figure 1: Anatomie de l'appareil respiratoire.....	2
Figure 2: Structure de l'épithélium des voies respiratoires.....	3
Figure 3: Le métabolite de BaP, BPDE (benzène) produit des mutations dans le gène p53 des cellules pulmonaires humaines chez les fumeurs	5
Figure 4: Le gène EGFR et ses voies de signalisation.....	8
Figure 5: Voie de signalisation ALK.....	9
Figure 6: Activation RAS oncogène de la signalisation MAPK et PI3K/AKT	9
Figure 7: Mutations dans la voie Rb	11
Figure 8: La voie de signalisation de P53.....	11
Figure 9: Etapes de fixation des biopsies dans le formol à 10%	19
Figure 10: Les étapes d'enrobage (l'inclusion en paraffine chauffée)	20
Figure 11: Les étapes de la réalisation des coupes histologique	21
Figure 12: Etape de coloration avec l'hématoxyline-éosine (H-E).....	22
Figure 13: Montage des lames colorées.....	22
Figure 14: Etape observation par microscope optique.....	22
Figure 15: Les étapes manuelles de la technique d'immunohistochimie	26
Figure 16: Histogramme présentant la Répartition des patients atteints de CBP selon les tranches d'âge depuis 2021 jusqu'à 2023.....	27

Figure 17: Circulaire présente la Répartition des patients atteints du cancer des poumons selon le sexe	28
Figure 18: Histogramme présentant la répartition des malades selon l'exposition au tabagisme	29
Figure 19: Histogramme représentant la répartition des patients selon la profession	30
Figure 20: Circulaire représentant la répartition des patients selon le type histologique.....	31
Figure 21: Circulaire représentant La répartition des patients en pourcentage selon les stades clinique	31
Figure 22: Circulaire représentant le taux de mutation EGFR en pourcentage	32
Figure 23: Circulaire représente les pourcentages des traitements effectués sur les patients ayant CBP	33
Figure 24: Coupe histologique d'un adénocarcinome pulmonaire (coloration à l'HE) observée sous microscope optique (Gx, 10).....	34
Figure 25: Résultat immunohistochimique du marqueur CK20	35
Figure 26: Résultat immuno-histochimique du marqueur CK7.....	35
Figure 27: Résultat immunohistochimie du marqueur TTF1	36

Liste des abréviations

AC : Anticorps
ADK/ADC : Adénocarcinome
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : Antigène
ATP: Adénosine Triphosphate
AKT : serine/thréonine Kinase
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinas
BcL2: B-cell Lymphoma 2
BPCO : Bronchite Chronique Obstructive
CBP: Cancer Broncho-pulmonaire
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules
CBPC : Cancer bronchique à petites cellules
CE : Carcinome épidermoïde
CIS : Carcinome *in situ*
CK : Cyto-kératine
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
DAB: Di-Amino Benzedrine
EGFR: Epithelial Growth Factor receptor
EML4: Echinoderm Microtubule associated protein Like 4
ERBB: Human Epidermal Growth Factor Receptor
H2O2: Peroxydase d'hydrogène
HER: Human Epidermal Receptor
HB-EGF: Heparin-Binding Epidermal Growth Factor
IHC : Immunohistochimie
INCa : Institut national du cancer
KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase
MDM2: Murine Double Minute 2
MTOR : Mammalien Target Of Rapamycin
OMS : Organisation mondiale de la santé
P53, 23, 21, 14: Proteine 53, 23, 21,14
PBS: Phosphate Buffered Saline

PD-1: Programmed Cell Death 1
PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1
PI3K: Phosphatidyl Inositol 3 Kinase
PTEN Phosphatase and Tensin homolog
RAS: Rat sarcoma
RAF: Rat Fibrosarcoma virus
RB : Rétinoblastome
TDM: Tomodensométrie
TGF- β : Transforming Growth Factor beta
TGF α : Transforming Growth Factor α
TNM: Tumor Node Metastases
TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor
TTF1: Thyroid Transcription Factor-1
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
HE: Hematoxyline-Eosine
SSI : Sérum Salé Isotonique

Le cancer de poumon aussi appelé le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est un enjeu de santé publique, vu sa prévalence élevée et son pronostic sombre (**IARC, 2020**). Il est considéré comme la première cause de mortalité par cancer dans le monde avec 1 796 144 million de décès (**Globocan, 2020**). Tant en ce qui concerne la mortalité que l'incidence, la prévalence masculine demeure dominante dans la majorité des pays à travers le monde (représentante entre 80 % et 85 %).

En Algérie, L'incidence du cancer du poumon chez l'homme est six fois supérieure à celle de la femme. Cette augmentation suit parfaitement l'augmentation de la prévalence du tabagisme en Algérie. L'incidence standardisée selon le registre du cancer d'Alger est estimée à 11.42 pour 100.000 habitants (**Globocan 2020**).

Des nombreux facteurs augmentent le risque de développer un CBP, la cause la plus fréquente du cancer du poumon est l'exposition chronique à la fumée de tabac, y compris au tabagisme passif. Par contre, l'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs, est souvent attribuée à une combinaison des facteurs professionnels, génétiques et environnementaux (exposition au radon, l'amiante, et la pollution de l'air...etc) (**Chater, 2015**).

Sur le plan histologique, en général, deux principaux types de cancer CBP sont constatés : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), plus de 85% des cas et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), 15% des cas (**Pelosi et al, 2016**). La distinction entre les deux types se fait à partir de l'examen cyto-pathologique.

Les CBP se traitent en fonction du degré d'extension, par chirurgie, par chimiothérapie et/ou par radiothérapie. Récemment, de nouvelles thérapies appelées thérapies ciblées, ont été développées qui améliorent significativement la qualité et la durée de la survie du patient (**Wissler, 2012**).

Dans ce contexte, notre objectif est de réaliser une étude de cancer du poumon à l'hôpital d'Amizour, plus a l'étude faite au niveau du CHU à Sidi-ali-labher a la willaya du Bejaia (**Allaoua et Boukhalfa, 2022**). De ce fait notre travail est englobé par une étude rétrospective et clinique des patients d'une part, et d'autre part par l'étude histopathologique qui a été menée sur des biopsies des patients atteints au niveau du laboratoire privé d'Anatomie et pathologique du Dr Sklab à Bejaia.

I.1. Anatomo-histologie des poumons

L'être humain possède deux poumons, a pour rôle de fournir de l'oxygène au sang et d'expulser du corps des déchets gazeux, constitués principalement de gaz carbonique.

I.1.1. Anatomie des poumons

Les poumons sont des organes vitaux de l'appareil respiratoire humain. Située dans la cage thoracique, ils sont des organes symétriques : le poumon droit et le poumon gauche, ces derniers sont divisés en plusieurs lobes, eux-mêmes divisés en plusieurs segments. Le poumon gauche comprend deux lobes et le poumon droit en compte trois lobes. Entre les deux poumons, se situe la région du médiastin. Les poumons sont recouverts par une enveloppe appelée la plèvre, qui les protège et leur permet de se dilater et de se contracter lors de la respiration (Figure1) (Institut National Français du cancer, 2017). À l'intérieur des poumons, l'air est conduit par un réseau de bronches et de bronchioles, jusqu'à atteindre les alvéoles pulmonaires, où a lieu l'échange gazeux entre les gaz respiratoires (oxygène et dioxyde de carbone) et les capillaires sanguins (Figure 1) (Institut National Français du cancer, 2017).

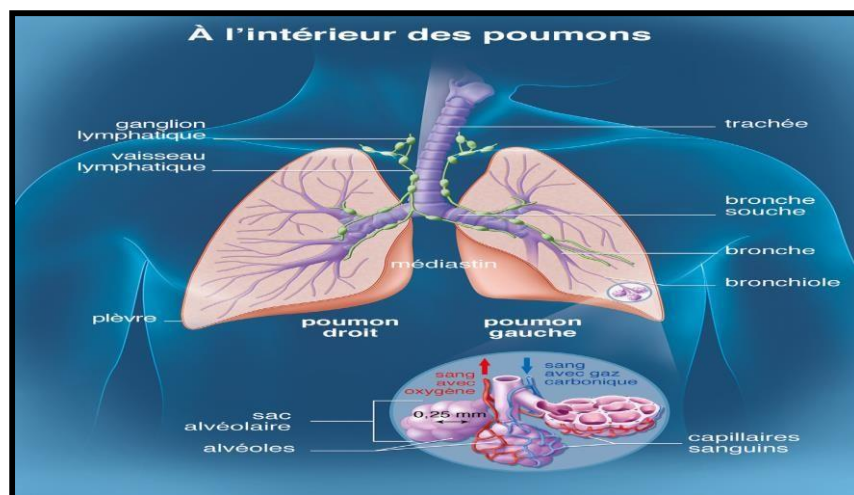


Figure 1: Anatomie de l'appareil respiratoire (Institut National Français du cancer, 2017).

I.1.2. Histologie du tissu pulmonaire

Les bronches sont formées d'un épithélium cylindrique pseudo-stratifié cilié associant trois types cellulaires principaux : des cellules ciliées, les cellules caliciformes et des cellules basales (Figure 02) (Alain, et al ; 2009).

Les bronchioles sont des petites structures en forme de sac où se produit l'échange gazeux entre l'oxygène et le dioxyde de carbone, est caractérisé par un type cellulaire spécialisé, sont les cellules de Clara.

Les alvéoles sont formés de pneumocytes de type 1 et de type 2, revêtant la membrane basale, et des macrophages (Hanahan, 2000).

La plèvre correspond à la surface interne de la cavité thoracique et externe des poumons.

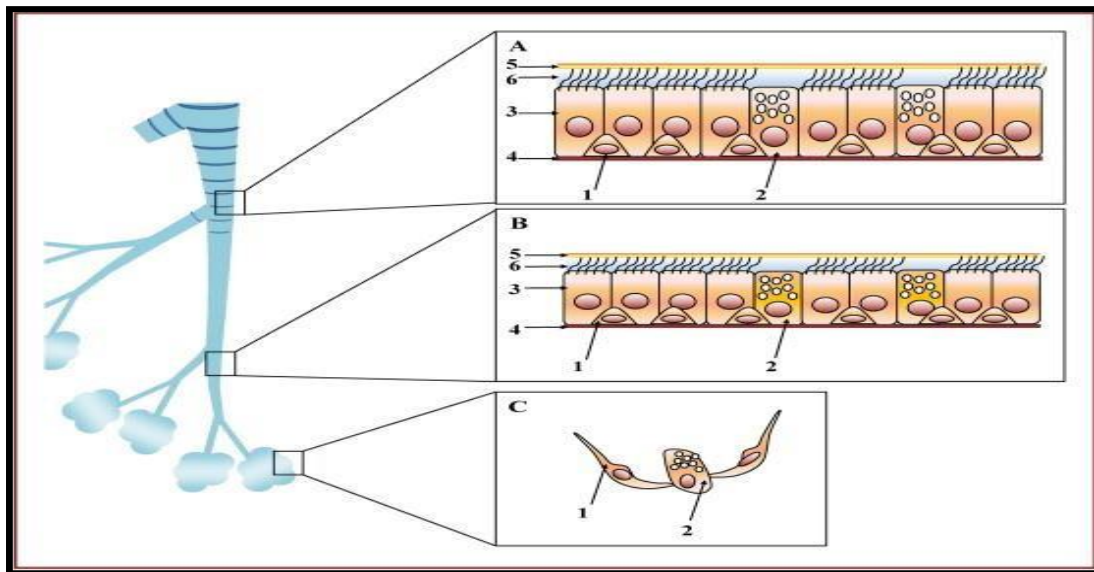


Figure 2: Structure de l'épithélium des voies respiratoires (Adam et al, 2013).

A. L'épithélium bronchique est constitué de cellules basales (1), de cellules caliciformes (2) et de cellules ciliées (3), reposant sur une membrane basale (4). Le mucus bordant cet épithélium est composé de deux phases : la phase gel (5), et la phase sol (6). B. Les bronchioles, présentent un épithélium bronchiolaire, plus fin, constitué de cellules basales (1), cellules de Clara (2) de cellules ciliées (3). C. L'épithélium alvéolaire est constitué de pneumocytes de type I (1) et de type II (2).

I.2. Cancer broncho-pulmonaire

I.2.1. Définition

Le cancer broncho-pulmonaires (CBP) est une prolifération tumorale maligne issue principalement des cellules épithéliales bronchiques (Chater, 2014) et résulte de la transformation maligne de l'épithélium qui tapisse les voies aériennes intra-thoraciques (trachée et bronches) (Clément-Duchêne et al; 2010). Les cellules cancéreuses peuvent migrer dans les ganglions lymphatiques voisins ou dans d'autres organes comme le foie, le cerveau et les os, ...etc (Boudaoud, 2009).

I.2.2. La classification du cancer bronchique

L'extension intra-pariétale de la tumeur et l'extension de métastases ganglionnaires sont les facteurs pronostiques indépendants les plus importants dans la classification du CBP.

I.2.2.1. Classification TNM et classification par stade

La classification TNM (Tumeur, Nodule, Métastase) permet de regrouper les tumeurs en fonction de : la taille des nodules tumoraux (T), l'envahissement des ganglions lymphatiques (N) situés plus ou moins loin de la tumeur, et la présence ou de l'absence de métastases à distance (M) (Annexe 1 a et b) (INCa, 2023).

I.2.2.2. Anatomicopathologie du cancer broncho-pulmonaire

D'après la classification de l'OMS (Organisation mondiale de la santé), sur le plan histologique, deux principaux types de cancer sont constatés : le cancer bronchique à petites cellules (CBPC), et le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui possède 3 sous-types sont : Les cancers épidermoïdes, Les adénocarcinomes et les cancers à grandes cellules. Le premier est une tumeur dite neuroendocrine, car elle se développe à partir des cellules neuroendocrines qui tapissent l'épithélium des poumons (Gamaz Bensaou, 2017). Les carcinomes épidermoïdes (ou malpighiens) se développent également à partir des cellules épithéliales malpighiennes (Vignaud, 2016). L'ADK (adénocarcinomes) est dû à une prolifération des cellules de Clara ou pneumocytes (cellules qui bordent les alvéoles). Les ADK sont liés au tabagisme mais ils sont également très fréquents chez les femmes et les non-fumeurs (Lantuejoul et al, 2016). Les carcinomes à grandes cellules (ou indifférenciés), est subdivisé en deux sous-types : les carcinomes à grandes cellules indifférenciés et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules qui est un cancer agressif et de mauvais pronostic (Copin, 2016).

