



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : علم الأحياء الحيوانية.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *immunologie-oncologie*

Intitulé

Le cancer du poumon Epidémiologie, anatomopathologie et immunohistochimie

Présenté et soutenu par : *Berkane Meriem*

Le : 05/06/2016

Berkane Noussaiba

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : MECHATI Chahinez Maître assistante A UFM Constantine

Rapporteur : TEBIBEL Soraya Professeur UFM Constantine

Examineur : MESSAOUDI Saber Maître assistant A UFM Constantine

*Année universitaire
2015 - 2016*

Remerciement

Nous remercions Mademoiselle la maître assistante Mechati Chahinez de nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous voudrions également exprimer notre plus profonde reconnaissance au Monsieur le maître assistant Messoudi Saber d'avoir été examinateur de ce mémoire.

Nous tiens à exprimer nos remerciements les plus sincères à Madame le Professeur Tebibel Souraya, notre encadreur de mémoire qui a accepté d'encadrer nos travaux durant ces quatre mois de stage. Vous nous fait confiance, nous conseillé, et surtout encouragé pour ce travail de mémoire. Merci Madame pour votre disponibilité et votre patience qui nous ont été d'une grande aide. J'espère que nous passerons encore quelques années de notre carrière à tes côtés pour tous les bons moments que nous passons ensemble.

Nous adressons nos remerciements aux personnes qui nous ont aidés dans la réalisation de ce mémoire.

En premier lieu, nous remercions Professeur Djemaa au niveau du service d'oncologie et radiothérapie du centre anti- cancer (CAC) dans le centre hospitalo-universitaire Ibn Badis Constantine 3 (CHU-C) avec les archivistes Soufiane, Bilel et Sedik.

Nous remercions aussi le professeur Leumaici ainsi que Dr. Madoui, Dr. Gouasmia et Dr. Saadna et bien sur les techniciens Meriem et Walid, Narimene, Nabil, Amel et wided et la résidente Dr. Wisseme qui nous ont accueillis au niveau du laboratoire d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

Dédicace

Nous dédions ce modeste travail à tous ceux que nous aimons et respectons, tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche ; A tous mes professeurs de l'université des Frères Mentouri Constantine 1 surtout à notre directrice de recherche Mme. TEBIBEL.S nous lui témoignons nos profondes et sincères considérations.

Nous ne pouvons évidemment pas finir ce chapitre sans remercier notre famille, nos parents pour leur soutien au cours de ces cinq ans d'études, pour leur amour, pour leur aide et leur disponibilité.

Nous dédions ce travail à mes sœurs (Abir et Djihed) et nos frères (Baha Eddine et Diaa Eddine), et mon grand frère Salah Eddine, et nous espérons qu'ils auront la chance, dans leur vie future, d'apprécier leur travail comme nous apprécions le mien.

Merci à nos parents pour tout le soutien apporté lors de toutes nos années d'études et tout l'amour qui nous ont permis d'être là aujourd'hui. Nous avons fière de vous et vous serai toujours reconnaissante.

Notre mère : *Du moment que tu es là maman nous n'avons besoin de rien, ta présence seule me suffit, et ton sourire seule me comble. Mon amour pour toi est si fort qu'il fera trembler une montagne, si beau qu'il fera sourire le matin, si grand qu'il sera impossible de dompter. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour notre éducation et notre formation qu'Allah le tout puissant le très miséricordieux et bénisse Maman chérie.*

Notre père : *Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que nous avons toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour notre éducation et notre bien-être. Chère papa, ce travail est le tien Qu'Allah le tout puissant le bénisse. Baba.*

A nos grands-parents, Zibouda et Fatoum et notre chère tante Fatiha (Mimeche).

A nos adorables cousines Chahinez (Noucha) et Fouzia, nous avons fière de faire partie de votre famille et nous vous aime de tout mon cœur.

A notre amie Randa, Notre amitié est un vrai trésor, nous te souhaite le bonheur que tu mérites ma chérie

liste des abréviations

Abréviations

Ac: Anticorps

ADK: Adénocarcinome

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Ag: Antigen

AKT: Protéine kinase B (PKB)

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

BCL2: B-Cell Lymphoma 2

BCLXL: B-Cell Lymphoma-Extra Large

BRAF: Serine/Threonine-Protein Kinase B-Raf

C: Cytosine

CBNPC: Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBP: Cancers Broncho-Pulmonaires

CBPC: Carcinomes Bronchique à Petites Cellules

CE: Carcinome Epidermoïde

CIS: Cancer In Situ

CK: Cyto-Kératine

CNE: Carcinome Neuro-Endocrine

CPC: Cancer à Petites Cellule

DAB: Di-Amine-Benzidine

DCI: Dénomination Commune Internationale

EGF: Epidermol Growth Factor

EGFR: Epidermol Growth Factor Receptor

EML: l'Echinoderm Microtubule-Like

ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinases

G: Guanine

GDP: Guanosine Di-Phosphate

GTP: Guanosine Tri-Phosphate

Gy: Gray

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

HE: Hématoxyline Eosine

HER: Human Epidermol Growth Factor Receptor

HGF: Hepatocyte Growth Factor

IHC: Immuno-Histo-Chimie

INK4a: Inhibitor of CDK4 protein a

IP: Inhibiteur Pharmacologique

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

KIF5B-ALK: Kinase in Family Member 5B-Anaplastic lymphoma kinase

K-RAS: Kirsten- Rat Sarcoma

LKB1: Liver Kinase B1

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

MCL1: Myeloid Cell Leukemia 1

MDM2: Murine Double Minute 2

MEK: Methyl Ethyl Ketone

MMP: Métallo Protéinase Matricielle

MPM: Mésothéliome Pleural Malin

mTOR: mammalian Target Of Rapamycin

OMS: Organisation Mondiale de Santé

p14ARF: Protéine 14

p16: Protéine 16

p53: Protéine 53

PI3K: Phospho-Inositide 3-Kinase

PI3KCA: sous unité Catalytique de PI3K

PKC: Protéine Kinase C

PLC γ : Phospholipide C gamma

RAF: Rat Fibrosarcoma virus

Ras: Rat sarcoma

Rb: Rétinoblastome

SCF: Stem Cell Factor

STK11: Serine Threonine Kinase 11

T: Thymine

TBS: Tris Buffer Salin

TDM: Tomo-Densito-Métrie

TEP-FDG : Tomographie par Emission de Positrons au Fluoro-Désoxy-Glucose

TFG-ALK: TRK-Fused Gène –Anaplastic Lymphoma Kinase

TIMP: Tissue Inhibitor of Metallo-Proteinase

Tis: Tumeur in situ

TNM: Tumor Node Metastasis

TTF1: Thyroid Transcription Factor -1

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Liste des illustrations

La liste des figures

Figure 1. Anatomie de l'appareil respiratoire.....	2
Figure 2. Arbre broncho-pulmonaire.....	4
Figure 3. Structure des poumons	5
Figure 4. Origine cellulaire des différents types histologiques de cancers bronchiques.....	7
Figure 5. Six propriétés élémentaires de la cellule cancéreuse.....	8
Figure 6. Histo- pathogénèse des carcinomes broncho –pulmonaires.....	9
Figure 7. Répartition par sexe.....	13
Figure 8. Répartition par âge.....	13
Figure 9. Etapes de la carcinogénèse bronchique.....	25
Figure 10. Pièce de pneumectomie totale.....	34
Figure 11. Echantillon d'une biopsie pulmonaire.....	34
Figure 12. Conservation de biopsie dans du formol.....	35
Figure 13. Déshydratation.....	36
Figure 14. Inclusion en paraffine.....	38
Figure 15. Section.....	39
Figure 16. Différents réactifs de la coloration.....	40
Figure 17. Coloration.....	40
Figure 18. Etiquetage des lames.....	41
Figure 19. Montage des lames.....	41
Figure 20. Visualisation des lames sous microscope optique.....	42
Figure 21. Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	45
Figure 22. Répartition des patients selon le sexe.....	45
Figure 23. Répartition des patients selon la région de provenance.....	46
Figure 24. Répartition des patients selon l'habitude toxique.....	47
Figure 25. Répartition des patients selon le type du tabagisme.....	47

Figure 26. Répartition des patients selon les motifs de consultation.....	48
Figure 27. Répartition des patients selon localisation de la tumeur.....	49
Figure 28. Répartition des patients selon le type histologique de cancer broncho-pulmonaire.....	50
Figure 29. Répartition des patients selon la différenciation du CBP.....	51
Figure 30. Répartition des patients selon la classification anatomopathologique.....	51
Figure 31. Répartition des patients selon la récurrence de la maladie.....	52
Figure 32. Lecture des lames (coloration hématoxyline éosine HE).....	53
Figure 33. Lecture immuno-histochimique des lames.....	55

La liste des tableaux

Tableau I. Signification de TNM.....	17
Tableau II. Classification TNM par stades.....	19
Tableau III. Principales thérapie moléculaire ciblée autorisée en cancérologie.....	24

