

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. MIRA - Bejaïa

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico-Chimique

Spécialité : Génétique Fondamentale et appliquée



Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

*Etude clinique, Immunohistochimique et Moléculaire du
Cancer du poumon métastatique au niveau de la Wilaya
de Bejaia*

Réalisé par :

Allaoua Nadjat

Boukhalfa Hania

Devant le jury composé de :

Mme. ATMANI D.....Professeure Président

Mme. OUAHMED H.....MCB Encadreur

Mme. BENCHARIF.....MAA Co-Encadreur

Mme. MAZOUZI C.....MCA Co-Encadreur

Mme BENMESSAOUD Y..... MCB Examineur

Année universitaire : 2021 / 2022

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu qui nous a donné la santé, la volonté et le courage d'accomplir ce travail.

Nos vifs remerciements vont à Mme OUAHMED.H, notre promoteur, pour son aide, ces critiques constructives, ses explications et suggestions pertinentes et pour la qualité de ses orientations tout au long de ce travail et pour avoir apporté tant de soins à la réalisation de ce mémoire.

Nous ne pouvons pas oublier de présenter notre gratitude à nos parents pour les efforts inlassables qu'ils ne cessent de déployer pour nous.

Nos s'insère remerciements vont à Dr. MAZOUZI chef de service de l'unité d'oncologie d'avoir nous donné l'occasion de réaliser notre stage au sein du service.

Un remerciement spécial pour Dr. BENCHARIF dont nous avons eu le plaisir de travailler avec sous un grand soutien 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 mon stage particulièrement Dalila, les 2 laborantines Sara et Inès.

Nous remercions tout le personnel du service d'oncologie et d'anatomopathologie de CHU BEJAIA qui nous ont beaucoup aidés à réaliser ce travail dans les bonnes conditions.

Nous remercions également les membres de jury qui nous font honneur en acceptant d'examiner et de juger notre travail.

Enfin, un merci tout particulier à tous ceux qui nous ont apporté leur soutien.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers respectueux parents : Saadi et Salima.

Vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection. Je vous offre ce travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous m'avez toujours su combler.

A mes chères sœurs : Kahina, Nora Lynda.

A mon petit frère : Louenes.

A tout personnes qui ma encourager à finir ce travail :

Mounir et Amina

Une spéciale dédicace A Madame Ouhmed et Dr. Bencharif qui m'ont vraiment aidée durant cette période.

Puisse dieu tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.

A ma chère famille qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu.

Nadjet .

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers respectueux parents :

Vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection. Je vous offre ce travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont vous m'avez toujours su combler.

A mon frère : Ali

A ma chère sœur : Fadia

Puisse dieu tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur.

Une spéciale dédicace à cette personne qui compte énormément pour moi.

A toi Massi

A ma chère famille qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu.

Hania

Sommaire

LISTE DES FIGURE .

LISTE DES TABELAUX.

INTRODUCTION.....1

CHAPITRE I : Revue Bibliographique

I-Rappels Anatomohistologique :.....	2
I-1 Anatomie du poumon :.....	2
I-2 Histologie du tissu pulmonaire.....	3
II-Le cancer du poumon :.....	4
II-1 Définition :.....	4
II-2 Les facteurs de risques :	5
II-3 classification de cancer du poumon :.....	5
II-3-1 classification TNM :	5
II-3-2 classification histologique :	5
III - la cancérogénèse bronchique :.....	6
III -1 Origine des cellules cancéreuse :.....	6
III -2 Anomalie morphologique :.....	6
III -3- Anomalies cytogénétiques :.....	7
III 4- Mécanismes de la carcinogénèse pulmonaire :.....	8
III -5- les principales altérations moléculaires et leur impact sur les voies de Signalisation :.....	10
IV -Angiogenèse et cascade métastatique :.....	19
V -Traitements :.....	20

CHAPITRE II : Matériel et Méthodes

I Objectif de l'étude.....	24
II- Matériel.....	24
III - Méthodes	25
III-1 Collecte des donnée.....	25
III -2 Examen macroscopique.....	25
III-3Tests d'Immunohistochimies	29
III-4 Etude statistique	31

CHAPITRE III : Résultats et Discussion

I -Etude Rétrospective.....	32
II -Etude Histopathologique.....	48
III -résultats Immunohistochimiques.....	52

CONCLUSION.....56

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....57

ANNEXE

Liste des figures :

Figure n° 1 : Anatomie du poumon humain.....	2
Figure n°2 : Anatomie de l'arbre bronchique.....	3
Figure n°3 : structure histologique de l'épithélium bronchique.....	3
Figure n°4 : organisation cellulaire de l'épithélium alvéolaire.....	4
Figure n°5 : aspect histologique de différentes lésions pré –invasives de cancer de poumon...	7
Figure n°6 : les étapes de la carcinogénèse de cancer de poumon.....	9
Figure n°7 : les voies de transduction du signal via l'EGFR.....	10
Figure n° 8 : Les différentes mutations recensées au niveau du gène du récepteur de l'EGFR détectées dans le cancer bronchique	11
Figure n° 9 : le mécanisme de la signalisation PI3K/AKT.....	12
Figure n° 10 : Voie Ras, mécanisme d'activation-inactivation de protéine Ras et les principales protéines effectrices en aval (Raf et PI3K)	13
Figure n°11 : les mutations ponctuelles de P53 dans le cancer de poumon.....	14
Figure n° 12 : mécanisme de la signalisation p53.....	15
Figure n° 13 : mécanisme des deux grandes voies de signalisation de l'apoptose.....	16
Figure n° 14 : transition G1/S du cycle cellulaire et carcinogénèse bronchique.....	17
Figure n° 15 : Les voies de signalisation activées par le récepteur HER2.....	18
Figure n°16 : présentation schématique de mécanisme d'action de l'immunothérapie.....	21
Figure n°17 : le mécanisme d'action des ITK.....	22
Figure n°18 : l'automate de déshydratation	26
Figure n°19 : les étapes de l'enrobage.....	27
Figure n°20 : les étapes de la réalisation de la coupe.....	27
Figure n°21 : les étapes de coloration HE.....	28
Figure n°22 : les étapes de montage des lames.....	29

Figure n° 23 : les étapes de préparation de lames pour l'immunohistochimie.....	30
Figure n° 24 : technique automate d'immunohistochimie.....	30
Figure n°25 : étapes manuelle de la technique d'immunohistochimie.....	31
Figure n°26 : Histogramme représentant la distribution du nombre des cas du cancer du poumon reçu dans les quatre dernières années au niveau de service d'oncologie du CHU de Bejaïa en pourcentage.....	32.
Figure n°27 : Histogramme représentant la répartition du cancer de poumon selon les tranches d'âge en pourcentage.....	33
Figure n°28 : Circulaire représentant la répartition des malades selon le sexe en pourcentage.....	34
Figure n° 29 : Histogramme représentant la répartition de l'IMC des malades selon les tranches d'âge par rapport au nombre des malades.....	35
Figure n°30 : Histogramme représentant la distribution des facteurs de risques chez les malades du cancer du poumon en pourcentage.....	36
Figure n°31 : circulaire représentant la répartition des patients selon leurs antécédents familiaux en pourcentage.....	37
Figure n° 32 : Histogramme représentant la répartition d'hérédité par apport au degré de parenté en nombre de malades	38
Figure n° 33: Histogramme représentant la répartition des malades selon la localisation de la tumeur en pourcentage.....	39
Figure n°34: Histogramme représentant la répartition des malades selon le siège de la tumeur en pourcentage.....	40
Figure n° 35 : Histogramme représentant la répartition des malades selon le stade du cancer en pourcentage.....	41
Figure n°36 : Répartition des patients selon la taille de la tumeur.....	42
Figure n° 37 : Répartition des patients selon l'extension ganglionnaire et les métastases.....	42

Figure n° 38 : Histogramme représentant la répartition des malades selon le type histologique du cancer de poumon en pourcentage.....	43
Figure n° 39 : Circulaire représentant le taux des cas ayant fait le teste de marquer moléculaire EGFR en pourcentage.....	44
Figure n°40 : Circulaire représentant le taux de mutation EGFR en pourcentage.....	44
Figure n°41 : Circulaire représentant la distribution selon la présence de métastase.....	45
Figure n°42 : Circulaire représentant la distribution des localisations métastatiques du cancer de poumon en pourcentage.....	46
Figure n°43 : Histogramme représentant la distribution des déférents types de traitement utiliser dans le cas de cancer du poumon en pourcentage.....	47
Figure n° 44 : Histogramme représentant l'état de vie des malades en pourcentage.....	48
Figure n°45 : aspect histologique d'un adénocarcinome.....	49
Figure n°46 : aspect histologique d'un carcinome épidermoïde.....	50
Figure n°47 : aspect histologique d'un carcinome à petites cellules.....	51
Figure n°48 : aspect histologique d'un carcinome à petites cellules de type NOS.....	51
Figure n°49 : résultat immunohistochimique du marqueur TTF-1.....	52
Figure n°50 : résultat immunohistochimique de marqueur ck7/ck20.....	53
Figure n° 51 : résultat immunohistochimique de marqueur ki67.....	54
Figure n°52 : résultat immunohistochimique de marqueur p40/p63.....	54
Figure n°53 : résultat immunohistochimique de marquer synaptophysine	55

Liste des tableaux :

Tableau n° I : Principales anomalies moléculaires observées dans les carcinomes pulmonaires.....	8
---	---

Liste des abréviations :

AC : Anticorps

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

ADK/ADC : Adénocarcinome

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AKT : protéine kinase

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinas

BcL2 : B-cell Lymphoma 2

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules.

CBP : Cancer Broncho-Pulmonaire.

CBPPC : Cancer broncho-pulmonaire à petits cellules.

CE : Carcinome Epidermoïde

CGC : Carcinome à Grandes Cellules

CH : Chirurgie

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CK : Cytokératine

CNE : Carcinome Neuro Endocrine

CNEGC : Carcinome Neuro Endocrine à Grandes Cellules

CNPC : Carcinome Non à Petites Cellules

CPC : Carcinome à petites cellules

CT : Chimiothérapie.

DAB: Di-Amino Benzidine.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ERK Extracellular Signal-Regulated Kinases

EML4: Echinoderm Microtubule associated protein Like 4.

FHIT Fragile Histidine Triad.

ERBB: Human Epidermal Growth Factor Receptor

H2O2 : peroxyde d'hydrogène

HAA : Hyperplasie adénomateuse atypique.

HE: Hématéine Eosine

HER: Hormonal Epidermal Growth Factor Receptor.

HGF Hepatocyte Growth Factor.

HGFR Hepatocyte Growth Factor Receptor.

HIT : Histidine Triad

IHC : Immunohistochimie.

IRMN : L'imagerie par résonance magnétique nucléaire.

IP3: Inositol trisphosphate.

JAK: Janus Kinase

Ki67 : marqueur de prolifération (étude réalisée dans la ville de Kiel sur un clone de cellules 67).

KRAS : gene kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LI : Lobe Inférieur

LM : Lobe Moyen

LOH: Loss of heterozygoty.

LS : Lobe Supérieur

LTC : Lymphocyte T Cytotoxique

MAPK : Mitogene Activated Protein Kinas

MDM2 : Murine Double Minute 2

miARN : Micro-ARN

MMP : Les métalloprotéinases de la matrice.

mTOR :Mammalian Target Of Rapamycin

NFκB :Nuclear Factor-kappa B

NSE : L'Enolase Neurone Spécifique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P40 : P : Protéine 40

P53,23,21,14 : P : Protéine 53,23,21,14

P63 : P : Protéine 63

PD-1 : Programmed Cell Death 1

PD-L1 : Programmed Cell Death Ligand 1

PI3K : Phosphatidyl Inositol 3 Kinase

PTEN Phosphatase and Tensin homolog

RAS : protéine de signalisation

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase

RT : Radiothérapie

SCC : Le squamous cell carcinoma.

TDM : Tomodensométrie

TGF- β : Transforming Growth Factor beta

TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor

TNM : Tumor Node Metastasis

TTF1: Thyroid Transcription Factor

μm : micromètre

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VLA-4: Le very late antigen 4

.

.

INTRODUCTION

Le cancer du poumon métastatique est un enjeu de santé publique. En effet, il représente la première cause de décès dans le monde.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé en 2020, parmi les cancers diagnostiqués, le cancer du poumon chez l'homme et la femme représente respectivement 14,5 % et 8,4 %. Il constitue une cause principale de décès mondial, représentant approximativement 18% de l'ensemble des décès par cancer et correspond environ 1,8 million de décès (Sung et al,2020).

L'incidence en Afrique est probablement sous estimées du fait du manque d'études. En Afrique de l'Ouest en général, l'incidence au cours de la même année a été estimée à 3,6 nouveaux cas pour 100.000 habitants (Bray et al ;2018).

Le principal facteur de risque du cancer broncho-pulmonaire est sans aucun doute le tabagisme. Le rôle du tabac dans l'étiologie du cancer du poumon n'est plus à démontrer, néanmoins l'existence d'une composante génétique n'est pas à négliger ; dans la mesure où seulement 10 à 15 % des fumeurs développent un cancer du poumon, et où celui-ci peut s'observer chez des non-fumeurs faisant impliquer d'autres facteurs comme les différentes expositions professionnelles aux carcinogènes et les caractéristiques socio-économiques (Boudokhane ;2011).

Sur le plan histologique, on distingue de façon très simplifiée 2 types : les Cancers Broncho-Pulmonaires à Petites Cellules et les Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules. Ces derniers sont les plus fréquents, présentent environ 85% de tous les cancers broncho-pulmonaires (Antoine et al ;2018)

L'arsenal thérapeutique du cancer du poumon s'est considérable diversifié ces dernières années. L'émergence de l'immunothérapie et des nouvelles thérapies ciblées a inaugurée l'ère de la médecine de précision en oncologie.

L'étude porte sur les cas de cancer de poumon diagnostiquées entre 2018 et 2022, elle a été menée sur la base des registres du CHU de la wilaya de Bejaïa (service oncologie et anatomopathologie). Le but de cette étude est la détermination des différents aspects cliniques, histopathologiques et moléculaires du cancer du poumon au niveau du CHU de la wilaya de Bejaia.

I-Rappels anatomohistologiques :

I-1 Anatomie du poumon :

Les poumons sont les organes responsables de la fonction respiratoire, sont des organes pairs et symétriques : Le poumon droit regroupe trois lobes et le poumon gauche deux lobes.

Ils sont Situés dans la cage thoracique, séparés par le médiastin, région médiane thoracique qui contient le thymus, le cœur et ses vaisseaux, les nerfs phréniques, la trachée, l'œsophage, le canal thoracique, les nerfs pneumogastriques et des ganglions lymphatiques (Dee *et al* ;2007).

Chaque poumon est enveloppé par la plèvre, qui correspond à deux feuillets de membrane séreuse séparés par la cavité pleurale. Le feuillet interne, viscéral, adhère directement aux poumons et le feuillet externe, pariétal, se lie à la cage thoracique et au diaphragme. La cavité pleurale contient un liquide permettant le glissement des feuillets et les mouvements pulmonaires lors de la ventilation (Lacour and Belo ;2015).

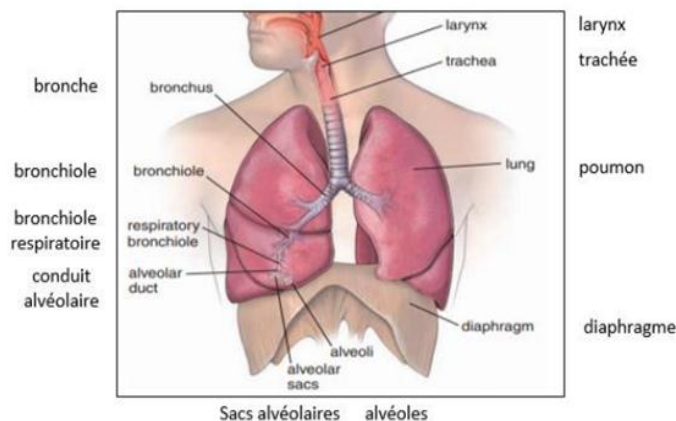


Figure n°1 : Anatomie du poumon humain (Moftah .,2021).

Dans chaque lobe pulmonaire, la trachée donne naissance à deux bronches qui se divisent à l'intérieur du parenchyme pulmonaire. Les divisions successives des bronches en calibre de plus en plus petit conduisent à la formation de l'arbre bronchique intra-parenchymateux. Les dernières ramifications sont appelées les bronchioles terminales. Ces dernières s'ouvrent sur les alvéoles richement vascularisées, les alvéoles sont le siège des échanges gazeux (Lacour and Belo ; 2015).

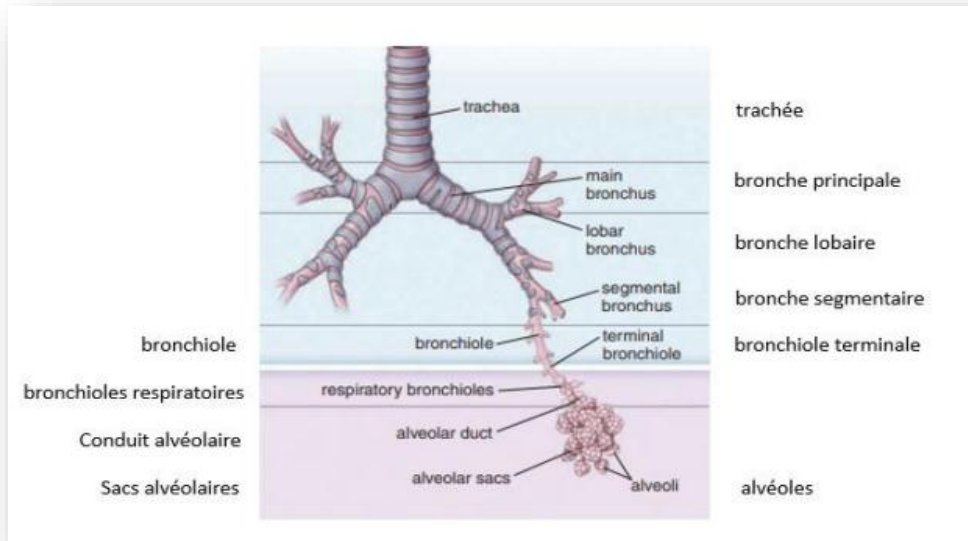


Figure n° 2 : Anatomie de l'arbre bronchique (Moftah ;2021).

I-2 Histologie du tissu pulmonaire :

Le poumon apparaît spongieux, habituellement de couleur rose mais cette couleur est affectée suite à l'exposition aux agents polluants. Le revêtement respiratoire pseudostratifié cilié renferme trois principaux types cellulaires à savoir des cellules épithéliales ciliées, des cellules caliciformes (muco-sécrétant) et des cellules basales (Wissler,2012) (figure n°3).

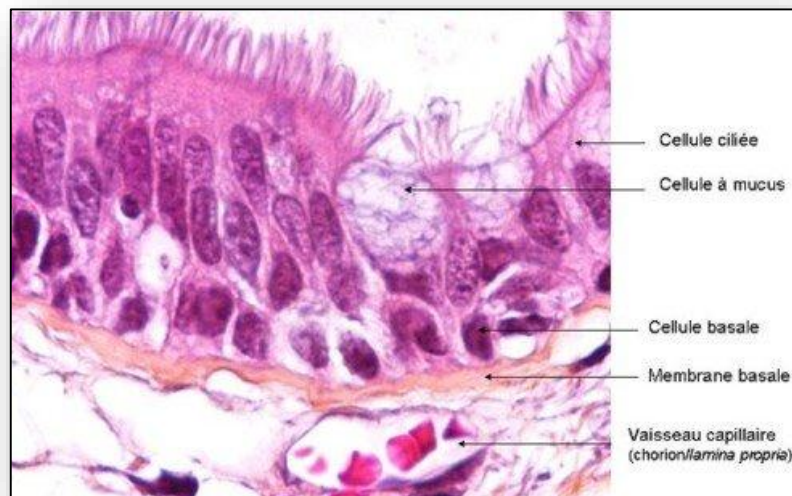


Figure n°3 : structure histologique de l'épithélium bronchique (Anonyme 1)

Chapitre I : Revue bibliographique

Néanmoins la muqueuse bronchique est composée aussi de rares cellules neuroendocrines où on retrouve de granules de type neuro-sécrétoire. Au niveau de la bronchiole terminale on retrouve de rares cellules non ciliées appelées cellules de Clara, au sein d'un revêtement cylindrique. Ces dernières constituent le type cellulaire capitale de l'épithélium des bronchioles respiratoires. L'épithélium alvéolaire est formé d'une couche continue de cellules, refermant de deux principaux types : Les pneumocytes de type I sont majoritaires et tapissent 95% de la surface alvéolaire, ils sont nommés pneumocytes membraneux ou cellules de Clara. Ils sont très aplatis et non ciliés. Les pneumocytes de type II ne couvrent que 5 % environ de la surface épithéliale (Chomette *et al* ;1989) (Figure n°4).

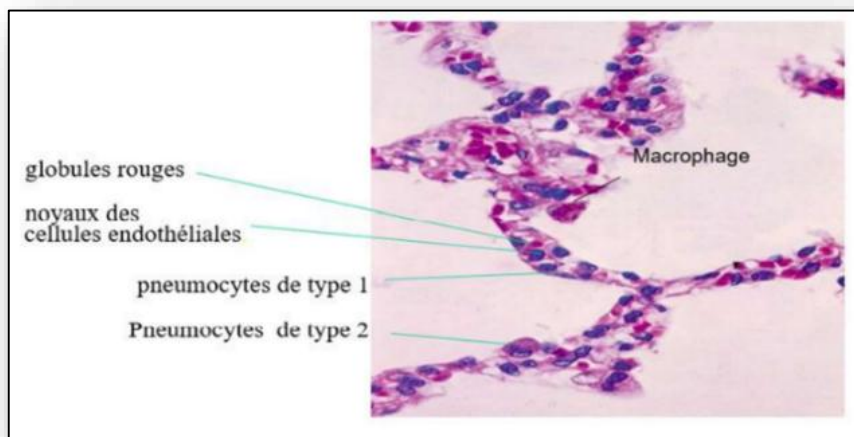


Figure n°4 : organisation cellulaire de l'épithélium alvéolaire (Michael ;2019).

II-Le cancer du poumon :

II-1 Définition :

Le carcinome broncho-pulmonaire primitif est une tumeur maligne qui est une prolifération anormale de cellules du poumon qui peut se développer à la jonction entre les bronches principales (localisation centrale). Dans une des bronches ou à la périphérie, dans les alvéoles pulmonaires (Boudaoud ;2009). 50% des cancers du poumon ont un siège central c'est-à-dire en amont des bronches segmentaires (Peter and Paul ;2005). Les cellules cancéreuses peuvent migrer dans les ganglions lymphatiques voisins ou dans d'autres organes par le biais du système lymphatique (Boudaoud ;2009).

II-2 Les facteurs de risques :

Les facteurs de risques sont nombreux et de ce fait cette pathologie est multifactorielle. Certains facteurs de risque interagissent entre eux et augmentent ainsi la probabilité d'apparition de cancer du poumon. En effet, chez un même individu il peut y avoir l'association de plusieurs facteurs de risque (Barta *et al.*,2019).

❖ La consommation du tabac :

Plusieurs études démontrent que le tabagisme impliqué à 90% dans l'induction des cancers bronchiques (Doll ; 2010).

❖ Les expositions professionnelles :

Des études ont montré que l'amiante, la silice, les radiations ionisantes et les solvants peuvent induire un cancer du poumon (Dela, *et al* ;2009).

❖ Les facteurs environnementaux :

Des études ont prouvé que les vapeurs de gasoil, fumées des unités industrielles peuvent être une cause de développement des cancers bronchiques (Schabath, and Cote ; 2019).

❖ Les pathologies respiratoires :

Dans l'ensemble des études menées, les maladies bronchiques telle que BPCO, la fibrose, la pneumoconiose et la tuberculose ont été associées avec un risque accru de cancer du poumon (Schabath and Cote ; 2019).

II-3- classification de cancer du poumon :

II-3-1 classification TNM :

La classification TNM selon l'OMS est basée sur les données morphologiques, elle permet de se rendre compte du stade du cancer. Le T indique la tumeur, le N indique les adénopathies ganglionnaires et le M indique les métastases (Annexe n°1 a, b et c).

II-3-2 classification histologique selon l'OMS 2018 :

Lors des anciennes classifications histologiques, les cancers primitifs du poumon ou les cancers broncho-pulmonaires étaient divisés en deux catégories :

- Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules :

Chapitre I : Revue bibliographique

Les CBPNPC représentent environ **85 %** de l'ensemble des cancers bronchiques ([Antoine et al ;2018](#)). Selon l'OMS et depuis 2018, la famille des CBNPC regroupe plusieurs sous types de tumeurs selon le type de cellules concernées. La nouvelle classification a intégré des données cliniques, radiologiques et surtout génétiques. En effet l'intégration des données à l'échelle moléculaire a permis un diagnostic précis et une médecine personnalisée.

Les CBPNPC ont été classé histologiquement en plusieurs catégories dont les principaux sont les suivants : **les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules.**

- **Le CBPC qui est représenté par le carcinome à petites cellules.**

III - la cancérogénèse bronchique :

La carcinogénèse bronchique est un processus multi étapes et multicentrique dit en champ de cancérisation. Il procède donc sur le plan moléculaire d'une accumulation d'anomalies génétique et moléculaire sous l'influence des carcinogènes, et sur le plan morphologique on décrit en parallèle une séquence d'anomalie histologique ([Travis et al ; 1999](#)).

III -1 Origine des cellules cancéreuse :

Le cancer bronchique est d'origine unicellulaire, provient d'un progéniture commun (épithélium) ([Derniame ; 2006](#)). Chaque type histologique provient d'un type de cellules : l'adénocarcinome se développent à partir des cellules épithéliales plus précisément les pneumocystes (les cellules qui bordent les alvéoles) et le carcinome épidermoïde se développent à partir des cellules épithéliales malpighiennes alors que le carcinome a petit cellules et quelque carcinome à grandes cellules se développent à partir des cellules neuroendocrines localisées dans le poumon (**Annexe n°2**)

III -2 Anomalie morphologique :

A partir d'un épithélium respiratoire cylindrique cilié normal ([Parkin ;2004](#)), concourent à la formation d'une **hyperplasie adénomateuse atypique**, qui est une lésion millimétrique (< 5 m) considéré comme la lésion précurseur de l'adénocarcinome in situ, ou d'une **métaplasie malpighienne / carcinome in situ** sur laquelle se développent des lésions dysplasiques de gravité croissante : dysplasie légère, modérée, sévère ,puis un carcinome *in situ*, et enfin un carcinome invasif qui est considéré comme la lésion précurseur d'un carcinome malpighien (épidermoïde) sous l'influence des carcinogènes de tabac plus précisément.

Chapitre I : Revue bibliographique

Les dysplasies sont classées selon le niveau d'atteinte de l'épithélium bronchique : atteinte du premier tiers, des deux tiers ou de toute la hauteur de l'épithélium par des cellules porteuses d'atypies cytonucléaires et de mitoses (Travis et al ; 1999). Le carcinome *in situ* bronchique se caractérise par une atteinte de toute la hauteur de l'épithélium, ou **d'une hyperplasie diffuse idiopathique de cellules neuroendocrines pulmonaires** qui peut être la lésion précurseurs des tumeurs neuroendocrine. Cette lésion est très rare et se développe au niveau des bronchioles respiratoires terminales. Elle consiste en une prolifération généralisée linéaire ou en nodules des cellules neuroendocrines pulmonaires qui peuvent être confinées dans l'épithélium bronchique et bronchiolaire ou s'étendre en zone extraluminale locale pour former une tumeur (Travis et al 1999) (Figure n°5).

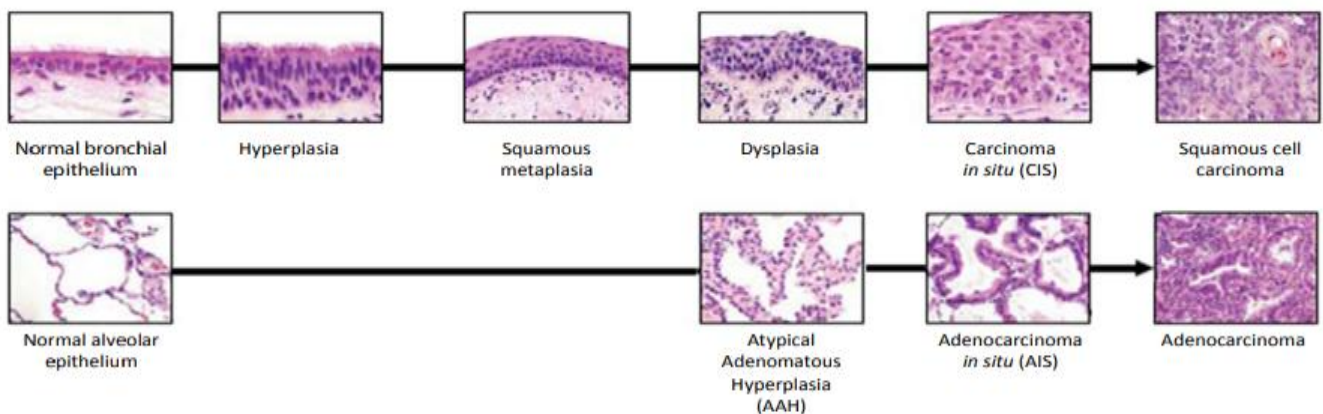


Figure n°5 : aspect histologique de différentes lésions pré –invasives de cancer de poumon. (Wistuba ; 2007).