I.2.3. Les facteurs de risque

Le cancer broncho-pulmonaire est principalement causé par le tabagisme, qu'il soit actif ou passif. D'autres facteurs de risque existent, qui peuvent s'associer chez un même individu.

- Le tabagisme

Le tabagisme tue chaque année 5 millions de personnes dans le monde, il est responsable de 9 cancers bronchiques sur 10 chez les hommes (87%) et de 7 cancers sur 10 chez les femmes (70%)

(Doll ; 2010). Le tabagisme passif est l'exposition d'un non-fumeur à la fumée de tabac dans les lieux de vie (domicile, travail), ce qui augmente le risque d'atteinte du cancer de poumon. En fait, il a été classé par l'OMS comme étant l'une des principales causes de CBP chez l'homme (IARC, 2018). Le tabac contient des substances chimiques cancérigènes comme les nitrosamines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et le benzène (Figure 03).

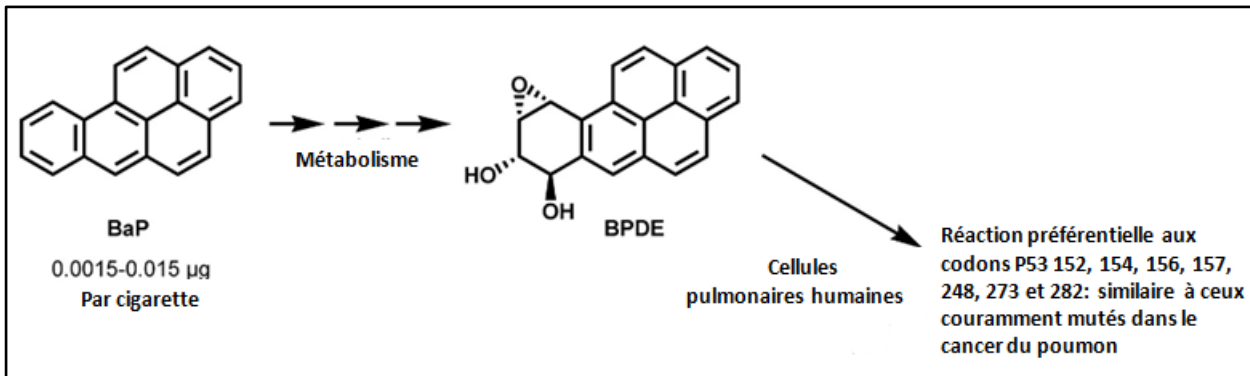


Figure 3: Le métabolite de BaP (Benzo-a-Pyrene), BPDE (Benzène) produit des mutations dans le gène p53 des cellules pulmonaires humaines (Hecht, 2006).

- Le risque professionnel

Il est généralement admis que 5 à 10 % des cancers broncho-pulmonaires sont d'origine professionnelle, à cause de l'exposition à des substances cancérigènes dans le cadre du travail, parmi les substances mises en cause, on retrouve en première position l'amiante (INSERM, 2017). D'autres, les métaux lourds, l'arsenic et ses composés minéraux, les rayonnements ionisants, le chrome et ses dérivés, les goudrons de houilles, la silice et le fer (INSERM, 2017).

- Les facteurs environnementaux

Le cancer bronchique est une maladie complexe qui peut être influencé par plusieurs facteurs environnementaux.

a) La pollution atmosphérique

Cette pollution est due à des gaz, comme le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) et les fumées de diesel produits par les automobiles et l'industrie, qui pourraient favoriser le cancer pulmonaire (Schabath et al, 2019).

b) La radioactivité

L'exposition à la radioactivité naturelle est due la plupart du temps (59%) au radon, qui dépend de la localisation géographique, des caractéristiques de l'habitat et des conditions météorologiques. Le radon et ses descendants radioactifs peuvent irradier les cellules de l'épithélium bronchique et ainsi contribuer au développement d'un cancer du poumon (**Younsi, 2019**).

- La prédisposition génétique

Une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque de survenue de ce cancer. Les causes de ces différences individuelles ne sont pas encore bien déterminées, mais plusieurs hypothèses sont avancées concernant les différences dans la capacité de métaboliser les cancérigènes, les capacités de réparation de l'ADN, et aussi l'apoptose ou l'expression des différents gènes impliqués dans la transduction du signal à partir des récepteurs membranaires (**Denotte, 2009**).

- Autres facteurs de risque

D'autres facteurs sont reconnus comme cancérogènes pour les poumons. Il s'agit notamment des antécédents personnels comme les affections pulmonaires, telles une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou une silicose (**IARC, 2018**).

I.2.4. Les mécanismes de la carcinogenèse du CBP

Outre les facteurs de risque du CBP, ce cancer est influencé par des mécanismes génétiques et épigénétiques complexes (**Giubio, 2016**). Les gènes du cancer peuvent être classés en deux catégories principales: une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (gènes p53 et Rb) par mutations génétiques d'un allèle (copie de gène), suivi d'une perte (délétion) de l'autre allèle au cours de la réplication cellulaire (**Herbst et al, 2008**), et les mutations des proto-oncogènes en oncogènes qui stimulent la prolifération cellulaire. Les gènes *RAS*, le gène *ALK*, l'*EGFR* sont des exemples de ces proto-oncogènes.

I.2.4.1. Les anomalies des voies de signalisation de facteurs de croissance

Parmi tous les types de cancers, les cancers bronchiques ont de multiples anomalies génétiques (**Brambilla, 2009**).

a) Le gène EGFR

Le gène EGFR (epithelial growth factor receptor), est fortement impliqué dans le cancer du poumon. L'EGFR (ou erbB1, HER1) est situé au niveau du bras court du chromosome 7 (7p12- 13), constitué de 28 exons (200kb). Il code pour une glycoprotéine qui est un récepteur tyrosine kinase (**Ruppert et al, 2011**). Lorsque l'EGFR est activé par l'EGF ou le TGF-alpha, il déclenche l'homodimérisation et/ou l'hétérodimérisation et l'autophosphorylation du récepteur, ce qui permet d'activer la voie de signalisation intracellulaire. En effet, le récepteur phosphorylé recrute des protéines adaptatrices comme GRB2 qui, à leur tour, activent des cascades de signalisation: RAS/RAF/MEK, qui, à leur tour, phosphorylent ERK et entraînent la translocation de facteurs de transcription dans le noyau cellulaire, où ils régulent l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire (**Ruppert et al, 2011**). En outre, L'EGFR active une autre cascade telle que la PI3K/l'AKT/mTOR. Cette voie régule la survie cellulaire, la croissance et la prolifération en contrôlant l'expression de gènes impliqués dans ces processus.

L'activité biologique de l'EGFR dans les cellules cancéreuses, peut être dérégulée par des mécanismes variés tels que les mutations du gène EGFR, surexpression de la protéine EGFR par augmentation du nombre de copies du gène et/ou régulation transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle. Cette dérégulation conduit à une survie des cellules tumorales, et à leur prolifération (**INaC, 2010**). Dans le cancer bronchique, les mutations oncogéniques de l'*EGFR* sont des délétions dans l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R, située dans l'exon 21 (**Ruppert et al, 2011**). Toutes ces mutations entraînent une activation constitutive de la kinase de l'EGFR par modification de la conformation du domaine de fixation d'ATP, qui est le substrat de la phosphorylation de la tyrosine, créant une ouverture permanente du site de fixation aux protéines sous-jacentes de transduction du signal (Figure 04) (**Pierre et al, 2008**). Par conséquent, le récepteur de l'EGF est constitutivement activé, ce qui entraîne une prolifération cellulaire excessive, une résistance à l'apoptose (mort cellulaire programmée) et une angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) accrue, favorisant ainsi la croissance tumorale (**Tharin et al, 2018**).

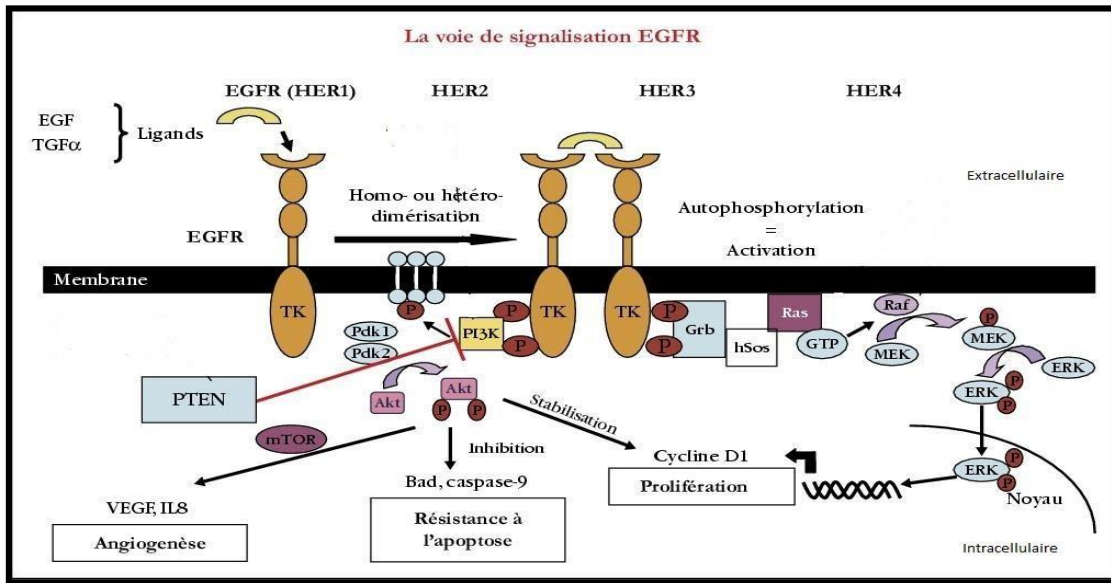


Figure 4: Le gène EGFR et ses voies de signalisation (Pierre *et al*, 2008).

b. Réarrangement du gène ALK

La protéine ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est située sur le bras court du chromosome 2. Le réarrangement ALK se fait par la translocation entre 2 gènes : le gène ALK en 2p23, et le plus fréquemment avec le gène EML4 (Echinoderm Microtubule associated protein Like 4) en 2p21 (Hamard *et al*, 2018). Cette anomalie est due à l'expression d'une protéine chimérique (une protéine défectueuse permet la transformation maligne de la cellule), Dans certaine étude est retrouvé chez environ 5 % des patients présentant un adénocarcinome bronchique. Il concerne le plus souvent des patients jeunes, peu ou non-fumeurs. La recherche de ce réarrangement est indiquée en routine par immunohistochimie (IHC) en première intention (Tharin *et al*, 2018).

La protéine ALK fait partie de la famille des récepteurs de l'insuline. Son expression est normalement restreinte aux cellules du système nerveux central, mais on retrouve cette protéine mutée dans les cellules cancéreuses du poumon (Allouche, 2007). En présence de son ligand, le récepteur transmet un signal de prolifération cellulaire (Figure 5). En son absence, il transmet un signal de mort cellulaire par apoptose. Le réarrangement d'ALK conduit à une activation constitutive de la kinase ALK, donnant des signaux de prolifération des cellules tumorales, de migration et de survie via les voies de signalisation des MAPK, JAK - STAT et PI3K-AKT (Allouche, 2007).

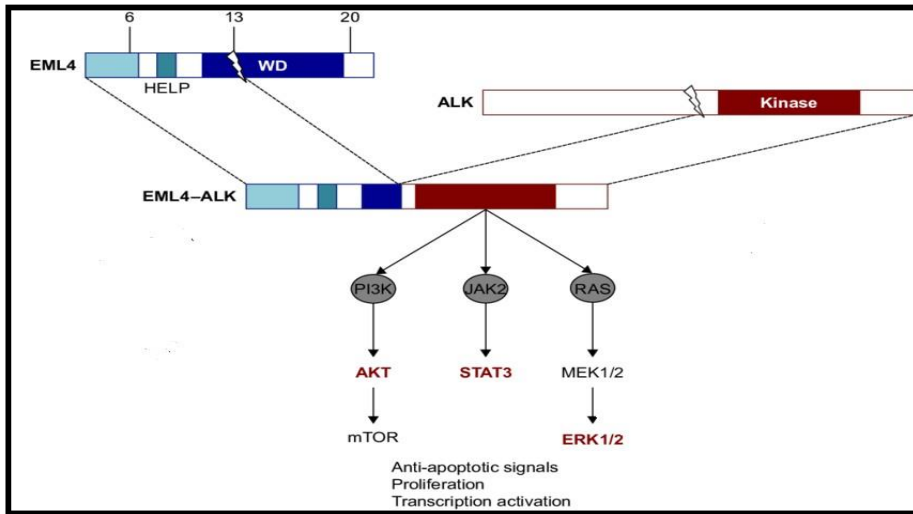


Figure 5: Voie de signalisation ALK (Antonio Passaro et al, 2016).

c) La mutation K-RAS

Ras est un transducteur de signaux extracellulaire muté dans 10 à 30% des CNPC (Mlika et al, 2014). Cette mutation entraîne l’expression d’une protéine constitutionnellement active, impliquée dans la voie des MAP kinases (la voie RAS/MAPK) en aval de l’EGFR, et totalement indépendante de la fixation du ligand à ce dernier, ce qui stimule la prolifération cellulaire (Figure 6) (Lievre et al, 2010).