Table de matière

Liste des abréviations

Liste des illustrations

Résumé en Français, en Anglais, en Arabe

Introduction.....1

Partie bibliographique

Chapitre 1 L'anatomie et la physiologie de l'appareil respiratoire

Généralités.....	2
1. L'anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire.....	2
1.1 Les voies aériennes supérieures.....	2
1.1.1 Le nez et les fosses nasales.....	2
1.1.2 Le pharynx.....	3
1.2 L'appareil broncho-pulmonaire.....	3
1.2.1 Le larynx.....	3
1.2.2 La trachée.....	3
1.2.3 Les bronches.....	4
1.2.4 Les poumons.....	4
1.2.5 Le diaphragme.....	5
1.2.6 La plèvre et la cavité pleurale.....	5
1.2.7 Les alvéoles pulmonaires.....	5
2. La physiologie respiratoire.....	5
3. La muqueuse bronchique normale et ses différents types cellulaires.....	6

Chapitre 2 Classification des cancers du poumon

1. Définition.....	7
2. Classification histologique.....	7
2.1 Les caractéristiques histologiques des cancers bronchiques.....	7

2.1.1 Les cellules impliquées dans la carcinogénèse bronchique.....	7
2.1.2 Les principales caractéristiques de la cellule transformée.....	8
2.2 Histo-pathogénèse des carcinomes broncho-pulmonaires.....	9
2.3 Classification des cancers du poumon.....	9
2.3.1 Le cancer bronchique à petites cellules.....	9
2.3.2 Le cancer bronchique non à petites cellules.....	10
2.3.2.1 Les adénocarcinomes.....	10
2.3.2.2 Les carcinomes épidermoïdes.....	11
2.3.2.3 Les carcinomes à grandes cellules.....	11
3. Epidémiologie.....	12
3.1 Epidémiologie descriptive.....	12
3.1.1 Dans le monde.....	12
3.1.2 En Algérie.....	13
3.2 Epidémiologie analytique.....	14
3.2.1 Les facteurs de risques.....	14
3.2.1.1 Le tabagisme.....	14
3.2.1.2 Expositions professionnelles.....	15
3.2.1.3 Les autres facteurs.....	15
4. Classifications histo-pronostiques du cancer broncho-pulmonaire.....	16
4.1 Classification TNM.....	16
4.2 Les stades du cancer broncho-pulmonaire.....	19

Chapitre 3 Diagnostic et traitement

1. Les signes cliniques du cancer broncho-pulmonaire (CBP).....	20
2. Diagnostic.....	20
2.1 Le bilan diagnostique.....	20
2.1.1 La radiographie thoracique.....	20
2.1.2 Le scanner thoracique.....	21

2.1.3	IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).....	21
2.2	Le bilan d'extension.....	21
2.2.1	La fibroscopie bronchique.....	21
2.2.2	La broncho-fibroscopie.....	21
2.2.3	L'endoscopie bronchique.....	21
2.2.4	L'échographie trans-pariétale.....	21
2.2.5	La tomodensitométrie thoracique.....	22
2.2.6	La tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose.....	22
2.2.7	La médiastino-scopie.....	22
2.2.8	L'échographie hépatique.....	22
2.2.9	La scintigraphie osseuse.....	22
2.2.10	L'angiographie.....	22
3.	Les traitements.....	22
3.1	La chirurgie.....	23
3.2	La chimiothérapie.....	23
3.3	La radiothérapie.....	23
3.4	Les autres traitements.....	23
3.4.1	Thérapies moléculaires ciblées.....	23

Chapitre 4 la carcinogénèse bronchique

1.	Carcinogénèse bronchique.....	25
1.1	Les étapes de la carcinogénèse bronchique.....	25
1.2	La biologie du cancer broncho-pulmonaire.....	26
1.2.1	Anomalies des voies de signalisation des facteurs de croissance.....	26
1.2.1.1	erbB2/HER2-neu.....	26
1.2.1.2	c-kit.....	26
1.2.1.3	Le récepteur à l'EGF.....	26
1.2.1.4	c-met/HGF.....	27

1.2.1.5 VEGF.....	27
1.2.1.6 K-RAS.....	28
1.2.1.7 BRAF.....	28
1.2.1.8 PIK3/AKT et la voie mTOR.....	28
1.2.1.9 Réarrangement d'ALK.....	29
1.2.2 Anomalies de la voie des gènes suppresseurs de tumeur.....	29
1.2.2.1 Voie de signalisation Rb/p16/E2F.....	29
1.2.2.2 Voie de signalisation p53/p14 ARF /MDM2.....	30
1.2.3 Apoptose.....	30
1.2.3.1 Les protéines anti-apoptotiques.....	30
1.2.3.2 La télomérase.....	31

Partie pratique

1. Patients et méthode.....	32
1.1 Cadre de l'étude.....	32
1.2 Population étudiée.....	32
2. Etude anatomopathologique.....	32
2.1 Les prélèvements tissulaires.....	33
2.2 Préparation des échantillons.....	33
3. Technique de l'immunohistochimie.....	42
3.1 Réalisation des coupes pour la technique de l'immunohistochimie.....	42
3.2 Protocole de l'immuno-histochimie.....	43

Résultats et discussion

1. Données épidémiologiques.....	45
1.1 L'âge.....	45
1.2 Le sexe.....	45
1.3 La région de provenance.....	46
1.4 L'habitude toxique.....	47

1.5 L'exposition au tabagisme.....	47
1.6 Les symptômes (motifs de la consultation).....	48
1.7 Le siège de la tumeur.....	49
2. Etude anatomopathologique.....	50
2.1. Le type histologique du cancer broncho-pulmonaire.....	50
2.2. Le degré de différenciation du CBP.....	50
2.3. La classification (pTNM).....	51
2.4. La récurrence de la maladie.....	52
3. Etude histologique.....	53
Conclusion.....	56
Perspectives.....	56
Références Bibliographique.....	57

Introduction

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

Le cancer du poumon se situe au 4ème rang des cancers incidents ; chez l'homme, il se place au 2ème rang après le cancer de prostate et chez la femme, il est le 3ème cancer après le cancer du sein suivi du cancer du col de l'utérus.

Le cancer du poumon reste un problème de santé majeur, son épidémiologie et ses facteurs de risques sont en pleine extension. Dans cette pathologie, il reste beaucoup d'inconnues quant aux événements biologiques, et surtout immunologiques conduisant à son développement chez les patients (Derniame 2006).

La cause la plus fréquente de cancer du poumon est l'exposition chronique à la fumée de tabac, y compris au tabagisme passif. L'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs, environ 15 % des cas, est souvent attribuée à une combinaison de facteurs génétiques, au radon dans l'air, à l'amiante, et à la pollution de l'air, etc. (Chater 2015).

Sur le plan histologique, en général, deux principaux types de cancer sont constatés : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), plus de 80% des cas et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), 15% des cas. La distinction entre les deux types se fait à partir de l'examen cyto-pathologique.

Les CBNPC se traitent en fonction du degré d'extension, par chirurgie, par chimiothérapie et/ou par radiothérapie.

Les CBPC sont chimio-sensibles et relèvent rarement d'un traitement chirurgical.

De nos jours, les thérapies ciblées pour les patients qui peuvent en bénéficier, améliorent significativement la qualité et la durée de la survie (Wissler 2012).

Notre travail repose sur une étude rétrospective et prospective, sur une période de 3 mois, dans le but de déterminer les cas de cancers broncho-pulmonaires dans la région de l'Est algérien.

L'étude épidémiologique repose sur une étude descriptive dont 102 patients sont atteints de cancers broncho-pulmonaires, elle s'est déroulée au niveau du Centre Hospitalo- Universitaire Ibn Badis Constantine 3 (CHU-C).

L'investigation histo-pathologique et l'immuno-histochimique a eu lieu au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

Partie bibliographique

chapitre 1

Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire

Généralités

L'appareil respiratoire a pour rôle de fournir de l'oxygène au sang et d'expulser du corps des déchets gazeux, constitués principalement de gaz carbonique. Ces échanges gazeux ont lieu au niveau des poumons.

Le système respiratoire comporte les voies aériennes de conduction (nez, pharynx, larynx, trachée et bronches) et les voies aériennes inférieures occupant la plus grande surface d'échanges gazeux (majeure partie des poumons : bronchioles, canaux alvéolaires et les alvéoles). Tous les éléments de ce tractus sont en continuité (Raoul 2005).

1 L'anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire se divise en deux parties séparées par le pharynx : les voies aériennes supérieures et l'appareil broncho pulmonaire (figure1) (Wissler 2012).