III -3- Anomalies génétiques :

L'analyse moléculaire a montré qu'une accumulation des altérations génétiques accompagne l'augmentation du potentielle prolifératif et invasif de lésions précancéreuses et détermine la transition d'une étape à l'autre ayant un potentiel prolifératif et invasif plus important (Chung, et al ;1995 ; Mao, et al ;1997). Ce modèle de carcinogénèse par étapes est résumé, pour les principaux types histologiques (Tableau n° I).

Chapitre I : Revue bibliographique

Tableau n° I : Principales anomalies moléculaires observées dans les carcinomes pulmonaires (Shijubo N et al ;2003).

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

III -4- Mécanismes de la carcinogénèse pulmonaire :

Les cancers broncho-pulmonaires se développent selon un processus multi-étape, caractérisé par une progression de quelques cellules « initiées » par l'acquisition d'altérations génétiques, activation d'oncogènes, inactivation de gènes suppresseurs de tumeur leur conférant un avantage prolifératif, vers une tumeur invasive (Yokota et al ;2004). Dans ce processus d'initiation de la cancérogenèse pulmonaire, le tabac joue un rôle mutagène prédominant, et s'associe à une instabilité tissulaire propre à l'épithélium respiratoire, susceptible d'être l'objet de métaplasies et de dysplasies pré-tumorales multifocales (Jeanmart et al ; 2003).

Au cours du développement tumoral, les cellules néoplasiques acquièrent d'autres altérations génétiques, mutations et amplification géniques, pertes alléliques, surexpression et sous-expression géniques - spécifiques à chaque sous-type histo-pathologique (Travis, et al ;2011), et deviennent capables de se multiplier au-delà de leur limite répliative physiologique, d'éviter la différenciation tissulaire normale, et d'envahir les structures tissulaires périphériques (Yokota, et al ;2004).

Des mutations somatique dans le proto-oncogène *K-ras* sont responsables de 10 à 30 % des adénocarcinomes du poumon (Herbst ,et al ;2008) , les mutations et l'amplification de l'EGFR

Chapitre I : Revue bibliographique

sont fréquents dans le cancer du poumon non à petites cellules. (HER2/neu) est moins souvent affecté. Des dommages chromosomiques peuvent conduire à une perte d'hétérozygotie. (3p21,22,24,25 dans les carcinome épidermoïde) et (3p,9p,9q dans les adénocarcinome). Ceci peut provoquer l'inactivation des gènes anti-oncogènes. Des dommages aux chromosomes 3p, 5q, 13q et 17p sont particulièrement fréquents dans le CBPC. P53 représente le gène le plus fréquemment inactivé par mutation d'un allèle et délétion de l'autre allèle, dans les cancers bronchiques (Tammemagi, *et al*;1999). D'autres gènes qui sont également souvent mutés ou amplifiés sont c-MET, PIK3CA, BAX, FHIT et BRAF. (Herbst *et al*;2008).

Une susceptibilité individuelle d'origine génétique peut aussi survenir. Différentes mutations favorisantes ont été ainsi décrites : sur l'EGFR (Bell *et al*;2005), ou dans une région du chromosome 15q (Amos *et al*;2008), correspondant à un gène codant un récepteur à un dérivé nicotinique. La mutation sur un gène intervenant dans la réparation de l'ADN favoriserait également ces cancers (Yu *et al*;2008). (Figure n°6)

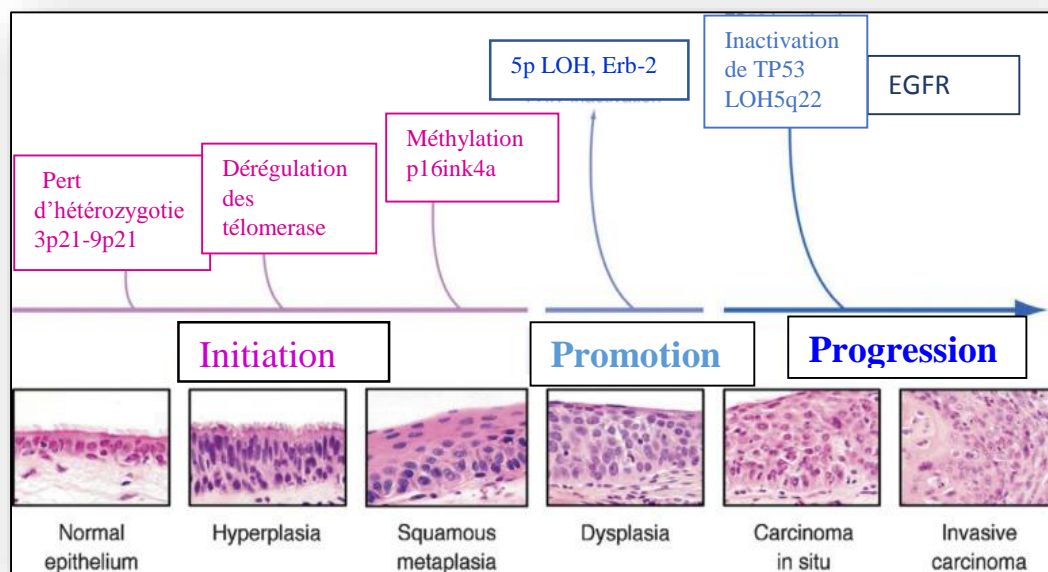


Figure n°6 : les étapes de la carcinogenèse de cancer de poumon (Anonyme2)

Divers polymorphismes génétiques sont associés au cancer du poumon. Ils comprennent des gènes codant l'interleukine 1, le cytochrome P450 (Wenzlaff *et al*;2005), des promoteurs d'apoptose tels que la caspase 8) (Son *et al*; 2006), et les molécules réparatrices de l'ADN telles que l'XRCC1 (Yin *et al*;2007). Les porteurs de tels polymorphismes ont plus de risques de développer un cancer du poumon après exposition aux cancérigènes. Une étude récente a

suggéré que l'allèle 309G du MDM2 est un facteur de risque à faible pénétration pour le développement de cancer du poumon chez les Asiatiques (Tomoda *et al* ;2009).

III -5- les principales altérations moléculaires et leur impact sur les voies de signalisation :

Considérant l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires, les mêmes voies de signalisation intracellulaires, régulatrices de la prolifération, de la différenciation, et de la réparation cellulaire, sont donc atteintes par des mécanismes génétiques différents et propres à chaque sous-type tumoral (Yokota *et al* ;2004).

• Voie de signalisation via l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) :

L'EGFR permet la transmission d'un signal extracellulaire vers le cytoplasme cellulaire. Sur le plan moléculaire, la fixation du ligand entraîne la dimérisation des récepteurs (par la formation d'homo- ou d'hétérodimères avec d'autres membres de la famille HER), l'activation de la tyrosine kinase et l'auto-phosphorylation de résidus tyrosine des récepteurs dimérisés (Yarden et Sliwkowski ;2001). En aval, cette phosphorylation induit le recrutement en position sous-membranaire de nombreuses protéines de transduction du signal et permet l'activation de 2 voies principales de transduction du signal (Pao W *et al* ;2005) (Figure n°7).

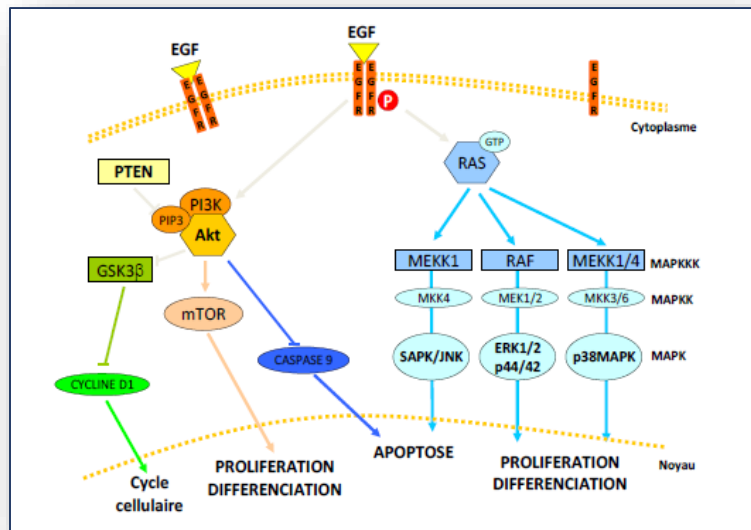


Figure n°7 : les voies de transduction du signal via l'EGFR (Shaw *et al* ;2006)

Les mutations qui affectent l'EGFR sont d'origine somatique et apparaissent en des sites précis des exons 18 à 21. Les mutations les plus fréquentes (représentant plus de 80 % de toutes

Chapitre I : Revue bibliographique

les mutations décrites) sont des délétions de 2 à 6 codons dans l'exon 19, conservant le cadre de lecture, et la substitution d'une arginine en leucine au codon 858 dans l'exon 21. D'autres mutations ont été identifiées (**figure n°8**).

Elles entraînent une activation constitutive de la kinase, avec des différences d'effet en fonction de la nature et de la position de la mutation. D'autres modes d'activation oncogénique sont également décrits, tels que l'amplification génique ou la surexpression (respectivement 32 et 59%) (Cappuzzo *et al.*, 2005). Au niveau endogène, de nombreuses anomalies peuvent provoquer l'activation de mTOR, par exemple la perte de la fonction de PTEN, la mutation de PI3K, l'amplification d'AKT. La perte de la fonction de PTEN, par mutation, délétion ou méthylation du promoteur, a été retrouvée dans de nombreuses tumeurs. (Faivre *et al.*;2006)(**figure n°8**).

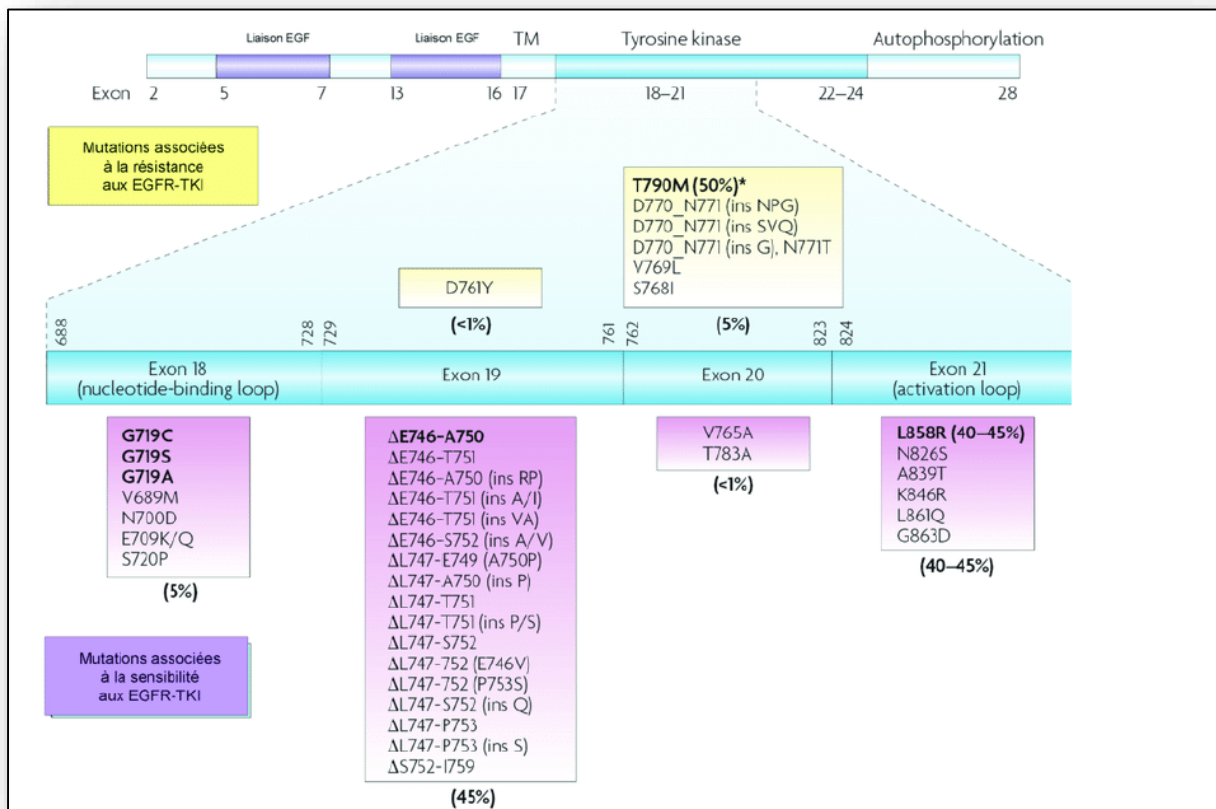


Figure n° 8 : Les différentes mutations recensées au niveau du gène du récepteur de l'EGFR détectées dans le cancer bronchique (Tanner, *et al.*;2011).

- **La voie PI3K/AKT :**

L'activation soutenue d'Akt rend les cellules tumorales insensibles aux signaux anti-prolifératifs en induisant l'entrée nucléaire de Mdm2, ce qui conduit à l'inhibition des processus régulés par p53 et en induisant la localisation cytoplasmique de p21Cip/Waf1 et p27Kip, qui favorise la prolifération. L'activation d'Akt supprime également l'apoptose des cellules cancéreuses en inactivant les facteurs pro-apoptotique Bad et la pro-caspase-9, mais en activant IKK qui provoque la transcription des gènes anti-apoptotique régulés par NF-κB. En outre, la voie PI3K-Akt favorise également l'angiogénèse tumorale via l'activation de NOS et contribue à l'invasivité en stimulant la sécrétion de MMP. L'activation atypique de la voie PI3K/AKT favorise la survie et la prolifération des cellules cancéreuses dans de nombreux cancers humains (Laetitia ;2012) (Figure n°9).

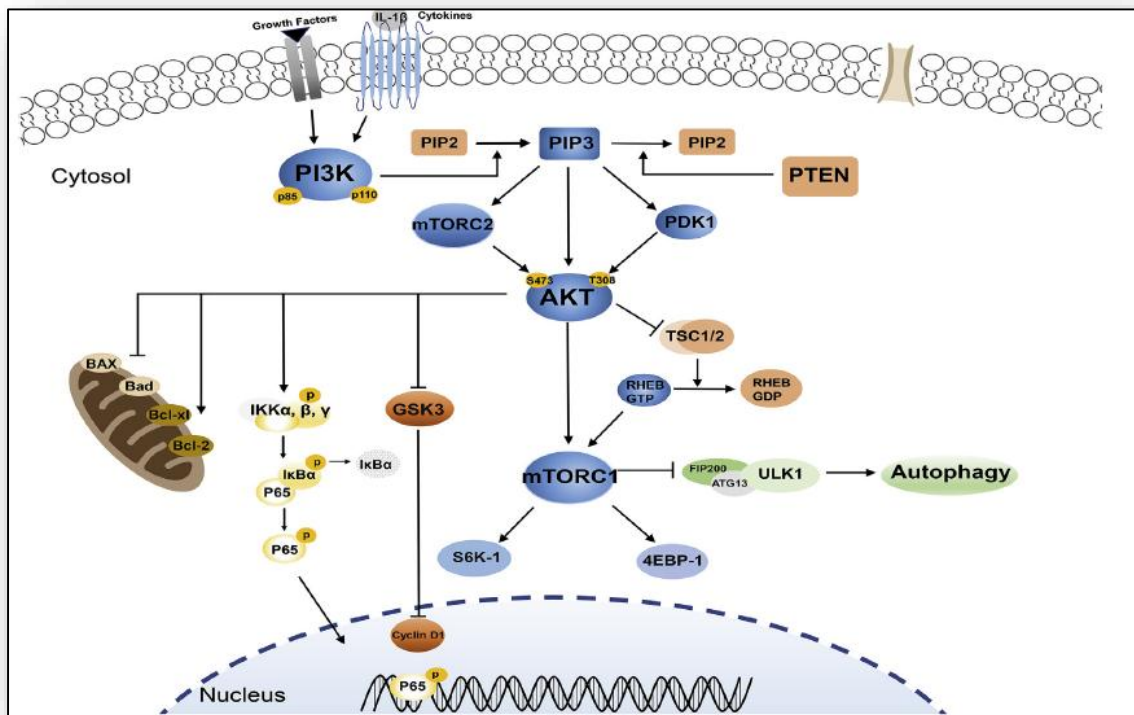


Figure n°9 : le mécanisme de la signalisation PI3K/AKT (Sun. K et al ;2020).

- **La voie de signalisation Ras/ERK MAP kinase**

La voie de signalisation Ras/ERK Activée par RAS. Un dysfonctionnement de cette voie de signalisation conduit à l'apparition et à la progression des cancers, principalement par des

Chapitre I : Revue bibliographique

mutations somatiques. En effet, Ras a été reconnu comme un oncogène largement activé par des mutations dans tous les cancers (Gonzalez *et al* ;2018) (Figure n°10).

Dans les cancers broncho-pulmonaires, 90 % de ces mutations affectent le gène *KRAS*. Cette mutation est détectable dans 20 à 30 % des adénocarcinomes et plus rarement dans les carcinomes épidermoïdes. Elles sont presque systématiquement localisées sur les codons 12 et 13. Elles sont souvent associées au statut tabagique et souvent de mauvais pronostic (Huncharek *et al* ; 1999 ; Pan *et al* ;2016). Les mutations G vers T dominent chez les fumeurs, alors que les mutations G vers A sont plus fréquentes chez les non-fumeurs (Le *et al* ;2005).

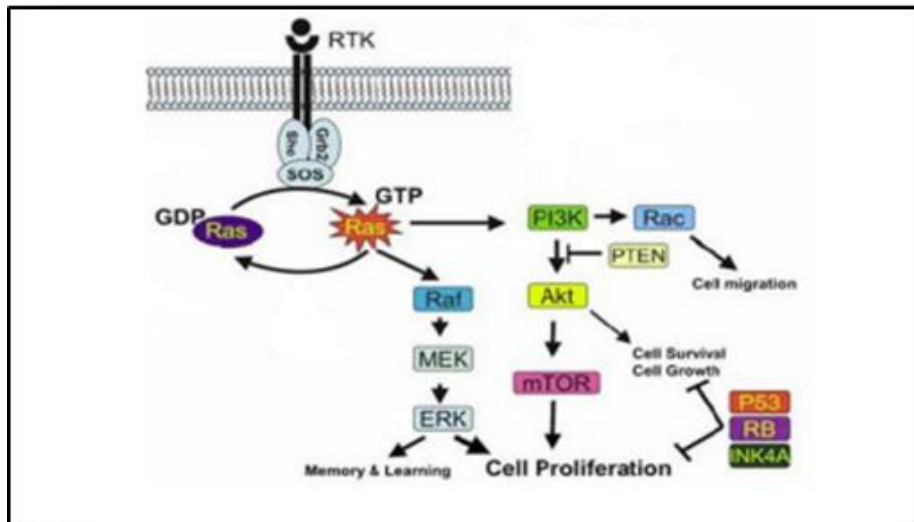


Figure n° 10 : Voie Ras, mécanisme d'activation-inactivation de protéine Ras et les principales protéines effectrices en aval (Raf et PI3K) (Le and Parada ; 2007).

• Voie de signalisation via p53 :

Les mutations impactant la voie p53 peuvent cibler directement le gène TP53 bloquant la synthèse de la protéine ou provoquant sa perte de fonction ou son incapacité à se lier à l'ADN. Des délétions au niveau du chromosome 17p ont été observées dans 75 % des CBPC et 46 % des CBNPC humains (Knuutila *et al* ;2000). Une perte d'hétérozygotie du locus de TP53 est détectée dans 52 % des CBNPC (Chmara, *et al* ;2004). Dans les cancers du poumon, les principaux points chauds se situent au niveau des codons 157-158, 245-248-249 et 273 et représentent 27 % des mutations somatiques observées (Hainaut ;2001). De plus, dans ces cancers, 31 % des mutations ponctuelles sont des transversions G-T du brin codant et une

Chapitre I : Revue bibliographique

majorité de transversions G :C, T : A qui n'apparaît pas dans les autres types de cancers (Soussi ;1992) (figure n°11).

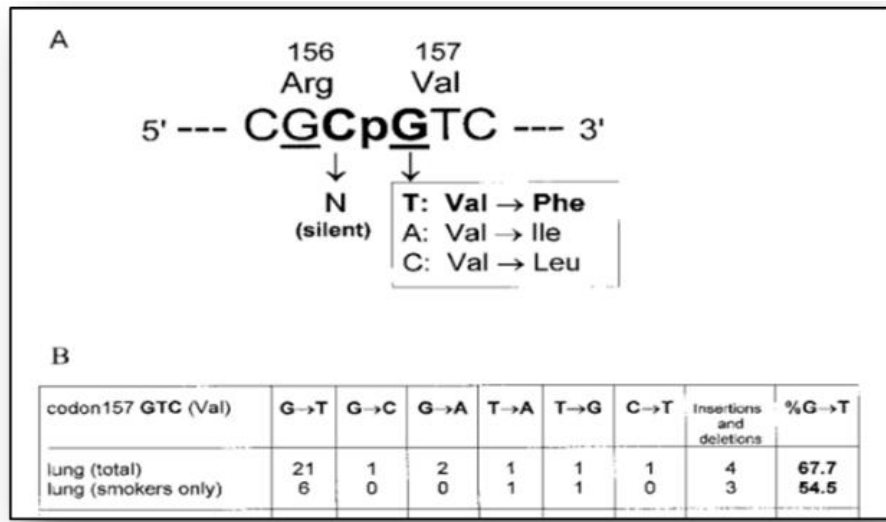


Figure n°11 : les mutations ponctuelles de P53 dans le cancer de poumon (Denisserko et al ;1996).

(A) le schéma expliquant la haute sélectivité de G3T par rapport à tous les autres changements au niveau du CpG composé par les codons 156 et 157. Les guanines soulignées sont celles qui montrent une forte liaison BPDE. (B) schéma mutationnel p53 du codon 157 montrant l'excès de transversion GTC dans le cancer du poumon.

Elles peuvent également impacter les partenaires de p53 comme l'ubiquitine ligase MDM2 (Collisson et al ;2014), qui est peut-être surexprimé, dans ce type de cancer, les mutations de TP53 sont plutôt dominées. Les amplifications de MDM2 n'étant observées que dans 6 à 7 % des CBNPC (Marchetti, et al ;1995 et Higashiyama, et al ;1997). Ces mutations touchent 46% des patients présentant un adénocarcinome pulmonaire et 80% des patients présentant un carcinome épidermoïde ou à petites cellules. Ces mutations sont souvent combinées à des mutations de l'EGFR ou de KRAS (Collisson et al ;2014 et Skoulidis, et al ;2015 et Gibbons, et al ;2014) (figure n12°).

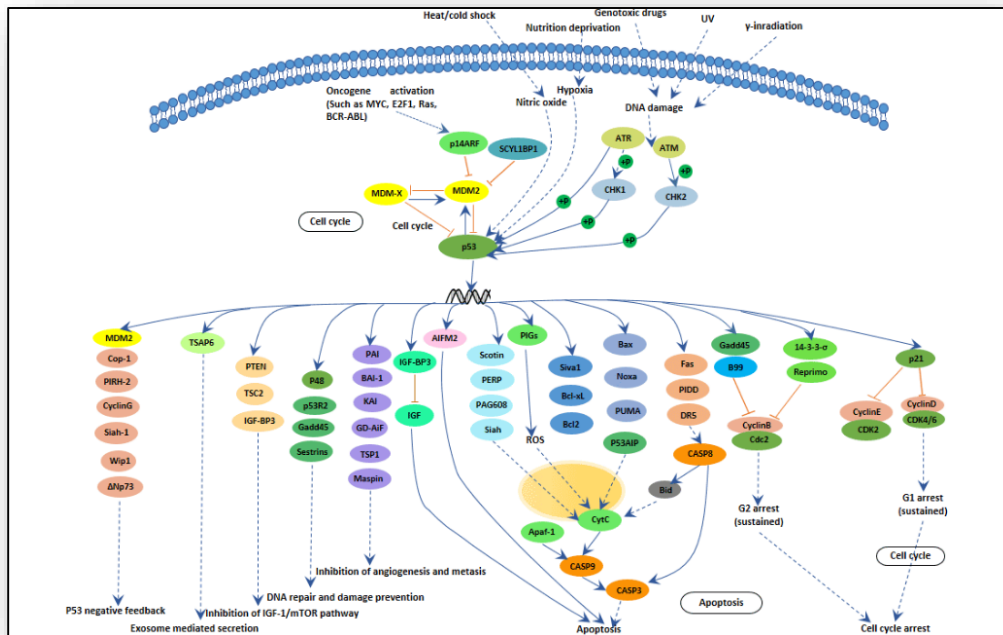


Figure n° 12 : mécanisme de la signalisation p53 (Anonyme 3).

La protéine ainsi stabilisée va s’accumuler dans le noyau ou elle réglera l’expression de divers gènes. Parmi les cibles de P53, on retrouve les protéines pro-apoptotiques de la famille BCL2 (BAX) (Chipuk and Green ;2006). En parallèle de ce mécanisme, P53 réalise l’activation de BAX au niveau du cytoplasme (Miyashita, Krajewski et al ;1994 ; Miyashita et Reed ;1995). D’autre part, P53 possède un rôle inducteur pour APAF-1 et un rôle répresseur pour BCL2. Dans un tel contexte nous comprendrons facilement que toute mutation du gène de la protéine P53 puisse provoquer un Echappement de la cellule tumorale a l’apoptose.

Des mutations somatiques du récepteur 2 de TRAIL ont été trouvées dans le domaine de mort (Lee et al ;1999), une diminution de l’expression d’Apaf-1 (Krepela et al ,2006) (figure n°13).

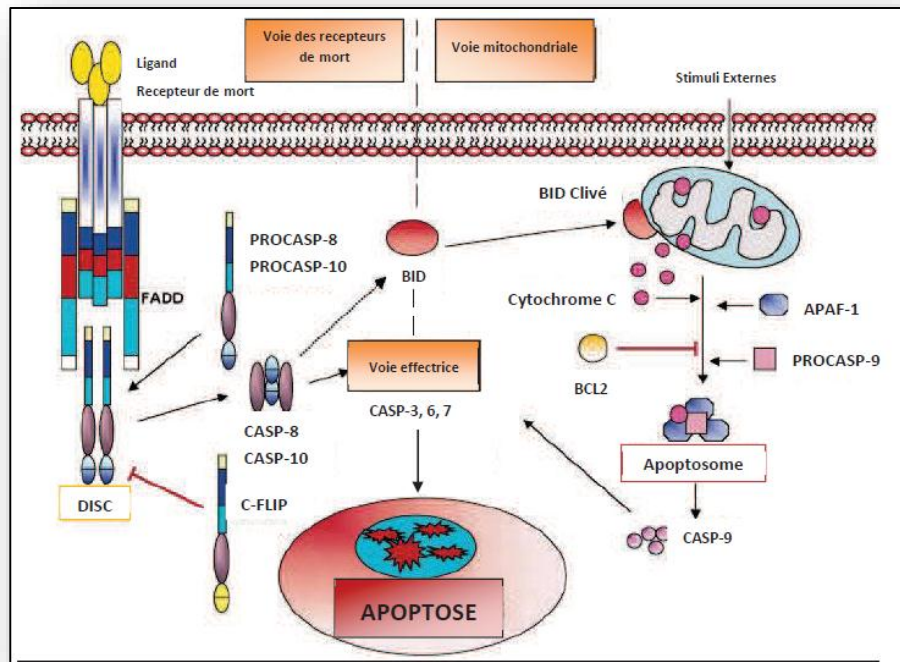


Figure n° 13 : mécanisme des deux grandes voies de signalisation de l'apoptose (Shivapurkar et al ; 2003).

• Voie de signalisation Rb/p16/E2F :

La signalisation Rb/p16/E2F est altérée précocement au cours de la carcinogénèse bronchique multi étapes (Brambilla et al ; 1999). Ainsi, le gène du rétinoblastome (Rb) est délété avec le bras court du chromosome 13 dans plus de 80 % des carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) (Gouyer et al ;1994). L'invalidation conditionnelle de gène p53 et Rb induit l'apparition de tumeurs bronchiques neuroendocrines à petites cellules, ce qui suggère qu'une sous-population épithéliale bien précise est plus particulièrement susceptible à cette combinaison de mutations, et donne lieu à cette différenciation neuroendocrine. Autre gène suppresseur de tumeur, p16 est inactivé dans 50 % des CBPC par délétion du locus INK4a dans un tiers des cas, méthylation de son promoteur dans la moitié des cas et plus rarement mutations ponctuelles entraînant une absence de synthèse protéique (Kim , et al ;1997) et Gazzeri , et al ;1998) .Enfin, le gène de la cycline D1 est un proto-oncogène, amplifié en 11q13 dans 17 % des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), alors qu'une hyper expression de la protéine, sans amplification génique, est détectée en immunohistochimie dans des lésions

préneoplasiques et dans 40 à 60 % des CBNPC, favorisant la prolifération de ces cellules. (Ratschiller *et al* ;2003) (figure n°14).