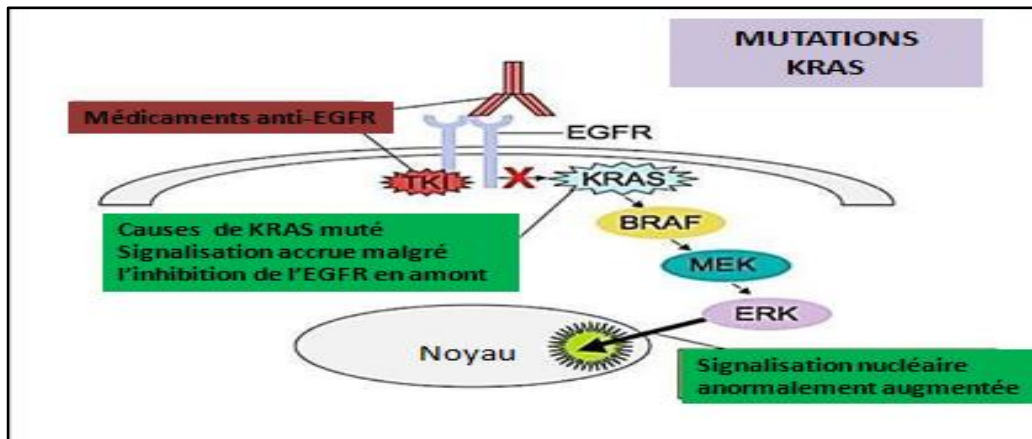


Figure 6: Activation RAS oncogène de la signalisation MAPK et PI3K/AKT (APMG ,2016)

d) BRAF (Serine/Threonine-Protein Kinase B-Raf)

BRAF est une sérine/thréonine kinase appartenant à la famille des protéines RAF. Le BRAF appelé aussi un proto-oncogène B-Raf, situé sur le chromosome 7q34. Toutes les mutations de se

gène trouvaient dans l'exon 11 ou 15 dans le cancer broncho-pulmonaire, et une mutation au niveau de ce gène, conduisant à une substitution d'une valine en un acide glutamique au niveau du codon 600 (V600E). Ces mutations entraînent une augmentation de la fonction kinase, rendant ainsi la voie RAF-MEK-ERK constitutivement active en l'absence de facteurs de croissance spécifiques (**Gibault et al, 2014**). Les mutations activatrices de BRAF ont été identifiées dans environ 3 % des adénocarcinomes du poumon. Ces mutations sont surtout retrouvées chez les fumeurs ou ex-fumeurs (**Paik et al, 2011 ; Pratilas et al, 2008 ; Sasaki et al, 2012**).

e) Autres mutations oncogènes

- Le HER2, de la même famille que l'EGFR, est retrouvé muté dans 2 à 4 % des cancers bronchiques non à petites cellules mais également dans plusieurs autres localisations, plusieurs molécules sont étudiées dans des essais cliniques de phase 1 ou 2 actuellement pour cette indication (**Buttitta et al, 2006**).
- Le Myc, code pour une protéine qui se lie à une ou plusieurs régions du génome et aurait un rôle de régulation de la mitose. Dans les cancers bronchiques à petites cellules ils sont hyper-exprimés et interviendraient dans le passage des formes peu agressives aux formes hautement malignes (**Eolyuk, 2005**).

I.2.4.2. Les anomalies des voies de signalisation des gènes suppresseurs de tumeurs

a) Voie de signalisation Rb/P16/E2F

La transition entre la phase G1 du cycle cellulaire, phase dans laquelle la plupart des cellules épithéliales différenciées sont bloquées, et la phase S, qui correspond à l'engagement irréversible de la cellule dans un cycle de division cellulaire, est étroitement régulée par une voie de signalisation impliquant les protéines Rb, p16 et E2F (**Madelaine et Zalcman, 2005**). Une délétion du gène du rétinoblastome (Rb) sur le bras court du chromosome 13 est la cause de 80 % des carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) (**Madelaine et Zalcman, 2005**). Dans ce cas, la signalisation Rb/p16/E2F est altérée précocement au cours de la carcinogenèse bronchique multi-étapes (Figure 7).

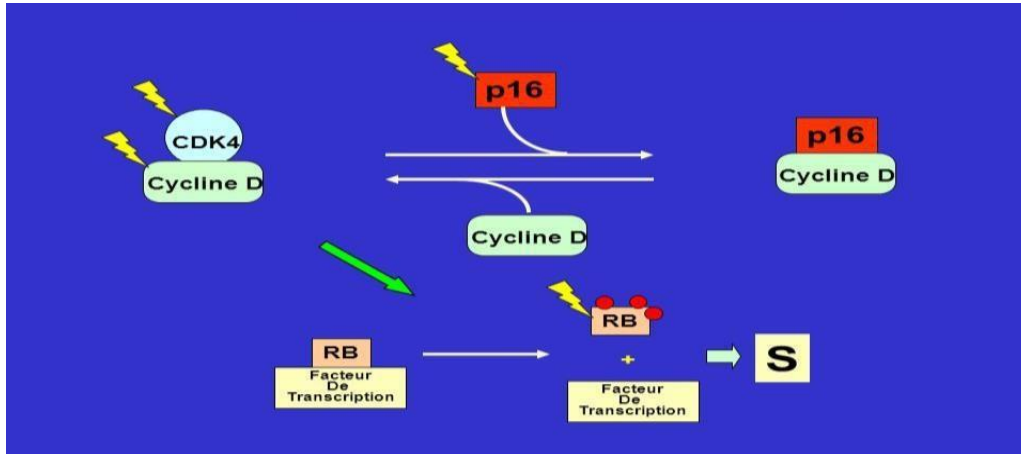


Figure 7: Mutations dans la voie Rb (Lohmann, 1999).

b) Voie de signalisation p53/p14 ARF /MDM2

P53 est un gène suppresseur de tumeur et représente le gène le plus fréquemment inactivé dans plus de 75% des CBPNC (Mlika et al, 2014). Cette inactivation est précoce au cours de la carcinogenèse par étape, puisqu'elle est détectée dès le stade de métaplasie ou d'hyperplasie (Madelaine et Zalcmann, 2005). L'analyse des événements mutationnels qui altèrent le gène p53 dans le cancer du poumon fait apparaitre, en majorité, des transversions G:C → T:A, qui n'apparaissent pas dans les autres types de cancers (Soussi et al, 2000). La protéine P14 ARF résulte de la transcription du gène P16 INK4a à partir d'un promoteur alternatif. Cette protéine augmente l'activité de p53 en bloquant MDM2, régulateur négatif de p53 (Figure 8). Les études immunohistochimiques ont montré une perte d'expression de P14 ARF dans deux tiers des CPC du poumon (Lariot et al, 2010).

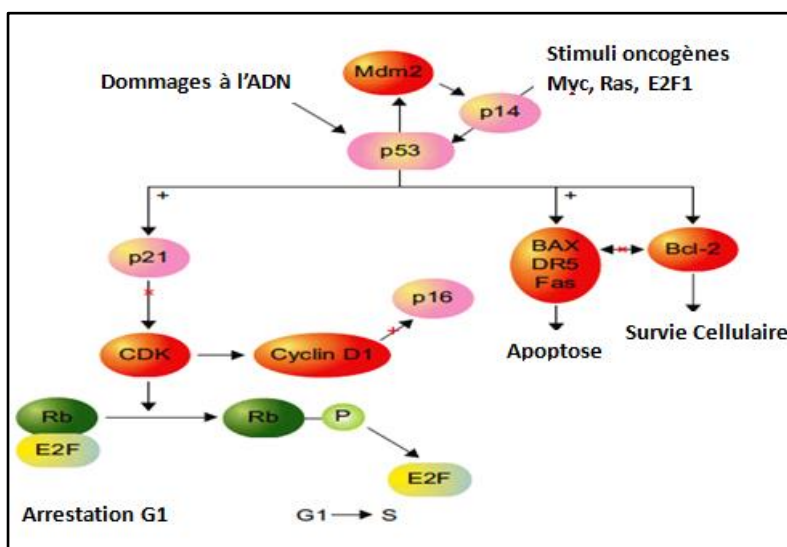


Figure 8: La voie de signalisation de P53 (Brambilla,al ; 2009)

La surexpression de BCL2 est impliquée dans l'oncogenèse, la progression tumorale et à la résistance des CBP aux traitements anti-tumoraux (cisplatine, doxorubicine, étoposide et radiations ionisantes). L'effet pro-apoptotique de ces molécules est dépendant du taux d'expression de la cible: plus l'expression de BCL2 est élevée, plus l'effet anti-tumoral est important. Les autres protéines anti-apoptotiques telles que BCLXL et MCL1 jouent également un rôle essentiel dans la résistance de l'apoptose (Lariot et al, 2010).

c) Angiogenèse

L'angiogenèse est un phénomène physiologique qui consiste au développement de nouveaux vaisseaux à partir d'un réseau vasculaire préexistant. La néo-angiogenèse est également un facteur important dans le processus de croissance tumorale, permettant aux cellules tumorales un meilleur accès aux nutriments et à l'oxygène nécessaires à l'augmentation du volume tumoral. La régulation de l'angiogenèse est un processus complexe mettant en balance plusieurs facteurs pro-angiogéniques (Tomasini et al, 2017).

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est le principal facteur de croissance des cellules endothéliales dont il stimule la prolifération et la migration pour former de nouveaux bourgeons vasculaires (Mlika et al, 2014).

I.3. Diagnostic et traitement

I.3.1. Diagnostic

Le cancer du poumon reste longtemps asymptomatique, c'est pourquoi sa découverte se fait parfois de façon fortuite. Souvent, le CBNPC n'est pas diagnostiqué avant un stade avancé. La Toux est un symptôme commun vu chez 50 à 75 % des patients, suivi d'une hémoptysie, douleur thoracique et dyspnée (Duma et al, 2019). Les examens du bilan diagnostique sont représentés dans le tableau III (Annexe 2).

I.3.2. Traitement

Il y a globalement trois approches thérapeutiques spécifiques pour le traitement du cancer du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux, dépend de plusieurs facteurs, tels que le type histologique, le stade du cancer, la taille de la tumeur et s'il s'est propagé à

d'autre partie de corps (métastase). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Selon les cas, ils ont pour objectif(s) de : Supprimer la tumeur ou les métastases, Réduire le risque de récurrence et Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases (**Wissler, 2012**).

❖ La chirurgie

Si la tumeur est localisée et ne s'est pas propagée à d'autre endroit du corps, la chirurgie peut être utilisée pour retirer la tumeur et les tissus environnants. On réalise une lobectomie ou une pneumonectomie selon l'extension, avec curage ganglionnaire médiastinal systématique (**Gridella et al, 2015**).

❖ La radiothérapie

Le but de la radiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses grâce à des rayonnements ionisants tout en épargnant au maximum les tissus sains environnants. Lorsque les stades précoces ne peuvent faire l'objet d'une chirurgie pour des raisons de contre-indication médicale ou de refus, on propose au patient une irradiation médiastin-tumorale (**Huguet et al, 2014**).

❖ La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement comportant l'administration des médicaments qui agissent sur les cellules cancéreuses, soit en les détruisant, soit en les empêchant de se multiplier. Elle peut être utilisée seule ou en combinaison avec la chirurgie et la radiothérapie (**Denotte, 2009**).

❖ L'immunothérapie

L'immunothérapie fonctionne sur le principe de la stimulation des lymphocytes T dans le microenvironnement tumoral pour initier une réaction immunitaire contre les cellules malignes (**Basse et al, 2020**).

L'immunothérapie utilise des médicaments qui sont des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-CTLA4, anti PD-1, anti PDL-1). Les inhibitrices régulent négativement les cellules immunitaires et les placent dans un état de dormance qui les rend incapables d'agir efficacement contre leurs cibles. L'utilisation des médicaments permettent de réactiver le système immunitaire contre la tumeur (**Goubet et al, 2018**).

❖ La thérapie ciblée

Les thérapies ciblées sont utilisées pour bloquer certains mécanismes biologiques spécifiques des cellules cancéreuses afin de limiter la croissance tumorale (**Cortrot, 2015**).

La thérapie ciblée utilise des médicaments qui ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses, en épargnant les cellules saines. Dans le CBNPC, les médicaments de cette thérapie sont : des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dans le cas d'une mutation d'EGFR, par exemple : erlotinib (comprimés), gefitinib (comprimés), afatinib (comprimés), crizotinib (gélules), ainsi qu'un anticorps monoclonal anti-angiogénique, telle bevacizumab (voie injectable) (**Hantrayeet *al*; 2015**).

II.1. Objectif de l'étude

Notre travail est réalisé sur des patients présentant un cancer broncho-pulmonaire. L'étude est subdivisée en deux parties : une étude rétrospective descriptive sur des patients atteints de CBP (au cours de l'année 2021 à 2023), au niveau du service d'oncologie, Hôpital d'Amizour. La préparation des protocoles de la chimiothérapie, ainsi que la préparation de la prémédication des patients a fait partie de cette étude. La deuxième partie est une étude histo-pathologique et immuno-histochimique au niveau du laboratoire privé d'anatomie et pathologique, Dr Saklab H, à Bejaia.

II.2. Etude rétrospective

L'étude est réalisée sur des dossiers de 122 patients (16 femmes et 105 hommes) présentant un cancer broncho-pulmonaire dont l'âge varie entre 40 et 90 ans, durant la période allant du janvier 2021 jusqu'au mars 2023 avec l'accord du médecin-chef responsable de l'unité d'hospitalisation.

Dans cette perspective, un questionnaire a été établi afin d'analyser les facteurs de risque et les paramètres impliqués dans l'atteinte par le cancer du poumon, dans la région de Bejaia. Des informations suffisantes ont été aussi récoltées à partir des dossiers des malades dans l'unité des archives du service d'oncologie. Dans le questionnaire, l'âge, le sexe, l'origine, les facteurs de risque, la profession, les antécédents personnels, le type histologique, le stade TNM, les types de traitements ont été notés (Annexe 4).

II.3. Etude anatomo-pathologique

Les biopsies bronchiques à été analysées au laboratoire d'anatomo-pathologie à Bejaïa (Dr Sklab) par une étude histologique (macroscopique et microscopique), et une étude immuno-histochimique.

II.3.1. Etude histologique

II.3.1.1. Etude macroscopique

L'examen macroscopique est essentiel pour obtenir des informations concernant les aspects morphologiques, topographiques et pronostiques utiles pour le diagnostic et le traitement des lésions pulmonaire.

II.3.1.1.1. La préparation des échantillons

Les échantillons (biopsies bronchiques) reçus au laboratoire d'anatomie et pathologique, passent par plusieurs étapes :

1. La fixation

Les échantillons arrivent dans des tubes référencés, recueillis et sont mis dans des cassettes préparées. Ces dernières sont plongées dans du formol tamponné à 10% et qui a pour but de conserver les structures à l'état le plus proche du vivant pendant 6h (Figure 9).