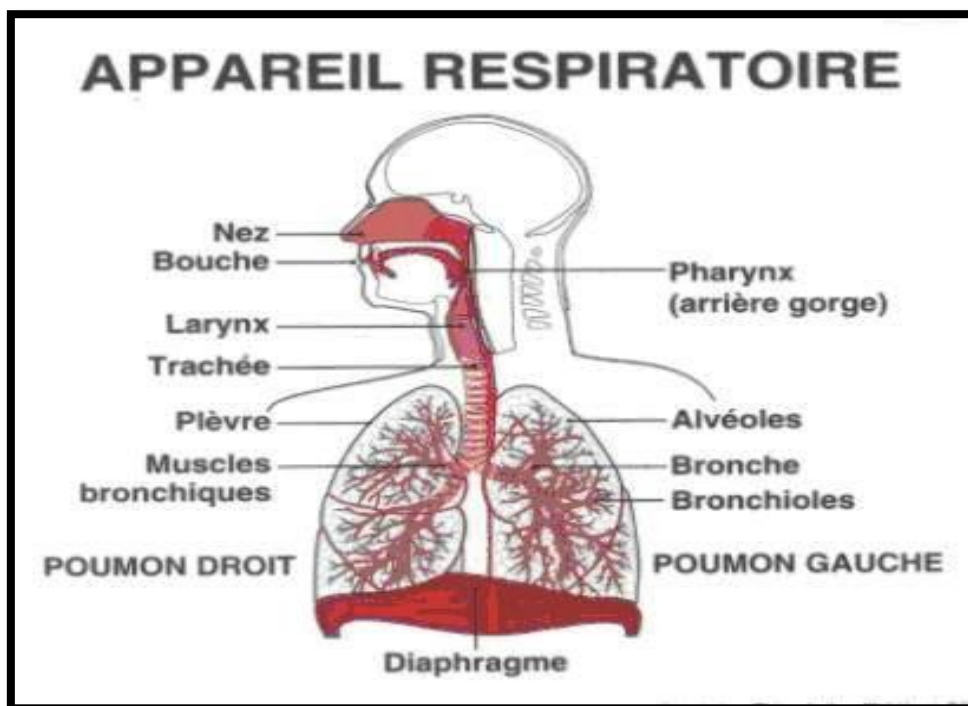


Figure 1. Anatomie de l'appareil respiratoire (Wissler 2012).

1.1. Les voies aériennes supérieures

1.1.1 Le nez et les fosses nasales

Le nez présente la principale voie d'acheminement de l'air inhalé.

Les fosses nasales sont des cavités dont les limites sont formées par le nez et le crâne, elles s'étendent des narines jusqu'aux choanes (McKinley, O'Longhlein et Bidle 2014).

1.1.2. Le pharynx

Le pharynx, tube en forme d'entonnoir de 13 cm de longueur, prend naissance au niveau des choanes et s'étend jusqu'à la hauteur du cartilage cricoïde, soit le cartilage de larynx situé le plus bas.

Le pharynx se trouve juste derrière les cavités orales et nasales au-dessus du larynx et immédiatement devant les vertèbres cervicales. Sa paroi est composée de muscles squelettiques et tapissée d'une muqueuse (Tortora et Derrickson 2010), il se divise en 3 sections:

- le nasopharynx est la partie supérieure du pharynx.
- l'oropharynx est situé juste derrière la cavité orale, la région moyenne du pharynx s'appelle l'oropharynx.
- le laryngopharynx est plus étroit que les deux précédents, la région inférieure du pharynx s'appelle le laryngopharynx ; situé juste derrière le larynx. (McKinley, O'Longhlein et Bidle 2014)

1.2 L'appareil broncho-pulmonaire

1.2.1 Le larynx

Le larynx est un passage plus au moins cylindrique mesurant environ 4 cm, il est délimité dans sa partie supérieure par le laryngopharynx et dans sa partie inférieure par la trachée (McKinley, O'Longhlein et Bidle 2014). Il aiguille le passage de l'air et des aliments dans les conduits appropriés et joue un rôle dans la phonation (Marieb2008).

1.2.2 La trachée

La trachée, organe tubulaire semi-rigide et flexible mesure environ 12 cm de long et 2.5 cm de diamètre avec des anneaux cartilagineux ouvert en permanence pour le passage de l'air. Elle est placée juste devant l'œsophage derrière la partie haute de sternum. , où elle se divise pour former les bronches principales droites et gauches (Tortora et Derrickson 2010).

1.2.3 Les bronches

A la hauteur du bord supérieur de la 5^{ème} vertèbre thoracique, la trachée se divise en une bronche principale droite, qui pénètre dans le poumon droit et une bronche principale gauche, qui se dirige dans le poumon gauche (Tortora et Derrickson 2010).

Une fois entrées dans les poumons, les bronches principales se subdivisent en ramifications plus petites qui mènent directement aux saccules alvéolaires (Marieb 2008).

Celles-ci se prolongent par les conduits alvéolaires auxquels font suite les sacs alvéolaires et les alvéoles. L'ensemble de toutes ces arborescences forme l'arbre bronchique (figure2) (Riquet 2014).

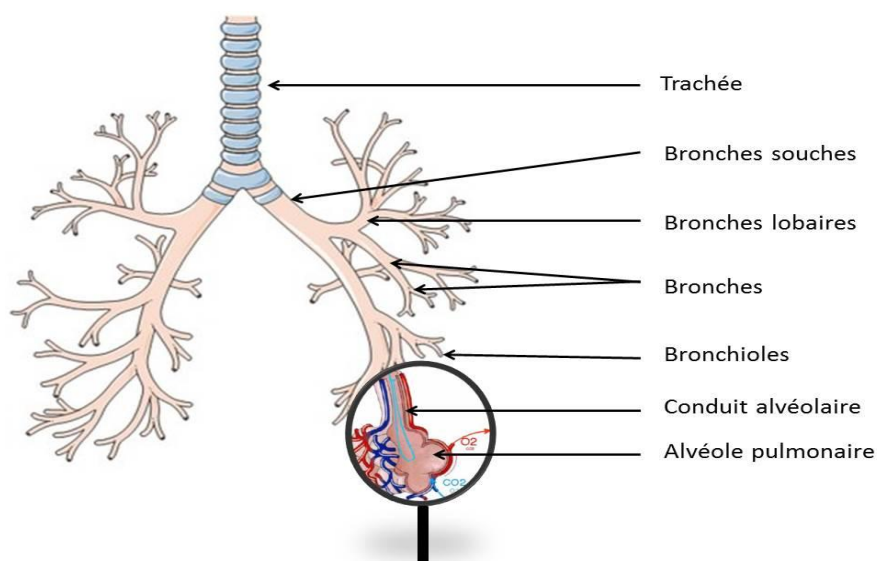


Figure2. Arbre broncho-pulmonaire (Marieb 2008)

1.2.4 Les poumons

Les deux poumons sont des organes de forme conique situés dans la cavité thoracique. Ils sont séparés par le cœur et d'autre structure du médiastin, lequel divise la cavité thoracique en deux compartiments distincts sur le plan anatomique (Tortora et Derrickson 2010).

Le poumon droit présente 3 lobes séparés par 2 scissures et le poumon gauche présente 2 lobes séparé par une scissure (Schunke 2007).

Chaque lobe est divisé en segments et eux-mêmes divisés en lobules constituant les unités fonctionnelles des poumons (Marieb 2008).

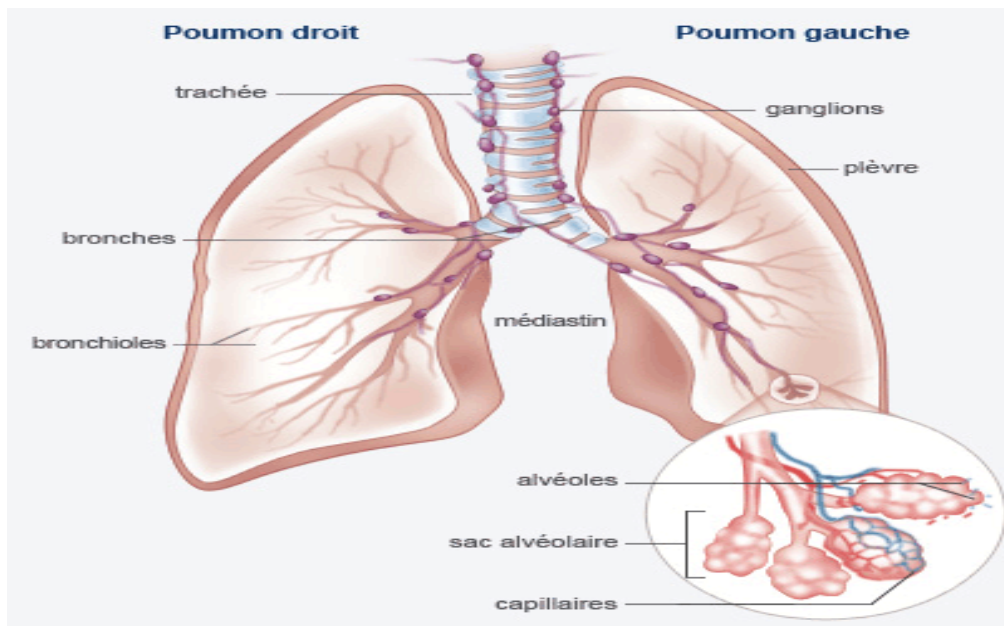


Figure3. Structure des poumons (Marieb 2008).

1.2.5 Le diaphragme

Le diaphragme, principal muscle de la respiration, est un feuillet musculaire en forme de dôme séparant la cavité thoracique de la cavité abdominale (Robert 2011).