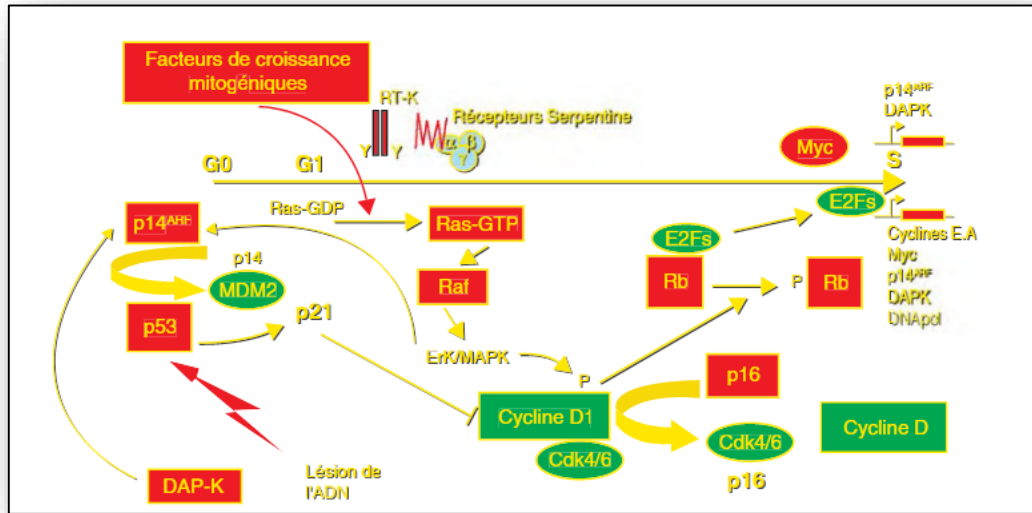


Figure n° 14 : transition G1/S du cycle cellulaire et carcinogenèse bronchique (Madelaine ;2005).

• Voie de signalisation via HER2 :

La liaison des ligands, suivie de l'hétérodimérisation du récepteur a pour résultat l'activation de l'activité kinase d'HER2. HER2 ainsi activé phosphoryle ses substrats, d'où une activation des nombreuses voies de signalisation d'aval dans la cellule. Ces voies comprennent la voie de PI3K-AKT-mTOR qui est impliquée dans la survie cellulaire, et la voie RAS-RAF-MEK-ERK, qui est impliquée dans la prolifération (Jouida ;2017) (figure n 15°).

Les mutations d'HER2 sont retrouvées dans environ 2-4% des CBNPC (Buttitta *et al* ; 2006). Ces mutations HER2 correspondent à des insertions en phase de 3 à 12 paires de bases dans l'exon 20 (une insertion de 4 acides aminés (YVM4) au codon 775) considéré comme le point chaud mutationnel, codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur induisant ainsi une activation constitutive du récepteur. Elles résultent engendrent une augmentation de la survie cellulaire, de l'invasion et du développement tumoral (Arcila *et al* ;2012 ; Wang *et al* ;2006).

D'autre part, la surexpression et l'amplification d'HER2 sont observées dans respectivement 35% et 20% des CBNPC, et le plus souvent dans les adénocarcinomes (Hirsch *et al* ; 2002 ; Mazières *et al* ; 2013).

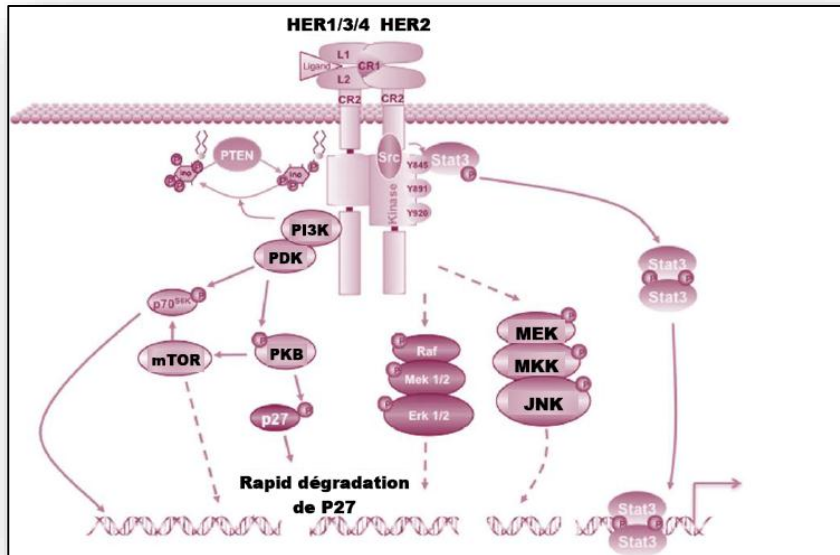


Figure n° 15 : Les voies de signalisation activées par le récepteur HER2 (Vu et Claret ;2012).

• Mutations BRAF :

La protéine RAF appartient à une famille de sérine-thréonine kinases qui inclut ARAF, BRAF, et CRAF (RAF1). Les RAF kinases sont des médiateurs essentiels de la voie de signalisation MAP kinase. BRAF, aussi appelé proto-oncogène B-Raf, est un gène situé sur le chromosome 7. La protéine codée est une kinase activée par KRAS qui exerce son effet en régulant les protéines MAPK et ERK. En tant qu'élément de la voie MAP kinase, RAF joue un rôle essentiel dans de nombreux processus cellulaires, tels que la prolifération, la différenciation et la régulation transcriptionnelle (Jouida ; 2017).

Les mutations BRAF sont retrouvées dans 1 à 5 % des adénocarcinomes et dans moins de 1 % des carcinomes épidermoïdes (Ding *et al* ; 2008 ; Marchetti *et al* ; 2011 ; Paik *et al* ;2011). Ces mutations sont surtout retrouvées chez les fumeurs ou ex-fumeurs (Paik *et al* ; 2011 ; Pratilas *et al* ;2008 ; Sasaki *et al* ;2012). Les mutations les plus fréquente dans le cancer de

poumon sont la p. G469A située dans l'exon 11 et la p. D594G située dans l'exon 15. Dans la grande majorité de cas, les mutations de BRAF sont exclusives (Marchetti, et al ;2011).

• Réarrangement du gène ALK :

Le gène ALK est situé sur le bras court du chromosome 2. Le réarrangement ALK fait suite à une translocation entre 2 gènes, le gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) en 2p23, et le plus fréquemment avec le gène EML4 (Echinoderm Microtubule associated protein Like 4) en 2p21. Cette anomalie est à l'origine de l'expression d'une protéine chimérique qui possède une activité ALK tyrosine kinase permanente, 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. Ce réarrangement est retrouvé chez environ 5 % des patients présentant un adénocarcinome bronchique. Il concerne le plus souvent des patients jeunes, peu ou non-fumeurs (Tharin et al ;2018).

• FHIT, le suppresseur d'invasion tumorale :

Le gène *FHIT* est localisé sur la région chromosomique 3p14.2 présente sur le bras court du chromosome 3 qui code pour une protéine qui joue un rôle dans le métabolisme des purines. Un intérêt particulier est porté à ce locus car il contient l'une des régions les plus fragiles du génome humain, la région FRAB3 (Glover and Stein ;1988).

FHIT a été identifié comme une protéine principalement cytosolique dans les cellules épithéliales (Ohta et al ;1996).

Ils ont rapporté que dans les CBNPC, FHIT contrôle la progression métastatique en modulant certains miRNAs comme miR-30c qui cible directement les marqueurs mésenchymateux tels que la vimentine et la fibronectine (Suh et al ;2014).

IV -Angiogenèse et cascade métastatique :

L'angiogenèse est un phénomène physiologique consistant en la formation de nouveaux vaisseaux à partir d'un réseau vasculaire préexistant. La néoangiogenèse 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).

Chapitre I : Revue bibliographique

Le VEGF est le principal facteur de croissance des cellules endothéliales dont il stimule la prolifération et la migration pour former de nouveaux bourgeons vasculaires. Le bevacizumab (Avastin) est un antiVEGF actuellement prescrit dans les CNPC sauf les carcinomes épidermoïdes car il augmente le risque de saignement (Mlika *et al* ; 2014).

Après l'angiogenèse, les cellules tumorales sont rendu capables a la formation des métastases. Le processus de métastase tumorale peut être sous divisé en un certain nombre d'étapes biologiques séquentielles dont la régulation n'est pas encore entièrement comprise. Les sites métastatiques préférentiels du cancer des poumons sont l'os, le foie, le cerveau et les glandes surrénales.

V-Traitements :

L'objectif est avant tout de conduire le traitement le plus adapté pour chaque patient afin de supprimer ou de ralentir l'évolution du cancer ou des métastases, de réduire le risque de récurrence, de traiter les symptômes engendrés par la maladie (Younsi ;2019).

La conduite thérapeutique est en fonction du type histologique de la tumeur, de son extension loco-régionale et à distance mais aussi des antécédents, de l'état général et de l'opérabilité du patient (Wissler ; 2012).

✓ **La chirurgie :**

La chirurgie, lorsqu'elle est possible, reste le principal traitement du cancer du poumon. Elle a pour objectif d'enlever la tumeur dans sa totalité (Gridella *et al* ;2015) (Annexe n°4).

✓ **La chimiothérapie :**

La chimiothérapie est un traitement systémique toxique pour la totalité des cellules capables de se diviser (Heron ;2005) (Annexe n°5 et 6).

Pour le cancer du poumon, elle se compose principalement d'un doublet à base de sels de platine (Carboplatine ou Cisplatine) associés à une molécule dite de 3ème génération type (Gemcitabine, Pemetrexed, Vinorelbine, Paclitaxel, Docétaxel) plus ou moins associés à un traitement anti-angiogénique (Bevacizumab) dans les tumeurs non épidermoïdes (Garassino *et al* ;2018).

Chapitre I : Revue bibliographique

Le choix de la chimiothérapie sera décidé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en fonction de l'âge, de l'état général, des comorbidités et du type histologique de la tumeur (Garassino *et al* ;2018).

S'il existe une progression tumorale pendant la chimiothérapie en fonction de la décision de RCP une mono-chimiothérapie, une thérapie ciblée ou une immunothérapie seront proposées (Ramnath *et al* ;2013).

✓ **La radiothérapie :**

Elle est utilisée chez les patients présentant une tumeur primaire peu étendue, qui ne sont pas traitables par chirurgie. Une radiothérapie post-opératoire peut être réalisée chez les patients présentant des tumeurs moyennement étendues afin d'éliminer les tumeurs satellites éventuelles et diminuer ainsi les risques de résurgence tumorale. Il existe différentes sortes de radiothérapies : **La radiothérapie externe transcutanée, la curiethérapie et la radiothérapie métabolique** (Gridella *et al* ;2015) (Annexe n°7).

✓ **L'immunothérapie :**

L'immunothérapie est un nouveau traitement contre le cancer qui consiste à utiliser les défenses immunitaires pour détruire la tumeur, ce traitement n'est pas spécifique à un type de cancer, il a prouvé son efficacité au cours des dernières années pour le traitement du cancer de poumon par certain groupe de médicaments qui sont : les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-CTL4, anti PD-1, anti PDL-1), les immunomodulateurs (interférons alpha 2A, 2B et interleukines 2) et les corticoïdes (Alexandre ;2013).

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont des anticorps monoclonaux très efficaces contre le cancer de poumon qui s'administraient pendant deux ans.

➤ **L'immunothérapie anti PD-1/PDL-1 :**

Les anti PD-1/PDL-1 sont des anticorps monoclonaux qui vont lever l'inhibition sur les lymphocyte T en empêchant l'interaction ligand –récepteur. Ces derniers vont assurer une immunosurveillance efficace avec une réactivation des lymphocytes qui vont ainsi pouvoir s'attaquer aux cellules tumorales (**figure n°16**).

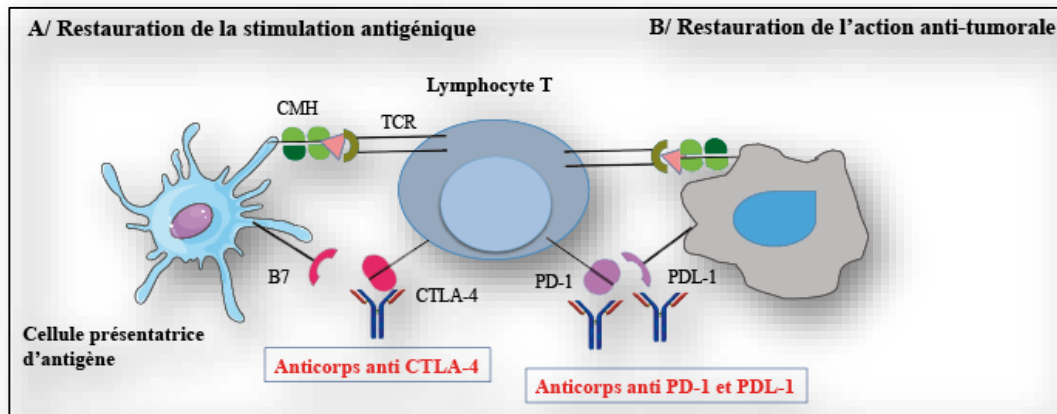


Figure n°16 : présentation schématique de mécanisme d'action de l'immunothérapie (pradoll ;2012).

✓ La thérapie ciblée :

La thérapie ciblée est une stratégie thérapeutique dite personnalisée qui agit en bloquant précisément l'action de certains oncogènes agissant essentiellement dans les domaines tyrosine kinase sur la prolifération, la survie ou encore l'angiogenèse tumorale pour lutter contre les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines. Ces traitements peuvent être réalisés soit de manière isolée, soit de manière séquentielle ou combinée (Favoni and Alama ;2013).

Tyrosines kinases ont pour rôle d'amplifier et de contrôler de nombreux signaux intracellulaires en favorisant des phosphorylations sélectives des résidus tyrosine sur elles-mêmes ou sur d'autres protéines. Une fois activées, les kinases catalysent une réaction de transfert d'un groupement phosphate terminal de l'ATP vers le substrat, pour permettre son activation (Hantraye et al ;2015) (figure n°17).

Les ITK (Inhibiteurs de tyrosine kinase) sont des molécules synthétiques de faible poids moléculaire (300 à 1000 Daltons), amphiphiles, ciblent la région intracellulaire des RTK. Elles possèdent une analogie structurale très importante à l'ATP, leur permettant de se fixer de manière compétitive sur le domaine kinase du récepteur et de rendre ainsi le site d'action inaccessible à l'ATP (figure). Elles empêchent spécifiquement l'activité enzymatique de ces récepteurs. La phosphorylation de protéines en aval nécessaires pour la prolifération cellulaire est alors rendue impossible (Boutayeb et al ;2012).

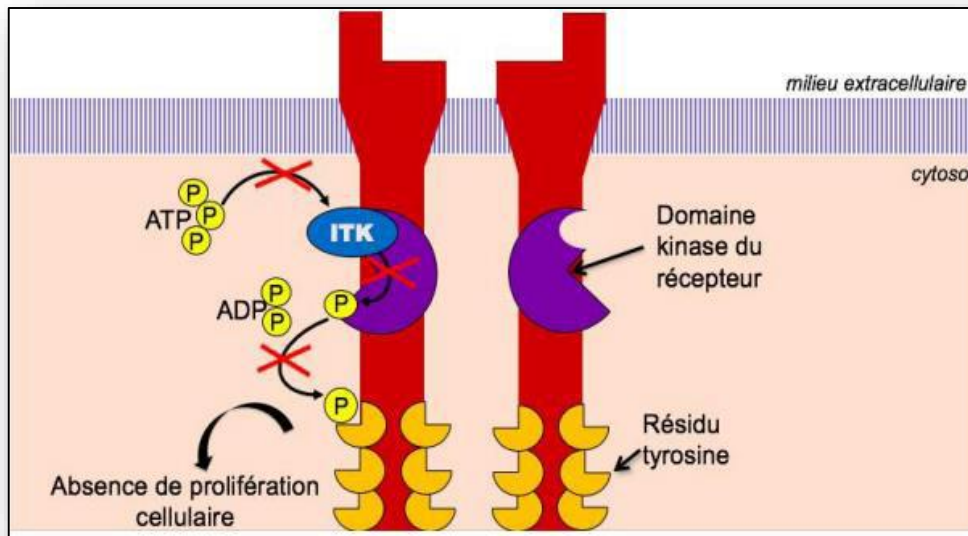


Figure n°17 : le mécanisme d'action des ITK (Boulland ; 2019).

➤ Les Thérapies ciblées en cas de mutation d'EGFR :

Certains inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR sont utilisés dans le CBNPC. Il existe trois générations d'ITK. La première génération (erlotinib : Tarcéva® et géfitinib Iressa), qui n'agit que sur l'EGFR. La seconde génération, dite irréversible (lapatinib, afatinib et dacomitinib) est différente sur deux points ; elle inhibe de manière irréversible car elle se lie de manière covalente d'où son action plus longue et sa cible est plus large car elle peut inhiber également d'autres récepteurs comme HER2 (Ou S-HI *et al* ;2012). Et enfin, la troisième génération (AZD92 (osimertinib-Tagrisso), le CO-1686 (rociletinib) et le WZ4002) qui cibles plutôt les mutations acquises telle que la mutation (1790M).

En cas de progression sous un traitement par les ITK de première ou deuxième génération, il est conseillé de rechercher une mutation T790M sur l'ADN circulant, sur biopsie ou sur cytologie. En effet, cette mutation de résistance retrouvée dans plus de 50% des patients. En cas d'absence de cette mutation, un traitement adapté au mécanisme de résistance identifié ou une chimiothérapie à base de sels de platine sera privilégiée (Dong *et al* ;2019) (Annexe n°8 et 9).

I Objectif de l'étude :

I-1 Objectif principal :

Le stage que nous avons effectué durant la période allant du 12 Avril 2022 au 31 mai 2022 à l'annexe de Sidi Ali Lebher, du CHU de Bejaia a pour but d'étudier le cancer de poumon métastatique et ces différents aspects. L'étude a été divisée en deux parties de recherche. Une au niveau du service d'oncologie où nous avons mené une étude épidémiologique sur les personnes atteintes par ce cancer, pris en charge dans ce service au cours des 5 dernières années (2018 à 2022), où nous avons retenu un échantillonnage constitué de 86 patients dont les dossiers ont été retenus. Leurs informations ont été utilisées dans la deuxième partie de recherche qui est une étude histopathologique et immunohistochimique au niveau du service d'anatomopathologie.

I-2 Objectifs secondaires :

Notre étude vise à répondre aux différentes questions concernant le cancer du poumon notamment les facteurs de risque importants, les tranches d'âge, le sexe, les antécédents familiaux, les traitement ... etc.

Nous nous sommes aussi intéressées à la détermination du type de cancer grâce à une étude histopathologique, suivi d'une étude immunohistochimique dans le but de déterminer les marqueurs spécifiques caractérisant chaque type, pour confirmer le résultat final.

II Matériel :

II-1 Matériels biologiques :

L'étude au niveau du service d'anatomopathologie s'est concentrée sur des biopsie (fragments ou carottes) de patients âgés entre 30 et 90 ans. Associée à une étude Immunohistochimique, réalisée dans le but de déterminer la présence ou l'absence des marqueurs moléculaires (antigènes spécifiques), nous permettant ainsi d'établir la classification histologique pour guider le choix thérapeutique.

II-2 Matériel non biologique :

II-2-1 Appareillage : (Annexe 10).

II-2-2 Réactifs et matériaux : (Annexe 11).

III - Méthodes :

III-1 Collecte des données :

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux archiver au niveau de CHE de Bejaia service oncologie, dans le but de remplir, un questionnaire épidémiologique qui comporte les données suivantes :

- Identification, facteurs de risque, antécédents personnel et familiaux, signe de diagnostic (douleurs,hémoptysie,dyspnée) .
- Localisation et siège de la tumeur, classification (TNM, stade), métastase.
- Les résultats des études anatomopathologique et immunohistochimique.
- Les traitements avec leur réponse.
- Le dossier qui ne sont pas d'origine pulmonaire et incomplet sont exclus.

Le questionnaire en question est en (**Annexe n°12**).

III -2 Examen macroscopique :

Les prélèvements de biopsie (carottes ou fragments) sont recueillis avec leur fiches de renseignement, les informations du patient seront réceptionnées au niveau du laboratoire d'analyse d'histopathologie et de cytologie afin de vérifier et d'enregistrer les informations nécessaires. Le prélèvement suivra plusieurs étapes jusqu'à l'obtention d'une lame colorée observable sous microscope optique.

III-2-1 Prise en charge macroscopique de la biopsie :

Les biopsies arrivent dans des tubes référencés. Ces dernières passent à l'observation ou elles sont comptées et mesurées puis colorée avec de l'éosine pour faciliter leur perception. Le tout sera inclus dans des cassettes préparer et identifier qui seront fixer dans le formol diluée pendant 6h afin de les préparer pour l'étape suivante.

III -2-2 préparation de lames pour l'étude histologique :

Déshydratation et inclusion :

L'échantillon tissulaire est fixé, puis progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool

Absolu. L'alcool est ensuite remplacé par un solvant organique dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine (la paraffine n'est pas soluble dans l'alcool) pendant 17h .Le but de cette étape est de rigidifier le tissu et faciliter les coupes mince au microtome (de $\approx 3\mu\text{m}$).



Figure n°18 : l'automate de déshydratation (photo originale).

Enrobage :

Cette étape suit l'imprégnation, son but est la conservation du tissu en lui donnant un support externe à la fois pendant et après la coupe. Grâce à un appareil d'enrobage à la paraffine.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

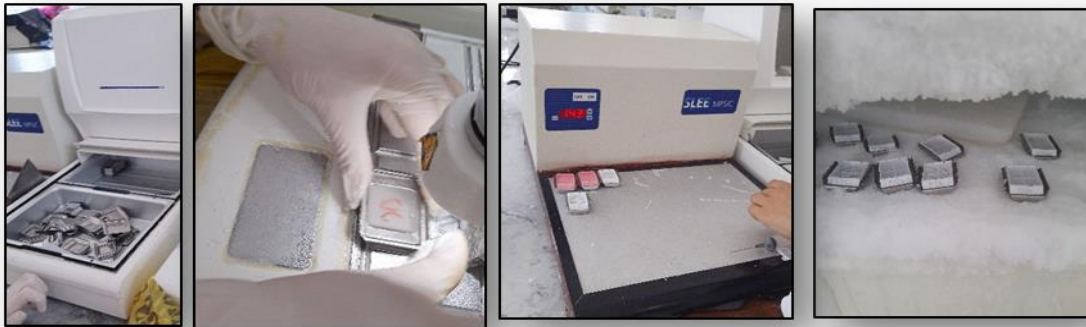


Figure n°19 : les étapes de l'enrobage (photo originale).

Réalisation des coupes (Microtomie) :

Les blocs sont immobilisés par la mâchoire du microtome, la lame de rasoir réalise des coupes successives du bloc de 2 à 10 μ m pour enlever l'excès de paraffine puis des coupes fines de 3 μ m d'épaisseur qu'on appelle rubans contenant notre fragment d'intérêt qui seront étalées sur un bain marie à 37° et collectées sur leur lame avec identifiant correspondant.

Ces dernières seront mises dans une plaque chauffante puis dans une étuve à 75C° pendant 1h pour sécher.

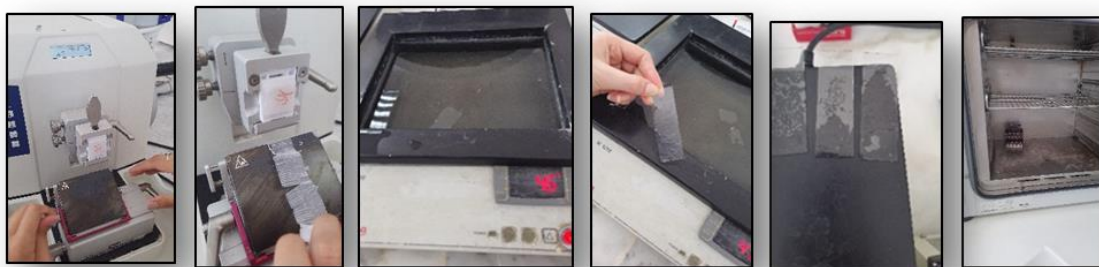


Figure n°20 : les étapes de la réalisation des coupes histologiques (photo originale).

Chapitre II : Matériel et Méthodes

Coloration :

C'est une étape terminale qui permet de visualiser les principaux constituants morphologiques du tissu (mettre en évidence le noyau et le cytoplasme) en colorant les lames par une coloration standard HE (hématoxyline, éosine)

Elle comporte 3 étapes : déparaffinage, réhydratation et coloration HE. En premier lieu les lames seront mises dans deux bain de xylène pour éliminer la paraffine des tissus pendant 20min dans le premier bain et 5min dans le deuxième, c'est l'étape de déparaffinage, ensuite la réhydratation consistera à mettre les lames dans 2 bains d'alcool pendant 5min suivie de 2 lavages successifs pendant 5min. Enfin, arrive l'étape de coloration en goutant l'hématoxyline pendant 5min puis l'Eosine pendant 5min suivie d'un lavage après chaque coloration. Les lames seront mises dans l'étuve pendant 15min dans le but d'être séchées.

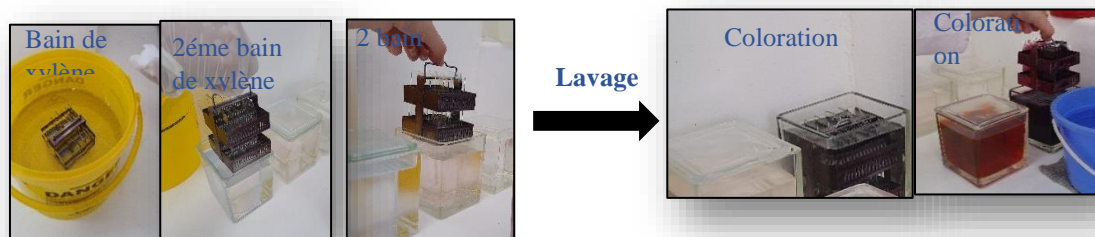


Figure n°21 : les étapes de la coloration HE (photo originale).

Montage des lames :

Cette étape a pour but de placer une lamelle en verre sur les lames qui contient les prélèvements afin de les conserver à tout moment et d'assurer leur protection.

Prendre les lamelles avec une pince et les mettre dans le xylène pour les nettoyer et ajouter le Eukit pour coller la lame à la lamelle.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

Enfin Les lames obtenues seront données au médecin spécialiste pour faire une observation sous microscope optique et interprétées.

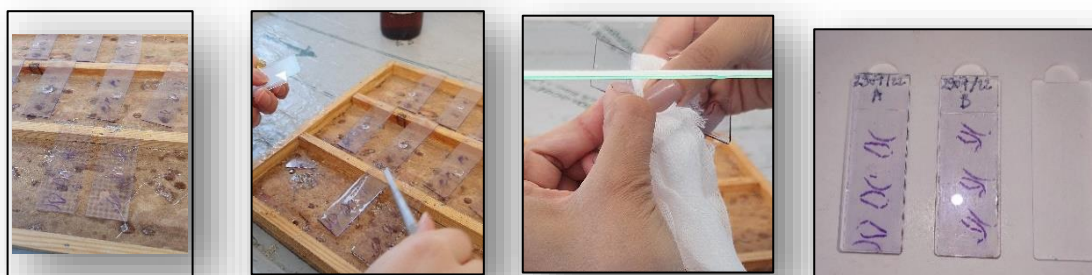


Figure n°22 : les étapes de montage des lames (photo originale).

III-3 Tests d'Immunohistochimies :

Cette technique vise à localiser une protéine donnée dans les cellules d'un tissu, elle repose sur la reconnaissance d'un antigène par un anticorps spécifique et la révélation du complexe formé par une réaction chimique grâce à une enzyme et son substrat.

Son but est de démasquer l'antigène pour qu'il soit visualisé sous microscope.

Elle peut se faire soit dans un automate ou bien manuellement et pour cela :

On réalise des coupes fines de 2.5 μm à partir des blocs d'échantillon correspondant avec un microtome puis on les met dans un bain marie et on les étale sur une lame Scilaniées puis dans une plaque chauffante et enfin dans une étuve à 75° pendant tout la nuit pour les sécher.