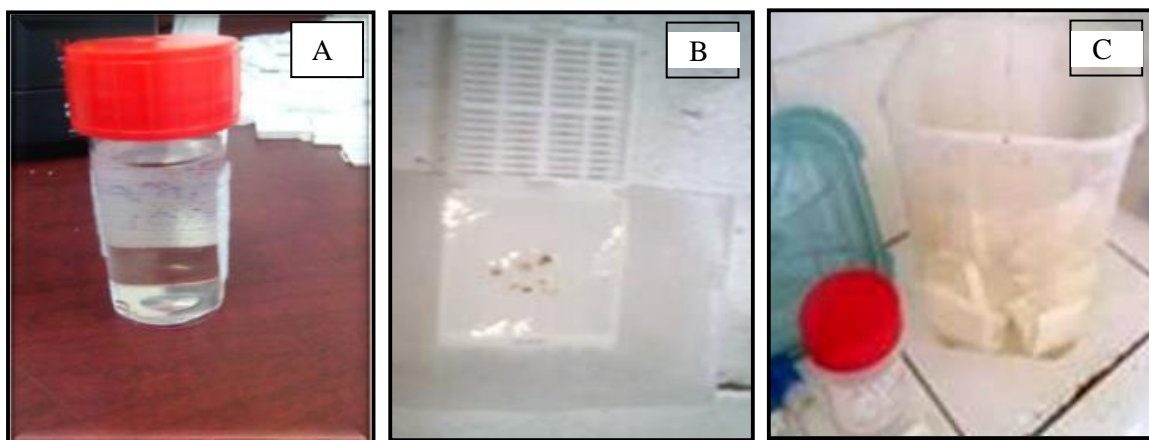


Figure 9: Etapes de fixation des biopsies dans le formol à 10%. A: Echantillon d'une biopsie. B : biopsies mises dans une cassette. C : conservation de la biopsie par le formol après avoir été mise en cassette.

1. La déshydratation :

Les échantillons fixés sont ensuite déshydrater à l'aide d'un appareil : le technicum contenant 12 baquets. Les cassettes, contenant les échantillons, sont placées dans un flacon puis dans le technicum durant 20 heures :

- 1 baquet de formol (pour 2 heures),
- 6 baquets d'éthanol (le fixateur est éliminé) à concentration croissante 70°, 80°, 95°, et 100° (1 heure 30 minutes pour chaque baquet)
- 3 baquets de xylène (l'alcool est éliminé), (1 heure 30 minutes pour chaque baquet),
- 2 baquets chauds de paraffine (pour le reste de la nuit, environ 7 heures).

2. L'enrobage (l'inclusion en paraffine chauffée)

L'inclusion a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières grâce à un appareil d'enrobage à la paraffine. Les étapes suivantes ont été suivies:

- 1-La paraffine a été mise dans des moules métalliques, à 56°C ou 58°C)
- 2- Les échantillons ont été prélevés à l'aide d'une pince à partir des cassettes
- 3- Les échantillons ont été fixés dans le moule métallique, contenant la paraffine
- 4-Le moule a été mis sur une plaque froide jusqu'à refroidissement
- 5-Les blocs ont été déposés dans le congélateur, pour faciliter leur coupe.



Figure 10: Les étapes d'enrobage (l'inclusion en paraffine chauffée).

3. La réalisation des coupes

- Des coupes de 3µm du bloc de paraffine sont réalisées avec un microtome pour l'obtention des coupes tissulaires à analyser.
- Les films de paraffine ont été mis dans le bain-marie à 37° afin de faciliter leur étalement sur des lames contenant le numéro du patient.
- Les lames ont été mises dans le porte lame et ensuite placées dans une étuve à 57°C pour la dissolution de la paraffine et la réhydratation (Figure 11).

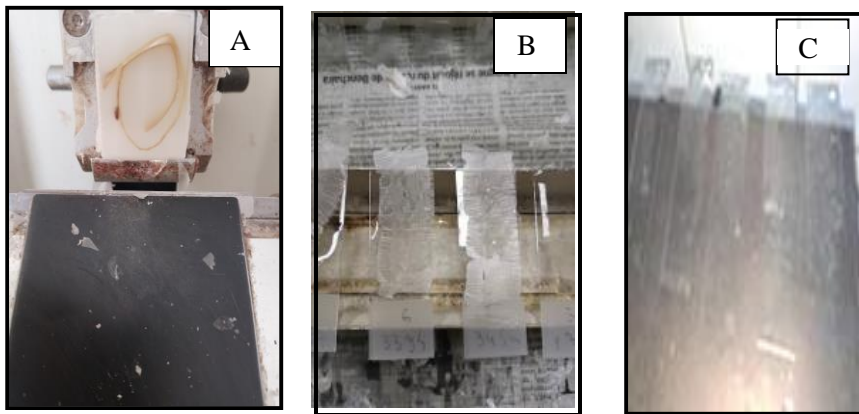


Figure 11: Les étapes de la réalisation des coupes histologique. A : biopsies bronchiques incluses au bloc de paraffine. B : coupes histologiques de 3 µm. C : étalement des coupeshistologiques sur lames (Photo originale).

4. la coloration des lames

Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu histologique est coloré à l'hématoxyline-eosine (HE), une coloration topographique qui permet une vue d'ensemble de la morphologie des cellules. C'est une coloration bichromatique composée d'un colorant nucléaire basique, « l'hématoxyline » et d'un colorant cytoplasmique acide « l'éosine ». L'hématoxyline colore les noyaux en bleu violet tandis que l'éosine colore le cytoplasme en rose.

- l'étape de déparaffinage: les lames sont mises dans un bain de xylène pour éliminer la paraffine des tissus, puis lavées à l'eau distillée.
- l'étape de la réhydratation: les lames sont mises dans un bain d'éthanol, puis lavées les lames à l'eau distillée.
- Les lames sont mises dans l'hématoxyline, puis lavées à l'eau distillée.
- Les lames sont colorées avec l'éosine à 1% pendant 2 min, ensuite lavées à l'eau distillée.
- Les lames sont mises dans l'étuve pour être séchées.

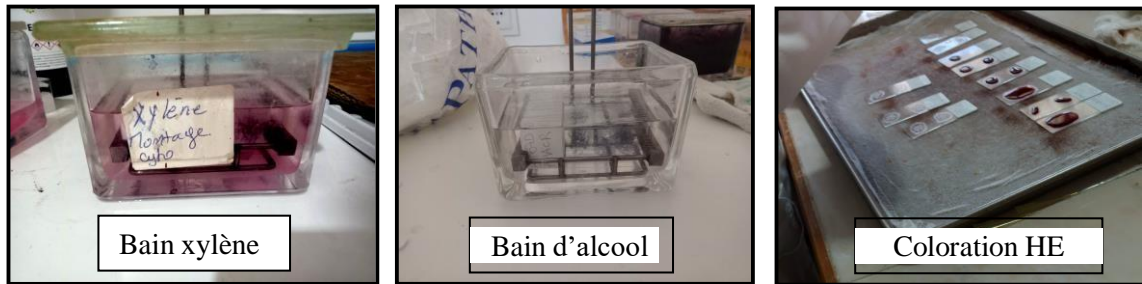


Figure 12: Etape de coloration avec l'hématoxyline-éosine (H-E) (photo originale).

5. Montage des lames

- Des lamelles avec une pince et les mettre dans le xylène pour les nettoyer,
- Un produit Synthétique EUKITT est utilisé pour coller la lame colorée à la lamelle



Figure 13: Montage des lames colorées

II.3.1.2. Etude microscopique

Les lames obtenues seront données au médecin spécialiste pour faire une observation sous microscope optique, ce qui permettra de déterminer : Le type histologique et Le degré de différenciation tumorale.



Figure 14: Etape observation par microscope optique

II.3.2. Etude immunohistochimique

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode qui permet de détecter des protéines dans un tissu, elle repose sur la reconnaissance d'un antigène (Ag) par un anticorps (Ac) spécifique et la révélation du complexe formé par une réaction chimique grâce à une enzyme et son substrat (**Mona, 2022**)

Plusieurs systèmes de révélation, amplification sont utilisés en IHC. Le système avec polymère est celui utilisé dans notre étude. Il s'agit d'une technique en deux étapes, incubation de l'anticorps primaire dirigé contre l'antigène d'intérêt, puis l'incubation de l'anticorps secondaire directement couplé au polymère de type micro-polymère sur laquelle les marqueurs sont fixés.

Pour réaliser cette technique, on doit passer par les mêmes étapes d'histologie jusqu'à l'obtention d'une coupe étalée sur une lame silanisée.

❖ Réalisation des coupes

- Les nouvelles coupes sont réalisées à partir des blocs précédents. Le microtome est réglé pour obtenir des échantillons d'une épaisseur de 1.5- 2 μ m.
- Les coupes sont ensuite étalées sur des lames silanisées (le numéro du bloc et l'anticorps utilisé sont mentionnés sur la lame).
- Les lames sont mises dans l'étuve à 75 °C pendant 18h pour les sécher.

❖ Déparaffinage et réhydratation

- Les lames sont mises dans le xylène (pour un déparaffinage des coupes)
- Les lames sont mises dans l'éthanol à concentrations décroissantes (100°, 95°, 80°, 70°) pendant 5 min (pour la réhydratation), puis elles sont lavées avec l'eau distillée permettant d'éliminer le reste

de la paraffine, et de réhydrater bien les tissus.

❖ **Démasquage antigénique (Restauration antigénique par la chaleur)**

Le démasquage antigénique permet aux antigènes de retrouver leur conformation initiale et les rend accessible aux anticorps.

-Les lames sont mises dans une solution de démasquage (50 ml de l'eau distillée + 10 ml de tampon pH 9.0).

-Elles sont ensuite mises dans un bain- marie (95°C) pendant 40 min. Les lames sont ensuite sorties du bain-marie pour refroidissement pendant 10 minutes sur la paillasse.

❖ **Blocage des peroxydases endogènes**

- Mettre les lames sur une surface humide, et encerclé les coupes histologiques à l'aide d'un Dako-pen

- Ajouter la peroxydase dihydrogène H₂O₂ (enzymes naturellement présentes dans les coupes de tissus), et incuber dans le noir pendant 5 minutes

- Laver 3 fois successivement avec un tampon PBS

❖ **Anticorps primaire (Réactif de contrôle négatif)**

- L'anticorps primaire (anti -CK7, anti -TTF1, anti-P40, ...) est ajouté (2 gouttes) et incubé dans le noir pendant 30minutes dans une chambre humide pour éviter la déshydratation des tissus.

- Les lames sont ensuite immergées dans 2 bains de lavage PBS pendant 5 minutes chacun

❖ **Anticorps secondaire (Réactif de visualisation)**

- L'anticorps secondaire HRP (Horse Radish Peroxidase) (2 gouttes) a été ajouté et incubé dans le noir pendant 30 minutes.

- Les lames sont ensuite mises dans un panier pour les rincer dans un bain du PBS, pendant 5 min.

❖ **Systèmes révélateurs (Solution de substrat chromogène DAB)**

-A l'aide du chromogène 3,3Diaminobenzidine DAB en présence du substrat de l'enzyme HRP, le H₂O₂, à l'obscurité pendant 10 min .le DAB forme un dépôt marron (positif) lorsqu'il réagit avec

la peroxydase.

-Les lames sont ensuite mises dans un panier pour les rincer dans un bain du PBS, pendant 5 min.

❖ Contre coloration

-Une contre coloration est réalisée à l'hématoxyline pendant 5 minutes, qui colore intensément les noyaux en bleu violacé mais aussi les cytoplasmes et les tissus de soutien de façon moins intense.

- Les lames sont rincées à l'eau distillée puis on le fait passer dans un bain d'alcool puis de xylène pendant 2 minutes pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope.

❖ Le montage

-Le montage lames-lamelles est réalisé par un liquide l'Eukitt pour coller la lame à la lamelle.

- la lecture des lames se fait au microscope optique, qui est lié à un ordinateur permettant d'observer et d'interpréter la coupe histologique.

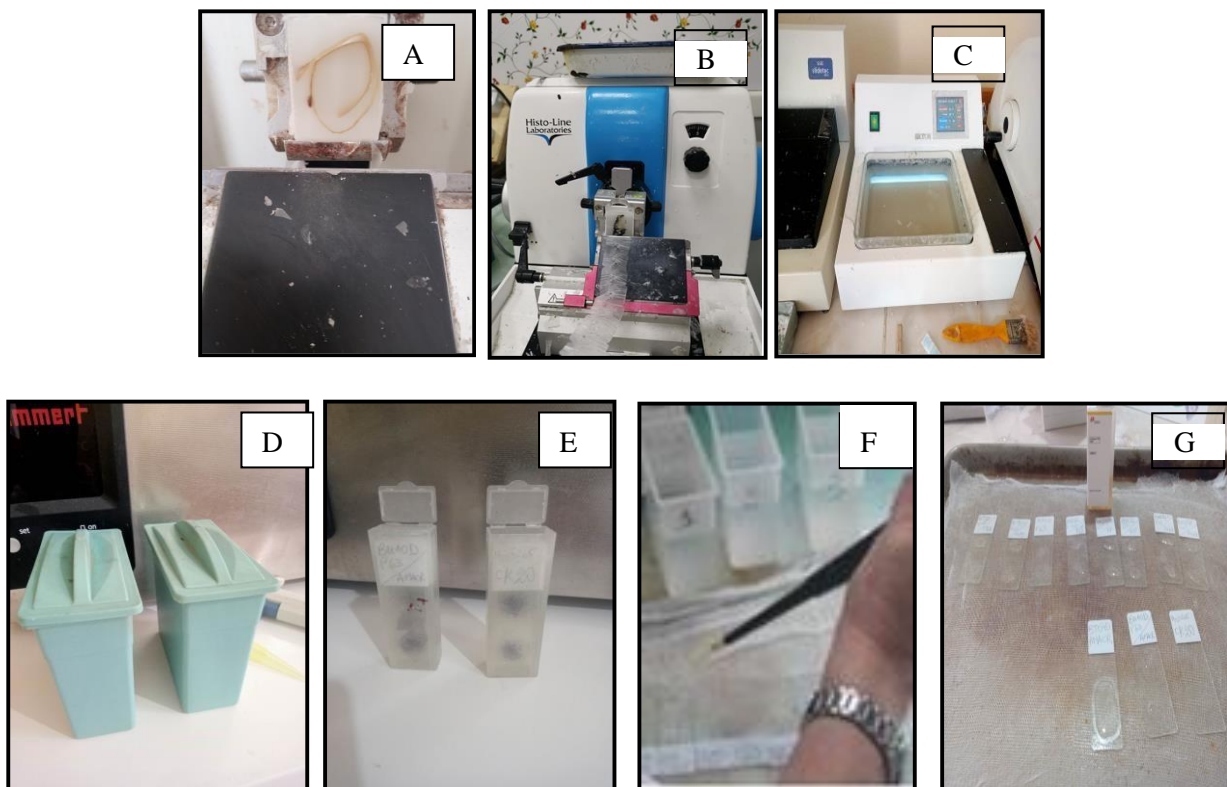


Figure 15: les étapes manuelles de la technique d'immunohistochimie (photo originale)

III.1. Etude rétrospective

L'étude a été réalisée au niveau du service d'oncologie d'EPH Amizour durant la période du 12 mars au 14 mai 2023. Il s'agit d'une étude rétrospective établie sur 121 patients atteints de cancer broncho pulmonaire (CBP) diagnostiquée durant la période allant de janvier 2021 jusqu'à mars 2023.