1.2.6 La plèvre et la cavité pleurale

Chaque poumon est entouré par une membrane protectrice, la plèvre, formée par deux feuillets membranaires dont la face extérieure est tapissée par le feuillet viscéral et la face intérieure par le feuillet pariétal (McKinley, O'Longhlein et Bidle 2014).

1.2.7 Les alvéoles pulmonaires

Tout autour des conduits alvéolaires se trouvent un grand nombre d'alvéoles et de sacs alvéolaires. Une alvéole pulmonaire est une petite cavité sphérique recouverte d'un épithélium simple pavimenteux et soutenue par une mince membrane élastique. La paroi des alvéoles comprend un épithélium composé de deux types de cellules épithéliales alvéolaires, les pneumocytes de type I ou épithéliocytes respiratoires et des pneumocytes de type II ou pneumocytes granuleux (Tortora et Derrickson 2010).

2 La physiologie respiratoire

L'appareil respiratoire est responsable de l'apport d'oxygène au corps et de l'élimination du gaz carbonique contenu dans le sang.

La respiration s'articule autour de quatre processus continus et stimulants :

- la ventilation pulmonaire : déplacement de gaz respiratoires entre l'atmosphère et les alvéoles des poumons,

- la respiration externe ou respiration pulmonaire : échanges de gaz respiratoires entre les alvéoles et le sang,
- le transport des gaz respiratoires : acheminement des gaz respiratoires entre les poumons et les cellules du corps par la circulation sanguine. Ce transport est assuré par le système cardiovasculaire et le sang,
- les échanges gazeux systémiques : échanges gazeux entre le sang, les capillaires et les cellules (McKinley, O'Longhlein et Bidle 2014).

3 La muqueuse bronchique normale et ses différents types cellulaires

Tout l'arbre respiratoire, du larynx sous-glottique jusqu'aux bronchioles terminales, est tapissé par un revêtement respiratoire pseudo stratifié cilié associant trois types cellulaires principaux : des cellules épithéliales ciliées, des cellules muco-sécrétantes et des cellules basales (Wissler 2012).

L'histologie de l'arbre bronchique et pulmonaire se caractérise par le passage progressif d'un type d'épithélium à l'autre au fur et à mesure des ramifications. L'épithélium de type trachéal, pseudo-stratifié, cilié et contenant des cellules caliciformes, devient de moins en moins haut dans les bronches segmentaires pour céder la place, dans les bronchioles terminales, à un épithélium cylindrique simple, dépourvu de cellules caliciformes et caractérisé par un type cellulaire spécialisé, la cellule de Clara.

Les bronchioles terminales s'ouvrent sur les alvéoles pulmonaires, tapissées de pneumocytes de type I et II (Hanahan et Weinberg 2000).

Chapitre 2

Classification des cancers du poumon

1 Définition

Les cancers broncho-pulmonaires (CBP) sont presque exclusivement des carcinomes dont les tumeurs se forment à partir de l'épithélium de la trachée, des bronches ou des poumons. Il en existe plusieurs types histologiques, les plus courants sont le carcinome épidermoïde (ou à cellules squameuses), l'adénocarcinome et le carcinome à petites cellules.

Le cancer broncho-pulmonaire est la maladie maligne la plus courante dans le monde. Selon l'OMS, elle est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes, et, après le cancer du sein, chez les femmes (Chater 2014).

2. Classification histologique

2.1 Les caractéristiques histologiques des cancers bronchiques

2.1.1 Les cellules impliquées dans la carcinogénèse bronchique

Toutes les cellules capables de se diviser sous l'effet d'un processus d'agression chronique ou du fait d'agents carcinogènes peuvent proliférer et devenir néoplasiques. Les cellules capables de se diviser sont les cellules basales, les cellules à petits grains de mucus, les cellules neuroendocrines, les cellules de Clara, et les pneumocytes de type 2 (Brambilla 1996).

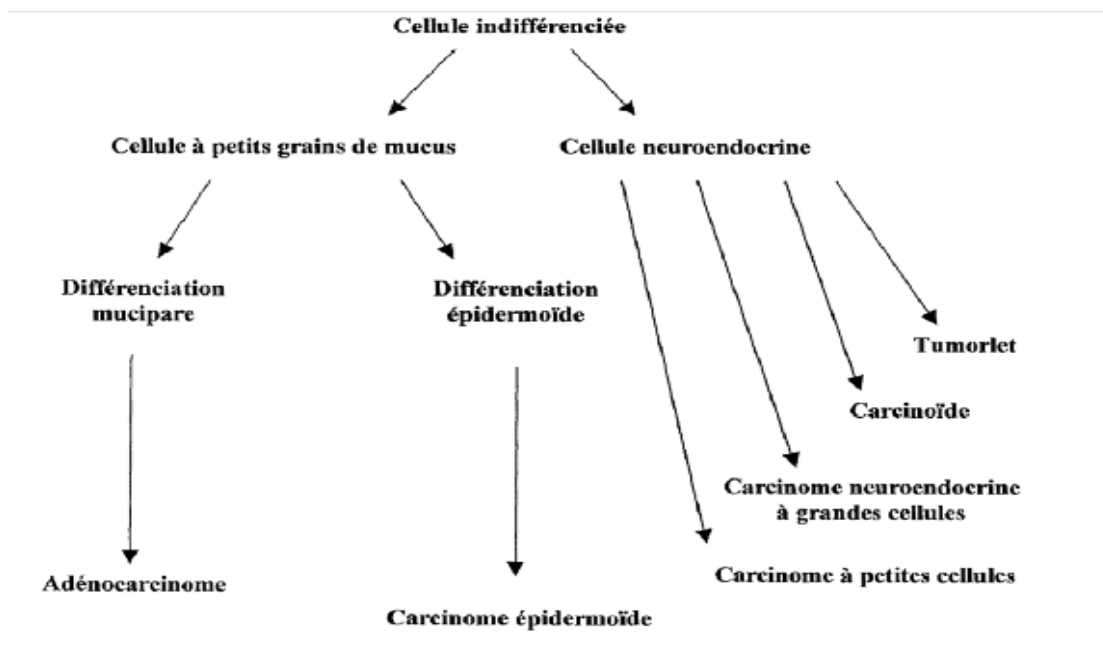


Figure 4. Origine cellulaire des différents types histologiques de cancers bronchiques (Brambilla 1996).

2.1.2 Les principales caractéristiques de la cellule transformée

Selon Hanahan and Weinberg (2000), pour se prévaloir d'un statut transformé une cellule doit posséder un certain nombre caractéristiques. Six propriétés élémentaires vont en faire une cellule tumorale (Figure 9) :

- 1-l'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissances,
- 2-l'insensibilité aux signaux antiprolifératifs,
- 3-l'acquisition d'une résistance à l'apoptose,
- 4-le potentiel réplcatif illimité,
- 5-la stimulation de l'angiogenèse,
- 6-le phénotype invasif et métastasant.



Figure 5. Six propriétés élémentaires de la cellule cancéreuse (Hanahan, Weinberg 2000).

2.2 Histo-pathogénèse des carcinomes broncho-pulmonaires

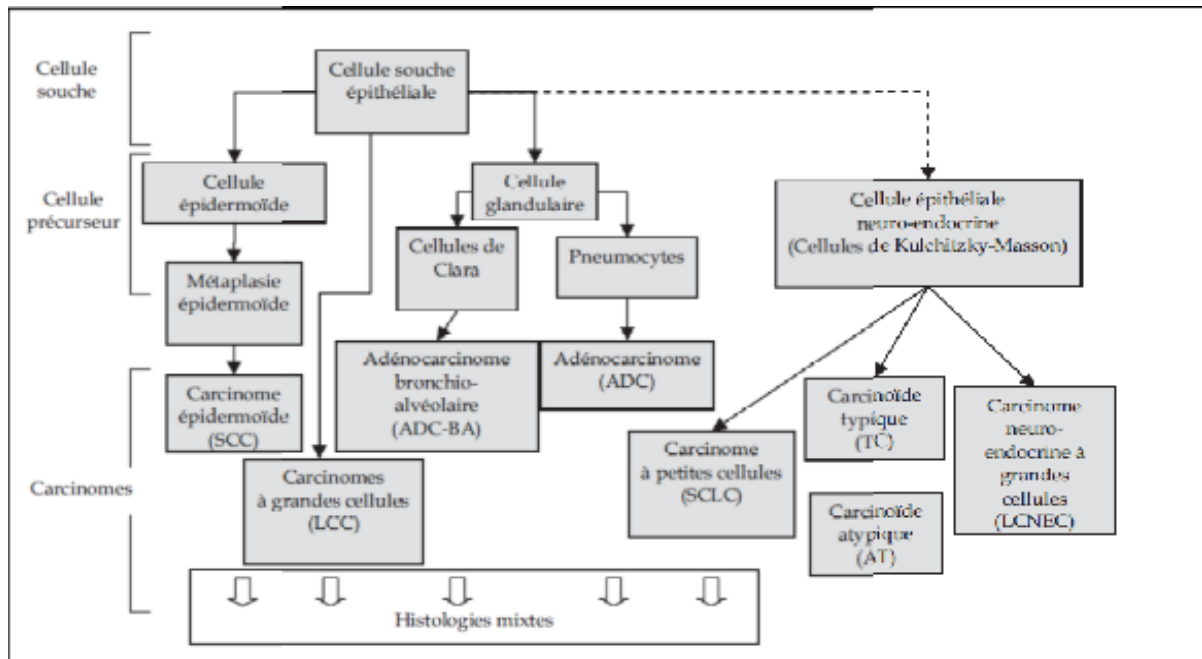


Figure 6. Histo- pathogénèse des carcinomes broncho –pulmonaires (Hanahan and Weinberg 2000)