Les lames sont déparaffinées dans 3 bains de xylène successifs et la réhydratation se réalise dans 3 bains d'alcool décroissants pendant 4min dans chaque bain et un lavage avec l'eau distillé pendant 4min il s'en suit une incubation dans du tampon Tris-EDTA buffer, pH 9.0 dans un bain-marie PTlink (chauffage à 95°C puis refroidissement automatique) en trois phase (pré-chauffage, phase stationnaire, phase d'éclaire) pendant 1h 30min puis les lames sont sorties et lavées au tampon Washbuffer. La suite des étapes seront réalisés par un automate.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

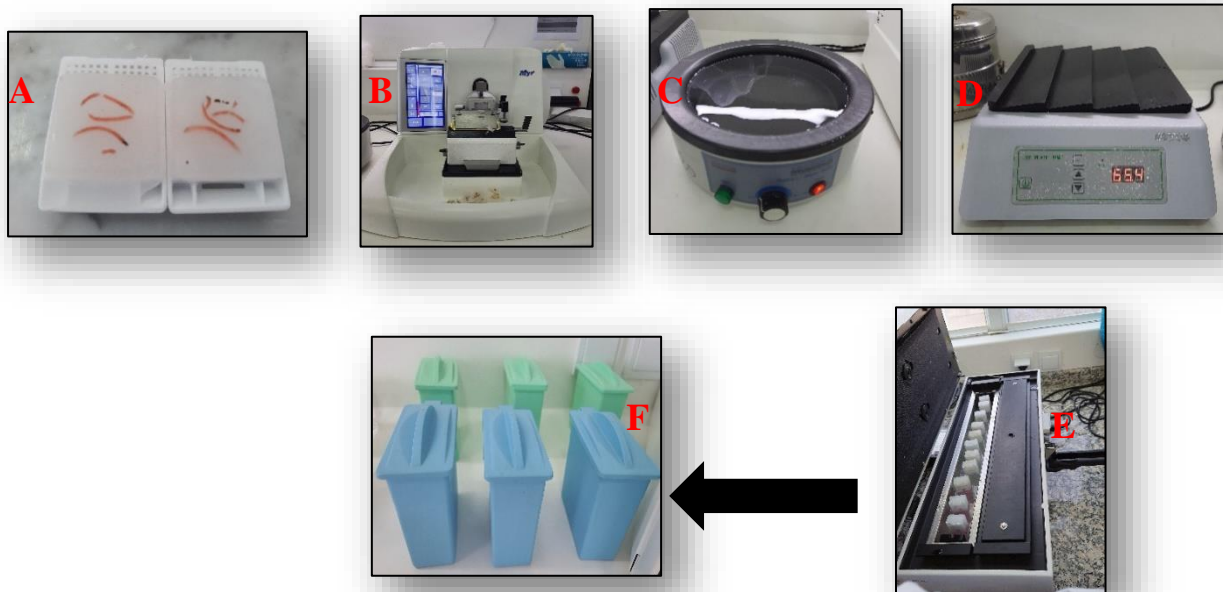


Figure n° 23 : les étapes de préparation de lames pour l'immunohistochimie (photo originale).



Figure n° 24 : technique automate d'immunohistochimie (photo originale).

Manuellement :

➤ Les lames seront mises sur une surface humide puis une limite a été tracée pour le produit avec un dakopen, le peroxyde Block (peroxyde d'hydrogène H₂O₂) a été appliqué qui bloque la peroxydase endogènes (enzymes naturellement présentes dans les coupes de tissus), le tout est incubé pendant 5min puis les rincé dans le tampon washbuffer pendant 1min et débarrassé de l'eau avec la gaze.

➤ L'ajout de l'anticorps primaire (anti -CK7, anti -TTF1, anti-P40, ...) pendant 35 min

Chapitre II : Matériel et Méthodes

pour la formation du complexe antigène anticorps, sera suivi de 2 lavages pendant 5 min dans le tampon Wash buffer.

Le liker pour les lames a TTF1 a été ajouté puis l'anticorps secondaire HRP (Horse Radish Peroxidase) appliqué pendant 30min puis rincé dans Wash buffer pendant 5min. il s'en suit l'ajoute de DAP qui est le substrat de la peroxydase (2 à 3 gouttes) pendant 5min et son rinçage 2 fois au Wash buffer, enfin les lames sont colorées avec l'hématoxyline de Mayer pendant 30s puis rincées 3fois (l'eau, tampon Wash buffer et eau distillé) respectivement.

La peuvent se faire le montage des lames et les observées sous microscope optique.



Figure n°25 : étapes manuelle de la technique d'immunohistochimie (photo originale).

III-4 Etude statistique :

Les informations et les données assemblées des dossiers médicaux traités au niveaux du service d'oncologie ont été traduits en un tableau et données statistiques ; les effectifs et les pourcentages des variables qualitatives ont été calculés, et les moyennes et les valeurs extrêmes des variables quantitatives ont été déterminées (**Annexe n°13**).

I-Etude Rétrospective :

I-1 Nombre de malades :

Cette étude a été réalisée dans la période allant de 2018 à 2022, où nous avons constaté que le plus grand pourcentage de malades a été enregistré en 2020 et 2021 avec une valeur de 25,6%, et le plus faible pourcentage de malades a été enregistré en 2018 avec une valeur de 8,1%, dont un nombre total de 86 patients avec une moyenne de 14,3 (**figure 26**).

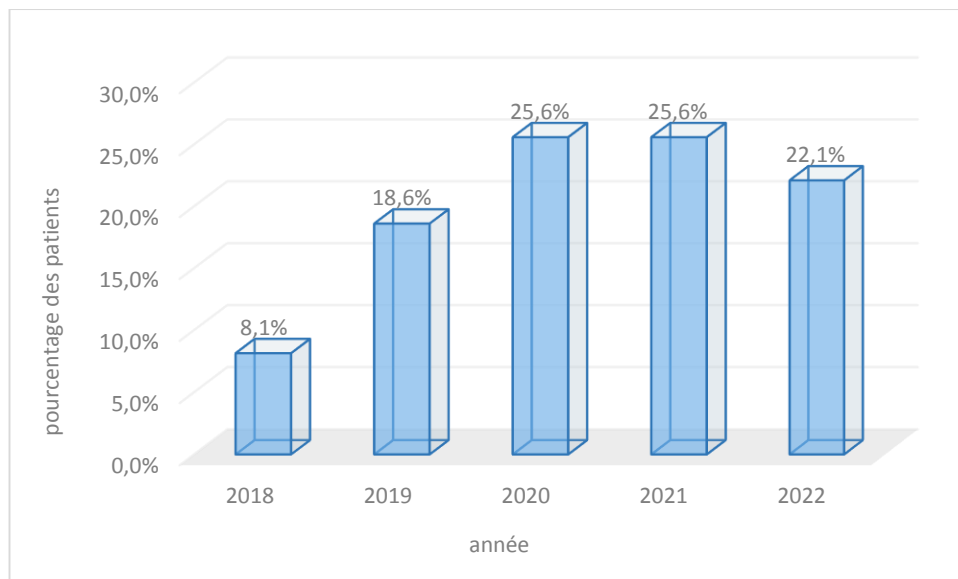


Figure 26 : Histogramme représentant la distribution du nombre des cas du cancer du poumon reçu dans les quatre dernières années au niveau de service d'oncologie du CHU de Bejaïa en pourcentage.

Concord avec une étude en Algérie qui a révélé que le pays enregistrerait 4774 nouveaux cas de cancer de poumon dans l'année 2020 d'après GLOBOCAN.

I-2 Age

D'après l'étude réalisée sur le cancer du poumon, Il a été constaté que les tranches d'âge touchées par cette maladie variaient entre 30 à 90 ans. Où le plus grand nombre de personnes malades a été enregistré dans les deux tranches d'âge [60-69]et [70-79] avec un pourcentage de 31% et 30% respectivement, avec une moyenne d'âge de 64 ans (**figure 27**).

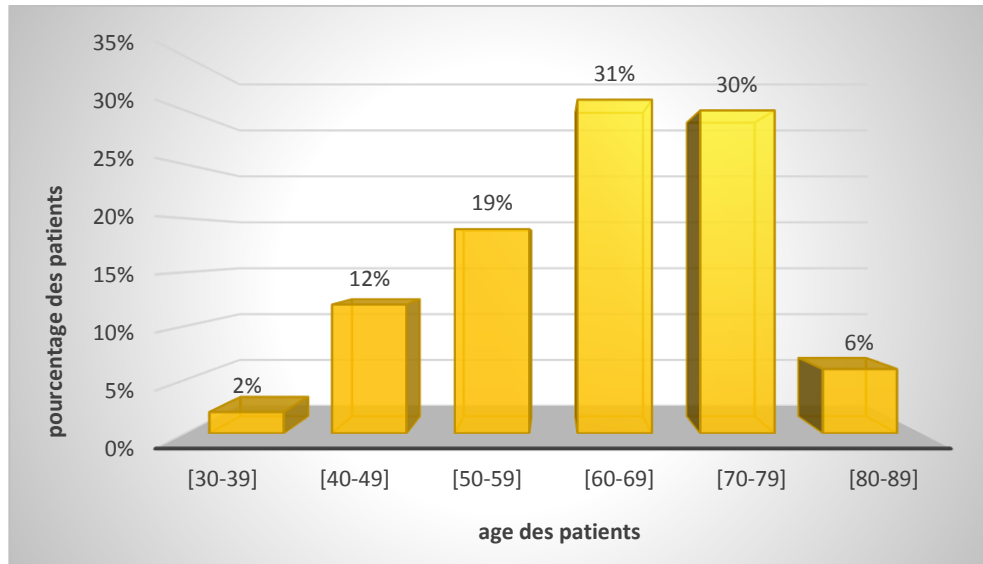


Figure 27 : Histogramme représentant la répartition du cancer de poumon selon les tranches d'âge en pourcentage.

Ces résultats concordent avec ceux de (Boudokhane ;2011) réalisées sur des patients de la wilaya de Tlemcen (Algérie) qui a trouvé la tranche d'âge [60-69] ans comme étant celle la plus touchée, avec une moyenne d'âge de 60 ans (une légère différence de moyenne d'âge d'atteinte (± 4 ans)).

Ceci pourrait s'expliquer par une augmentation du tabagisme chez les jeunes et l'exacerbation du phénomène de pollution de l'environnement notamment en Afrique en général, le temps nécessaire pour l'évolution de ces lésions initiales vers le stade du cancer étant estimé entre environ 30 et 40 ans, cette tranche d'âge devienne la plus touchée par le cancer du poumon à un âge supérieur à 60ans (Michael ;2019).

I-3 Sexe :

L'étude a montré que les personnes les plus touchées et les plus susceptibles de souffrir d'un cancer du poumon sont les hommes avec un pourcentage de 85% comme le montre la figure suivante (figure 28).

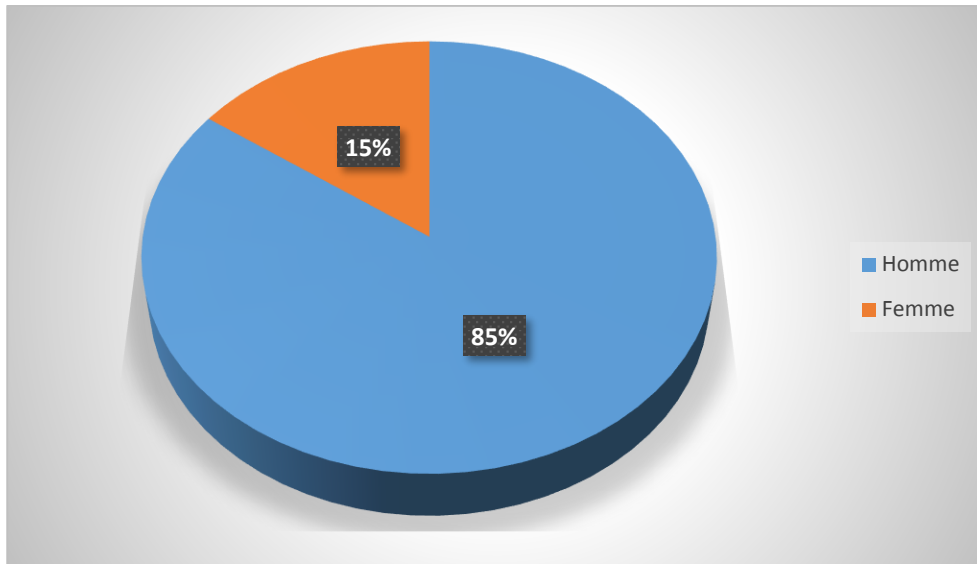


Figure 28 : Circulaire représentant la répartition des malades selon le sexe en pourcentage.

Une étude réalisée au Maroc (Moftah ;2021) ,au Maroc, les hommes étaient les plus touchés par le cancer pulmonaire, d'une incidence de 70%, contre 30% pour les femmes, ce qui concorde avec nos résultats où il avait une dominance masculine de 85% contre 15% pour les femmes.

Et qui concordent aussi avec ceux de (Boudokhane ;2011), qui a trouvé aussi une dominance masculine de 94,73% contre 5,26% pour les femmes.

Cette variation importante liée au sexe est en rapport direct avec la consommation tabagique insignifiante dans la population féminine (Hamdi ;2010).

En plus au niveau du secteur industriel, les hommes représentent l'essentiel de la main d'œuvre et sont donc plus susceptibles d'être exposés aux agents cancérigènes (Michael ;2019).

I-4 4 L'indice de la masse corporelle selon les tranches d'âge :

D'après la **figure 29** on remarque que la plus part des personnes touchées par le cancer du poumon dans les différents tranches d'âge sont des personnes à poids maigre avec un nombre de 38 personnes d'une totalité de 63 patients où le grand nombre de malades maigre est enregistré dans la tranche d'âge [60-69] ans, qui est les tranches la plus touchée par ce cancer.

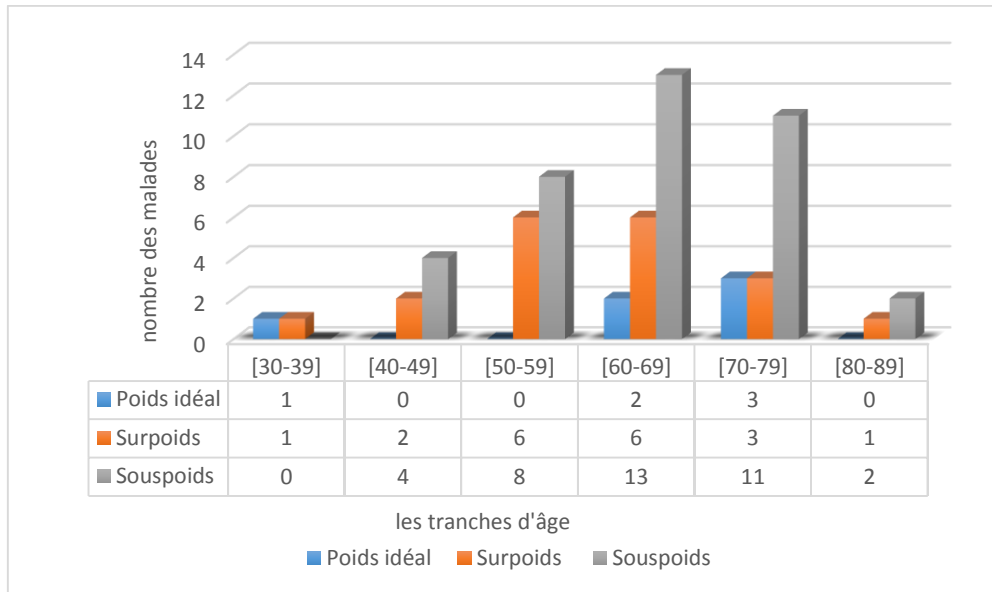


Figure 29 : Histogramme représentant la répartition de l’IMC des malades selon les tranches d’âge par rapport au nombre des malades.

Dans ce cas on parle de La cachexie, qui est une forme de maigreur extrême qui survient dans la phase terminale d'affections chroniques comme le cancer, les maladies infectieuses graves (tuberculose, SIDA), dans le grand âge, etc. La cachexie se manifeste essentiellement dans le cas de cancers des poumons, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin et du pancréas.

La cachexie est le résultat d'une réaction pseudo-inflammatoire très complexe de l'organisme, ce qui perturbe totalement le métabolisme. Certaines substances comme les cytokines jouent un rôle prépondérant dans ce mécanisme. Dans certains cas, c'est la tumeur elle-même qui produit les substances responsables de la cachexie. Outre la réaction de pseudo-inflammation, Elle s'accompagne également d'une augmentation du métabolisme et une modification de la manière dont le corps utilise les protéines, les graisses et les hydrates de carbone (Anonyme 4).

I-5 Facteurs de risques :

A travers l’histogramme ci-dessous qui traduit les données de notre étude, on note que la plus grande proportion des personnes malades sont les fumeurs, dont le pourcentage atteint 51% du total des personnes touchées par ce cancer (**figure 30**).

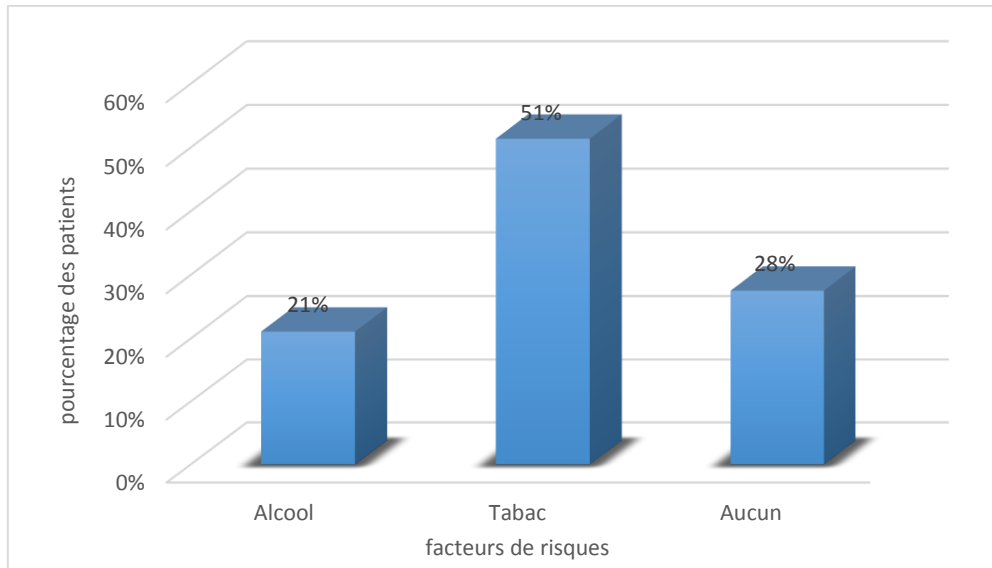


Figure 30 : Histogramme représentant la distribution des facteurs de risques chez les malades du cancer du poumon en pourcentage.

L'incidence d'être touchée par un cancer pulmonaire est fortement corrélée à la consommation du tabac (Moftah ;2021), ce facteur étant responsable de plus de 90% des nouveaux cas du CBPNPC au monde (Doll *et al* ; 2010), ce qui explique que 51% des cas dans notre série étaient des consommateurs de tabac. Un résultat qui est proche de celui de (Moftah ;2021) qui a trouvé un pourcentage de 63% des fumeurs.

Ces résultats seraient liés à l'augmentation de La consommation annuelle de tabac en Algérie qui est estimée à 25,000 tonnes, avec un accroissement annuel en moyenne de 5 % par an, surtout pour les cigarettes blondes (Hamdi ;2010).

La consommation d'alcool a également été associée à un risque accru de cancers dans plusieurs études, Une étude Brésilienne publiée en 2015, a montré une augmentation significative du risque pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures à la consommation de l'alcool, mais pour le cancer bronchique cette étude a conclu en l'absence d'une majoration statistiquement significative du risque de cancer bronchique (Menezes *et al* ;2015) ,ce qui explique le petit pourcentage par rapport au tabac dans ces résultats (21%).

I-6 Les antécédents familiaux :

L'étude a montré qu'un petit pourcentage de personnes atteintes d'un cancer du poumon a des antécédents familiaux de cancer du poumon (23%) (**figure 31**).

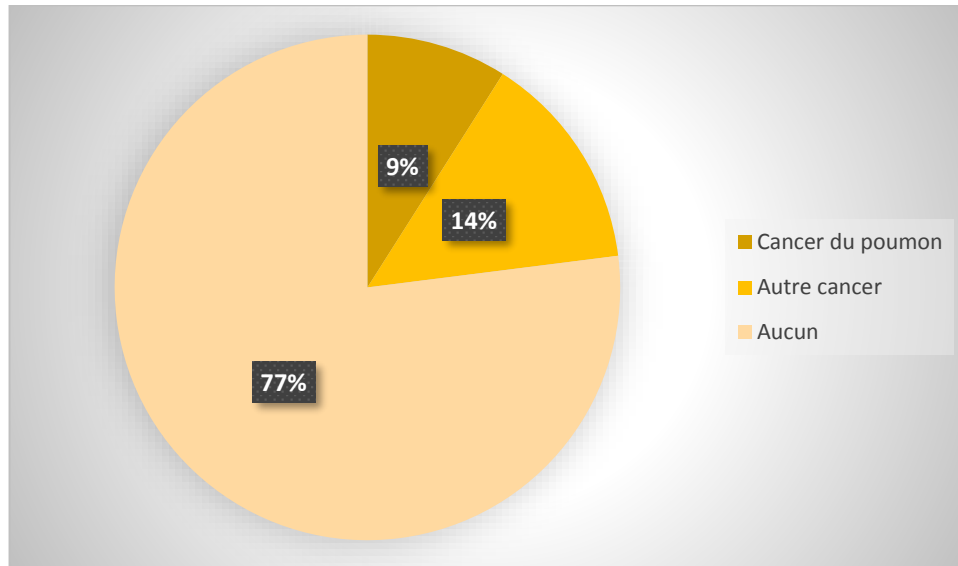


Figure 31 : circulaire représentant la répartition des patients selon leurs antécédents familiaux en pourcentage.

Nous remarquons que plus la relation est étroite, plus la probabilité de développer cette maladie est grande et vice versa, ce qui est traduit par l'histogramme, où le pourcentage de l'hérédité de cancer du poumon dans le premier degré est un pourcentage élevé lequel est très faible dans le deuxième degré (**figure 32**).

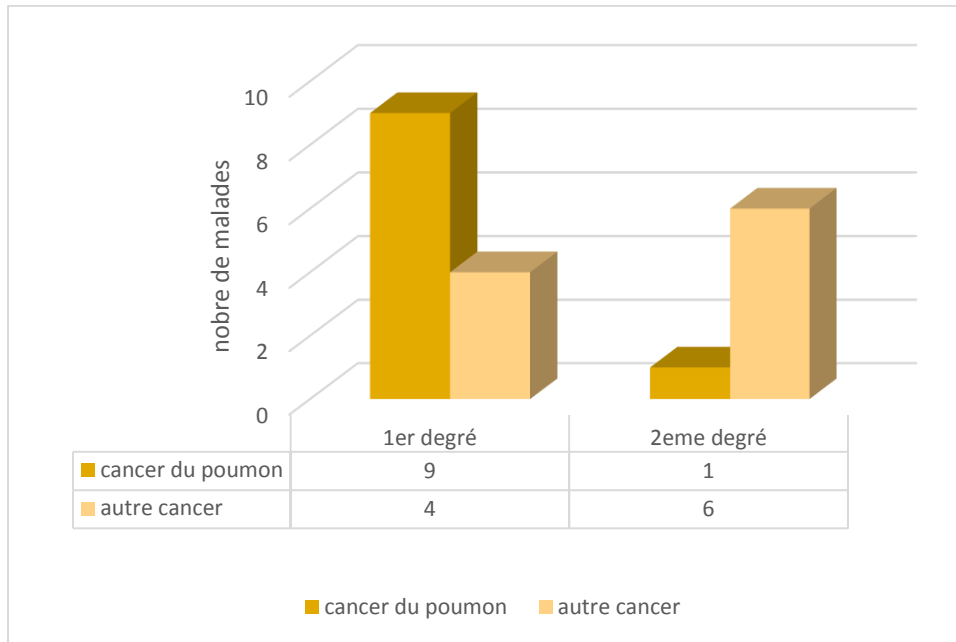


Figure 32 : Histogramme représentant la répartition d’hérédité par apport au degré de parenté en nombre de malades (**1 er degré** : parents, frères, sœurs, enfants ; **2 eme degré** : grand parents, oncles, tantes, neveux, petits-enfants, demi-frères et sœurs.)

Ces résultats se rapproche avec ceux de (Boudokhane ;2011) avec une petite différence dans le pourcentage, où elle a trouvé un très petit pourcentage pour les patients qui ont des antécédents familiaux (1,31%) et un pourcentage de (98,69%) pour les patients sans antécédents familiaux.

Un facteur héréditaire est le plus souvent soupçonné devant une agrégation familiale de cancers. Cette situation ne concerne que les pathologies ayant un mode de transmission mendélien, qui représentent 5 à 10 % des cancers (Serge *et al* ;2006). Quelques agrégations familiales ont été rapportées pour les cancers du poumon, comme pour l'ensemble des autres cancers fréquents ; les apparentés du premier degré d'une personne atteinte d'un cancer donné ont un risque deux à quatre fois plus élevé de développer le même type de cancer que la population générale (Benhamou ;2009).

Les études réalisées sur les jumeaux suggèrent que ces agrégations familiales sont, pour une grande part, dues à des facteurs génétiques qui sont des variations présentes dans les gènes depuis la naissance. Pour certaines, augmentent de manière importante le risque de cancer du poumon. Ces mutations sont appelées des <<variantes pathogènes>>, alors c’est la prédisposition génétique de cancer de poumon.

Le risque de développer un cancer du poumon pour une personne dont le vrai jumeau est lui-même atteint d'un cancer du poumon est augmenté de 10 % (Benhamou ;2009).

deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du poumon ont mis en évidence qui sont *TP53* (Tumor protein P53) et *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor) (Tous deux sont impliqués dans les adénocarcinomes pulmonaires, le cancer du poumon le plus fréquent), où les *TP53* sont responsables d'une maladie génétique rare : le syndrome de Li-Fraumeni (Chez ceux qui en sont atteints, le risque de développer de nombreux types de cancer augmente, souvent à un âge jeune. Les plus fréquemment rencontrés sont le cancer du sein, les tumeurs des os, les tumeurs cérébrales le cancer du poumon).

Et l'EGFR responsable d'un syndrome de prédisposition génétique (Contrairement au syndrome de Li-Fraumeni, les patients ne présentent qu'un risque de développer un cancer du poumon (Anonyme 5).

I-7 Localisation et siège de la tumeur :

Le cancer du poumon cible beaucoup plus le poumon droit comme l'histogramme ci-dessous le montre, où on remarque que la plus grande proportion de malades est touchée dans leur poumon droit avec un pourcentage de 55%, alors que le pourcentage de malades touchés dans leur poumon gauche est 42%, et finalement la proportion de malades touchés dans les deux poumons en même temps reste très faible et presque inexistante avec un pourcentage de 3% du nombre total des malades (figure 33).

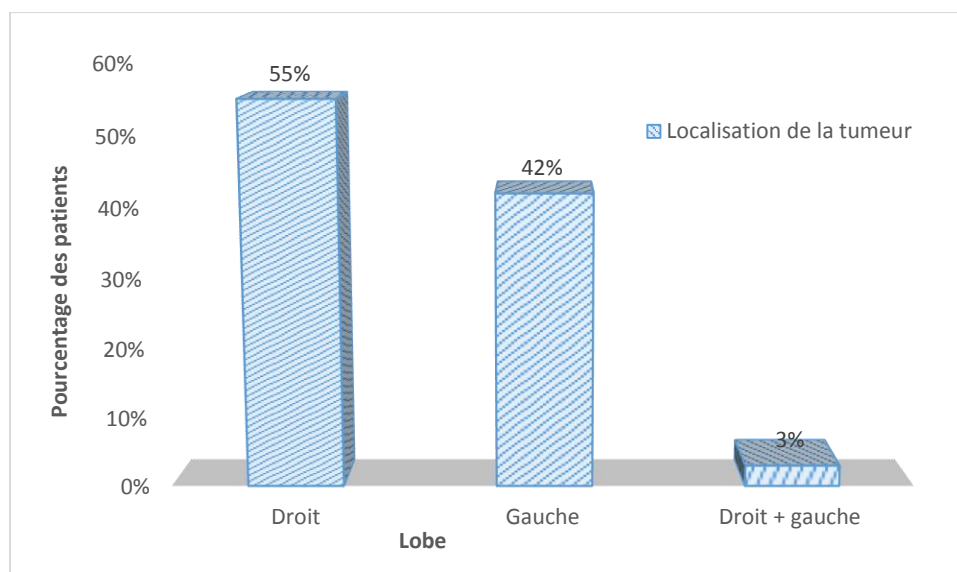


Figure 33 : Histogramme représentant la répartition des malades selon la localisation de la tumeur en pourcentage.

Chapitre III : résultats et discussion

Le lobe le plus touché par le cancer de poumon, est le lobe supérieur comme la figure le montre avec un pourcentage de 55% du nombre total des malades, suivi par le lobe inférieur avec un pourcentage de 31%, contrairement au lobe moyen qui est rarement touché avec un pourcentage de 1% des malades, alors que ces lobes cités précédemment ont un très petit pourcentage d'être touchés les 3 ensembles (**figure 34**).