1. L'âge des patients

La figure ci-dessous représente les effectifs des patients atteints du CBP suivant leur âge.

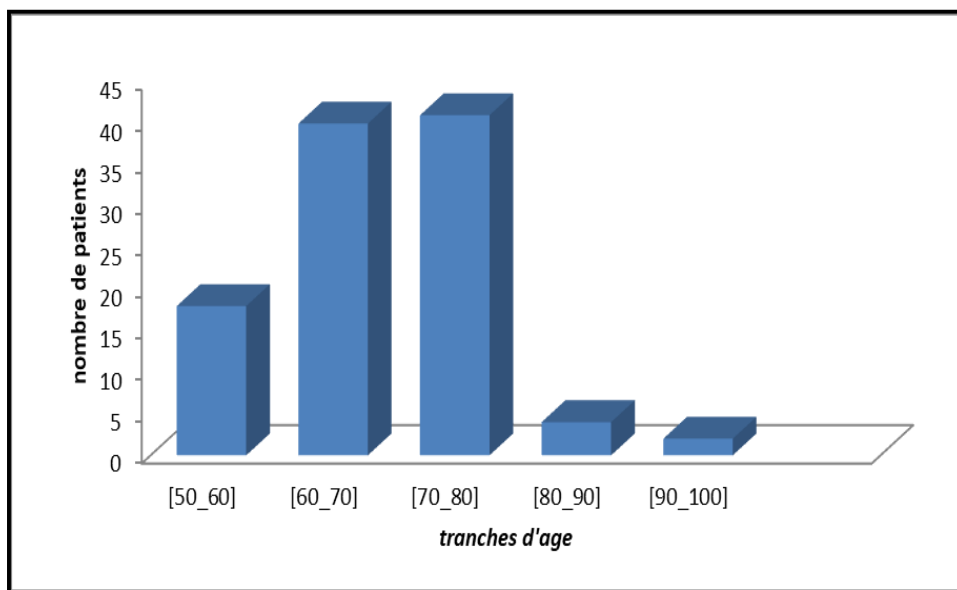


Figure 16: Histogramme présentant la répartition des patients atteints de CBP selon les tranches d'âge depuis 2021 jusqu'à 2023.

L'âge de la population de notre série varie entre 40 et 100 ans. Selon la figure on constate que la tranche d'âge située entre 60-80 ans sexe confondu, est la plus touchée par cette maladie avec 33.88% de la population étudiée. Ces données sont comparables avec celles observées par **Gadelis et al (2013)** en France, sur 106 patients présentant un cancer broncho-pulmonaire sexe confondu.

Le lien entre l'âge avancé et l'apparition du cancer du poumon peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Accumulation des expositions au tabac : Les personnes âgées ont généralement une plus longue histoire de tabagisme, ce qui augmente le risque d'accumulation de substances cancérigènes dans les

poumons (Doll ; 2010).

- Fonctionnement modifié des mécanismes de réparation de l'ADN : Avec l'âge, les mécanismes de réparation de l'ADN peuvent devenir moins efficaces. Cela signifie que les cellules endommagées par les substances cancérigènes du tabac ont moins de chances d'être réparées, ce qui peut favoriser le développement du cancer (Doll ; 2010).

- Affaiblissement du système immunitaire : Le système immunitaire peut également être affaibli avec l'âge, ce qui peut rendre plus difficile pour l'organisme de combattre les cellules cancéreuses émergentes. Cela peut permettre aux cellules cancéreuses de se développer et de se propager plus facilement (Goubet et al, 2018).

2. Selon le sexe

La répartition de 121 cas de CBP en fonction de sexe, montre que le cancer de poumon touche les deux sexes à la fois avec une prédominance masculine avec 87% hommes et 13% femmes (Figure 17).

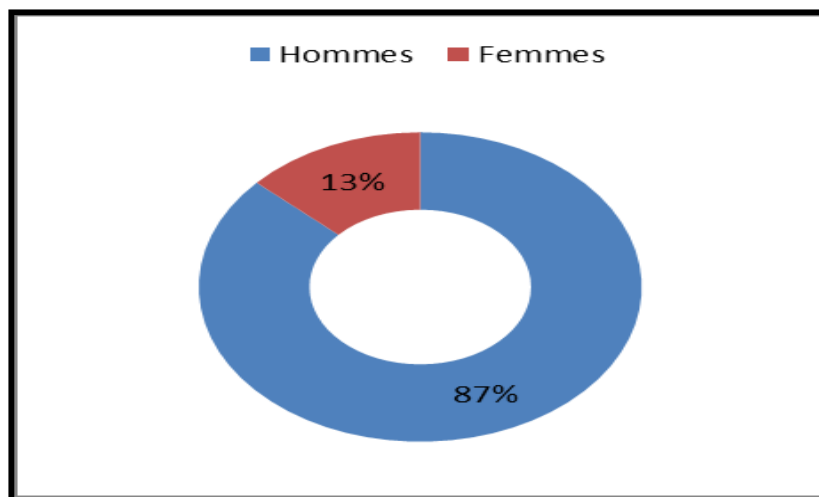


Figure 17: Circulaire présente la Répartition des patients atteints du cancer des poumons selon le sexe.

Ces résultats sont en accord avec une étude précédente sur le cancer bronchique en France qui reste une maladie encore majoritairement masculine (Trédaniel, 2018). La prédominance masculine pourrait être expliquée par les habitudes tabagiques, l'âge précoce de début du tabagisme, la consommation excessive du tabac, et les professions à risque des hommes (Tahiri

Elousrouti, 2017). Certaines études suggèrent que les hormones sexuelles masculines peuvent favoriser la croissance des cellules cancéreuses, comme par exemple la testostérone peut stimuler la croissance des cellules cancéreuses du poumon en augmentant la production de facteurs de croissance. Il est important de noter que la relation entre les hormones sexuelles et le cancer du poumon est complexe et nécessite des recherches supplémentaires pour être mieux comprise.

3. Répartition selon l'exposition au tabagisme

La figure 18 montre que le tabagisme est un facteur prédisposant d'un cancer broncho-pulmonaire avec un pourcentage de 61.98%.

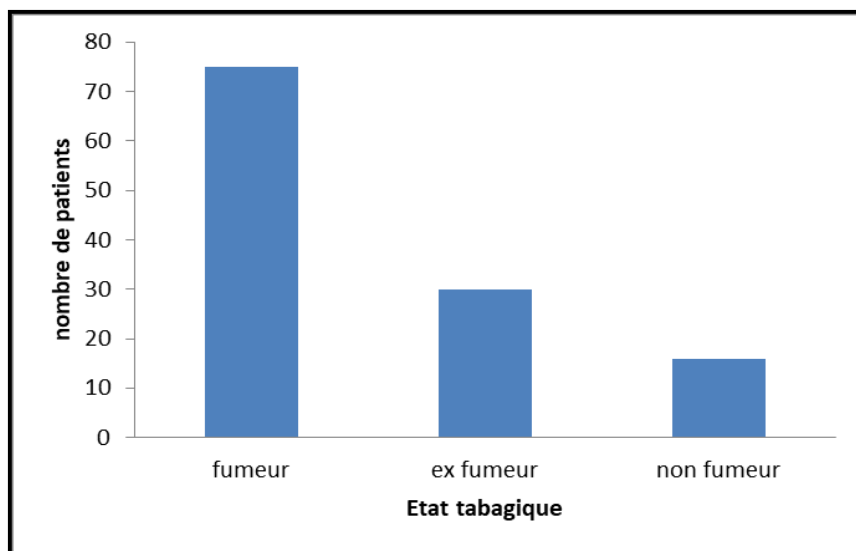


Figure 18: Histogramme présentant la répartition des malades selon l'exposition au tabagisme.

Cette prédominance est en accord avec plusieurs études comme celles réalisées par (**Diarra en 2015**), qui ont trouvé que le risque de cancer bronchique attribuable au tabagisme est estimé à 80-90% des cas incidents, affectant toutes les formes histologiques. Puis les ex-fumeurs qui ont cessés de consommer le tabac avec 25%. Ceci est en accord avec le rapport de Peto qui a montré que le risque du cancer du poumon diminue avec l'augmentation de la durée de l'arrêt du tabac (**Peto, 2000**).

4. La profession

Nous avons à travers l'enquête statistique entreprise, classé les patients en catégories socio-professionnelles, les résultats ont montré la répartition suivante (Figure 19):

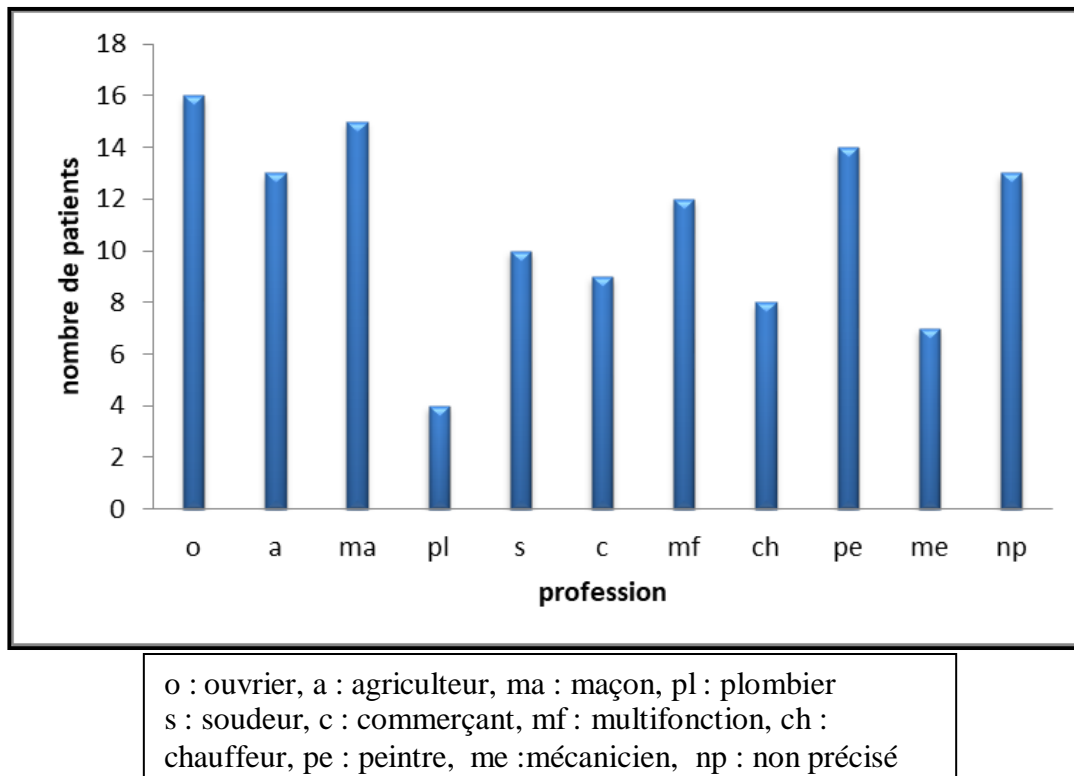


Figure 19: Histogramme représentant la répartition des patients selon la profession.

Parmi les professions indiquées, on constate que 13.22% des patients sont des ouvriers (les travailleurs de la construction navale, et du bâtiment, ouvriers du textile, les mineurs exposés aux fibres d'amiante), suivi des maçons avec 12.39%, et les peintres avec 11.57%, ensuite les agriculteurs avec 10.74%. Cela est en accord avec la littérature car de nombreux métiers ont été à l'origine d'une exposition asbestosique (L'asbestose désigne une lésion cicatricielle très diffuse du tissu pulmonaire, due à l'inhalation de poussières d'amiante).

5. Selon le type histologique

D'après la figure 20, le carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) est le type histologique prédominant.

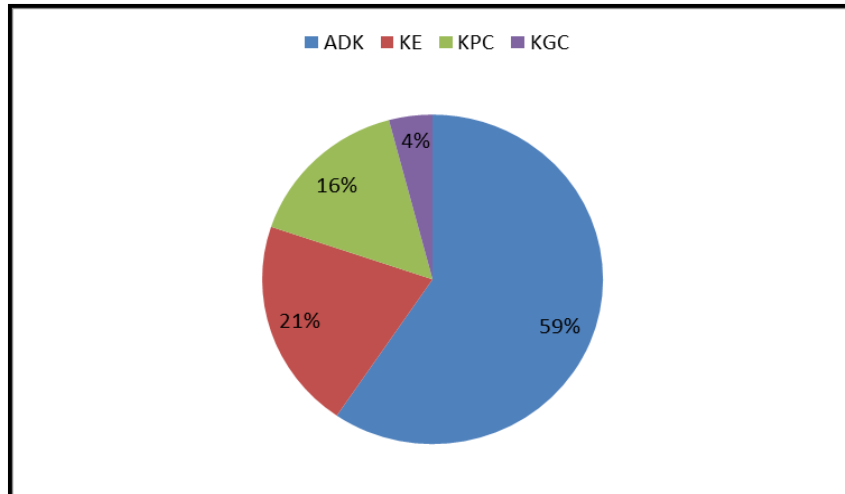


Figure 20: circulaire représentant la répartition des patients selon le type histologique. ADK : Adénocarcinome, KE : Carcinome épidermoïde, KGC : Carcinome à grandes cellules, KPC : Carcinome à petites cellules

L'étude histologique montre que l'ADK qui est le plus dominant sa fréquence semble en augmentation, elle atteint 59% des cas, suivi par le carcinome épidermoïde (CE) qui occupe le deuxième rang après l'ADK avec 21%. Ces données sont comparables avec celle de **Mariot (2013)** qui a déterminé l'adénocarcinome comme le type histologique le plus fréquent avec 67.1% suivi du carcinome épidermoïde avec 28,8%.