2.3 Classification des cancers du poumon

Les cancers broncho-pulmonaires sont classés en deux grandes catégories :

- les carcinomes bronchiques dits « à petites cellules » (CBPC) qui regroupent plusieurs catégories de cancers présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultra communes, dont en particulier la présence de granules neuro-sécréteurs et une importante activité mitotique (Hanahan, Weinberg 2000).
- les carcinomes bronchiques dits « non à petites cellules » (CBNPC) qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho pulmonaire,

2.3.1 Le cancer bronchique à petites cellules

Les carcinomes pulmonaires à petites cellules (CBPC) sont des cancers bronchiques qui apparaissent chez le fumeur, aussi bien chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Ils sont le plus souvent de siège hilair ou médiastino-pulmonaire ; plus rarement, ils peuvent se présenter comme une tumeur périphérique, isolée (moins de 10 % des cas). La mort survient en quelques mois, le temps de doublement étant de 30 à 40 jours (Chater 2015).

Le CBPC se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques :

- une tumeur d'origine neuroendocrine,
- un temps de doublement extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours,

- un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine, rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale,
- une très grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie,
- une forte probabilité de rechute.

Ces caractéristiques font l'originalité de ces cancers et les classent à part parmi les autres cancers bronchiques (Chater 2014).

2.3.2 Le cancer bronchique non à petites cellules

Le cancer du poumon (ou cancer bronchique) non à petites cellules (CBNP) est le nom générique d'un groupe de cancers du poumon. Ces cancers sont qualifiés de « non à petites cellules », car les cellules observées dans la tumeur ne semblent pas petites au microscope.

Le cancer du poumon non à petites cellules peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes des poumons (Chater 2014).

Selon Moreau 2006, On distingue trois grands groupes de CBNPC :

Les carcinomes épidermoïdes : 40 %

Les adénocarcinomes : 40 %

Les carcinomes à grandes cellules : 20 %

Le cancer du poumon non à petites cellules représente 80 à 85 % de tous les cas de cancers du poumon (Chater 2014).

2.3.2.1 Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont des tumeurs épithéliales malignes composées de cellules tumorales de grande taille et de différenciation glandulaire, c'est-à-dire formant des papilles ou des micro-papilles, des glandes, ou disposées selon un mode lipidique ou sécrétant des mucines (Lantuejoul et al 2016).

Il existe quatre sous-types architecturaux selon la classification de l'OMS :

Acineux : Les cellules tumorales forment de petits amas au sein desquels on retrouve de petites cavités. Il existe une stroma-réaction fibreuse.

Papillaire : Les cellules tumorales recouvrent des expansions conjonctives en doigt de gant appelées papilles qui sont situées dans des cavités creusées dans des massifs tumoraux.

Solide à sécrétion mucineuse : Les cellules tumorales sont disposées en nappes ou en massifs sans agencement particulier dans un stroma fibreux.

Bronchiolo-alvéolaire (pur, non-invasif): Les cellules tumorales tapissent les parois alvéolaires en respectant l'architecture globale du tissu pulmonaire. Il existe deux formes : localisée, périphérique, d'évolution lente chirurgicale et une forme diffuse bilatérale réalisant un syndrome alvéolaire avec une hypersécrétion de mucus par les cellules tumorales.

Mixte : Combinaison de plusieurs sous-types histologiques (Chater2014).

2.3.2.2 Les carcinomes épidermoïdes (ou CE)

Les CE ou carcinomes malpighiens du poumon sont des tumeurs épithéliales malignes avec des foyers de cellules kératinisées et/ou des ponts intercellulaires ou une morphologie de carcinome indifférencié exprimant les marqueurs immuno-histochimiques de différenciation squameuse (Vignaud 2016).

Il existe plusieurs variant : le carcinome épidermoïde papillaire, à cellules claires, à petites cellules (cellules de petite taille, comportant un noyau à la chromatine granuleuse au sein d'un cytoplasme ample) et basaloïde (cellules de petite taille, formant des lobules délimités par une assise palissadique et s'accompagnant de plages de différenciation épidermoïde) (Travis et al 2008).

2.3.2.3 Les carcinomes à grandes cellules

Le carcinome à grandes cellules est souvent une tumeur périphérique, volumineuse solide, nécrosée mais rarement excavée. Les cellules tumorales sont de grande taille, cohésives, très atypiques sans signe de différenciation (Copin 2016).

Les formes variantes des carcinomes à grandes cellules

×Carcinome neuroendocrine (ou carcinome NE) à grandes cellules

Le carcinome NE à grandes cellules est une variante des carcinomes à grandes cellules. Les carcinomes NE à grandes cellules sont caractérisés par une architecture organoïde insulaire, trabéculaire, et la présence de rosettes et de palissades péri vasculaires. Les cellules tumorales sont habituellement de grande taille avec un rapport nucléo-cytoplasmique situé entre 5 et 7 sur 10, la chromatine nucléaire est vésiculaire ou grossière, le nucléole très visible ce qui l'oppose au carcinome à petites cellules (Lantuejoul 2014).

×Carcinome basaloïde

Le carcinome basaloïde reste individualisé du carcinome épidermoïde. C'est une forme rare de carcinome faiblement différencié, à développement préférentiellement central/endobronchique. Le pattern basaloïde est caractérisé par une architecture solide lobulaire avec une disposition palissadique des cellules en périphérie et le plus souvent des plages de nécrose de type comédonien (Vignaud 2016).

Les autres types du carcinome neuroendocrine sont :

Les tumeurs carcinoïdes

Les tumeurs carcinoïdes pulmonaires, on décrit toujours un spectre de proliférations neuroendocrines allant de l'hyperplasie neuroendocrine diffuse aux tumorlets (qui sont de petits carcinoïdes de moins de 5 mm) et aux carcinoïdes typiques ou atypiques. Les carcinoïde typiques

représentent de 2%, et les carcinoïdes atypiques de 0,2 % des tumeurs pulmonaires. 70% sont des carcinoïdes centraux et 20 % sont des tumeurs périphériques (Lantuejoul 2014).

⁰Les tumeurs carcinoïdes typiques : Prolifération neuro-endocrine bien différenciée comportant moins de 2 mitoses sur 2 mm² de surface tumorale et pas de nécrose (Kambouchner 2009).

⁰Les tumeurs carcinoïdes atypiques : Prolifération neuro-endocrine bien ou modérément différenciée comportant de 2 à 10 mitoses sur 2 mm² de surface tumorale ou la présence de nécrose (Kambouchner 2009).

3. Epidémiologie

3.1 Epidémiologie descriptive

3.1.1 Dans le monde

Le cancer pulmonaire est le cancer le plus fréquent dans le monde, avec 1.6 millions de nouveaux cas par an et il est aussi la plus fréquente cause de décès par cancer par an, avec 1.4 millions de décès annuellement; avec les taux les plus élevés en Europe et en Amérique du Nord (Gadelis et al 2013 et Mazières 2014).

L'incidence du cancer baisse de 1,3 % par an depuis 2005 chez l'homme, mais augmente de 0,2 % chez la femme (cette augmentation était de 1,6 % avant 2005). Cette situation est bien évidemment liée au tabagisme, C'est ainsi que d'autres étiologies ont été mieux reconnues: professionnelles et environnementales (Sanchez, Couraud et Souquet 2015).

La répartition mondiale est la suivante : 38 % en Asie de l'Est, 6 % en Europe de l'Ouest, 12 % en Europe de l'Est, 6 % en Amérique du Nord (Moreau 2006).

• **Répartition par sexe :** Depuis 1980 ; chez l'homme, l'incidence de ce cancer est assez stable. Chez la femme, l'incidence de ce cancer est en forte augmentation (Mazières 2014).

Le risque de décéder de ce cancer entre 0 et 74 ans diminue chez l'homme à partir de la cohorte 1930, alors qu'il augmente de façon importante chez la femme, notamment pour les cohortes les plus récentes (Mazières 2014).