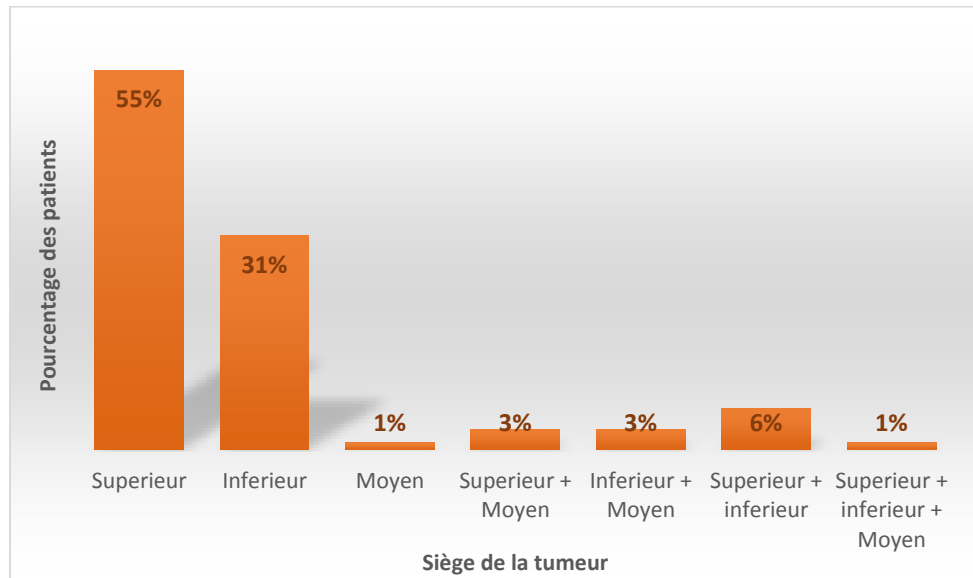


Figure 34 : Histogramme représentant la répartition des malades selon le siège de la tumeur en pourcentage.

Le processus tumoral était de localisation pulmonaire supérieur droit dans la majorité des cas 55%, ces résultats se rapproche de celui de ([Abdelilah.,2016](#)) qui a trouvé un pourcentage de 33% pour le lobe supérieur droit comme étant le plus grand pourcentage.

La localisation de la zone supérieure la rend plus vulnérable car elle est davantage exposée aux substances nocives externes qui favorisent la naissance d'une tumeur mais aucune partie n'est à labri d'une tumeur ([Anonyme 6](#)).

I-8 Stadification :

L'étude a montré que le cancer du poumon atteint souvent le quatrième stade, où le pourcentage de ce stade est de 77,4% de l'ensemble des malades, suivi du troisième stade avec un pourcentage de 20,2%, par contre le premier et le deuxième stade sont rare voire inexistant en cas de cancer du poumon (**figure 35**).

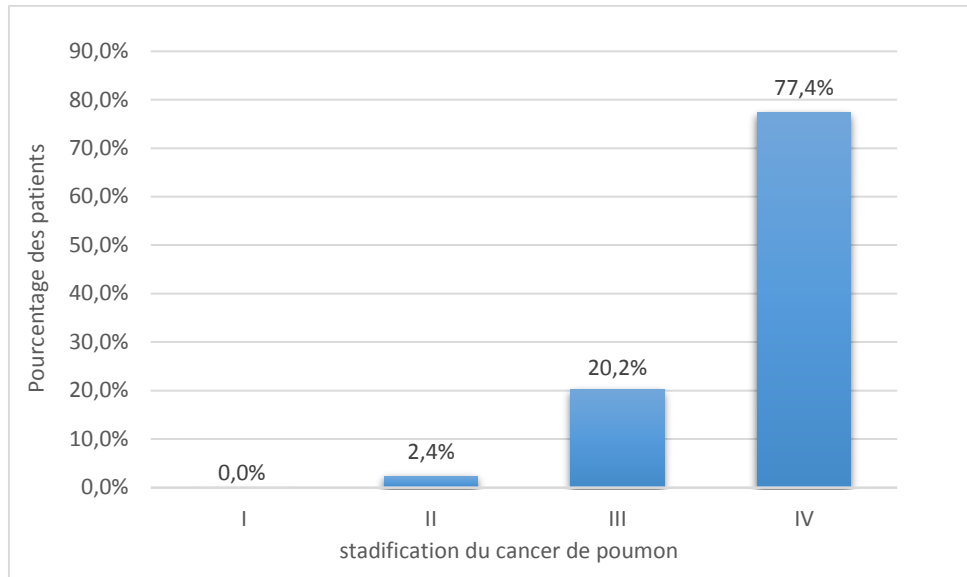


Figure 35 : Histogramme représentant la répartition des malades selon le stade du cancer en pourcentage.

Ces résultats concordent avec les résultats de celui de (Abdelilah ;2016) avec des pourcentages de 35,4 % et 54,3 % respectivement dans le cas de Carcinomes non à petites cellules, et 62,5% à un stade Disséminé dans le cas des Carcinomes à petites cellules.

Alors que les cas classés stade I et II ont été minoritaires dans notre série et celui de (Abdelilah ;2016).

Le pourcentage élevé notamment dans le stade IV c'est puisque le cancer du poumon reste longtemps asymptomatique c'est à dire sans signes clinique, lui laissant alors le temps de se propager d'une façon rapide avant l'arrivée des premiers symptômes (Goldstraw et al ;2016).

I-9 Répartition selon l'extension :

Selon la figure, on constate que la taille T4 prédomine avec 54%, suivi par T3 avec 33%, et T1 et T2 avec des faibles pourcentages de 5% à 8% respectivement (**figure 36**). Concordant avec les résultats obtenus par Bamba et son équipe 2015 (48% T4 et 26% T3) (Bamba et al,2015) et les tailles T1 et T2 sont représentées respectivement (5% et 7%).

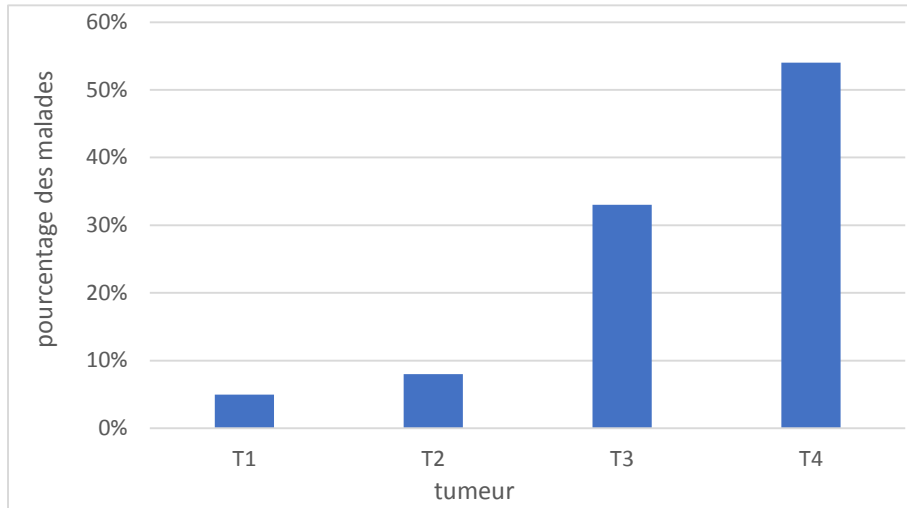


Figure 36 : Répartition des patients selon la taille de la tumeur

I-10 Répartition selon l'extension ganglionnaire :

Les patients qui présentent des tumeurs classées en N2 sont les plus prédominants avec 43%, suivi par les N0 avec 25%. La proportion la plus faible représente la N1 et N3 qui représentent respectivement 17% et 15% (**figure 37**). Ce qui corrobore l'étude de Bamba ([Bamba et al ;2015](#)).

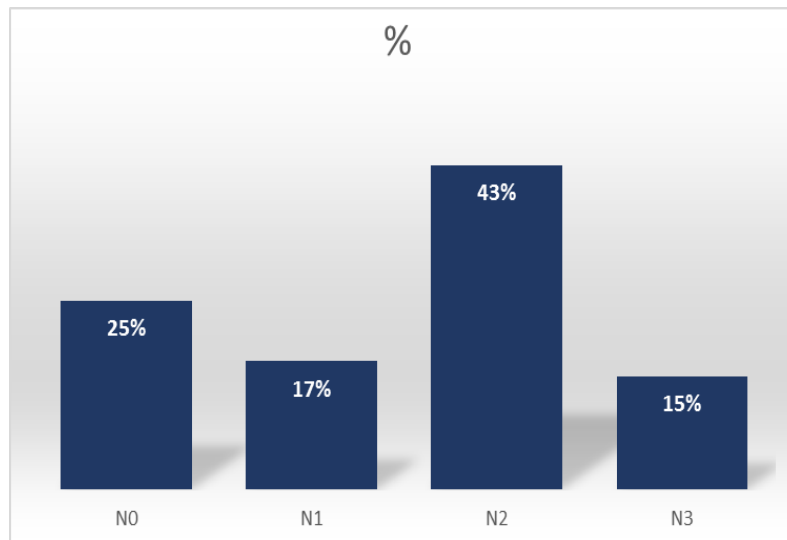


Figure 37 : Répartition des patients selon l'extension ganglionnaire et les métastases

I-11 Type histologique :

Le type histologique le plus fréquent dans le cas de cancer du poumon est l'adénocarcinome (**figure 38**), il est présent chez 56,47% des malades, suivi de carcinome épidermoïde avec un pourcentage de 27,06%, contrairement au deux types : carcinome a grandes cellules et carcinome à petites cellules qui sont légèrement prévalent avec un pourcentage de 5,88% et 9,42% respectivement.

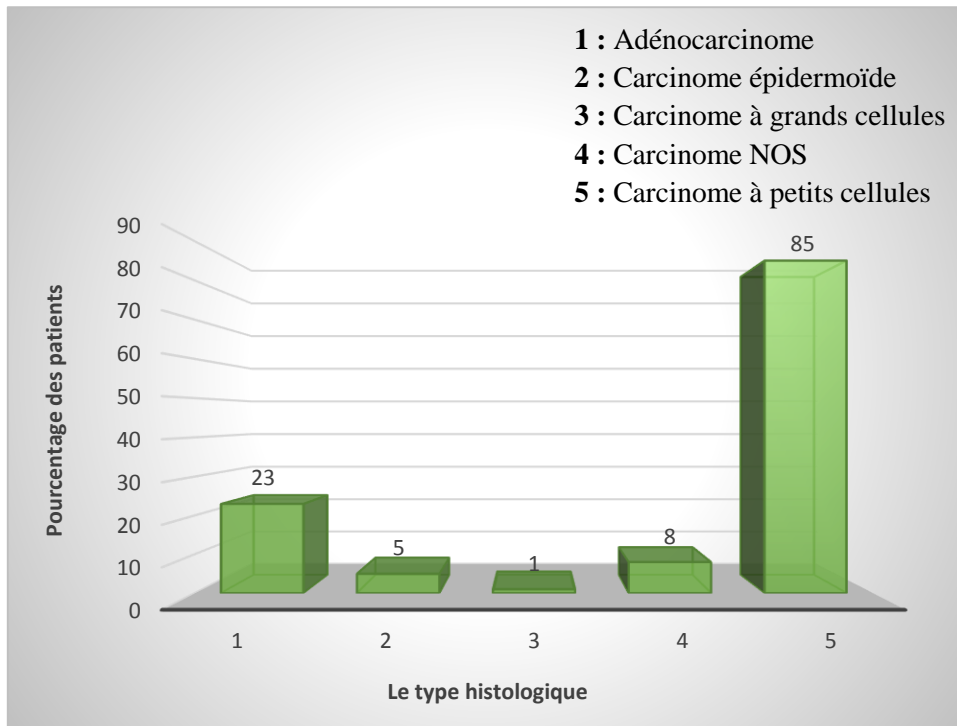


Figure 38 : Histogramme représentant la répartition des malades selon le type histologique du cancer de poumon en pourcentage.

Ceci peut s'expliquer par une amélioration des techniques diagnostiques, mais surtout par une modification des habitudes tabagique comme la consommation de cigarettes dites légères et moins riches en hydrocarbures polycycliques aromatiques qui sont expérimentalement responsables des épithéliomas épidermoïdes, dont la fumée est inhalée plus profondément et est plus concentrée en nitrosamines ce qui semble accroître le risque de développer un adénocarcinome et non pas un carcinome épidermoïde (Frusch *et al* ;2007) .

I-12 Statut EGFR :

La plupart des patients atteints de cancer du poumon (90%) n'ont pas réalisé de test pour déterminer le marqueur moléculaire EGFR et ceci (faute de disponibilité) et de moyen (figure39).

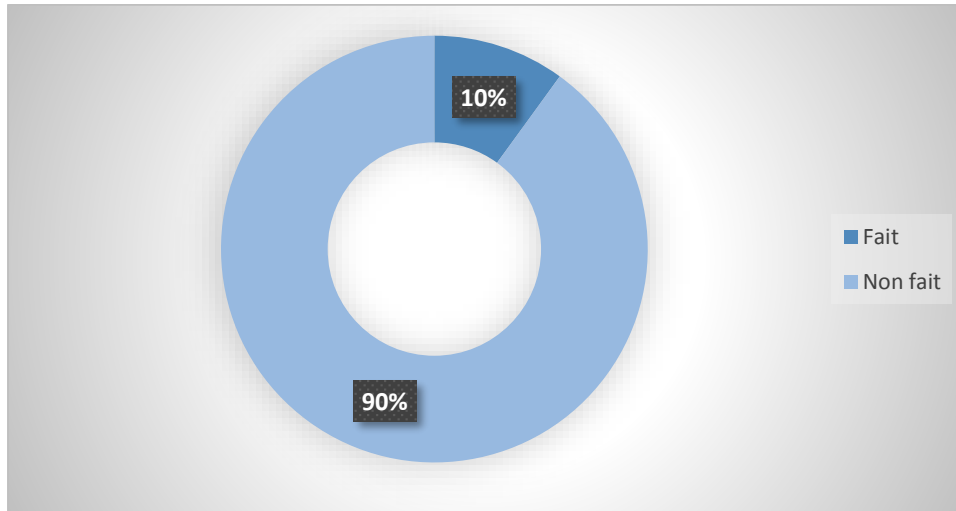


Figure 39 : Circulaire représentant le taux des cas ayant fait le teste de marquer moléculaire EGFR en pourcentage.

I-13 Mutation EGFR :

Selon la **figure 40** on remarque que le plus grand pourcentage de malades qui ont fait le test EGFR sont porteurs du gène EGFR sauvage 56%, par contre le gène muté est présent chez 44%des malades.

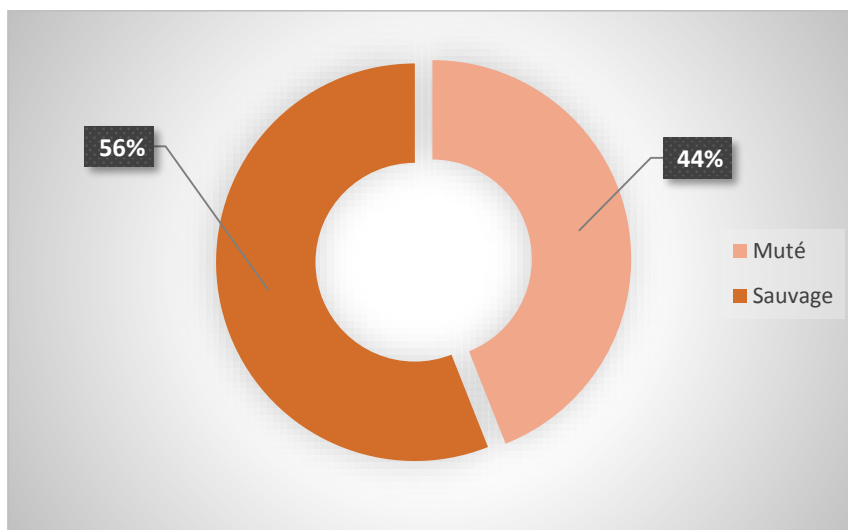


Figure 40 : Circulaire représentant le taux de mutation EGFR en pourcentage.

Chapitre III : résultats et discussion

Ce qui signifie qu'il existe d'autres biomarqueurs qui interviennent dans ce type de cancer à savoir les mutations touchant le gène KRAS, les réarrangements de l'ALK et ROS1 et les niveaux d'expression de PD-L1. (Rangachari *et al* ;2017).

Les patients qui ont été porteurs des mutations au niveau de l'EGFR étaient plus des femmes ce qui corrèle avec les études qui disent que les femmes peuvent également être plus prédisposées aux aberrations moléculaires et elles sont également les plus touchées par les mutations d'EGFR (Barrera *et al* ;2012).

I-14 Métastases :

Dans la plupart des cas, le cancer du poumon présente des extensions métastatiques. Puisque dans la plupart des cas ce cancer atteint le quatrième stade comme cité précédemment (figure 41).

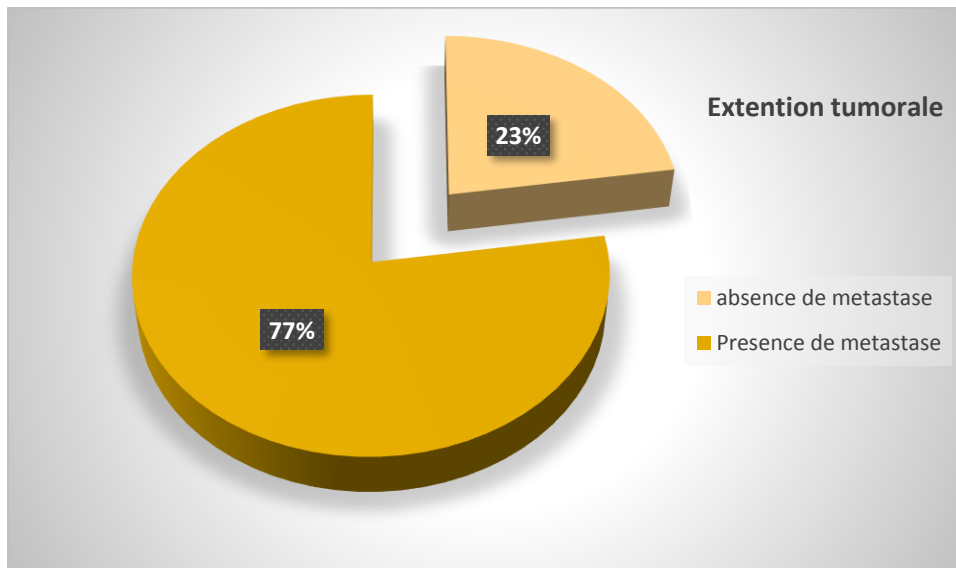


Figure 41 : Circulaire représentant la distribution selon la présence de métastase.

Selon les résultats obtenus et résumés dans la **figure 42**, les organes les plus touchés par les extensions métastatiques du cancer de poumon sont l'os avec un pourcentage de 27% et le médiastin avec un pourcentage de 20%, suivi par des métastases du cerveau et hépatiques avec un pourcentage de 16% et 13% respectivement.

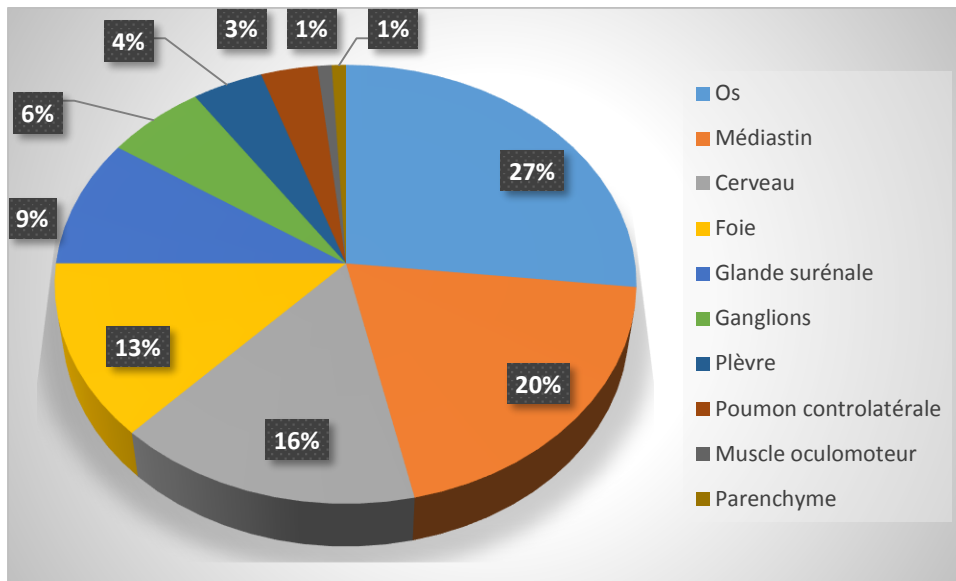


Figure 42 : Circulaire représentant la distribution des localisations métastatiques du cancer de poumon en pourcentage.

I-15 Traitements :

D'après la **figure 43** on remarque que le traitement du cancer du poumon variait entre chimiothérapie et radiothérapie.

Où la chimiothérapie prend le plus grand pourcentage 48%, à l'inverse de la radiothérapie 5%.

Nous avons également remarqué qu'il existe des associations de traitements comme la chimiothérapie associée avec la radiothérapie qui prend le plus grand pourcentage des traitements 35%, Cette supériorité rendant cette approche largement utilisée ([Hasbini et al ;2002](#)). Suivie par traitement chirurgical associé avec une chimiothérapie avec un faible pourcentage de (3%) et un pourcentage de 1% des malades qui ont eu l'opportunité de l'accumulation de tous les traitements cités précédemment.

Les personnes qui n'ont pas acceptées le traitement ou qui n'ont pas eu la chance de se faire soigner constituent un pourcentage de (8%) des malades totaux.

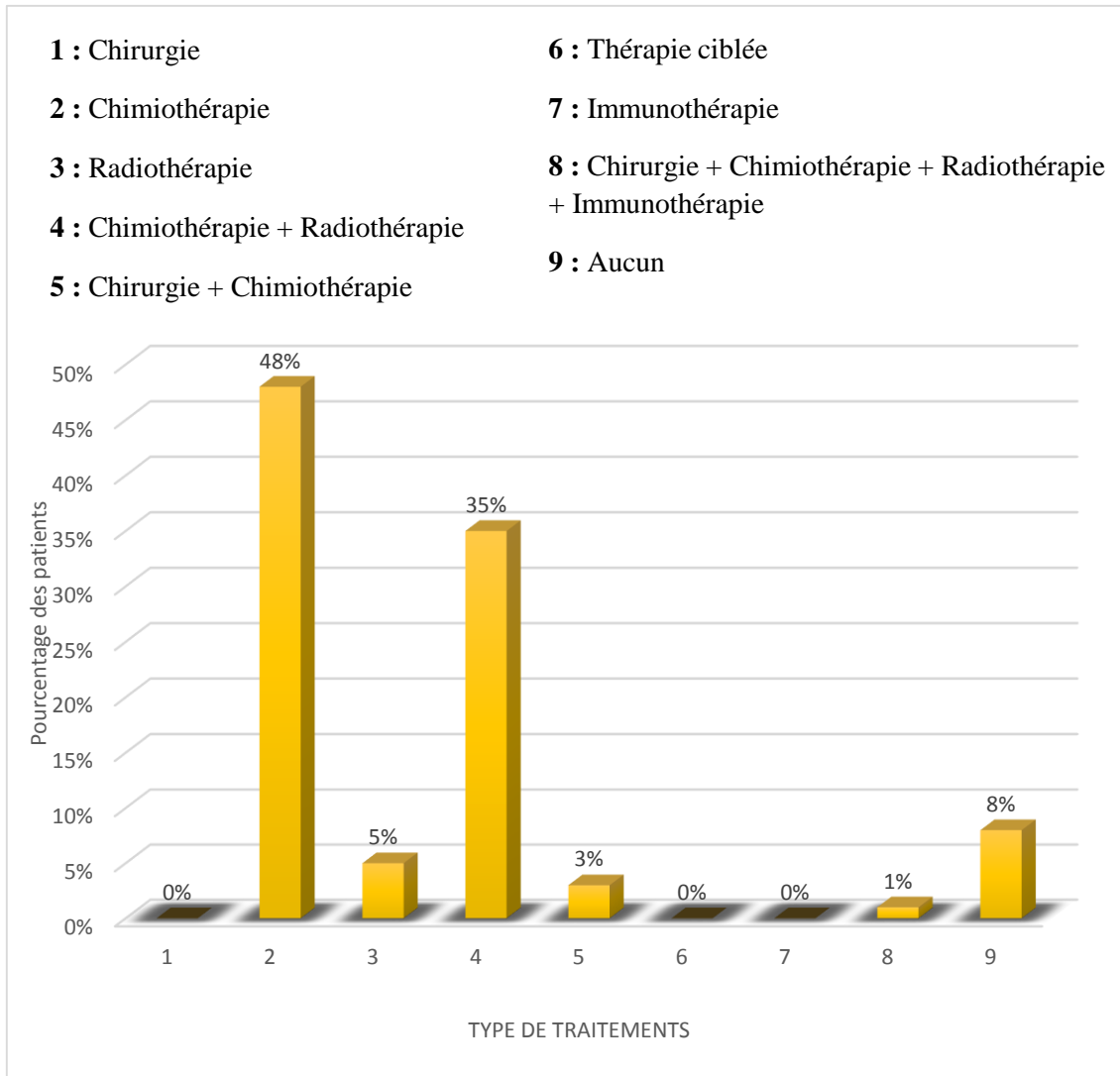


Figure 43 : Histogramme représentant la distribution des différents types de traitements utilisés dans le cas du cancer du poumon en pourcentage.

I-16 Etat de vie :

La plupart des patients atteints d'un cancer du poumon sont décédés (63%) et seulement (37%) ont poursuivi leur traitement (**figure 44**).

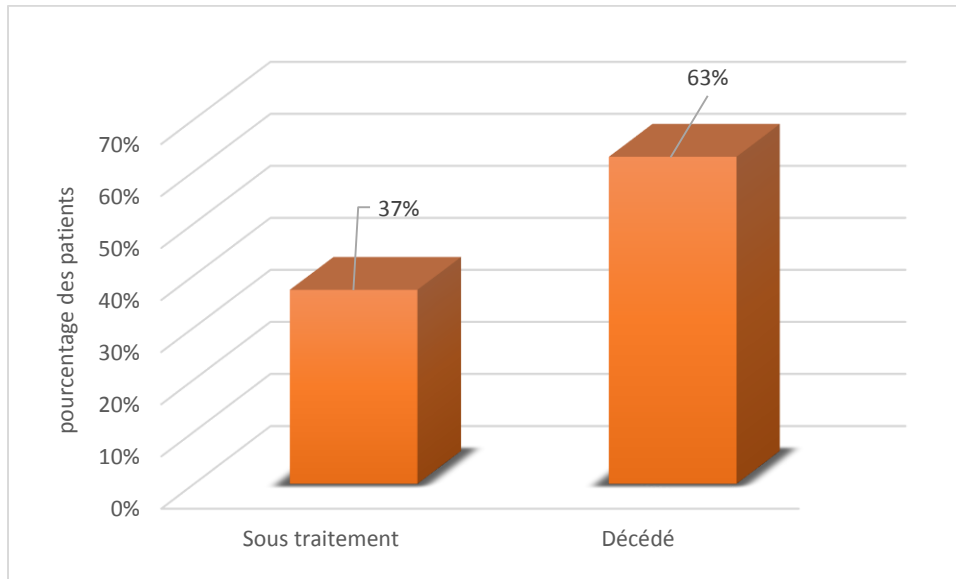


Figure 44 : Histogramme représentant l'état de vie des malades en pourcentage.

II- Etude histopathologique :

L'examen anatomopathologique consiste à analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe et permet de confirmer ou non la nature cancéreuse de la lésion.

II- 1 analyse macroscopique :

On a reçu deux biopsies transparéitales pulmonaires, la première biopsie transparéitale pulmonaire lobe inférieur droit mesure 60mm avec des adénopathie médiastinaux d'un patient âgé de 68ans, la biopsie contient 7 carottes de 5 à 17mm. La deuxième est du lobe moyen d'un patient âgé de 78ans mesurant 75mm ayant comme antécédents une néoplasie prostatique opérée. Cette dernière contient 7 carottes de 6 à 21mm et deux fragments de 1 à 3 mm. La troisième est contenue dans deux flacons, un composé du liquide et l'autre contient des fragments.

II- 2 résultat microscopique :

II- 2-1 Adénocarcinome :

La prolifération tumorale est faite de structures glandulaires irrégulières, de taille et de forme variable, bordées de grandes cellules à cytoplasme éosinophile et aux noyaux basophiles hyperchromatiques et anisocaryotiques (**figure n°45**).