6. La répartition des patients selon le stade clinique

Les résultats ont montré que les stades les plus apparus sont les stades IV chez les patients atteints de CBP qui représente 53 % de la population étudiée. Ensuite il est suivi de stade III, II, I avec des pourcentages respectifs de 34 %, 9% et 4%.

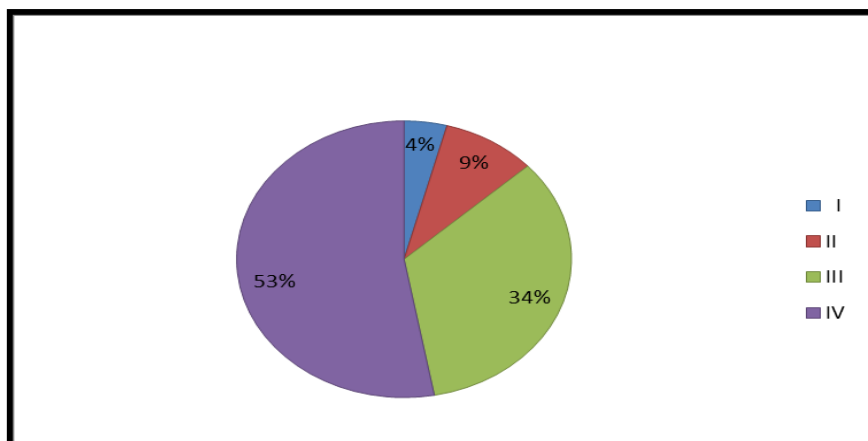


Figure 21: Circulaire représentant la répartition des patients en pourcentage selon les stades cliniques.

Ces résultats pourraient être expliqués par le diagnostic tardif du CBP pour la plupart des patients qui présentaient des stades métastatiques avancés IV et III. Des résultats comparables ont été rapportés par une étude japonaise (**Inoue et al, 2014**) qui a rapporté une prédominance des stades métastatiques avancés IV avec un pourcentage de 57.1%, suivie du stade III avec 34.9%. Les mêmes résultats ont été rapportés dans une étude tunisienne (**Tahiri Elousrouti, 2017**) avec une prédominance des stades métastatique IV et III avec des pourcentages respectifs de 82% et 12%.

Le pourcentage élevé de cancer du poumon au stade IV s'explique principalement par le fait que cette maladie reste longtemps sans symptômes cliniques, permettant ainsi une propagation rapide avant l'apparition des premiers signes (**Goldstraw et al ; 2016**).

7. la mutation EGFR

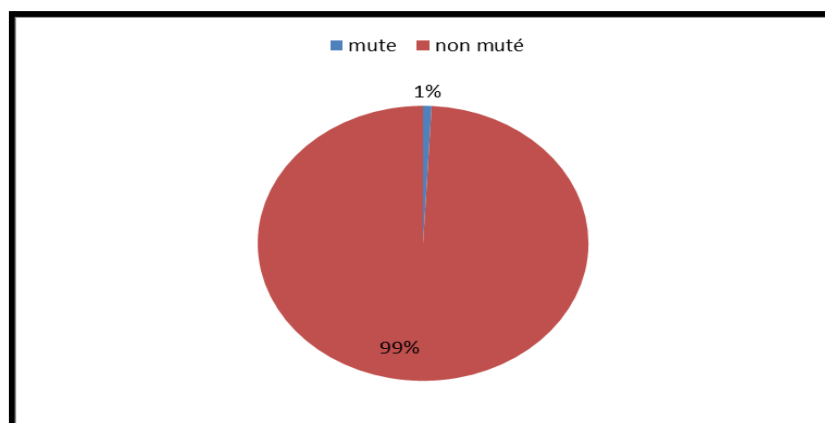


Figure 22: Circulaire représentant le taux de mutation EGFR en pourcentage

Selon la figure 22 on remarque que, parmi les 121 patients ayant un CBP, une seule patiente porte une mutation dans le gène EGFR, ce qui signifie que les paramètres environnementaux en Algérie ont plus d'impact sur l'apparition de cette maladie (**Rangachari et al ; 2017**).

8. Traitements :

D’après la figure 23, on remarque que le traitement du cancer du poumon variait entre chimiothérapie et radiothérapie, la chimiothérapie étant le traitement prédominant (80%), à l’inverse de la radiothérapie (5%).

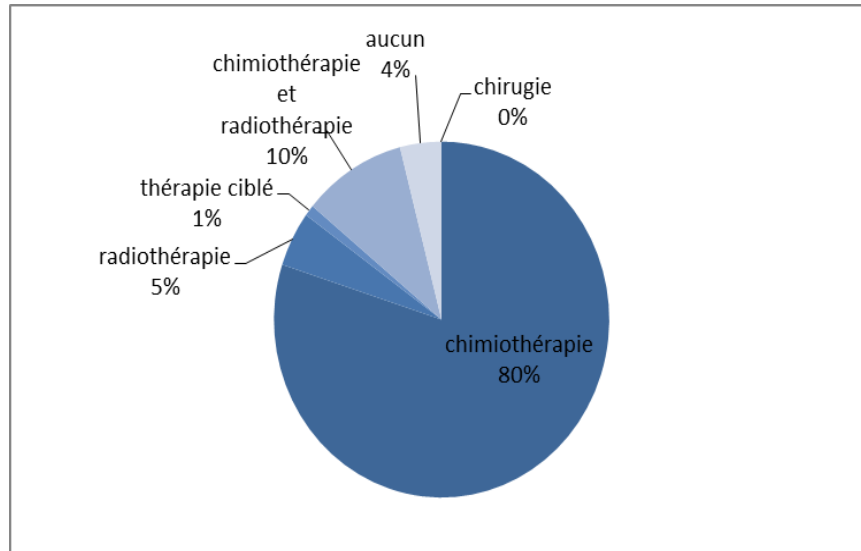


Figure 23: Circulaire représente les pourcentages des traitements effectués sur les patients ayant CBP.

Ces résultats montrent un pourcentage de 1% de traitement de la thérapie ciblée, ce qui prouve un faible pourcentage des patients porte une mutation dans le gène EGFR, car ce traitement cible spécifiquement les cellules cancéreuses, en épargnant les cellules saines.

III.2. Etude histo-pathologique

L’examen histo-pathologique consiste à analyser au microscope des cellules où des tissus prélevés sur un organe et permet de confirmer ou non la nature cancéreuse de la lésion. Une biopsie pulmonaire lobaire supérieure gauche à 40 mm est prélevée chez une patiente âgée de 48 ans présentant un adénocarcinome pulmonaire. Après coloration par l’Hématoxyline- Eosine (HE), les coupes histologiques du tissu pulmonaire a été observé sous microscope optique (Figure 24).

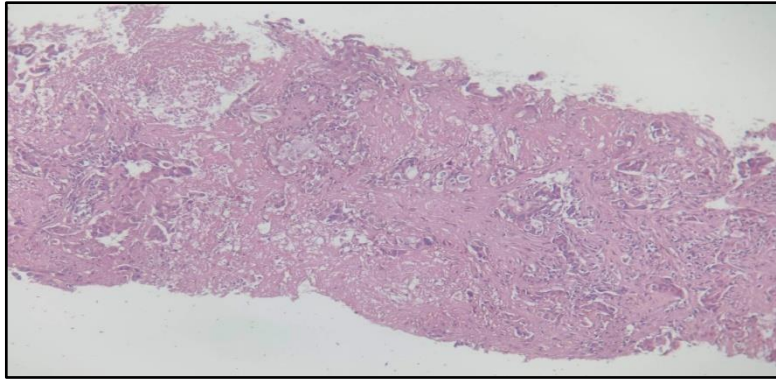


Figure 24: Coupe histologique d'un adénocarcinome pulmonaire (coloration à l'HE) observée sous microscope optique (Gx, 10). A et b : des glandulaires irrégulières.

Sur cette image histologique on note une prolifération des cellules tumorales on observe des amas de cellules tumorales et de structures glandulaires de taille et de forme variable tapissées par un épithélium. L'origine secondaire ne peut être affirmée que par l'étude immuno-histochimique.

❖ **Interprétation immuno-histochimique d'un adénocarcinome pulmonaire**

Pour approfondir l'étude, la technique d'immuno-histochimie a été nécessaire pour la détection des cellules tumorales par des marqueurs spécifiques et la détermination des sous type histologique de CBNPC.

Des immuno-marquages anti-CK7, anti-CK20 et anti-TTF1 étaient effectués. Les marqueurs immuno-histochimiques des ADK montrent:

➤ **CK7 et CK20**

Les cyto-kératines sont des protéines constitutives des filaments intermédiaires de Kératine, qui sont des composants structurels importants des cellules épithéliales utilisées pour déterminer et de confirmer l'origine d'un adénocarcinome. Dans ce cas, on note que le CK7 est positif (marquage cytoplasmique) (Figure 25), et par opposition le CK20 est négatif (Absence de marquage) (Figure 26). Le CK7 positif (est une protéine fabriqué par des cellules épithéliales dans les poumons, les seins, les organes reproducteurs féminins), et CK20 négatif (est une protéine fabriqué par les cellules épithéliales dans le colon, le rectum, la vessie), sont des marqueurs caractéristiques d'un carcinome pulmonaires non a petite cellule de type ADK.

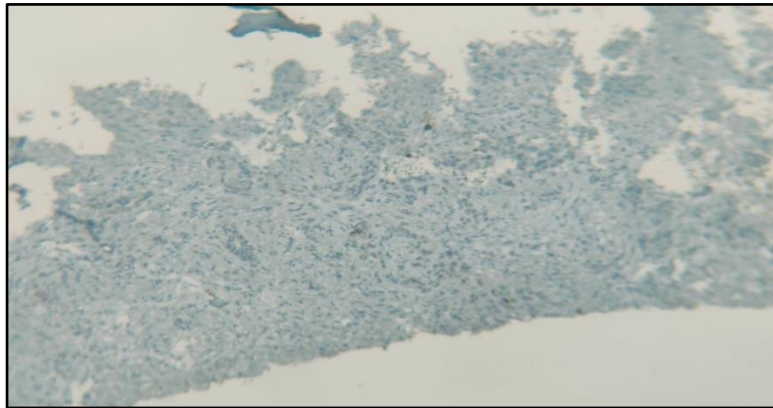
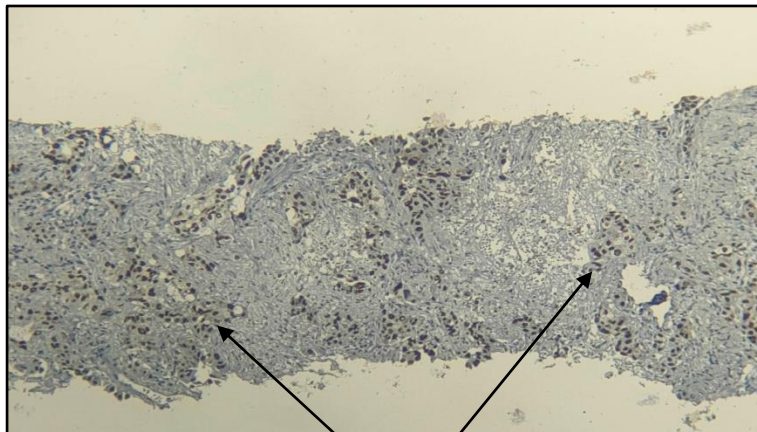


Figure 25: Résultat immunohistochimique du marqueur CK20 (Absence de marquage)

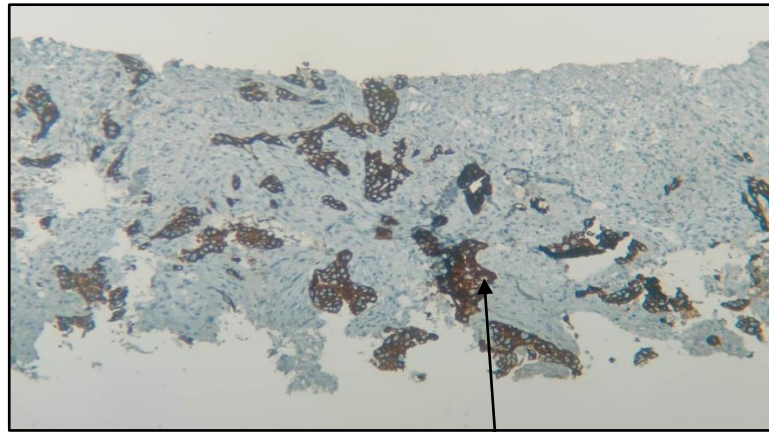


Marquage cytoplasmique membranaire

Figure 26: Résultat immuno-histochimique du marqueur CK7.

➤ TTF1

Les cellules cancéreuses d'origine pulmonaire expriment le TTF1 (Thyroid Transcription Factor-1) qui est un marquage nucléaire (est une protéine fabriqué par la thyroïde et le poumon). Dans le cas étudié on marque une positivité de ce marqueur, cependant on peut dire que c'est un ADK pulmonaire.



Marquage nucléaire

Figure 27: Résultat immunohistochimie du marqueur TTF1 (positivité) observé sous microscope optique (Gx, 20)

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est la première cause de mortalité par cancer en Algérie et même dans le monde. Il s'agit d'un problème de santé publique, et son incidence ne cesse d'augmenter depuis les années 50.

Le tabagisme constitue la principale étiologie du cancer du poumon, D'autres substances telles que l'amiante et le radon se fixent dans la totalité de l'appareil respiratoire provoquant ainsi, l'apparition de cette pathologie.

Les cancers pulmonaires constituent le contingent le plus important des cancers professionnels.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 121 patients de cancer broncho pulmonaire. Les paramètres cliniques, anatomopathologique et immuno-histochimique ont été déterminés.

Ce travail nous a permis aussi de maîtriser les techniques histologiques et immuno-histologiques. En plus, nous avons appris comment distinguer macroscopiquement et microscopiquement les foyers tumoraux et quelque type histologique. Ces résultats suggèrent que le CBP touche les personnes les plus âgées (plus de 60 ans), et qu'il existe des interactions complexes entre la génétique (les mutations EGFR, TP53 et la mutation K-RAS...).