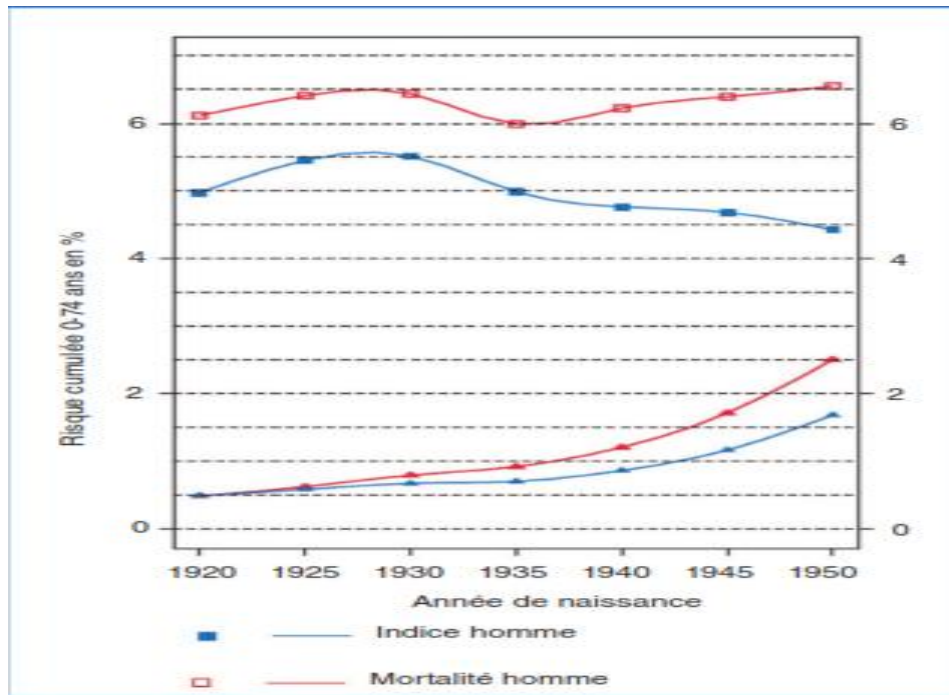


Figure 7. Répartition par sexe (Mazières 2014)

• **Répartition par âge** : l'incidence par âge en France montre qu'en 2012 le pic d'incidence est atteint chez les hommes de la classe d'âge 70-74 ans. Chez la femme, il existe un plateau de 50 à 80 ans sans véritable pic d'incidence (Mazières 2014).

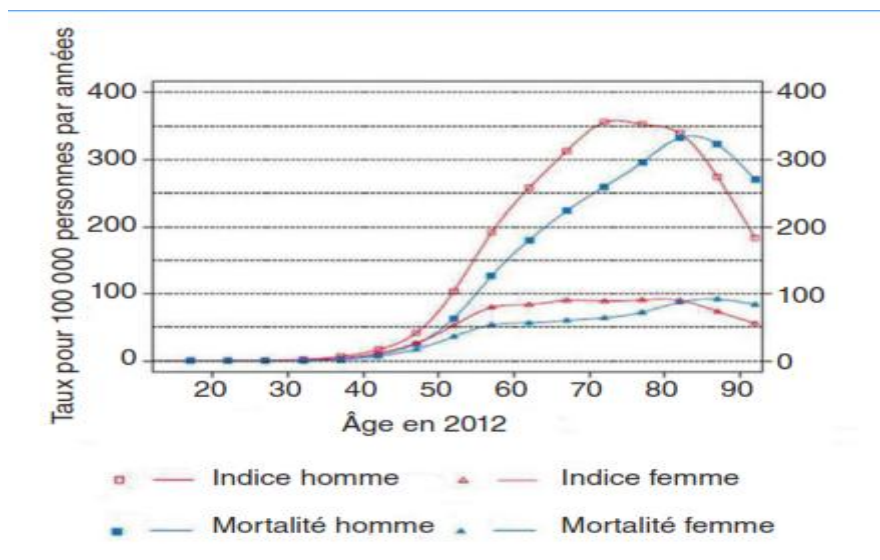


Figure 8. Répartition par âge (Mazières 2014)

3.1.2 En Algérie

Le cancer du poumon est au premier rang chez l'homme. Il occupe une place intermédiaire entre les pays industrialisés et les pays arabes. L'incidence du cancer du poumon est six fois supérieure à celle de la femme. L'augmentation de l'incidence du poumon suit parfaitement l'augmentation de la prévalence du tabagisme en Algérie (Cherif et al 2014).

3.2 Epidémiologie analytique

3.2.1 Les facteurs de risques

3.2.1.1 Le tabagisme

D'après Sanchez et al (2015), le tabac reste la principale cause du cancer bronchique avec une relation dose effet. Depuis 1950, le tabagisme est connu comme étant à l'origine de l'augmentation exponentielle des cas des cancers bronchiques. Le risque de cancer bronchique attribuable au tabagisme est ainsi estimé à 80-90 % des cas incidents, affectant toutes les formes histologiques (Thiberville et Paris 2004).

Le tabagisme actif : le lien entre cancer bronchique et tabac a été démontré dans une des premières grandes études épidémiologiques des années 50. Le tabac constitue un tel risque de cancer bronchique que la mortalité engendrée par celui-ci constitue l'indicateur le plus spécifique des effets du tabac sur la santé. La durée pendant laquelle on fume, semble plus importante que la quantité de cigarettes fumées. Au cours des dix dernières années, le nombre moyen de cigarettes fumées, entre 15 et 44 ans, a diminué chez les hommes et a augmenté régulièrement chez les femmes (Quoix et Lemarié 2011).

Le tabagisme passif : L'argument essentiel sur le rôle du tabagisme passif dans la survenue du cancer bronchique tient dans le fait que des taux élevés de cotinine et de goudrons cancérigènes sont retrouvés dans les urines des sujets exposés au tabagisme environnemental (Quoix et Lemarié 2011).

Sevrage tabagique

Au moment du diagnostic de cancer bronchique, 40,3 % des patients sont des ex-fumeurs et 52,5 % des fumeurs actifs. Cependant, l'arrêt du tabagisme entraîne une diminution du risque, variable selon la durée du sevrage, avec une mortalité allant de 128/100 000 pour les fumeurs actifs à 67/100 000 pour les ex-fumeurs sevrés depuis moins de 5 ans, 49/100 000 pour les ex-fumeurs sevrés depuis 5 à 9 ans, 18/100 000 pour les ex-fumeurs de plus de 10 ans (Thiberville et Paris 2004).

Au titre du cancer broncho-pulmonaire, le sevrage tabagique est un facteur clé pour diminuer les risques de cancer : les études épidémiologiques indiquent une réduction de 40 à 90 % de risque de cancer bronchique dans les 10 ans après l'arrêt du tabac (Peiffer et al 2013).

La plupart des recommandations de prise en charge du cancer bronchique recommande nettement le sevrage tabagique quel que soit le stade de cancer bronchique en raison de l'efficacité plus grande des traitements d'une part et d'autre part de la réduction des risques de complication post-opératoire (Peiffer et al 2013).

L'aide au sevrage tabagique constitue un élément important de la stratégie de lutte. En effet il a été démontré que la prise en charge du sevrage tabagique améliorerait significativement le taux de réussite à court ou à long terme et améliorerait la qualité de vie durant l'arrêt (Latiri et al 2014).

3.2.1.2 Expositions professionnelles

- **Le radon** est le premier carcinogène domestique à l'origine de pollution intérieure. Il remonte du sol, dans les maisons, au travers des fondations. Le lien avec le cancer bronchique a d'abord été démontré chez les mineurs extrayant l'uranium et exposés à de fortes concentrations de radon. Une analyse a montré que le risque de cancer bronchique augmentait de façon linéaire avec l'exposition au radon. L'effet du radon est identique chez les fumeurs et les non-fumeurs, quel que soit le sexe (Quoix et Lemarié 2011).

- **L'amiante** est un cancérigène bronchique bien connu ; le risque de cancer bronchique est corrélé à l'intensité de l'exposition.

L'amiante est une fibre naturelle diversement utilisée dans l'industrie, elle représente le risque professionnel le plus fréquent (serpentine, crocidolite ou amosite). Toutes les fibres d'amiante sont en cause. Le mécanisme par lequel les fibres d'amiante favorisent la survenue de cancer bronchique n'est pas encore bien défini, l'amiante pourrait intervenir directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'inflammation bronchique qu'il est susceptible de provoquer. (Moreau 2006 ; Quoix et Lemarié 2011)

Les caractéristiques cliniques et pronostiques des cancers du poumon associés à l'exposition professionnelle à l'amiante semblent différer, et devraient être prises en compte dans le dépistage et la prise en charge de ces cancers (Clément et al 2006).

Dès l'année 1999, et compte tenu des mesures réglementaires de réouverture des droits des malades atteints d'une maladie liée à l'amiante, environ 500 cancers broncho-pulmonaires et 300 mésothéliomes associés à une exposition à l'amiante ont été indemnisés en maladie professionnelle, alors que de récents travaux estiment que la fraction des cancers du poumon attribuables à l'amiante chez les hommes est comprise entre 10 et 20 % (Imbernon et al 2004).

L'exposition à l'amiante constitue le facteur principal du MPM. Cette exposition, souvent méconnue et survenant une dizaine d'années avant le diagnostic, est principalement d'origine professionnelle (Maiouak et al 2016).