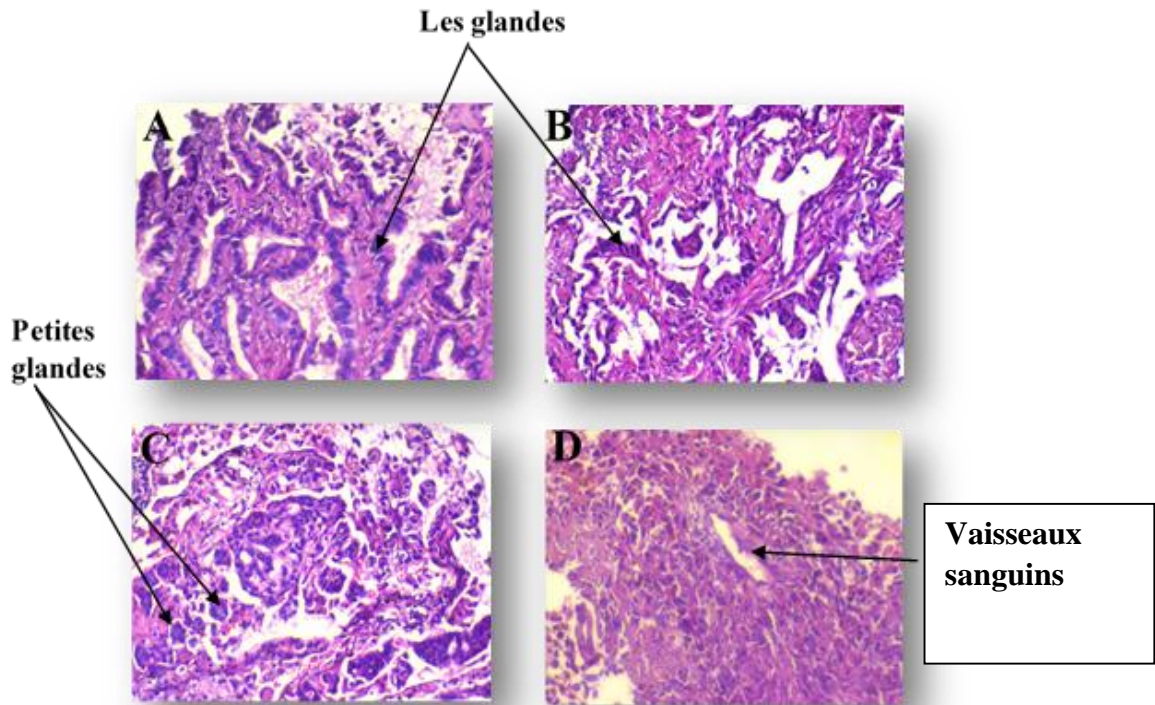


Figure n°45 : aspect histologique d'un adénocarcinome (A : cas n° 3111 ADK bien différencier (Gx20), B : cas n° 3130 ADK bien différencier (Gx20), C : cas n° 1109 ADK moyennement différencié avec la présence de petit gland(Gx20), D : cas n°2474 ADK peu différencié largement nécroser (Gx20) (photo originale). (ADK : adénocarcinome).

II- 2-2 Carcinome épidermoïde :

La tumeur est composée de cellules malpighiennes atypique développé au sein d'un stroma Fibro-inflammatoire. Les cellules tumorales sont polygonales grandes, à limites nettes, à cytoplasme abondant éosinophile clair et aux noyaux vésiculeux nucléoles. Des foyers de kératinisation peuvent être observés (**figure n°46**).

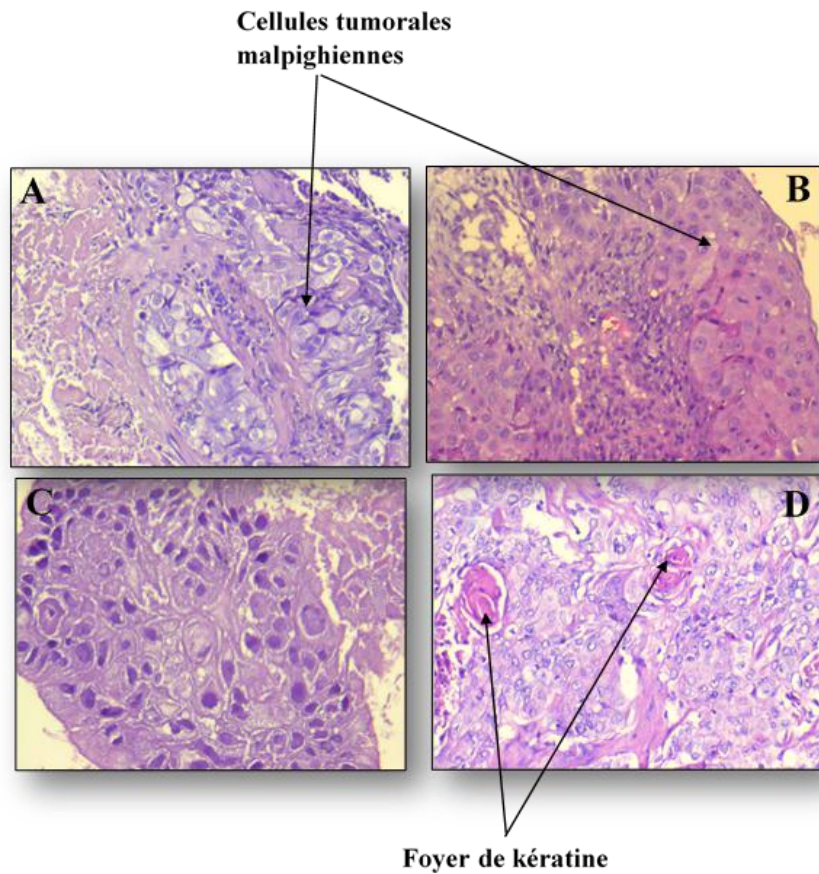


Figure n°46 : aspect histologique d'un carcinome épidermoïde (A : cas n° 6253/22 (GX20), B : cas n° 6363/22 (GX20), C : cas n° 908/22(GX40) et D : cas n°2415/22 (GX20))
(photo originale).

II- 2-3 Carcinome à petites cellules :

Ce type de tumeur est caractérisé par le développement de petites cellules qui possèdent un cytoplasme peu abondant avec un noyau petit hyper basophile, agencées en boyaux et plages avec présence de rosettes ou pseudo rosettes (**figure n°47**).

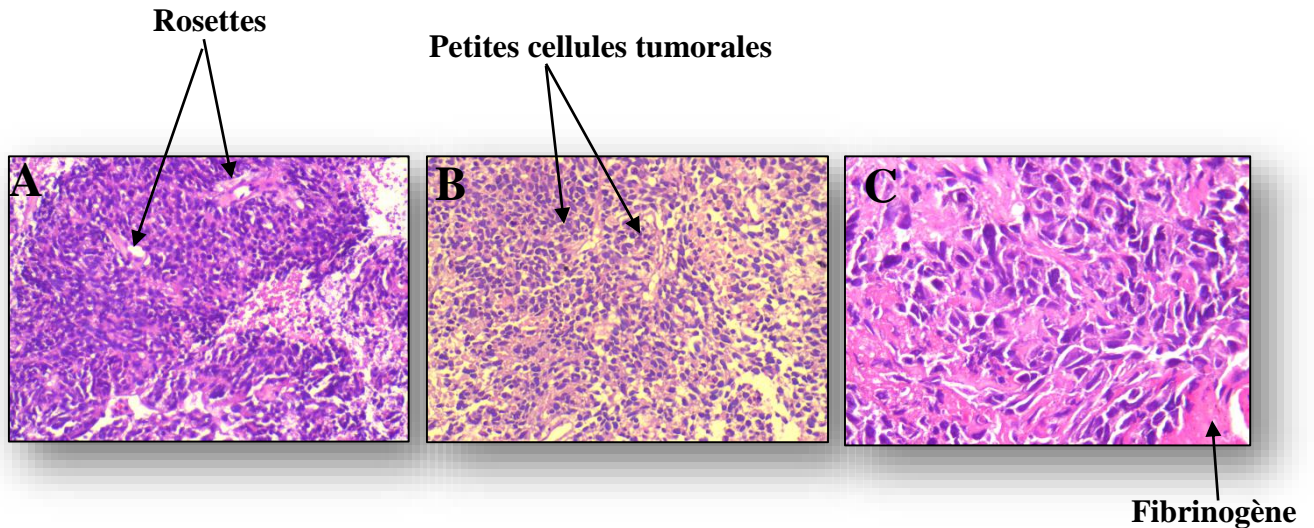


Figure n° 47 : aspect histologique d'un carcinome à petites cellules (A : cas n° 7958 carcinome neuroendocrine (GX20), B : cas n°5746 carcinome à petites cellules (GX20), C : cas n°8188 carcinome à petites cellules (GX40)) (photo originale).

II- 2-4 Carcinome non à petites cellules de types NOS :

Les cellules de ce type tumorale sont grandes sans évidence de structures glandulaires ni des caractéristiques histologiques du carcinome épidermoïde.

Le profile immunohistochimique de ces cellules cancéreuses est négatif pour le TTF1 mais elles expriment le CK7 (figure n°48).

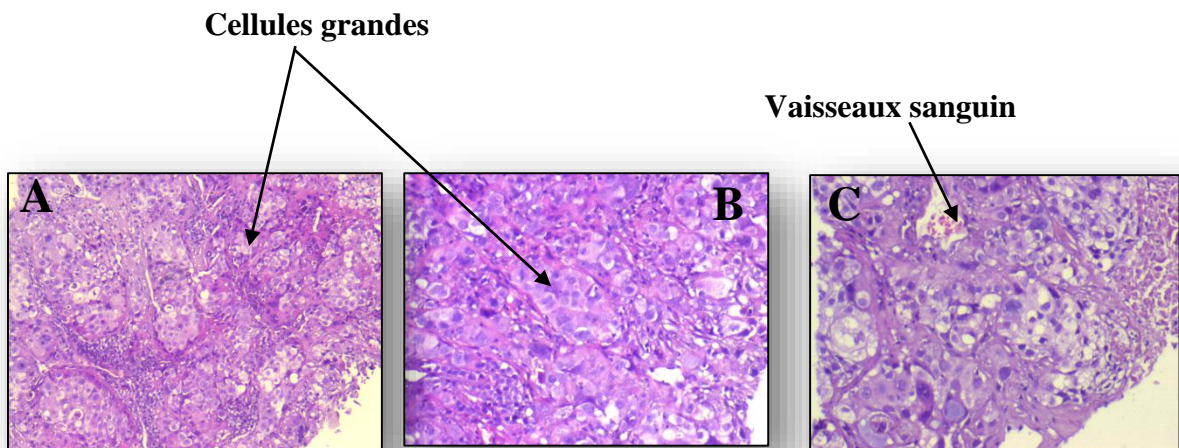


Figure n° 48 : aspect histologique d'un carcinome à petites cellules de type NOS (A, B, C, (Gx20)) d'un patient n°2907/22(photo originale).

II- 2-5 Carcinome à grandes cellules :

Parmi les cas que l'on a observé sous microscope, on a trouvé qu'un seul patient qui avait ce type histologique mais le prélèvement n'était pas une biopsie pulmonaire ou bronchique mais une biopsie sous claviculaire (ganglionnaire) donc on a pas pu faire l'observation.

III -Résultats immunohistochimiques :

La technique d'immunohistochimie a été nécessaire pour la détection des cellules tumorales par des marqueurs spécifiques, afin de confirmer le type histologique finale.

III -1 TTF1+ :

Les cellules cancéreuses d'origine pulmonaire exprime le TTF1 qui est un marqueur nucléaire et qui permet de discriminer une tumeur primaire de celle métastatique, aussi les adénocarcinomes de façon général expriment ce marqueur donc ça positivité ne confirme pas que l'origine mais oriente vers le type histologique (**figure n°49**).

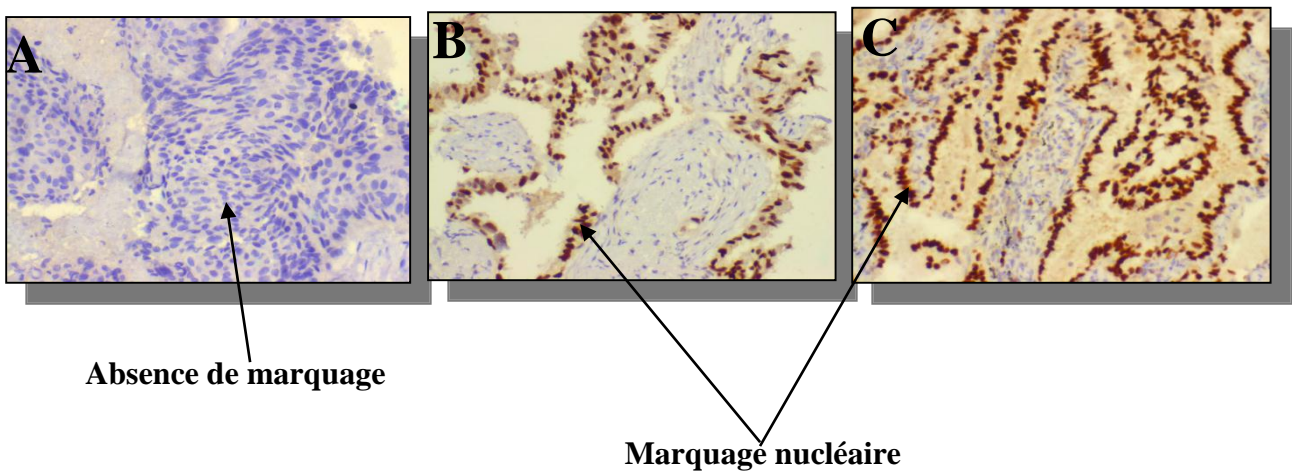


Figure n°49 : résultat immunohistochimique du marqueur TTF-1 (A, B, C (Gx20))
(photo originale).

A : marquage nucléaire négative chez un patient de type histologique épidermoïde,

B : marquage nucléaire modéré chez un patient de type histologique adénocarcinome moyennement différencier, C : marquage nucléaire intense et diffuse chez un patient de type histologique adénocarcinome bien différencie.

III -2 CK7 /CK20 :

Les cytokératines sont utilisés pour guider la recherche de site primitif de cancer dans le but de confirmer un carcinome ou un type de cancer, le cancer de poumon est de CK7 positif et CK20 négatif (**Figure n°50**).

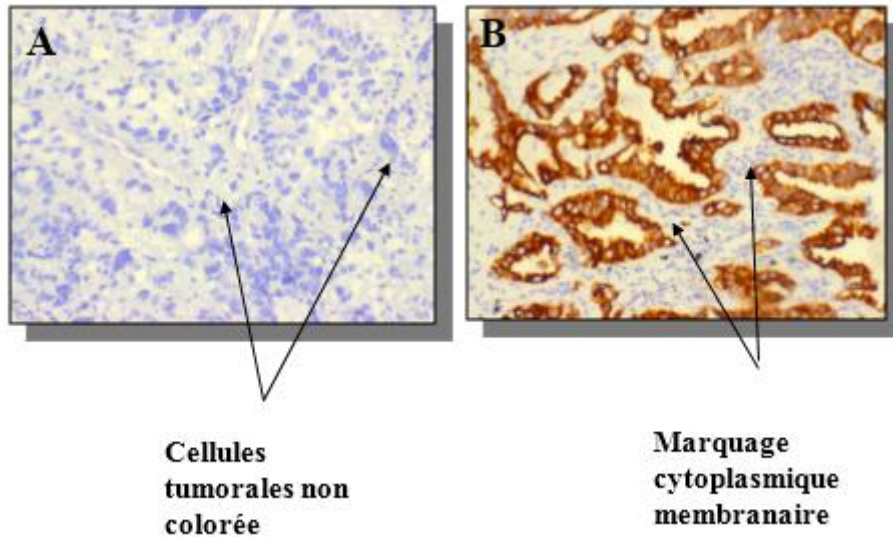


Figure n° 50 : résultat immunohistochimique de marqueur ck7/ck20 (A, B (Gx20))
(photo originale) .

A : marquage cytoplasmique membranaire négatif dans le cancer de poumon, B : marquage cytoplasmique membranaire positif intense chez un patient de type histologique adénocarcinome.

III -3 Ki67 :

Le ki67 est un marqueur nucléaire, sa positivité est le témoin d'une agressivité tumorale, exprimé dans les phases de cycle cellulaire, c'est l'index de prolifération cellulaire, présente dans presque 100% des carcinomes à petites cellules et à 80% dans les adénocarcinomes (**figure n°51**).

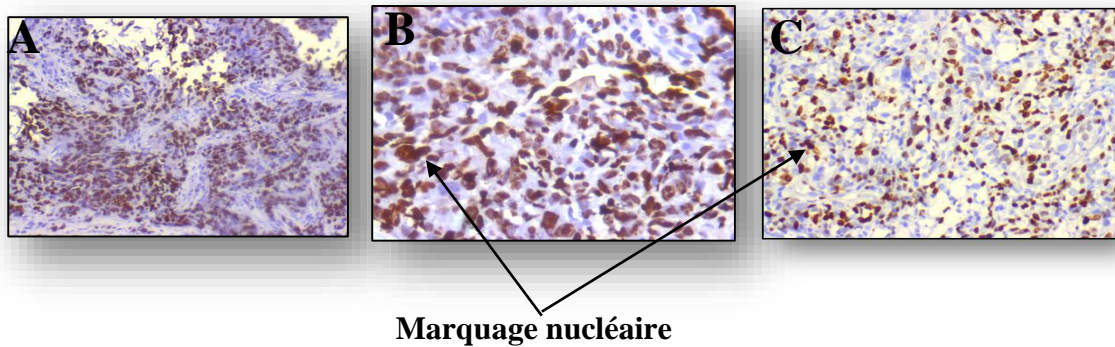


Figure n°51 : résultat immunohistochimique de marqueur ki67 (HE, A, B Gx40) A /B: patient de type histologique carcinome à petites cellules cas n° 8188 /22 , C: patient de type histologique adénocarcinome cas n° 1311/22 (photo originale).

III -4 P40 /p63 :

Le p63 est un membre de la famille des gène p53, p40 est un isoforme de p63 spécifique utilisé dans l'immunohistochimie pour prouver la différenciation malpighienne, sa positivité n'est présentée que dans les carcinomes épidermoïdes pour le reste des carcinomes ce marqueur est négatif (**Figure n°52**).

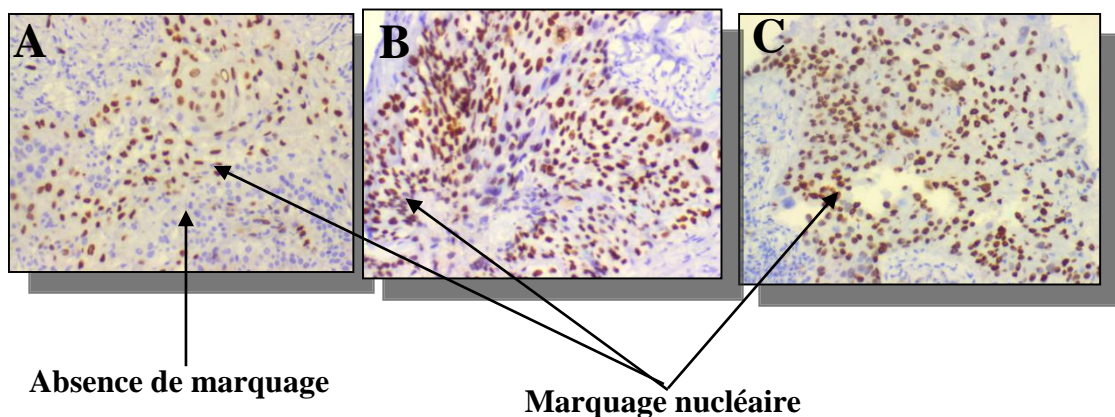


Figure n° 52 : résultats immunohistochimiques du marqueur p40/p63(A, B, C, (Gx20) Chez des patients de type histologique épidermoïde avec A : marquage nucléaire p63 faible, B : marquage nucléaire p63 intense et diffuse, C : marquage nucléaire p40 intense. (Photo originale).

III -5 Synaptophysine :

Ce marqueur est une glycoprotéine membranaire exprimée par les tumeurs neuroendocrines à petites cellules avec une positivité intense utilisée seule ou accompagnée d'un autre marqueur qui est la chromogranine A (**figure n°53**).

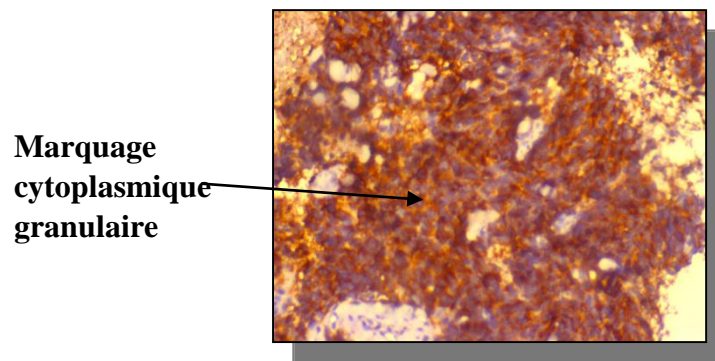


Figure n° 53 : résultat immunohistochimique de marquer synaptophysine (Gx20) chez un patient atteint d'un carcinome à petites cellules neuroendocrine. (Photo originale).

Conclusion

Le cancer du poumon métastatique reste un problème de santé publique majeur. Son diagnostic, le plus souvent tardif ne se fait d'après que plusieurs organes soient touchés et ceci malgré la nette évolution des stratégies de diagnostic de et le développement de nouvelles technologies d'imagerie, d'échoendoscopie et des méthodes d'analyses anatomopathologiques.

C'est un cancer qui touche les personnes les plus âgées (un pourcentage de plus de 60% pour les plus de 60 ans) avec une prédominance chez les hommes dû au facteur principal qui est le tabac (51% des cas sont des fumeurs). Les facteurs génétiques ne sont pas à négliger, avec l'implication de plusieurs mutations à l'origine de ce cancer dont les plus répandues les mutations EGFR, TP53 et la mutation K-RAS.

Le diagnostic et la détermination de ces mutations ont ouvert la porte à une meilleure prise en charge avec des traitements plus développés comme les thérapies ciblées.

Mais malgré tous les traitements disponibles pour ce cancer que cela soit la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'immunothérapie ou bien la thérapie ciblée, il reste le cancer le plus mortel au niveau mondial.

C'est pour cela que la meilleure stratégie actuellement reste le dépistage précoce avec prévention par le renforcement des programmes de lutte anti-tabac et d'aide au sevrage des sujets fumeurs.

A

- Abdelilah El BOUHALI. (2016). Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015, thèse de médecine. UNIVERSITE CADI AYYAD MARRAKECH.
- Alexander, J. (2013). Immunothérapie anti tumorale et modulateurs, nature immunologie volume (14), 1212-1218.
- Antoine, M., Moroch, J., Kebir, F., Georges, M., Ruppert, A. M., Wislez, M., & Cadranel, J. (2018). Classification histomoléculaire des cancers pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 10(3), 236-247.
- Am. J. (1997). Pretreatment evaluation of non-small-cell/ lung cancer. *Care Med*;156: pages 320-332.
- Amos C.I. et X. Wu, P. Broderick *et al.* (2008). « *Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1* », *Nat. Genet.*, vol. (40), p. 616-622 ([lire en ligne \[archive\]](#)).
- Arcila, M.E., Chaft, J.E., Nafa, K., Roy-Chowdhuri, S., Lau, C., Zaidinski, M., Paik, P.K., Zakowski, M.F., Kris, M.G., et Ladanyi, M. (2012). Prevalence, Clinicopathologic Associations, and Molecular Spectrum of ERBB2 (HER2) Tyrosine Kinase Mutations in Lung Adenocarcinomas. *Clin. Cancer Res.* V (18), 4910–4918.

B

- Bamba. S., Diakite. M. T. (2015). Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'Est Algérien. Mémoire pour l'obtention du diplôme du master, université frères Mentouri constantine 1, Algérie : 78.
- Barrera-Rodriguez R., Morales-Fuentes J. (2012). Lung cancer in women. *Lung Cancer*; (3) :79-89.
- Barta, J. A., Powell, C. A., & Wisnivesky, J. P. (2019). Global epidemiology of lung cancer. *Annals of global health*, 85(1).

Références bibliographiques

- Bell D.W et I. Gore, R.A. Okimoto *et al.*, (2005). « *Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR* », *Nat. Genet.*, vol. 37, p. 1315-1316 ([lire en ligne \[archive\]](#)).
- Benhamou S. (2009). Susceptibilité génétique au cancer du poumon et aux cancers des voies aérodigestives supérieures. *Pathol Bio.*
- Boudokhane Ibtissem Mouna. (2011). Etude de la relation entre le polymorphisme de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), et la survenue d'un cancer broncho-pulmonaire primitif, mémoire de master. Université ABOU-BAKR BELKAID Tlemcen.
- Boudaoud.K. (2009). 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.
- Boulland S. (2019). Poster stage hospitalier DFASP2-Adénocarcinome bronchique métastatique présentant un réarrangement d'ALK ou ROS1 : du diagnostic au traitement. Faculté de Pharmacie Marseille.
- Boutayeb S, Zakkouri FZ, Aitelhaj M, Mesmoudi M, Boutayeb A, Boutayeb W, et al. (2012). Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers. *Pathol Biol.*; 60(4):229-33.
- Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, Lantuejoul S, Veyrenc S, Brambilla C.(1999).Alterations of Rb pathway (Rb-p16INK4-cyclin D1) in preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res*; (5).243-50.
- Bray Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, Ahmedin Jemal. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A cancer journal for clinicians*: pages 1-31.
- Buttitta, F., Barassi, F., Fresu, G., Felicioni, L., Chella, A., Paolizzi, D., Lattanzio, G., Salvatore, S., Campese, P.P., Rosini, S., et al. (2006). Mutational analysis of the HER2 gene

in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *Int. J. Cancer* 119, 2586–2591.

- Byrd RB., Carr D.T., Miller W.E. (1969). Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histologic cell type. *Thorax*; 24: pages 573-575.

C

- Cappuzzo, F., Hirsch, F.R., Rossi, E., Bartolini, S., Ceresoli, G.L., Bemis, L., Haney, J., Witta, S., Danenberg, K., Domenichini, I., et al. (2005). Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 97, 643–655.
- Caron de Fromentel C, Soussi T. (1992). TP53 Tumor suppressor gene: a model for investigating human mutagenesis. *Genes Chrom Cancer*; 4: 1-15.
- Chmara, M., et al., (2004). *Loss of heterozygosity at chromosomes 3p and 17p in primary non-small cell lung cancer.* *Anticancer Res*, 24(6): p. 4259-63.
- Chomette G, Michelle Auriolet, Yves. (1989). Le Charpentier, Leclerc J.P. Anatomie Pathologie spéciale. Marketing :1 ; pages 85-87.
- Chung, G. T., V. Sundaresan, et al. (1995). "Sequential molecular genetic changes in lung cancer development." *Oncogene* 11(12): 2591-8.
- Chipuk, J. E. and D. R. Green (2006). "Dissecting p53-dependent apoptosis." *Cell Death Differ* 13(6): 994-1002.
- Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, et al. (2014). Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*;511(7511):543-550. doi:10.1038/nature13385.

D

- Dee Unglaub Silverthorn, William C, Claire W, Jean Frédéric, Andrew C, Bruce R. (2007). *Physiologie humaine; une approche intégrée.* Éditions Pearson Education.

Références bibliographiques

- Dela Cruz CS, Tanoue TL, Matthany RA.(2009). Lung Cancer: Epidemiology and Carcinogenesis. In: Shields TW, editor. General Thoracic Surgery. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins,1281-98.
- Denissenko, M. F., Pao, A., Tang, M. & Pfeifer, G. P. (1996) Science 274, 430-432.
- Derniame sophie. (2006). Cancer du poumon /réponse immunitaire locale-modulation tumeur dépendante ; thèse de doctorat en biologie cellulaire ; université henri poincaré, nancy-1.
- Doll Richard. (2010). Evolution of knowledge of the smoking epidemic. In: Boyle P, Gray N, Henningfield JE, et al. editors. Tobacco: Science, policy and public health. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press,12.
- Dong Y, Zhou Z, Wang J, Ma L, Liu Z, Wang Y, et al. (2019). Origin of the T790M mutation 122 and its impact on the clinical outcomes of patients with lung adenocarcinoma receiving EGFR-TKIs. Pathol - Res Pract. 1 mai; 215(5):946- 51.

F

- Faivre S, Kroemer G, Raymond E. (2006). Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nature Rev Drug Discov* (5): 671-88.
- Favoni, R.E. and Alama, A. (2013). Preclinical Strategies Targeted at Non-Small-Cell Lung Cancer Signalling Pathways with Striking Translational Fallout. *Drug Discovery Today*, 18, 11-24.
- Frusch. N; Bousquée. L and louis. R.(s.d.). (2007). Le cancer du poumon Epidémiologie et facteurs étiologiques. *Rev Med Liege* :6.

G

- Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. (2018). Durvalumab as thirdline or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* :19 :521-36.