Les nouvelles méthodes ont révolutionné la prise en charge de ces patients par la recherche d'anomalies génétiques afin d'administrer une thérapie ciblée qui permettent seulement d'allonger la durée de vie du patient (traitements palliatifs). Et pour cela la meilleure stratégie est le dépistage précoce et la prévention par la lutte anti-tabac et utiliser les technique FISH et la PCR pour détecter les différentes mutations impliqué dans le cancer bronchique.

D'après les résultats de cette étude et à la lumière de l'analyse bibliographique, il faut :

- Renforcer les programmes de lutte contre le tabac
- Amélioration des conditions en milieu professionnel pour éviter les facteurs de risque

Médiastin : Région située entre les deux poumons qui comprend le cœur, l'œsophage, la trachée ainsi que de nombreux gros vaisseaux sanguins et vaisseaux lymphatiques. Le médiastin s'étend du sternum à la colonne vertébrale.

Œsophage : conduit de l'appareil digestif qui va de la gorge à l'estomac.

Amiante : roche naturelle, se présentant sous forme de fibres 400 à 500 fois moins épaisses que des cheveux. L'amiante a été très utilisée pendant plus d'un siècle dans l'industrie, les bâtiments et les produits de la vie courante, notamment pour sa résistance à la chaleur et son faible coût.

Radon : gaz radioactif* incolore et inodore naturellement présent dans l'environnement. Le radon peut s'accumuler dans les habitations, notamment dans certaines régions riches en granite ou volcaniques (par exemple le Massif central, la Bretagne, les Vosges, la Corse).

Hyperplasie : Développement anormal d'un tissu, d'un organe, par multiplication de ses cellules (s'oppose à *aplasie*, *hypoplasie*).

Carcinome *in situ* : c'est tumeur qui se développe localement, sans franchir les limites séparant le tissu auquel elle appartient des autres tissus, restent localisées et n'affectent pas les tissus avoisinants.

Carcinome invasif : qui envahissent les tissus avoisinants et forment des métastases (le cancer est dit invasif). Les cellules anormales acquièrent des fonctions et des spécificités en détournant certains processus de l'organisme à leur profit. Elles atteignent alors la circulation sanguine et se propagent dans des régions bien précises de l'organisme suivant le type de cancer.

Une lobectomie : est une opération chirurgicale qui consiste à enlever le lobe du poumon où siège la tumeur. Les ganglions lymphatiques correspondants (qui drainent la zone située à proximité de la tumeur).

Pneumonectomie est une intervention aujourd'hui peu fréquente. Elle consiste à enlever la totalité du poumon où siège la tumeur. On parle aussi de résection totale d'un des deux poumons. Les

ganglions lymphatiques correspondants (qui drainent la zone située à proximité de la tumeur) sont aussi retirés.

La silicose : est une maladie chronique due à l'inhalation de poussière de silice cristalline. Inhalées pendant une longue période, les particules de silice créent des nodules dans les poumons et entraînent progressivement leur scarification.

L'hémoptysie : est une toux ramenant du sang en provenance des voies respiratoires. L'hémoptysie massive est la production de ≥ 600 mL de sang (environ un bassin réniforme plein) en 24 heures.

Références bibliographique

A

- Allaoua N et Boukhalfa H. Etude clinique, Immunohistochimique et Moléculaire du Cancer du poumon métastatique au niveau del'Annexe du CHU à Sidi-Ali-Labher de la Wilaya de Bejaia. Mémoire de Master.2022.
- Alain, R, Sylvie, T. Anatomie et physiologie, Paris, Elsevier Masson, 2009, 318p, p189-196.
- Adam.D, Perotin.J, Lebargy.F, Birembaut.P, Deslée. G, Coraux. Article ; Régénération de l'épithélium des voies aériennes, 2013.

B

- Boudaoud. K. Traitement en radio-chimiothérapie concomitante des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine, 2009.
- Basse.C, Swalduz.A, Levra.M.G, Girard.N, Remon.J,Moro-Sibilot.D. Immunothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques, de la première ligne à la résistance et sa prise en charge. *Bull Cancer* ; 2020;107 : 779–791.
- Buttitta, F., Barassi, F., Fresu, G., Felicioni, L., Chella, A., Paolizzi, D., Lattanzio, G., Salvatore, S., Campese, P.P., Rosini, S., et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *Int. J. Cancer*.2006; 119: 2586–2591.

C

- Chater.A. Cancer broncho pulmonaire et thérapeutique. Thèse de doctorat, université Abou BekrBelkaid. Tlemcen, Algérie. 2014 ; 129p.
- Clément-Duchêne C, Guillemin F, Paris C, Régent D, Martinet Y. Protocols for lung cancer screening : Limitations, and consequences. *Rev Mal Respir*; 2010 ; 27:314-328.
- Cortot AB. Traitements ciblés et immunothérapie : quel apport en pratique ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* ; 2015;7, 1:51–62.
- Chin Y Liu, Susan Seen et al. Gefitinib Therapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer.2003. <https://doi.org/10.1345/aph.1D145>.
- Copin. M.-C. Carcinome à grandes cellules, carcinome lymphoepithelioma-like, carcinome NUT. *Annales de Pathologie*, (2016). 36(1) : 24–33.

D

- Denotte.M. L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchiques. Thèse de doctorat. *Université Henri Poincaré-Nancy I, Faculté de pharmacie* ; 2009 ; 85.
- Duma. N, Santana-Davila. R., & Molina J. R. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*; 2019; 94, 1623–1640.
- DIARRA A, Aspects Epidémiologiques et Histo-pathologiques Des Cancers Broncho-pulmonaires dans le service d'Anatomie et Cytologique Pathologiques du CHU du Pont G Thèse de doctorat en médecine, 2015. : 4-20-21.
- Doll Richard. Evolution of knowledge of the smoking epidemic. In: Boyle P, Gray N, Henningfield JE, et al. editors. *Tobacco: Science, policy and public health*. New York, NY: Oxford University Press, 2010. 12.

E

- E. Brambilla and A. Gazdar. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J, Copyright_ERS Journals Ltd* 2009 ; 33: 1485–1497.

H

- Huguet.F, Haberer-Guillerm.S, Monnier.L. Radiothérapie.EMC-Traité de Médecine Akos ; 2014;9 :1-6.
- Hantraye B, Leroux A, Clere N. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actual Pharm.*; 2015 ; 54:22-7.
- Herbst R.S et J.V. Heymach, S.M. Lippman. « *Molecular origins of cancer: lung cancer* », *N.Engl.J.Med* ; 2008; 359- 13.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*; 2000; 100: 57-70.

- Hamarda, C., Mignardc, X., Pecuchetd, N., Mathiota, N., Blonsd, H., Laurent-Puigd, P., Leroyb, K. A. Lupob,E., Chaprona, J., Girauda, F., Arrondeauf, J., Goldwasserb, F., Alifanob,g, M., Damotteb, D., Wisleza M. 2018.

I

- INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). Cancer et travail : les facteurs de risque professionnels [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-et-travail-les-facteurs-de-risque-professionnels> ; cité 24 juill. 2017.
- Inoue M et al. Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: The Japanese Lung Cancer Registry Study 2004, Lung Cancer; 83: 246– 251 (2014).

G

- Giulio Metro, Fonds Anticancer. Cancer du poumon non à petites cellules : un guide pour les patients - Basé sur les recommandations de l'ESMO 2016 ; 1.
- Goubet. A.-G., Livartowski. A., & Romano, E. Immunothérapie et cancer du poumon : nouveaux concepts. *Revue Des Maladies Respiratoires* 2018 ; 35, 642–651.
- Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, Petrella F, Spaggiari L, Rosell R. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2.
- Gibault.L, Cazes.A, Narjoz.C, Blons.H. Biologie moléculaire et prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes du poumon. *Revue de pneumologie clinique* 2014 ; 70,47-62.
- Gamaz Bensaou M. Les cancers. *Cipla* ; 2017 ; 25, 26, 34, 35, 53.
- Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW, Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I Safety and Pharmacokinetic Study of Recombinant Human Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in Patients With Advanced Cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1; 19(3):843–50.
- Gadelis.G, Kaddah.S, Bhakkan.B, et al. Epidemiology and incidence of primary lung cancer in a region with low tobacco consumption: Guadeloupe (French West Indies). *Revue des maladies respiratoires* 2013; 30: 537-548.

R

- Ruppert, A.M., et al, A simple view on lung cancer biology: The EGFR pathway. *Rev Mal Respir*, 2011; 28(4): p. 565-77.

L

- Lievre Astrid PL-P. voie de signalisation de ras *Cancero dig* 2010,2 : 38-42 .
- Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, novembre 2017
- Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, 2023.
- Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, 2010.
- Lariot.Y,Calderaro.J-C,Dentsch.E,Veilh.P. Anti-apoptotic mechanisms in small-cell lung carcinoma. *Annales de pathologie* 2010 ; 30 :17-24.
-
- Lantuejoul, S., Rouquette, I., Brambilla, E., & Travis, W. D. (2016). Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et préneoplasies. *Annales de Pathologie*, 36(1), 5–14.
- Lohmann DR. Genetics of retinoblastoma. Review article in *Hum Mutat*. 1999; 14(4):283-8.

M

- Mlika.M, Ayadi-Kaddour.A, Laabidi.S, Boudaya.S, Boussen.H, El Mezni.F. Carcinogénèse des carcinomes bronchiques non à petites cellules et implications thérapeutiques. *LA TUNISIE MEDICALE*; 2014; 92 (06): 368-372.
- Molecular Pathology, Colon Molecular Pathways, *AFFILIATED PATHOLOGISTS MEDICAL GROUP*, 2016. Ou "AFFILIATED PATHOLOGISTS MEDICAL GROUP, Molecular Pathology, Colon Molecular Pathways" publié en 2016.
- Madelaine .J, G. Zalcman. Biologie des cancers bronchiques. *Pneumologie*. 2005.
- Mona Phelippeau. Évaluation d'un panel de marqueurs immunohistochimiques dans la stratification du risque évolutif dans une série de 58 tumeurs de vessie non infiltrant le muscle. *Médecine humaine et pathologie*. 2022. dumas-03653762f.

Références bibliographique

- Michèle Allouche, ALK is a novel dependence receptor: potential implications in development and cancer. NCBI, Review, 2007, Jul 1; 6(13):1533-8.

P

- Poupée, R. ; Colline, AB Etude de l'étiologie du carcinome du poumon. BMJ, 1952; 2(4797), 1271 1286.
- Peto.R. smoking, smoking, cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ, 2000, 321 (7257): 323-329.
- Pelosi G, Scarpa Aldo, Forest Fabien, Sonzogni Angelica. The impact of immunohistochemistry on the classification of lung tumors, Exp Rev of Resp Med; 2016; 10:10, 1105-1121.
- Pierre Laurent-Puig, Astrid Lièvre, Michel Ducreux, Marie-Anne Loriot. « Le point de vue du biologiste sur la pharmacogénétique dans le cancer colorectal, octobre 2008,95 ;10.
- Paik, P.K., Arcila, M.E., Fara, M., Sima, C.S., Miller, V.A., Kris, M.G., Ladanyi, M., et Riely,G.J. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2011 ; 29, 2046–2051.
- Pratilas, C.A., Hanrahan, A.J., Halilovic, E., Persaud, Y., Soh, J., Chitale, D., Shigematsu, H., Yamamoto, H., Sawai, A., Janakiraman, M., et al. Genetic predictors of MEK dependence in non-small cell lung cancer. Cancer Res. 2008; 68, 9375–9383.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci USA.2004; 101(36):13306–11.

R

- Ruppert.A-M, Beau-faller.M, Belmont.L et al. A simple view on lung cancer biology: The MET pathway. Revue des maladies respiratoires 2011 ; 28 : 1241-1249.

Références bibliographique

- Rangachari, D., Vanderlaan, P.A., Shea, M., Le, X., Huberman, M.S., Kobayashi, S.S., et al., Correlation between classic driver oncogene mutation in EGFR, ALK or ROS1 and 22C3PD-L1 & 50% expression in lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol. off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* (2017), 12 (5), 878–883.

S

- Schabath, M. B., & Cote, M. L. Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2019; 28(10), 1563-1579.
- Sylvaine Lepage, « Le cycle cellulaire Chez l’homme environ de 10¹³ à 10¹⁴ cellules (10⁹/g de tissus) A chaque seconde, des millions de cellules sont produites de telle manière. »
- Soussi T, Dehouche K, Beroud C. L’analyse des mutations du gene p53 dans les cancers humains : le lien entre l’épidémiologie et la carcinogenèse. *medecine/sciences*. 2000;16(12):1387.
- Sasaki, H., Shitara, M., Yokota, K., Okuda, K., Hikosaka, Y., Moriyama, S., Yano, M., et Fujii, Y. Braf and erbB2 mutations correlate with smoking status in lung cancer patients. *Exp. Ther. Med*; 2012; 3, 771–775.

T

- Travis, W-D, 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: executive summary. 2011; 8: 381-5.
- Tharin Z., Kaderbhai C., & Ghiringhelli F. Biologie moléculaire des carcinomes bronchiques : standards actuels et perspectives. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2018; 506 :46–51.
- Tomasini, P., Barlesi, F., Mascaux, C. Thérapies moléculaires ciblées en cancérologie pulmonaire. *EMC - Pneumologie*; 2018 ;15 (2) :1-9.

Références bibliographique

- Tahiri Elousrouti L. Les carcinomes broncho-pulmonaires: aspects épidémiologiques, histologiques, immunohistochimiques et évolutifs au CHU Hassan II de Fès université Sidi Mohammed Ben Abdellah faculté de médecine et de pharmacie FES (2017).
- Trédaniel,J. Evolution épidémiologique des cancer du poumon en France et dans le monde. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2018, 10 (3) : 1882-185.

V

- Vignot.S, Tassen.G, Solub.D, Wilkowsky.C. Thérapie moléculaire ciblée. *Traité de médecine Akos* ; 2015 ; 10(4) :1-7.
- Vignaud J.M. Carcinomes épidermoïde, basaloïde et adénosquameux pulmonaires. *Annales de Pathologie*, (2016). 36(1), 15–23.

W

- Wissler.MP. Bilan de l'analyse du statut mutationnel EGFR de 1 patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire du CHU_CAV de Nancy. *Université de Lorraine. Thèse de doctorat. Université de Nancy* ; 2012 ; 136.

Y

- Younsi. Z. Le cancer du poumon du non -fumeur. Thèse pour l'obtention de doctorat en sciences médicales. Service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Militaire Régional Service d'Oncologie Médicale Universitaire de Constantine ABD EL ALI BENBAATOUCHE ; 2019.