D'autres composés chimiques ou physiques ont été reconnus comme étant des agents cancérigènes pulmonaires. C'est le cas de l'arsenic, du nickel, de la silice, du chrome, du gaz moutarde, du bi-schloro méthyl éther, etc (Moreau 2006).

3.2.1.3 Les autres facteurs

- **Pollution atmosphérique**

La pollution atmosphérique est incriminée en milieu urbain. Elle est en rapport avec des hydrocarbures, mais aussi avec des métaux tel que l'arsenic, le nickel et le chrome. Dans les pays à faible revenu, elle est liée aux fumées de combustion du bois et du charbon. Urbanisation et mortalité par cancer bronchique sont liées.

Dans une étude réalisée dans six cités aux États-Unis, le risque ajusté de mortalité par cancer bronchique fait apparaître un risque multiplié par 1,4 dans les villes les plus polluées (Quoix et Lemarié 2011).

• **Les pathologies pulmonaires préexistantes**

De nombreuses maladies respiratoires, qu'elles soient de types obstructifs ou restrictifs, ont été associées à un risque accru de cancer du poumon. La plus fréquente est la broncho-pneumopathie chronique obstructive, les fumeurs atteints par ce type de pathologies ont donc d'autant plus sensibles au développement d'un cancer. Les maladies fibrosantes et les cicatrices pulmonaires exposent également le malade à un risque accru de cancer bronchique, et notamment d'adénocarcinome (Moreau 2006, Denotte 2009).

• **Les prédispositions génétiques**

Bien que les principaux facteurs influençant l'apparition de cancer broncho-pulmonaire soient environnementaux, il existe une susceptibilité individuelle aux produits cancérigènes. En effet, une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque de survenue d'un cancer bronchique. Les causes de ces différences individuelles ne sont pas encore bien déterminées, mais plusieurs hypothèses sont avancées concernant les différences dans la capacité de métaboliser les cancérigènes, les capacités de réparation de l'ADN, mais aussi l'apoptose ou l'expression des différents gènes impliqués dans la transduction du signal à partir des récepteurs membranaires (Denotte 2009).

4. Classifications histo-pronostiques du cancer broncho-pulmonaire

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

4.1 Classification TNM

T : pour Tumeur primitive

N : pour Nœud (ganglion) (nodes en anglais), l'absence/présence et importance des métastases ganglionnaire régionales.

M : pour Métastases, l'absence/présence de métastases à distance. (Tableau I)

Tableau I. Signification de TNM (Sculier 2015).

T (tumeur primitive)

Tx	Tumeur ne pouvant être évaluée ou être démontrée que par la présence de cellules malignes.
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur de 3cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale.
T1a	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.
T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur de plus de 3cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • atteinte de la bronche de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène • invasion de la plèvre viscérale • présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.
T2a	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.
T2b	Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur de plus de 7 cm, ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

N (ganglions lymphatiques régionaux)

Nx	Ganglions ne pouvant pas être évalués.
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques intra-pulmonaires, péri-bronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct.
N2	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaux.
N3	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.

M (métastases à distance)

Mx	Métastases à distance ne pouvant pas être évaluées.
M0	Absence de métastase à distance.
M1	Métastase à distance.
M1a	Nodule tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin.
M1b	Métastase à distance.

4.2 Les stades du cancer broncho-pulmonaire

Tableau II. Classification TNM par stades (Sculier 2014).

Cancer occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a,b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N0	M0
	T2b	N1	M0
Stade IIIA	T3	N0	M0
	T1, T2	N2	M0
Stade IIIB	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
	T4	N2	M0
Stade IV	Tout T	N3	M0
	Tout T	Tout N	M1

Chapitre 3

Diagnostic et traitement

1. Les signes cliniques du cancer broncho-pulmonaire (CBP)

Les symptômes initiaux du CBP sont très variables et peu spécifiques selon le type de modifications de la symptomatologie broncho-pulmonaire (Schveitzer et al 2003) :

- la toux est le signe le plus fréquent et ceci est du à la stimulation des récepteurs endo-bronchiques par des phénomènes mécaniques ou inflammatoires (Monge 2006),
- l'hémoptysie (crachats sanguinolents) se définit par l'extériorisation du sang d'origine sous-glottique (arbre trachéo-bronchique ou parenchyme pulmonaire) par la bouche, le plus souvent lors d'un effort de toux ; l'expectoration hémoptoïque s'observe dans moins de 10% des cas (Renaud et al 2012, Chater 2015),
- la dyspnée (gêne respiratoire) est un symptôme extrêmement fréquent dans le CBP et se définit comme la sensation d'une respiration inconfortable, pénible et laborieuse (Bonnichon et al 2008),
- les douleurs thoraciques peuvent témoigner d'un envahissement pariétal ou d'une pleurésie satellite de la tumeur (Schveitzer et al 2003, Chater 2015),
- les syndromes paranéoplasiques : ils sont fréquents (10 à 20 % des cas) et évocateurs de cancers broncho-pulmonaire,
- l'expectoration purulente avec ou sans fièvre (Monge 2006),

2. Diagnostic

Au cours du diagnostic, deux situations cliniques amènent à découvrir un cancer bronchique: la découverte sur un cliché radiographique ou une TDM réalisée pour une autre cause par exemple d'un nodule (taille < 3 cm) ou d'une masse chez un patient peu symptomatique ou asymptomatique (Ferretti et al 2008).

Le diagnostic du cancer du poumon se réalise en deux étapes : le bilan diagnostique et le bilan d'extension

2.1 Le bilan diagnostique

Il s'articule autour d'un examen clinique et d'une imagerie pulmonaire (radiographie, scanner).

2.1.1 La radiographie thoracique

Cet examen d'imagerie doit être réalisé en première intention devant toute suspicion de CBP ; une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic de CBP (Bigay et al 2014).

2.1.2 Le scanner thoracique

Il permet une meilleure évaluation topographique, aide à la ponction d'une lésion suspecte (Scotté, Colonna et Andrieu 2002).

2.1.3 IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

L'IRM permet de visualiser la taille et la forme de la tumeur située sur le poumon ainsi que sa position par rapport aux autres structures du thorax, comme les gros vaisseaux sanguins, les nerfs ou la moelle épinière.

2.2 Le bilan d'extension

Le but du bilan d'extension est de proposer le traitement le plus approprié et d'approcher le pronostic du patient. Le bilan d'extension des cancers bronchiques est différent en fonction du type non CPC ou CPC.

Pour les cancers non CPC, qui sont les seuls pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical, deux facteurs sont à considérer : l'opérabilité du patient et la résecabilité de la tumeur (Ferretti et al 2008).

2.2.1 La fibroscopie bronchique

Elle permet de visualiser la tumeur, permet la biopsie des lésions visibles ainsi qu'une aspiration pour un examen cytologique (Scotté, Colonna et Andrieu 2002).

2.2.2 La broncho-fibroscopie

Elle permet également de faire un lavage et un brossage pour une analyse cytologique (Monge 2006).

2.2.3 L'endoscopie bronchique

Elle permet des prélèvements cytologiques et/ou biopsiques, seuls à même de faire un diagnostic anatomo-cyto-pathologique, elle permet le plus souvent un accès direct à la tumeur (Monge 2006).

2.2.4 L'échographie trans-pariétale

L'échographie trans-thoracique est utilisée pour exploiter le bilan d'extension à la paroi des cancers périphériques. Les signes d'extension sont : interruption de la surface pleurale, extension tumorale de contiguïté trans-pariétale, absence de mouvement paroi-tumeur lors de la respiration (Ferretti et al 2008).

2.2.5 La tomодensitométrie thoracique (TDM thoracique)

La TDM thoracique permet d'apprécier la taille de la tumeur, sa localisation, un éventuel envahissement médiastinal, ses contacts avec les structures adjacentes (Bigay et al 2014).

2.2.6 La tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose (TEP-FDG)

La TEP-FDG est indiquée pour la détermination de l'extension locorégionale (envahissement ganglionnaire médiastinal, bien que certaines adénopathies inflammatoires - sarcoïdose, anthracose en particulier puissent être à l'origine de faux positifs), et de l'extension à distance, notamment surrénalienne. En revanche, elle n'est pas indiquée dans la recherche des métastases cérébrales (Ferretti et al 2008).

2.2.7 La médiastino-scopie

La médiastino-scopie permet l'exploration des masses et nodules lymphatiques dans les espaces para-trachéaux et pré-trachéaux autour des angles trachéo-bronchiques et dans l'espace sous-carénel (Martinovsky et Swanevelder 2008).

2.2.8 L'échographie hépatique

Elle permet la recherche des métastases au niveau du foie.

2.2.9 La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse met en évidence des images d'hyper-fixation suspectes de métastases osseuses (Tapsoba et al2013).

2.2.10 L'angiographie

L'angiographie multiphasique joue un rôle primordial, en améliorant la détection des lésions des organes pleins et en permettant une visualisation directe des lésions vasculaires (Mokrane 2014).