Références bibliographiques

- Gazzeri S, Gouyer V, Vour'ch C, Brambilla C, Brambilla E. (1998). Mechanisms of p16INK4A inactivation in non-small-cell lung cancers. *Oncogene*; 16:497-504.
- Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. (2014). Smoking, p53 Mutation, and Lung Cancer. *Mol Cancer Res MCR.*;12(1):3-13. doi:10.1158/1541-7786.MCR-13-0539.
- Glover, T.W., et Stein, C.K. (1988). Chromosome breakage and recombination at fragile sites. *Am. J. Hum. Genet.* 43, 265–273.
- Gonzalez-Hormazabal P, Musleh M, Bustamante M, Stambuk J, Pisano R, Valladares H, Lanzarini E, Chiong H, Rojas J, et al. (2018). Polymorphisms in RAS/RAF/MEK/ERK pathway are associated with gastric cancer. *Genes (Basel)*. 10:1.
- Gouyer V, Gazzeri S, Brambilla E, Bolon I, Moro D, Perron P, et al. (1994). Loss of heterozygosity at the RB locus correlates with loss of RB protein in primary malignant neuroendocrine lung carcinomas. *Int J Cancer*; 58:818-24.
- Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, Petrella F, Spaggiari L, Rosell R. (2015). Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2(T3): N1.

H

- Hainaut, P., M. Olivier, and G.P. Pfeifer. (2001). TP53 mutation spectrum in lung cancers and mutagenic signature of components of tobacco smoke: lessons from the IARC TP53 mutation database. *Mutagenesis*, 16(6): p. 551-3; author reply 555-6.
- Hantraye B, Leroux A, Clere N. (2015). Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actual Pharm.*; 54(551):22-7.
- Hasbini. A;ozanne.F;Ammarguella. H; crequit .J ; dolige.T ;Bouchaert.E;dutel.J.L and durdux,C.(2002). Les associations de radio-chemotherapies dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules localisé inopérables : Actualité et perspectives. *Bulletin du cancer*, 89(6) :599-611.

Références bibliographiques

- Herbst R.S et J.V. Heymach, S.M. Lippman .(2008). « *Molecular origins of cancer : lung cancer* », *N.Engl.J.Med.*, vol. 359, n° 13, , p. 13671380 (PMID 18815398, DOI 10.1056/NEJMra0802714, [lire en ligne \[archive\]](#)).
- HeronJF. (2005). Cancérologie générale. Pr Heron JF de l'Université de Caen, Disponible sur : <http://www.oncoprof.net/Generale2000/index.html>.
- Hirsch, F.R., Varella-Garcia, M., Franklin, W.A., Veve, R., Chen, L., Helfrich, B., Zeng, C., Baron, A., et Bunn, P.A. (2002). Evaluation of HER-2/neu gene amplification and protein expression in non-small cell lung carcinomas. *Br. J. Cancer* 86, 1449–1456.
- Huncharek, M., Muscat, J., et Geschwind, J.F. (1999). K-ras oncogene mutation as a prognostic marker in non-small cell lung cancer: a combined analysis of 881 cases. *Carcinogenesis* 20, 1507–1510.

J

- Jeanmart M, Lantuejoul S, Fievet F, et al. (2003). Value of immunohistochemical markers in preinvasive bronchial lesions in risk assessment of lung cancer. *Clin Cancer Res*; 9:21952.
- Jouida, A. (2017). Contrôle de la progression tumorale broncho-pulmonaire par FHIT : Implication du récepteur HER2 ; thèse de doctorat en science technologie sante (547) ; université de Reims.

K

- Kim SK, Ro JY, Kemp BL, Lee JS, Kwon TJ, Fong KM, et al.(1997). Identification of three distinct tumor suppressor loci on the short arm of chromosome 9 in small cell lung cancer. *Cancer Res*; 57:400-3.
- Knuutila, S., K. Autio, and Y. Aalto. (2000). *Online access to CGH data of DNA sequence copy number changes*. *Am J Pathol.* 157(2): p. 689.

L

- Lacour B, Belon JP. (2015). Physiologie du système respiratoire. In: Lacour B, Belon JP. *Physiologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson . p. 195-224.

- Laetitia Coutte, Chantal Dreyer, Marie-Paule Sablin, Sandrine Faivre, Éric Raymond. (2012) .Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales, bulletin de cancer ; Volume 99 • N° 2 .
- Le Calvez, F., Mukeria, A., Hunt, J.D., Kelm, O., Hung, R.J., Tanière, P., Brennan, P., Boffetta, P., Zaridze, D.G., et Hainaut, P. (2005). TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in 107 relations to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res.* 65, 5076–5083.
- Lee SH, Shin MS, Kim HS, et al. (1999). Alterations of the DR5/TRAIL receptor2 gene in non-small cell lung cancers. *Cancer Res.* 59:5683–5686.
- Le, L. Q. and L. F. Parada (2007). "Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs." *Oncogene* 26(32): 4609-16.

M

- Mao, L., J. S. Lee, et al. (1997). "Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers." *J Natl Cancer Inst* 89(12): 857-62.
- Madelaine .J, G. Zalzman . (2005). Biologie des cancers bronchiques. *Pneumologie*.
- Marchetti, A., et al. (1995). *mdm2 gene amplification and overexpression in non-small cell lung carcinomas with accumulation of the p53 protein in the absence of p53 gene mutations*. *Diagn Mol Pathol*,4(2): p. 93-7.
- Marchetti, A., Felicioni, L., Malatesta, S., Grazia Sciarrotta, M., Guetti, L., Chella, A., Viola, P., Pullara, C., Mucilli, F., et Buttitta, F. (2011). Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, 3574–3579.
- Mazières, J., Peters, S., Lepage, B., Cortot, A.B., Barlesi, F., Beau-Faller, M., Besse, B., Blons, H., Mansuet-Lupo, A., Urban, T., et al. (2013). Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 31, 1997–2003.

Références bibliographiques

- Michael Tiadjue. (2019). Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers broncho-pulmonaires au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU du Point G, Thèse de Médecine. U.S.T.T.B.
- Miyashita, T., S. Krajewski, et al. (1994). "Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo." *Oncogene* 9(6): 1799-1805.
- Miyashita, T. and J. C. Reed (1995). "Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene." *Cell* 80(2): 293-299.
- Mlika.M, Ayadi-Kaddour.A, Laabidi.S, Boudaya.S, Boussen.H, El Mezni.F.(2014). Carcinogénèse des carcinomes bronchiques non à petites cellules et implications thérapeutiques. *LA TUNISIE MEDICALE*. 92 (06) : 368-372.
- Mouftah Redouan. (2021). Etude du profil moléculaire des patients marocains atteints de cancer bronchique non à petites cellules : mutation EGFR, réarrangement ALK et l'expression de PD-L1, mémoire de master. Université Mohammed V Rabat.

O

- Ohta, M., Inoue, H., Cotticelli, M.G., Kastury, K., Baffa, R., Palazzo, J., Siprashvili, Z., Mori, M., McCue, P., Druck, T., et al. (1996). The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. *Cell* 84, 587–597.
- Ou S-HI, Bartlett CH, Mino-Kenudson M, Cui J, Iafrate AJ.(2012) .Crizotinib for the Treatment of ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Success Story to Usher in the Second Decade of Molecular Targeted Therapy in Oncology. *The Oncologist*; 17(11):1351- 75.

P

- Paik, P.K., Arcila, M.E., Fara, M., Sima, C.S., Miller, V.A., Kris, M.G., Ladanyi, M., et Riely, G.J. (2011). Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, 2046–2051.

- Pan, W., Yang, Y., Zhu, H., Zhang, Y., Zhou, R., et Sun, X. (2016). KRAS mutation is a weak, but valid predictor for poor prognosis and treatment outcomes in NSCLC: A meta-analysis of 41 studies. *Oncotarget* 7, 8373–8388.
- Pao W, Miller VA. (2005) Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and nonsmall- cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* . 23:2556-68.
- Pardoll DM. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*; 12:252–64. doi:10.1038/nrc3239.
- Parkin M, Tyczinski JE, Boffetta P, Samet J, Shields P, Caporaso N. (2004). Lung cancer. In; Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of tumours, IARCC Press Lyon: 9-122.
- Peter Renton., (2005). Paul Butter. Imagerie médicale. Elsevier Masson.
- Pratilas, C.A., Hanrahan, A.J., Halilovic, E., Persaud, Y., Soh, J., Chitale, D., Shigematsu, H., Yamamoto, H., Sawai, A., Janakiraman, M., et al. (2008). Genetic predictors of MEK dependence in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 68, 9375–9383.

R

- Rangachari, D., Vanderlaan, P.A., Shea, M., Le, X., Huberman, M.S., Kobayashi, S.S., et al., (2017). 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* 12 (5), 878–883.
- Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. (2013). 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. *143(5 Suppl): e31 45-40*.

- Ratschiller D, Heighway J, Gugger M, Kappeler A, Pirnia F, Schmid RA, et al. (2003). Cyclin D1 overexpression in bronchial epithelia of patients with lung cancer is associated with smoking and predicts survival. *J Clin Oncol*; 21:2085-93.
- Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. (2021) .Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.*; 7:3.

S

- Sasaki, H., Shitara, M., Yokota, K., Okuda, K., Hikosaka, Y., Moriyama, S., Yano, M., et Fujii, Y. (2012). Braf and erbB2 mutations correlate with smoking status in lung cancer patients. *Exp. Ther. Med.* 3, 771–775.
- Schabath, M. B., & Cote, M. L. (2019). Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 28(10), 1563-1579.
- Shaw RJ, Cantley LC. (2006).Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*; 441:424-30.
- Shijubo N, Kojima H, Nagata M, et al. (2003).Tumor angiogenesis of non-small cell lung cancer. *Microsc Res Tech*; 60: 186-98.
- Shivapurkar, N., J. Reddy, et al. (2003). "Apoptosis and lung cancer: a review." *J Cell Biochem* 88(5):885-898.
- Skoulidis F, Byers LA, Diao L, et al. (2015). Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. *Cancer Discov.*5(8):860-877. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-1236.
- Son J.W et H.K. Kang, M.H. Chae *et al.* (2006). « *Polymorphisms in the caspase-8 gene and the risk of lung cancer* », *Cancer Genetics and Cytogenetics*, vol. 169, n° 2, p. 121–127 ([PMID 16938569](#), [DOI 10.1016/j.cancergencyto.2006.04.001](#)).

Références bibliographiques

- Suh, S.-S., Yoo, J.Y., Cui, R., Kaur, B., Huebner, K., Lee, T.-K., Aqeilan, R.I., et Croce, C.M. (2014). FHIT suppresses epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis in lung cancer through modulation of microRNAs. *PLoS Genet.* 10, e1004652.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*
- Sun.K , Luo.J , Guo . J, .Yao.X , X. Jing , Guo.F.(2020). The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Osteoarthritis and Cartilage* (28) 400e409.

T

- Tanner, N.T., et al. (2011).The role of molecular analyses in the era of personalized therapy for advanced NSCLC. *Lung Cancer.* 76(2): p. 131-7.
- Tammemagi M, McLaughlin J, Bull S. Meta-analysis of tumor suppressor gene alterations and clinicopathological features in resected lung cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:625-34.
- Tharin Z., Kaderbhai C., & Ghiringhelli F. (2018). Biologie moléculaire des carcinomes bronchiques : standards actuels et perspectives. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 506 : 46–51.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. (2011). International association for the study of lung cancer/American thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*; 6:244-858.
- Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. (1999) .Histological typing of pleural tumors. In collaboraiton with L.H. Sobin and pathologists from 14 countries. World Health Organization. International Histological Classification of Tumors. Third Edition. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Tomasini.P, Barlesi.F. Mascaux.C.(2018). Thérapies moléculaires ciblées en cancérologie pulmonaire. *EMC - Pneumologie*;15(2) :1-9.

- Tomoda. k et T. Ohkoshi, K. Hirota, *et al.* (2009). « *Preparation and properties of inhalable nanocomposite particles for treatment of lung cancer* », *Colloids Surf. B : Biointerfaces*, vol. 71, février , p. 177 ([PMID 19264458](#), [DOI 10.1016/j.colsurfb.2009.02.001](#), [lire en ligne \[archive\]](#)).

V

- Vu, T., et Claret, F.X. (2012). Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer. *Front. Oncol.* 2.

W

- Wang, S.E., Narasanna, A., Perez-Torres, M., Xiang, B., Wu, F.Y., Yang, S., Carpenter, G., Gazdar, A.F., Muthuswamy, S.K., et Arteaga, C.L. (2006). HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell* 10, 25–38.
- Wenzlaff A.S. et M.L. Cote, C.H. Bock et al. (2005).« *CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers : a population-based study* », *Carcinogenesis*, OxfordUniversityPress, vol. 26, n° 12, p. 22072212 ([PMID 16051642](#), [DOI 10.1093/carcin/bg i191](#)).
- Wissler.MP. (2012). 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* : 136.
- Wistuba, I. I. (2007). Genetics of preneoplasia: lessons from lung cancer. *Curr.Mol.Med.* 7 :3-14.

Y

- Yarden, Y., et Sliwkowski, M.X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 127–137.
- Yin.J et U. Vogel, Y. Ma *et al.* (2007). « *The DNA repair gene XRCC1 and genetic susceptibility of lung cancer in a northeastern Chinese population* », *Lung Cancer*, vol. 56, n° 2, mai, p. 153160 ([PMID 17316890](#), [DOI 10.1016/j.lungcan.2006.12.012](#)).

Références bibliographiques

- Yokota J, Kohno T. (2004). Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci*; 95:197-204.
- Younsi. Z.(2019). 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 BENBAATOU CHE Universitaire de Constantine :194.
- Yu.D et X. Zhang, J. Liu *et al.* (2008). « *Characterization of functional excision repair cross-complementation group 1 variants and their association with lung cancer risk and prognosis* », *Clin. Cancer Res.*, vol. 14, p. 2878-2886 (lire en ligne [archive]).

Les données électroniques :

- 1 <http://www.respir.com/images/histologieEpithResp1.asp>.
- 2 <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/bronchial-epithelium>.
- 3 <https://www.cusabio.com/statics/images/pathway/p53-signaling-pathway-picture.png>.
- 4 <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/une-perte-de-poids-extr-me-na-rien-dagr-able>.
- 5 <https://www.google.com/amp/s/theconversation.com/amp/cancer-du-poumon-quand-lheredite-sen-mele-152298>.
- 6 <https://www.roche.be/fr/patients/maladies/cancer-du-poumon/comprendre.html>.
- 7 <https://gco.iarc.fr>populationPDFAlgeria-globalcancerobservatory>.

Glossaire :

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

Ganglion lymphatique : Petit renflement le long des vaisseaux lymphatiques. Souvent disposés en chaîne ou en amas, les ganglions sont soit superficiels (dans le cou, l'aisselle, l'aîne), soit profonds (dans l'abdomen, le thorax). Ils assurent un rôle essentiel dans la protection du corps contre les infections ou les cellules cancéreuses. Les ganglions peuvent être atteints par des cellules cancéreuses. Lorsqu'ils augmentent de volume, on parle d'adénopathie. Mais cela n'est pas systématiquement synonyme de cancer.

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.

Plèvre : Enveloppe des poumons, constituée de deux feuillets. Le feuillet interne recouvre la surface des poumons. Le feuillet externe tapisse l'intérieur du thorax. Entre les deux feuillets, siège la cavité pleurale qui est quasi-virtuelle à l'état normal. Dans certaines conditions pathologiques, cet espace pleural peut contenir de l'air (pneumothorax) ou du liquide (pleurésie).

Bronche : Conduit qui est situé dans les poumons et qui permet à l'air d'y circuler. Deux bronches souches prolongent la trachée et pénètrent dans les poumons à gauche et à droite. Elles se ramifient en bronches puis en conduits de plus en plus petits : les bronchioles.

Bronchiole : Petite ramification des bronches. Fines comme des cheveux, les bronchioles transfèrent l'air des bronches aux alvéoles pulmonaires.

Diaphragme : Muscle large et fin situé sous les poumons et qui sépare le thorax de l'abdomen (ventre).

Trachée : Conduit de l'appareil respiratoire par lequel l'air descend de la gorge aux bronches et aux poumons, puis remonte.

Thymus : Une glande située dans la partie supérieure du thorax, juste derrière le **sternum** et entre les poumons. Le thymus fait partie du système endocrinien et du **système lymphatique**.

Le cœur : Organe musculaire situé dans la cage thoracique, derrière le **sternum**, et décalé légèrement sur la gauche chez la plupart des individus.

Sternum : Os plat vertical situé en avant de la cage thoracique, sur lequel viennent s'attacher les sept premières paires de côtes.

Système lymphatique : Ensemble des vaisseaux, tissus et organes qui produisent, stockent et transportent les lymphocytes chargés de lutter contre les infections et les autres maladies. Le système lymphatique fait partie du système immunitaire.

Les nerfs phréniques : Trouve son origine entre la troisième et la cinquième vertèbre cervicale de chaque côté du corps, un nerf phrénique descend le long du thorax pour innover la plèvre médiastinale.

Le nerf pneumogastrique : Un moteur pour le voile du palais et le pharynx.

Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont des tumeurs épithéliales avec différenciation glandulaire. La présence de glandes et une mucosécrétion sont les principaux marqueurs morphologiques de cette différenciation. Ils sont caractérisés par un aspect blanchâtre, brillant et se déclarent en périphérie du poumon sous forme de nœuds émergeant des glandes bronchiques et des cellules alvéolaires (Antoine M et al, 2018).

Les carcinomes épidermoïdes :

C'est un cancer bien différencié qui se développe dans les parties proximales du poumon, notamment à partir d'un épithélium malpighien bronchique métaplastique. Il est caractérisé par la synthèse de kératine par les cellules tumorales et l'établissement des ponts intercellulaires.

C'est un cancer fortement lié au tabac (Antoine, M et al, 2018) .

Les carcinomes à grandes cellules

Les carcinomes à grandes cellules regroupent les carcinomes à grandes cellules indifférenciés et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. La croissance (c'est à dire le temps de doublement des cellules tumorales) des carcinomes à grandes cellules est plus rapide que pour les autres formes de CBPNPC. C'est un cancer agressif et de mauvais pronostic lié au tabac.

Le carcinome à petites cellules :

Il se caractérise par des cellules de petite taille avec un rapport cytoplasme / noyau faible. C'est une tumeur dite neuroendocrine, car elle se développe à partir des cellules neuroendocrines qui tapissent l'épithélium des poumons. Elle s'installe au premier lieu dans les bronches retrouvées près du centre du thorax. (Antoine M et al, 2018).

Ce type de cancer est lié à la consommation du tabac. C'est le plus agressif et il métastase rapidement vers les os et la moelle osseuse, le foie, les glandes surrénales et le cerveau. Il est très sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie mais malheureusement il est souvent diagnostiqué à un stade tardif. (Rudin CM et al, 2021).

Annexe n°1a : 8ème classification TNM du cancer du poumon (Goldstraw, et al ;2016).

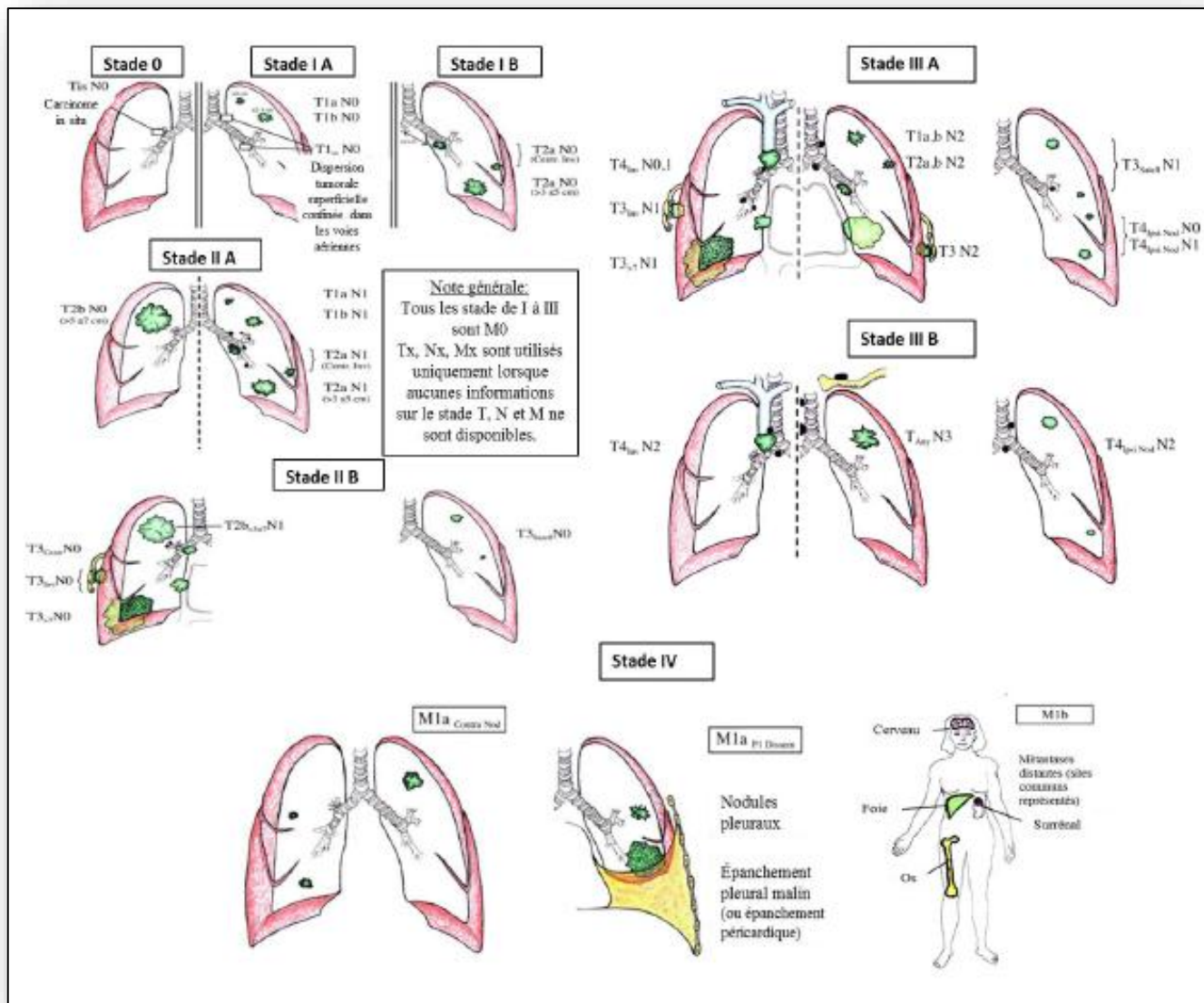
T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses 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(ux).
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales 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(ux) 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 n°1b : 8ème classification TNM, par stade du cancer du poumon
(Eberhardt, et al ;2015)

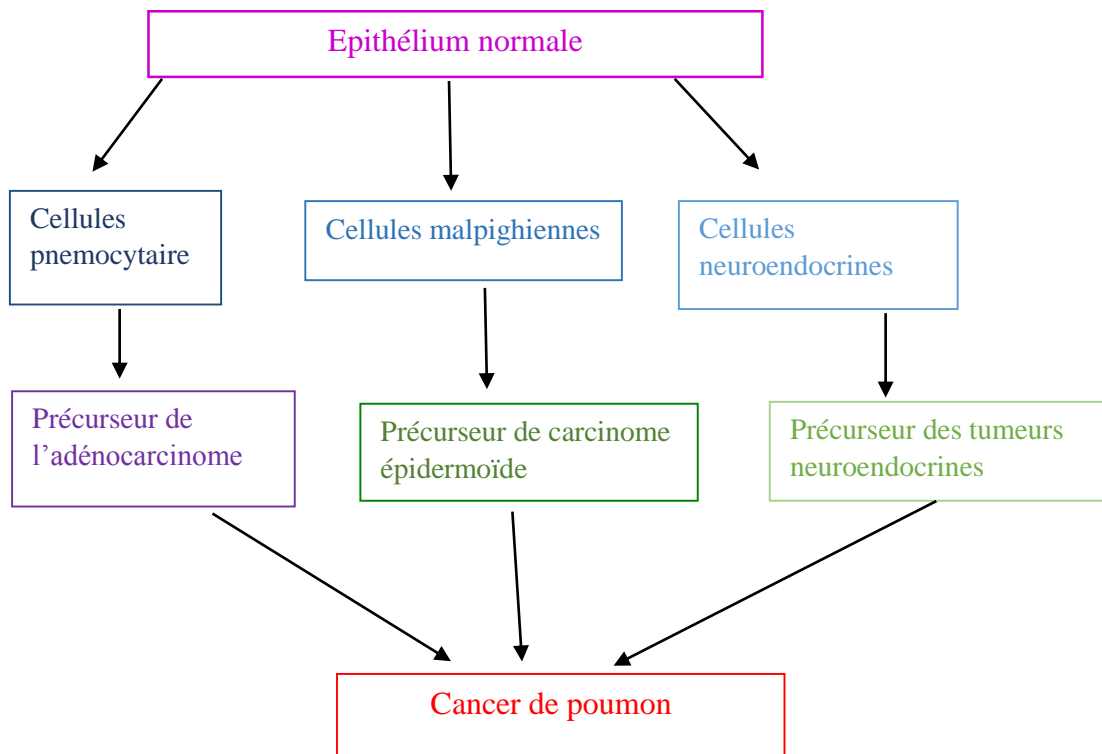
Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N 3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIA	T2b N0 M0		Tout M1b
Stade IIB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

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
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 1c : illustration pour les différents stades TNM (Detterbeck et al ;2009).



Annexe n°2 : schéma récapitulatif d'origine de cellules cancéreuse pulmonaire.



Annexe 3 : le diagnostic du cancer du poumon :

1 ETUDE CLINIQUE :

1-1 Circonstances de découverte (Schuller M.P *et al*,1996) ;(Dautzenberg B *et al*,1998) ;(Radke J.R *et al*,1979) :

Les circonstances de découverte d'un cancer broncho-pulmonaire sont variables

La symptomatologie peut être dominée par :

-Des signes respiratoires le plus souvent en rapport avec une tumeur endo-bronchique :

La Toux Sèche, l'hémoptysie, les douleurs thoraciques, la dyspnée, les épisodes de suppuration bronchique.

-Des syndromes médiastinaux en rapport avec la compression des organes du médiastin :

L'atteinte trachéale ou bronchique, l'atteinte œsophagienne, la compression du canal thoracique, la compression veineuse, la compression nerveuse.

-Des signes de dissémination :

Une douleur par atteinte pleuropéricardique ou pariétale, une atteinte neuro-cérébrale sous forme d'accidents vasculaires cérébraux ou d'hypertension intracrânienne, une atteinte hépatique, une atteinte osseuse, une embolie pulmonaire à répétition, une atteinte surrénalienne.

-Des signes généraux :

Une altération de l'état général avec amaigrissement souvent important, un fébricule, un dégoût du tabac.

- Un syndrome paranéoplasique :

L'hippocratisme digital, l'hypercalcémie, le syndrome de Schwartz-Bartter, la pseudo myasthénie de Lambert-Eaton, la neuropathie sensitive de Denny-Brown

Les autres syndromes paranéoplasiques neurologiques :

Les signes neurologiques tels que l'encéphalopathie limbique, les troubles coliques, et la myopathie

1-2 L'examen clinique :

L'examen clinique doit être mené avec méthode et comporte (**Dautzenberg B et al,1998**) :

-L'interrogatoire :

Il permet de préciser le mode évolutif des signes de la tumeur, de chiffrer le tabagisme et de rechercher les antécédents particuliers.

-L'examen physique :

Il peut être normal

Il peut aussi révéler :

Les signes indirects d'une obstruction bronchique, une pleurésie, une compression cave débutante, une métastase ganglionnaire ou viscérale.

2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

2-1 La radiologie :

-La radiographie standard :

Elle permet de situer la tumeur et les éventuels troubles associés (épanchement pleural, Atélectasie, etc.). Pratiquée de face ou de profil, elle peut être normale, mais cela n'écarte pas le diagnostic. Elle peut également révéler des anomalies variées ;(Dautzenberg B *et al*,1998) ;(Urban T *et al*,1995) ;(Byrd R.B *et al*,1969).

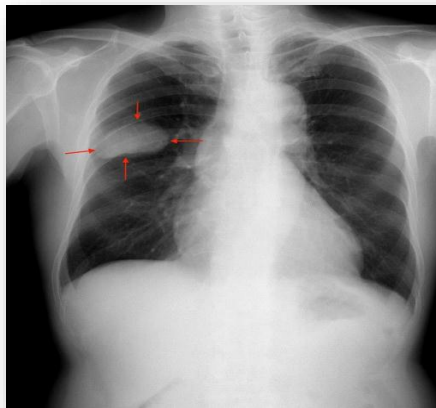


Figure n° 1 : Image radiographique d'un nodule périphérique en faveur d'un cancer pulmonaire (Michael T,2019).

-La tomодensitométrie ou scanner :

Elle permet de bien délimiter la tumeur et les adénopathies médiastinales. Elle prend tout le thorax, des apex aux glandes surrénales (Am J,1997).