Références bibliographique

Annexe 1(a) : 8^{ème} Classification TNM du cancer du poumon.

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	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
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 controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes	

Annexe 1(b) : Classification TNM et classification par stade

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Annexe 2 : les examens du bilan diagnostique

EXAMEN	DESCRIPTION	OBJECTIF
EXAMENS SYSTÉMATIQUES		
Examen clinique*	Examen (auscultation, palpation, etc.) par un médecin pneumologue ou un médecin généraliste, réalisé dans le cadre d'une consultation médicale qui comprend également un entretien avec le patient.	Faire un bilan de votre état général à l'aide de différents moyens tels que l'indice de Karnofsky* ou le performance status*. Évaluer la fragilité éventuelle des patients âgés à l'aide de questionnaires et échelles spécifiques. Identifier vos antécédents* médicaux et les pathologies dont vous souffrez, recenser vos traitements en cours, vos facteurs de risque* et votre dépendance au tabac, si vous fumez.
Radiographie* du thorax*	Technique d'examen qui permet d'obtenir des images de l'intérieur du thorax* et en particulier des poumons, à l'aide d'un appareil à rayons* X.	Révéler la présence d'anomalies dans les poumons. La radiographie ne permet pas de déterminer si une anomalie découverte est bénigne ou maligne. Et, par ailleurs, elle ne permet pas toujours de déceler une anomalie, même si elle est effectivement présente dans le poumon.
Scanner* thoracique	Technique d'examen qui permet de réaliser une succession d'images du poumon en coupes horizontales de moins de 1 à 6 millimètres d'épaisseur à l'aide d'un appareil à rayons* X. Cet examen est aussi nommé tomodesitométrie* ou TDM*. Un produit de contraste* (souvent de l'iode) peut être injecté auparavant, en l'absence de contre-indication. Cela nécessite une analyse de sang pour vérifier le bon fonctionnement des reins.	Repérer la présence ou non d'une anomalie et, si c'est le cas, sa taille et sa localisation. Cet examen détecte des anomalies même de très petite taille (inférieure ou égale à 3 millimètres). Le scanner ne donne aucune indication sur le type de cellules* dont il s'agit. Dans le cas d'un cancer du poumon, le scanner permet de repérer si les ganglions lymphatiques* à proximité sont anormalement gros. Mais il ne permet pas de préciser s'ils sont atteints ou non par les cellules cancéreuses.
Fibroskopie* bronchique	Examen qui utilise un fibroscope, tube fin et souple, pourvu d'une source de lumière, introduit par une narine à l'intérieur de la trachée* et des bronches*. Le tube est relié à une micro-caméra.	Observer l'intérieur de la trachée et des bronches et prélever des tissus* qui semblent anormaux (voir biopsie).
Biopsie	Prélèvement d'un échantillon de tissu* qui semble anormal. Le déroulement dépend de la zone ou de l'organe dans lequel la biopsie est réalisée. Dans le cancer du poumon, le prélèvement est fait au niveau du poumon et/ou des ganglions lymphatiques*. Les biopsies du poumon sont souvent pratiquées au cours d'une fibroskopie* bronchique.	Récupérer des échantillons de tissus* qui semblent anormaux pour les analyser et déterminer s'ils sont de nature cancéreuse ou non (voir examen anatomopathologique). Rechercher, dans certains cas, des altérations moléculaires* (notamment une mutation* du gène* EGFR ou une translocation* ALK ou ROS1...). Ces échantillons peuvent également être conservés après l'opération dans une bibliothèque de tumeurs* (tumorothèque), en vue de recherches ultérieures.
Examen anatomopathologique	Examen de tissus* ou de cellules* prélevés lors d'une biopsie ou retirés lors d'une chirurgie. Cet examen est réalisé à l'œil nu puis au microscope par un médecin spécialiste appelé anatomopathologiste ou anatomocytopathologiste ou pathologiste.	Examen indispensable pour diagnostiquer de façon certaine un cancer. Il permet d'étudier les caractéristiques des cellules* de la tumeur* (histologie*, altérations moléculaires* si besoin). Lorsqu'il est réalisé après la chirurgie, il permet de définir le stade* du cancer.

EXAMEN	DESCRIPTION	OBJECTIF
EXAMENS NON SYSTÉMATIQUES		
Scanner* thoracique avec coupes abdominales supérieures	(Voir scanner thoracique) Cet examen permet de réaliser une succession d'images du poumon et de la partie supérieure de l'abdomen*. Un produit de contraste* (souvent de l'iode) peut être injecté auparavant, en l'absence de contre-indication. Cela nécessite une analyse de sang pour vérifier le bon fonctionnement des reins.	(Voir scanner thoracique) Rechercher d'éventuelles métastases* pulmonaires, osseuses thoraciques, hépatiques (au niveau du foie) ou surrénales (au niveau des glandes surrénales qui sont situées au-dessus des reins).
Échographie* abdominale	Examen indolore qui permet d'obtenir en direct des images de l'intérieur de l'abdomen* à travers la peau. Le médecin fait glisser sur l'abdomen une sonde qui produit des ultrasons (vibrations non audibles pour l'oreille humaine). Quand ils rencontrent les organes, les ultrasons émettent un écho. Capté par un ordinateur, l'écho est transformé en images sur un écran de télévision.	Rechercher d'éventuelles métastases* hépatiques (au niveau du foie) ou surrénales (au niveau des glandes surrénales qui sont situées au-dessus des reins). L'échographie abdominale permet de compléter un scanner* thoracique dans le cancer bronchique à petites cellules.
Échographie* endo-œsophagienne	L'échographie est un examen qui permet de réaliser des images de certains organes ou de certaines parties du corps grâce à des ultrasons. L'échographie endo-œsophagienne donne des images de l'œsophage*, de la région du cœur et des chaînes de ganglions lymphatiques* à proximité.	Mieux caractériser une image précédemment obtenue par scanner*. Ce type d'échographie est rare. Cet examen permet aussi d'effectuer des biopsies sur des ganglions situés dans le médiastin*.
Scintigraphie osseuse*	Examen indolore qui permet d'obtenir des images des os du corps. Cette technique d'imagerie médicale* utilise des produits faiblement radioactifs* non toxiques, des traceurs, qui sont injectés, puis repérés sur écran.	Repérer des métastases* osseuses. Cet examen est aujourd'hui rarement utilisé.
Tomographie par émission de positons (TEP* ou TEP-TDM* ou TEP Scan* ou Petscan*)	Examen indolore qui permet de réaliser des images en coupes du corps entier, après injection dans le sang d'un traceur, un produit faiblement radioactif*. Ce traceur a la particularité de se fixer sur les cellules* cancéreuses. La TEP* fournit des images de la répartition du traceur et donc des cellules cancéreuses dans tout le corps, visualisables par ordinateur.	Repérer les foyers de cellules* cancéreuses partout dans le corps.
IRM* du cerveau	Une IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale consiste à créer des images précises du cerveau grâce à des ondes (comme les ondes radio) et un champ magnétique. Les images sont reconstituées par un ordinateur.	Repérer la présence éventuelle de métastases* au niveau du cerveau.
Scanner* du cerveau	Le scanner cérébral permet de réaliser une succession d'images du cerveau en coupes horizontales de moins de 1 à 6 millimètres d'épaisseur à l'aide d'un appareil à rayons* X. Un produit de contraste* (souvent de l'iode) doit être injecté auparavant, en l'absence de contre-indication. Cela nécessite une analyse de sang pour vérifier le bon fonctionnement des reins.	Repérer la présence éventuelle de métastases* au niveau du cerveau.

EXAMEN	DESCRIPTION	OBJECTIF
EXAMENS NON SYSTÉMATIQUES		
Examens biologiques	Différentes analyses effectuées à partir d'une prise de sang.	Mesurer la quantité et la qualité des différentes cellules* sanguines (globules blancs*, globules rouges*, plaquettes*) ainsi que d'autres composants.
Exploration de la moelle osseuse*	Analyse de la moelle osseuse après son prélèvement par biopsie ou ponction dite ostéoméduillaire.	Repérer la présence éventuelle de métastases* dans la moelle osseuse. Cet examen n'est réalisé qu'en cas de perturbation inexplicable des examens biologiques (voir ci-dessus examens biologiques). L'exploration de la moelle osseuse ne concerne que le cancer bronchique à petites cellules.

Annexe 3 : Principales thérapie moléculaire ciblée autorisée en cancérologie (Vignot et al,2015)

Nom commerciale	DCI	Classe	Cibles	Indication autorisé en cancérologie
Avastin ®	Bevacizumab	Anticorps monoclonal	VEGF	Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules non épidermoïde
Giotrif ®	Afatinib	IP	erbB, EGF-R, HER2	Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique
Iressa ®	Géfitinib	IP	EGF-R	Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique
Tarceva ®	Erlotinib	IP	EGF-R	Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules métastatique

DCI : Dénomination commune internationale, IP : Inhibiteur pharmacologique

Annexe 04 : Questionnaire

N° : _____ Nom et prénom : _____

Age : _____ Sexe : F M

Adresse (Region) : _____

Habitat : Rural Urbain

Profession : _____

La durée de la profession : de _____ à _____

Exposition aux polluants : Amiante Goudron Pesticides Arsenic Métaux autres

Antécédents Familiaux : oui non Bien parenté : _____

Antécédents personnels : Médicaux chirurgicaux

Habitudes Toxiques : Tabac pendant : _____ Arret : _____

Tabac à chiquer

Alcool

Tabagisme passif :

Histoire de la maladie (les symptômes) :

Site de prélèvement : Bronche Poumon Autre

Type de prélèvement : Biopsie Résection chirurgicale Autre

Nature de la biopsie : Fibroscopie bronchique Endoscopie bronchique

Matériel tumoral transmis : Tumeur primitive Métastases

Stade du cancer : _____

Gène EGFR : Muté Non muté

La principale analyse (examen) : L'anapath

Bilan d'extension

TDM thoracique

TDM (T.A.P)

TDM (cranio-cérébrale)

Radiothérapie cérébrale

Radiothérapie encéphalique et osseuse

Les traitements : Chirurgie :

La chimiothérapie

Chimiothérapie + radiothérapie

La radiothérapie

L'immunothérapie

Type histologique : A petites cellules

A non à petite cellules : Carcinome épidermoïde

Adénocarcinome

A petite cellules

A grandes cellules

Autre (précisé ou non préciser) :

Résumé :

Le cancer du poumon est un enjeu de la santé mondiale, il représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme en Algérie. Notre objectif a été de faire une étude rétrospective, afin d'analyser les différents facteurs de risque, et de décrire l'aspect thérapeutique et anatomo-pathologique du carcinome pulmonaire chez des patients âgés de 40 à 90 ans de l'EPH d'Amizour (Bejaia-Algérie) entre 2021 et 2023. Et on a noté que la tranche d'âge la plus affectée se situe entre 60 et 80 ans ; le tabagisme est le facteur de risque le plus fréquent suivi par l'exposition à différentes substances toxiques suivant la profession, l'adénocarcinome étant le plus dominant avec un pourcentage de 59%. Les résultats de l'analyse des biomarqueurs qui interviennent dans ce type de cancer à savoir les mutations touchant le gène d'EGFR sont très rares (retrouvé chez les femmes asiatiqueq, et les non fumeurs). On a constaté que la chimiothérapie seule ou associée à la radiothérapie sont les deux traitements les plus fréquents, avec un pourcentage de 80 et 5% respectivement. On peut conclure que les symptômes cliniques tardifs et le diagnostic à un stade avancé rendent le pronostic sombre et les possibilités thérapeutiques limitées, d'où la nécessité du dépistage précoce et d'établir des stratégies de lutte contre le tabac.

Mots clés : cancer du poumon, facteurs de risque, anathomopathologique, immunohistochimique, Biomarqueurs.

Abstrac:

Lung cancer is a global health issue, it is the leading cause of cancer mortality in men and the second in women in Algeria. Our objective was to conduct a retrospective study of pulmonary carcinoma in patients aged 40 to 90 from the EPH of Amizour (Bejaia-Algeria) between 2021 and 2023. And it was noted that the most affected age group is between 60 and 80 years; smoking is the most frequent risk factor followed by the exposition to toxic substances in the professional. Adenocarcinoma is the most dominant with a percentage of 59%. The results of the biomarker analysis point out to mutations affecting the EGFR gene is very rare (found in Asian women, and non-smokers). Finally therapeutically, it was found that chemotherapy alone or associated with radiotherapy are the two most frequent treatments, with a 80and 5% percentage respectively. It can be concluded that late clinical symptoms and late diagnosis make prognosis and therapeutic possibilities limited, hence the need for early detection and tobacco control strategies.

Keywords: lung cancer, risk factors, anathomopathologic, immunohistochemical, biomarkers.

ملخص

سرطان الرئة هو قضية صحية عالمية، وهو السبب الرئيسي لوفيات السرطان لدى الرجال والثاني لدى النساء في الجزائر. هدفنا هو وصف الجانب العلاجي في أميزور (بجاية الجزائر) بين عامي 2021 و 2023. ولوحظ EPH والمرضى للسرطان الرئوي لدى المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و 90 عامًا من أن الفئة العمرية الأكثر تضرراً تتراوح بين 60 و 80 عاماً؛ التدخين هو أكثر فواتير المخاطر شيوعاً واتباع الفواتير المهنية. وكننتيجة نسيجية وهيستوكيميائية هو الأكثر هيمنة بنسبة 59%. نتائج تحليل المؤشرات الحيوية التي تتدخل في هذا النوع من السرطان وهي الطفرات التي تؤثر على جين ADK مناعية، فإن نادرة جداً (موجودة في النساء الآسيويات وغير المدخنات). أخيراً من الناحية العلاجية، وجد أن العلاج الكيميائي وحده أو المرتبط بالعلاج الإشعاعي هما EGFR العلاجان الأكثر شيوعاً، بنسبة 80% و 5% على التوالي. يمكن استنتاج أن الأعراض السريرية المتأخرة والتشخيص المتأخر تجعل التشخيص والإمكانات العلاجية محدودة، ومن هنا تأتي الحاجة إلى استراتيجيات الكشف المبكر

الكلمات الرئيسية: سرطان الرئة، وعوامل الخطر، ومضادات الأمراض، والكيمياء الهيستوكيميائية المناعية، والمؤشرات الحيوية ومكافحة التبغ