Elle précise les rapports de la tumeur avec les bronches, les vaisseaux, la paroi thoracique et le médiastin.

La sensibilité et la fiabilité sont moins bonnes en ce qui concerne les ganglions médiastinaux (Dautzenberg B *et al*,1998).

-L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN) ;

Elle permet de distinguer la tumeur de l'atélectasie sous-jacente, de préciser les lésions vasculaires et les tumeurs de l'apex pulmonaire (Webb W.R *et al*,1991).

2-2 La fibroscopie bronchique :

C'est l'élément clé du diagnostic. Elle permet de préciser le siège de la tumeur, son aspect et son extension locale. Elle permet également de réaliser des biopsies pour une étude histologique, de faire une aspiration, un brossage et une ponction-aspiration trans-bronchique d'un éventuel ganglion médiastinal (**Dautzenberg B *et al*,1998**).

La fibroscopie bronchique permet de mettre en évidence d'une part des signes d'inflammation, d'autre part des signes de compression et/ou de déformation bronchique par la présence d'un ganglion ou par une tumeur.

2-3 La thoracotomie (Urban T *et al*,1995) :

Elle trouve son intérêt dans les tumeurs très distales, inaccessibles à la fibroscopie, et surtout lorsque la probabilité de cancer est augmentée et qu'une exérèse est envisagée.

2-4 La médiastinoscopie (Dautzenberg B *et al*,1998) :

Elle est réalisée surtout pour le bilan d'extension.

2-5 Les marqueurs biologiques (Dautzenberg B *et al*,1998) ;(GOLF,1997) :

Ils sont d'un faible apport pour le diagnostic. Parmi les marqueurs biologiques, on peut identifier

-L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) :

Son taux est anormal dans 30 % des cas. Il est rencontré dans les adénocarcinomes et dans les métastases hépatiques.

-L'Enolase Neurone Spécifique (NSE) :

Son taux est anormal dans 80 % des cas d'anaplasie à petites cellules et dans 30 % des cas dans les autres formes.

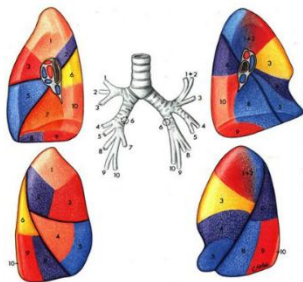
- Le cyfra et le squamous cell carcinoma (SCC) :

C'est un antigène spécifique des carcinomes épidermoïdes, le cyfra 21-1 étant un fragment de cytokératine. Certains dosages biochimiques témoignent de métastases qui peuvent être hépatiques, osseuses, ou médullaires.

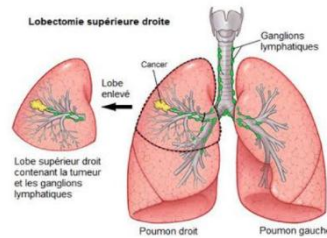
Annexe4 : Schématisation des différents types de résections de cancer de poumon (<https://www.google.com/amp/s/slideplayer.fr/amp/5200880/>)

Les chirurgiens procèdent à l'ablation d'un segment (segmentectomie) ou l'ablation du ou des lobes atteints (lobectomie, bilobectomie) ou de la totalité du poumon (pneumectomie). Il est parfois nécessaire d'intervenir également sur des structures voisines (ablation d'une côte, d'un gros vaisseau sanguin par exemple) (Gridella C *et al*,2015).

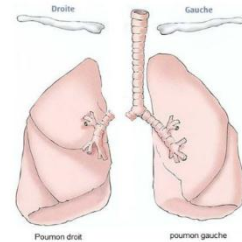
• **Segmentectomie** : exérèse d'un segment



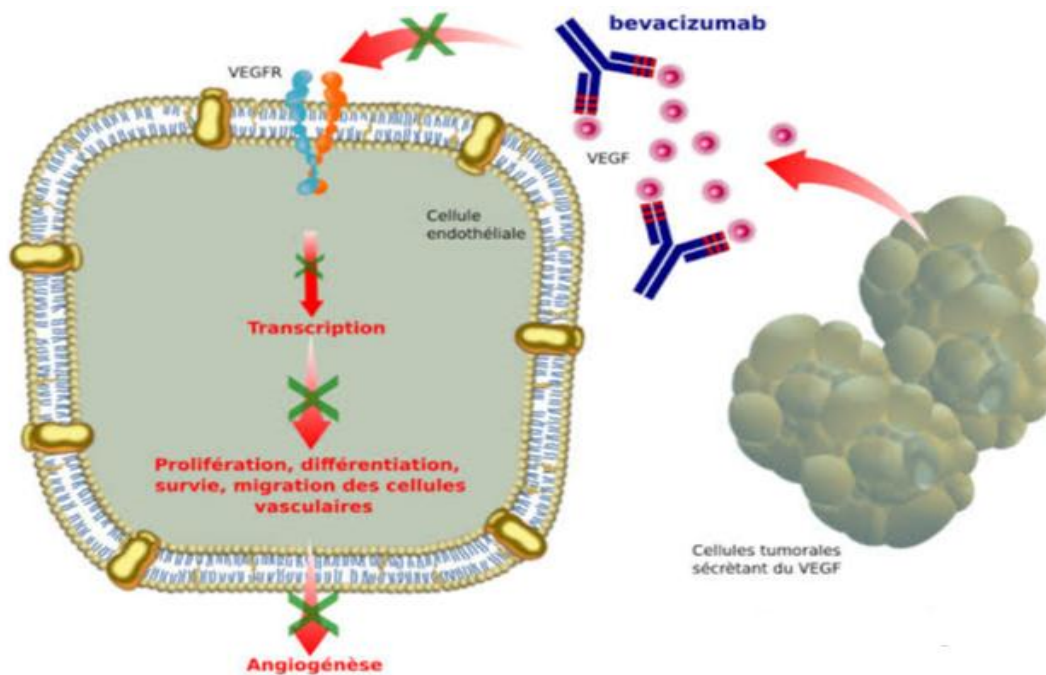
Lobectomie : exérèse d'un lobe
Bilobectomie : exérèse de 2 lobes



Pneumectomie : exérèse d'un poumon entier



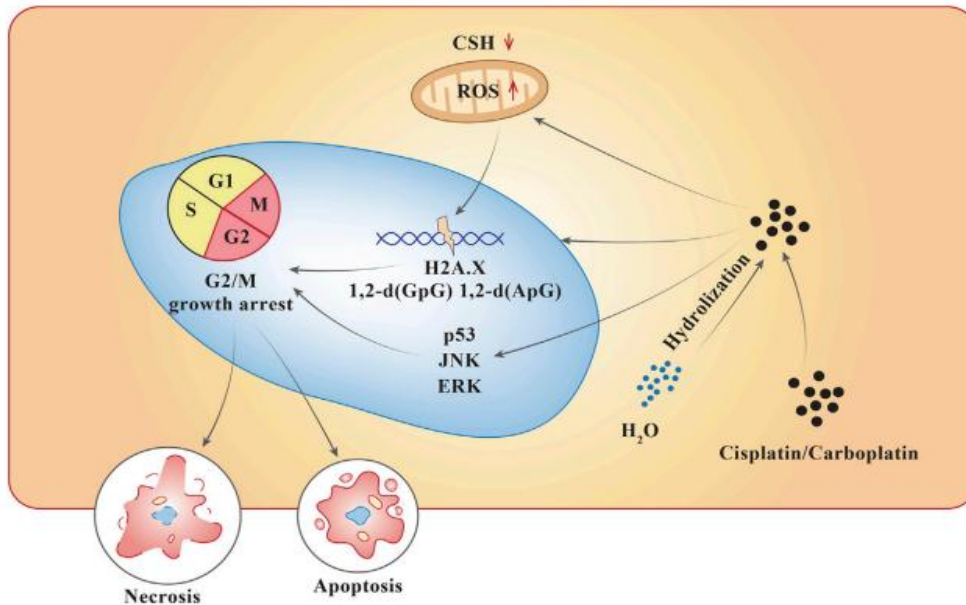
Annexe 5 : le Mécanisme d'action d'un traitement anti-angiogénique (bevacizumab) :



(https://acthera.univ-lille.fr/co/Bevacizumab_AVASTINJ_1.html)

Annexe 6: le Mécanisme d'action de platine (Cisplatine et Carboplatine) :

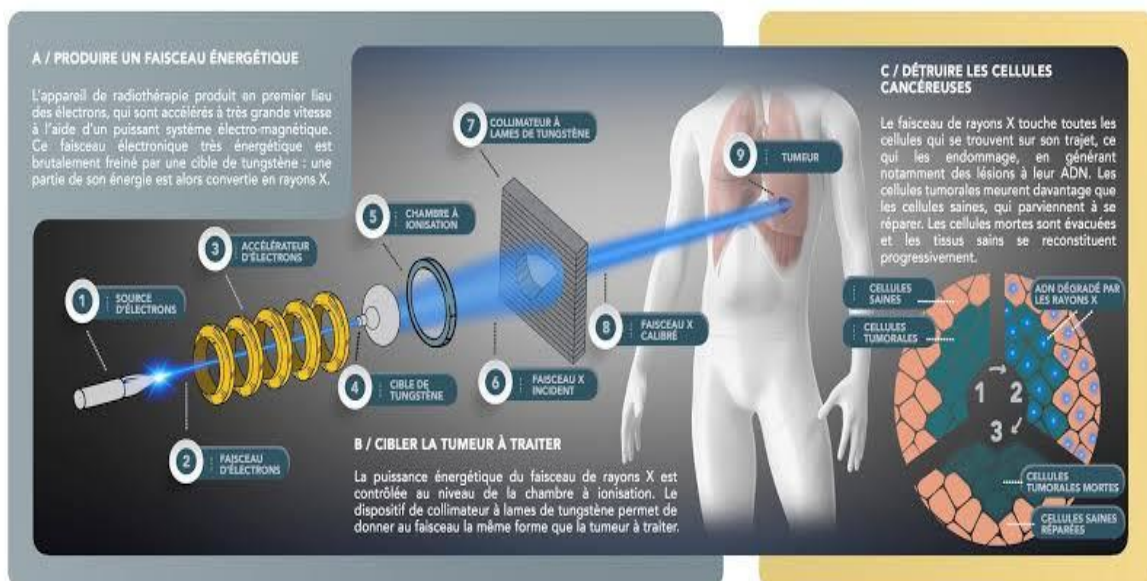
(Tian H *et al*,2021)



Annexe 7: le principe de fonctionnement de la radiothérapie externe

conventionnelle (https://popsciences.universite-lyons.fr/le_mag/radiotherapie-130-ans-dinnovation/?cn-reloaded=1)

PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DE LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE CONVENTIONNELLE

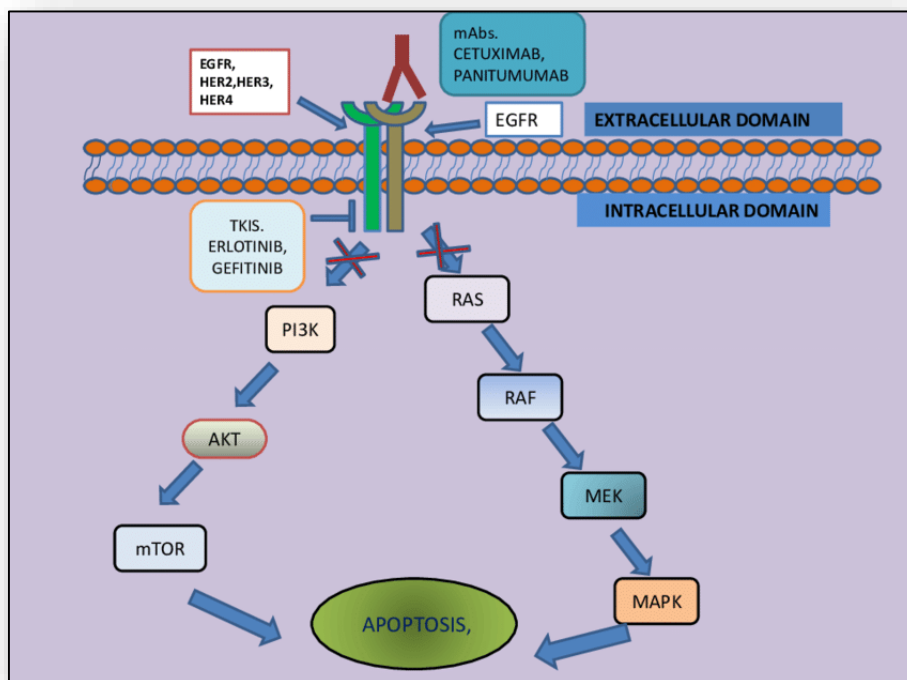


Annexe n° 8 : Mode d'action de la cetuximab (Erbitux)[®] et Erlotinib (Tarcéva[®])

Ces deux molécules sont les plus utilisés agissent de façon distincte au niveau du récepteur EGFR

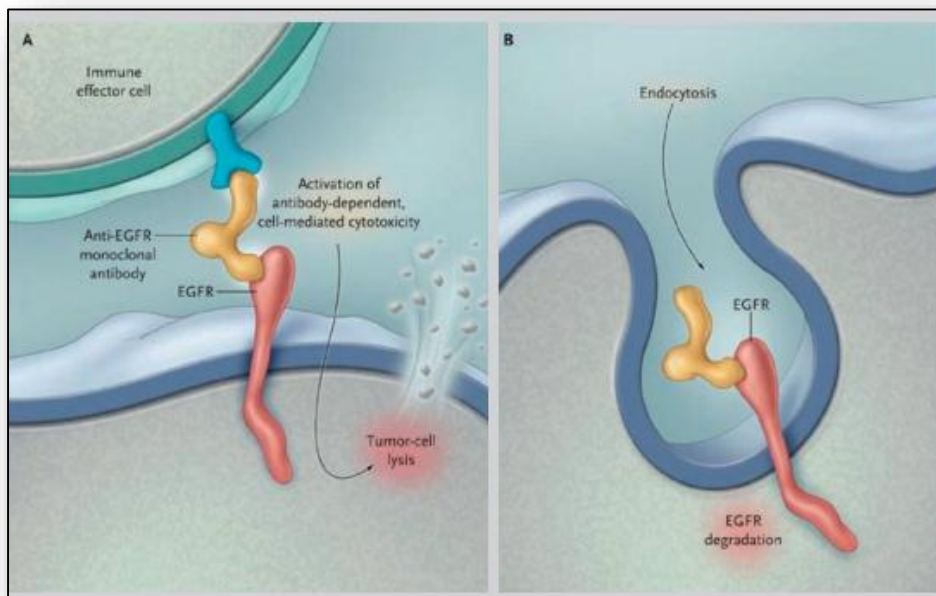
L'erlotinib est une molécule inhibitrice de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR, elle entre en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau de sa liaison au domaine catalytique de la tyrosine kinase. De ce fait, il inhibe l'autophosphorylation et l'ensemble de la signalisation en aval.

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique (IgG1 homme-souris) qui se lie de manière sélective au domaine extracellulaire du récepteur EGFR dans sa configuration inactive. Il génère une inhibition compétitive de la liaison du ligand naturel par occlusion de son site spécifique. Il en résulte un verrouillage du récepteur ne permettant plus l'approche du ligand naturel.



Annexe n°9 : Cytotoxicité et internalisation du récepteur EGFR induites par le cétuximab.

Les modes d'action du cétuximab et de l'erlotinib ne sont donc pas totalement superposables. Une différence majeure pourrait résider dans la capacité du cétuximab d'induire une réponse immunitaire anti-tumorale chez le patient. Un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante du cétuximab (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity –ADCC) contribue probablement à une partie importante de son activité anti-tumorale. De plus, le cétuximab peut induire une internalisation du récepteur EGFR et augmenter ainsi son taux de dégradation

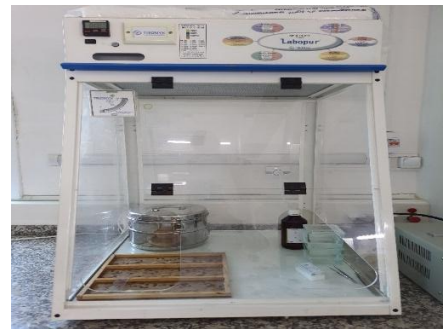


Annexe 10 : Appareillage :

- 2 Hottes aspirantes :



Chem FAST



Trionyx

- Automate de déshydratation –circulateur- (Myr STP 120) :



- 2 Microtomes :



Leica



Myr

- Appareil d'enrobage (Myr) :



➤ 2 Bains-marie :



Micros Austria



Leica

➤ Automate d'Immunohistochimie :



➤ 2 Plaques chauffantes :



Leica



Micros Austria

➤ Appareille de PT link :



➤ 2 Etuves :



Binder



Elektro-mag

➤ Microscopes :



Annexe 11: Réactifs et Matériaux :

Réactifs :



Formol



Alcool



Xylène



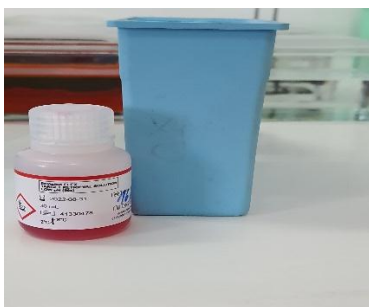
Eosine



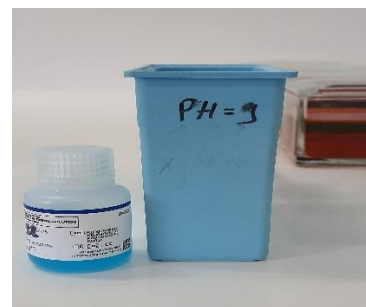
Hématoxyline



Paraffine



Solution PH=6



Solution PH=9



Peroxydase



Linker



Anticorps primaires spécifiques



Anticorps secondaire HRP

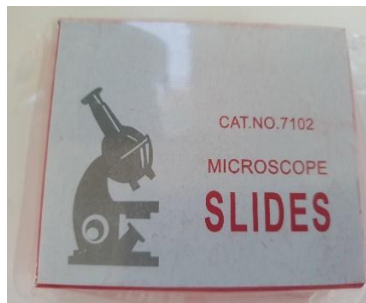


La Chromogène DAP

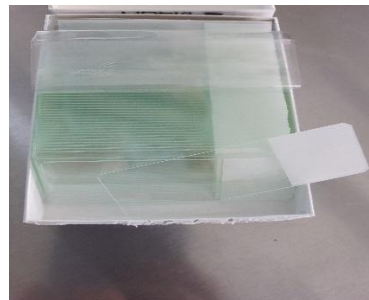
Matériaux :



Lame porte objet



Lamelle 24x60 mm



Lames Scilaniées pour automate autostaineur 48 DAKO



Lames Scilaniées spciales pour immunohistochimie



Cassettes



Lame à microtome type 819



Moule d'appareil d'onrobage



Gants stérile N° 6,5



Seringues jetables de 10 cc



Tube sec



La gaz



Porte lames



Règle à mesuré

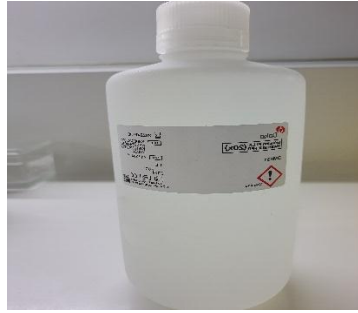


Pince fine courbé





Dako pen



Wash beffer



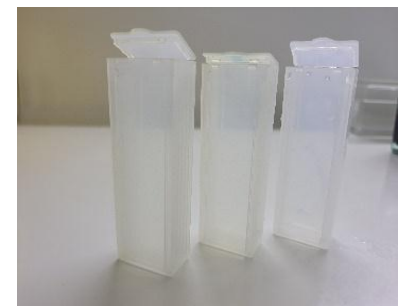
Eukit



Micropipettes



Embouts jaunes



cuvettes



Rakes de l'automate d'immunohistochimie



Distillate

Annexe n° 12 : Questionnaire épidémiologique

1) Identification :

Nom et prénom :	
N° de dossier :	IMC :
N° tel :	Profession :
Age :	Lieu de résidence :
N° dossier d'Anapath:	

2) Facteurs de risque :

1. Avérés :

Tabac actif : 1 packet ou plus	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Alcool :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

3) Antécédents personnel :

Autre cancer	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Types : <input type="text"/>
HTA	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Diabete	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Autres :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Types <input type="text"/>

4) Antécédent familiaux :

Atcd Familiaux de cancer du poumon :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autre cancer :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Type : <input type="text"/>	

5) Signe fonctionnelle de Diagnostic :

Annexe

Hémoptysie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Dyspnée :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Douleurs thoracique :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autres :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Types <input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>	

6) Examen clinique :

OMS :	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4
--------------	----------	--------------------------	----------	--------------------------	----------	--------------------------	----------	--------------------------	----------

7) Examen paraclinique :

1. Siège de la tumeur :

Poumon droit : <input type="checkbox"/>	Poumon gauche : <input type="checkbox"/>
Lobe supérieur : <input type="checkbox"/>	Lobe inférieur : <input type="checkbox"/>
Central : <input type="checkbox"/>	Périphérique : <input type="checkbox"/>

2. Classification clinique :

TNM :	T <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>	Stade : <input style="width: 100px;" type="text"/>
--------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	---

3. Métastase :

Foie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Médiastin	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Cerveau	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Annexe

Poumon controlatéral	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autres	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

4. Examen radiologique :

TDM thoracique :

Pet scanne

TDM cérébral :

scientigraphie

Echographie cardiaque :
pelevienne :

TDM thoraco abdomino

8) Anapath histologique :

Immunohistochimie :

Facteurs tumoraux :

Macroscopie , biopsie :

Adenocarcinome	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Carcinome epidermoid	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Carcinome a grandes cellules	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Carcinome a petites cellules	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autres :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Types <input style="width: 100px;" type="text"/>	

9) Statu EGFR :

Fait :

Oui

Non

Muté sauvage

10) Traitements :

Chirurgie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Chimiothérapie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Thérapie ciblée (anti EGFR)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Immunothérapie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Radiothérapie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

11) Réponse au traitement :Moins de 3 mois : plus d'un an : 3 mois 6 mois 1 an **12) état de vie actuelle :**En vie : Guérie : Sous traitements : DCD : **Annexe 13 : Statistique Descriptive :**

Age des patients	Effectif	Pourcentage	Moyenn e	Minimu m	Maximu m
[30-39]	2	2%	64 ans	[30-39]	[60-69]
[40-49]	10	12%			
[50-59]	16	19%			
[60-69]	27	31%			

[70-79]	26	30%			
[80-89]	5	6%			
Total	86	100%			
Sexe					
Homme	73	85%			
Femme	13	15%			
Total	86	100%			
Poids					
Poids idéale	6	10%			
Sur poids	19	30%			
Sous poids	38	60%			
Total	63	100%			
Facteurs de risques					
Alcool	23	21%			
Tabac	56	51%			
Aucun	30	28%			
Total	109	100%			
Les antécédents familiaux					
Cancer du poumon	8	9%			
Autre cancer	12	14%			
Aucun	66	77%			
Total	86	100%			
Localisation de la tumeur					
Droit	47	55%			
Gauche	36	42%			

Droit + gauche	3	3%			
Total	86	100%			
Siège de la tumeur					
Supérieur	42	55%			
Inferieur	24	31%			
Moyen	1	1%			
Supérieur + Moyen	2	3%			
Inferieur + Moyen	2	3%			
Supérieur + inferieur	5	6%			
Supérieur + inferieur + Moyen	1	1%			
Total	77	100%			
Stadification					
I	0	0,0%			
II	2	2,4%			
III	17	20,2%			
IV	65	77,4%			
Total	84	100,0%			
Type histologique					
<u>Carcinome non a petits cellules</u>					
Adénocarcinome	48	56,47%			
Carcinome épidermoïde	23	27,06%			
Carcinome à grands cellules	5	5,88%			
Carcinome NOS	1	1,18%			

<u>Carcinome à petits cellules</u>	8	9,41%			
Totale	85	100,00%			
Statu EGFR					
Fait	9	10%			
Non fait	77	90%			
Total	86	100%			
Mutation EGFR					
Muté	4	44%			
Sauvage	5	56%			
Total	9	100%			
Métastases					
Os	31	27%			
Médiastin	23	20%			
Cerveau	18	16%			
Foie	15	13%			
Glande surrénale	11	9%			
Ganglions	7	6%			
Plèvre	5	4%			
Poumon controlatérale	4	3%			
Muscle oculomoteur	1	1%			
Parenchyme	1	1%			
Total	116	100%			
Traitements					
Chirurgie	0	0%			
Chimiothérapie	41	48%			

Radiothérapie	4	5%			
Chimiothérapie + Radiothérapie	30	35%			
Chirurgie + Chimiothérapie	3	3%			
Thérapie ciblée	0	0%			
Immunothérapie	0	0%			
Chirurgie + Chimiothérapie + Radiothérapie + Immunothérapie	1	1%			
Aucun	7	8%			
Total	86	100%			
Etat de vie					
Sous traitement	32	37%			
DCD	54	63%			
Total	86	100%			
Nombre de cas par ans					
2018	7	8,1%	14,3	2018	2020 et 2021
2019	16	18,6%			
2020	22	25,6%			
2021	22	25,6%			
2022	19	22,1%			
Total	86	100,0%			

T		
T1	4	5%
T2	7	8%
T3	28	33%
T4	47	54%
Total	86	100%

N		
N0	21	25%
N1	15	17%
N2	37	43%
N3	13	15%
Total	86	100%

Résumé :

Le cancer du poumon métastatique est un enjeu de santé publique. Il représente la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme en Algérie. Son incidence est en augmentation surtout chez les fumeurs. L'objectif de notre travail est d'analyser les facteurs de risque impliqués, étudier l'aspect histologique et identifier les marqueurs moléculaires caractérisant ce cancer chez des patients âgés de 30 à 90 ans issus de la wilaya de Bejaia (Algérie) et ceci entre 2018 et 2022. La tranche d'âge la plus affectée se situe entre 60 et 79 ans ; les facteurs de risque les plus répandus : principalement le tabagisme puis l'exposition professionnelle, les facteurs environnementaux et les maladies respiratoires comme la BPCO. Du point de vue histologique l'adénocarcinome et le stade clinique IV ont été également les plus retrouvés avec des pourcentages de 56,47% et 77,4% respectivement. Les résultats de l'analyse de l'expression des marqueurs moléculaires indiquent que 44% des cas, surexprimés l'EGFR. Thérapeutiquement, les résultats indiquent que la chimiothérapie seule ou associée avec la radiothérapie sont les traitements les plus fréquents en Algérie avec des pourcentages de 48% et 35% respectivement.

Mots clé : cancer du poumon, facteurs de risque, type histologique, marqueur moléculaire.

Abstract :

Lung cancer is a public health issue. It is the leading cause of death in men and the second in women in Algeria. Its incidence is increasing, especially among smokers. The objective of our work is to analyze the risk factors involved, to study the histological aspect and to identify the molecular markers characterizing this cancer in patients aged 30 to 90 years from the wilaya of Bejaia (Algeria) and this between 2018 and 2022. The most affected age group is between 60 and 79; the most dangerous risk factors: mainly smoking and then occupational exposure, environmental factors and respiratory diseases such as COPD. From the histological point of view, adenocarcinoma and clinical stage IV were also the most found with percentages of 56.47% and 77.4% respectively. The results of the analysis of the expression of molecular markers indicate that 44% of cases overexpressed EGFR. Therapeutically, the results indicate that radiotherapy alone or associated with radiotherapy are the most frequent treatments in Algeria with percentages of 48% and 35% respectively.

Key words: lung cancer, risk factors, histological type, molecular marker.

التلخيص:

يعتبر سرطان الرئة من قضايا الصحة العامة. وهو السبب الرئيسي للوفاة بين الرجال والثاني بين النساء في الجزائر. حدوثه آخذ في الازدياد ، خاصة بين المدخنين. الهدف من عملنا هو تحليل عوامل الخطر المعنية ، ودراسة الجانب النسيجي وتحديد العلامات الجزيئية التي تميز هذا السرطان في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 30 إلى 90 عاماً من ولاية بجاية (الجزائر) وهذا بين عامي 2018 و 2022. الفئة العمرية الأكثر تضرراً هي بين 60 و 79 سنة ؛ أخطر المسببات: التدخين بشكل رئيسي ثم التعرض المهني ، والعوامل البيئية وأمراض الجهاز التنفسي مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن. من وجهة النظر النسيجية ، كان الورم الغدي والمرحلة السريرية الرابعة الأكثر انتشاراً بنسب 56.47% و 77.4% على التوالي. تشير نتائج تحليل التعبير عن الواسمات الجزيئية إلى أن 44% من الحالات قد فرطت في التعبير عن EGFR. من الناحية العلاجية ، تشير النتائج إلى أن العلاج الإشعاعي وحده أو المرتبط بالعلاج الإشعاعي هو العلاج الأكثر شيوعاً في الجزائر بنسب 48% و 35% على التوالي. الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة ، عوامل الخطر ، النوع النسيجي ، الواسم الجزيئي