3. Les traitements

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

Il y a globalement trois armes thérapeutiques spécifiques pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

3.1 La chirurgie

La chirurgie d'exérèse reste le seul traitement curateur du CBNPC, elle est le traitement de choix dans les cancers de stade I et II et garde une place importante pour les cancers de stade IIIA dans le cadre d'un traitement multimodal (Grand 2013).

3.2 La chimiothérapie

La chimiothérapie a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses et d'éviter rechutes locales et métastases. Elle est souvent associée à d'autres traitements comme la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie (Derniame 2006).

La chimiothérapie, associée ou non à la radiothérapie, constitue le principal traitement des CBPC. Celle-ci comporte du cis-platine associé à un alcaloïde de la pervenche (vinorelbine) ou du carboplatine associé à du paclitaxel ou de l'étoposide.

La chimiothérapie est administrée soit avant la radiothérapie (2 ou 3 cycles espacés de 28 jours) ou concomitamment à la radiothérapie. Dans ce dernier cas, la toxicité, notamment digestive, est majorée (Denotte 2009 et Emery 2014).

3.3. La radiothérapie

La radiothérapie, seule ou combinée à une chimiothérapie, joue un rôle majeur dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés (ou de stade III). Le traitement standard, chez des patients en bon état général, est la radio-chimiothérapie concomitante.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des cancers du poumon est un traitement reconnu pour les patients inopérables qui peuvent alors bénéficier d'un traitement à visée curative, celle-ci représente une nouvelle indication thérapeutique (Antoni, Srour et Mornex 2015).

La dose administrée doit être au moins égale à 60 Gray (Gy) en cas de lésions macroscopiques (sur la tumeur et les adénopathies) et de 45 Gy sur le médiastin supérieur et moyen. Elle se fait classiquement en une séance de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant 6 semaines (soit 30 séances sur 6 semaines). Appliquée aux malades inopérables, non métastasés d'emblée, elle ne donne qu'une survie d'environ 5 % à 5 ans (Denotte 2009).

3.4 Les autres traitements

3.4.1 Thérapies moléculaires ciblées

Les thérapies moléculaires ciblées représentent une nouvelle classe d'agents anti-cancéreux caractérisés non pas uniquement par une notion de ciblage mais surtout par le fait de leur développement ait été spécifiquement défini par une activité sur un processus impliqué dans l'oncogénèse (Vignot et al 2015).

Tableau III. Principales thérapie moléculaire ciblée autorisée en cancérologie (Vignot et al 2015).

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

DCI : Dénomination commune internationale, IP : Inhibiteur pharmacologique

Chapitre 4

Carcinogénèse bronchique

1 Carcinogène bronchique

La carcinogène évolue en plusieurs étapes, impliquant une série de modifications chromosomiques et de mutations entraînant l'activation des oncogènes et/ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, aboutissant à l'acquisition des propriétés fondamentales de la cellule cancéreuse.

Dans le CBP, le processus « multi-étapes » est suggéré par la présence de nombreuses mutations et le fait que l'exposition à un agent tel que le tabac ou l'amiante a souvent eu lieu plus de 20 ans avant le diagnostic. L'ordre dans lequel surviennent les altérations n'est pas complètement élucidé (fig13) (Travis 2004, Chater 2014).

1.1 Les étapes de la carcinogène bronchique

La classification de l'OMS est basée sur des critères précis pour distinguer les différents types de dysplasies et les CIS, lésions endo-bronchiques qui sont considérées comme les précurseurs des carcinomes épidermoïdes bronchiques.

Les critères, qui distinguent les dysplasies légères, modérées et sévères, reflètent la perte de polarité dans les couches de l'épithélium, la proportion d'atypies cellulaires (mitoses, augmentation de la densité cellulaire, diminution du rapport nucléo-cytoplasmique et anisocytose) et l'augmentation de l'épaisseur de l'épithélium.

Le CIS présente une atteinte de toutes les couches de l'épithélium et des atypies cellulaires très marquées. Il se distingue de la dysplasie sévère par l'absence complète de maturation et par la perte de l'orientation des cellules entre les parties basales et luminales de l'épithélium (Mascaux 2008).

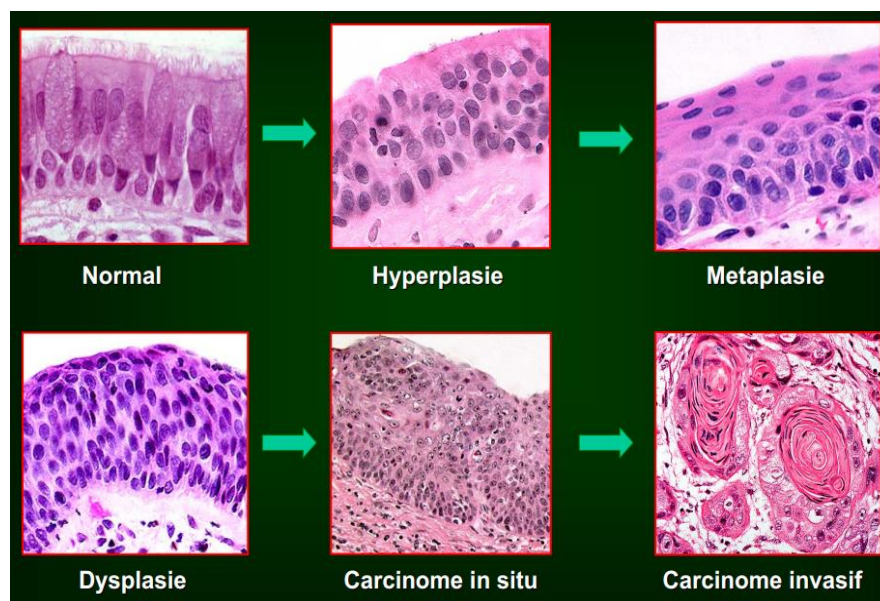


Figure 9. Etapes de la carcinogène bronchique (Travis 2004).

1.2 La biologie du cancer broncho-pulmonaire

1.2.1 Anomalies des voies de signalisation des facteurs de croissance

1.2.1.1 erbB2/HER2-neu

Le proto-oncogène HER2 (HER2/neu/c-erbB2) code pour la protéine HER2, un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase appartenant à la famille du récepteur au facteur de croissance épidermique l'EGFR : famille des HER. Cette famille est composée de quatre membres : EGFR (HER1/ ErbB1), HER2/neu (ErbB2), HER3 (ErbB3) et HER4 (ErbB4) (Mazières et Milia 2012).

Les voies concernées par la liaison du ligand avec son récepteur sont Ras/RAF/MEK/ERK, Phosphatidyl 3-kinase (PI3K)/Akt (PKB) mais aussi SRC, PLC γ , PKC.

La conséquence de ces activations de voies de signalisation est la prolifération, la survie, l'invasion et l'angiogenèse.

ErbB2 est surexprimé dans 20 % - 35 % des CBNPC, quasi exclusivement des adénocarcinomes. L'amplification du gène est retrouvée dans 10- 20 % de ces cancers. Les signalisations en aval d'erbB2 sont responsables d'un potentiel prolifératif accru, d'un pouvoir invasif et d'un phénotype angiogénique accru (Zalcman et al 2006).

1.2.1.2 c-kit

Le récepteur tyrosine-kinase c-kit au stem cell factor (SCF) est exprimé dans plus de 70 % des lignées cellulaires de CBPC, alors que la sécrétion par ces cellules de SCF témoigne, là encore, d'une autocrinie rendant les CBPC autosuffisants vis-à-vis du SCF. Cependant, in vivo, la surexpression de c-kit dans les tumeurs apparaît beaucoup plus rare (moins de 20 %) (Zalcman et al 2006).

1.2.1.3 Le récepteur à l'EGF (EGFR : Epidermol Growth Factor Receptor)

Le récepteur à l'EGF (EGFR, ERBB-1 ou HER1) est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. La famille des récepteurs à l'EGF compte 4 membres (HER1-4), tous impliqués dans la cancérogenèse. Le gène EGFR est localisé sur le chromosome 7 (Gibault et al 2014).

Les mutations d'EGFR sont plus fréquentes chez les non-fumeurs que chez les fumeurs et chez les femmes que chez les hommes. Elles sont principalement détectées dans 40 à 80 % des CBNPC (les adénocarcinomes, y compris dans les carcinomes mixtes adénosquameux, mais sont très rares dans les carcinomes épidermoïdes purs) (Mascaux 2014).

L'amplification du gène EGFR est retrouvée dans 30% des carcinomes épidermoïdes et dans 15% des adénocarcinomes mais jamais dans les carcinomes à petites cellules.

La surexpression d'EGFR est retrouvée dans 60 % des patients atteints de carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules, elle serait associée à un plus mauvais pronostic (Hirsch et al 2003).

1.2.1.4 c-met/HGF « Hepatocyte Growth Factor Receptor »

Le gène MET est localisé sur le chromosome 7 et code pour récepteur tyrosine-kinase à l'HGF (HGF-R) ; c-met et l'Hepatocyte Growth Factor (HGF) forment une boucle autocrine dont la présence a été associée à un pronostic péjoratif dans les CBNPC, et une néo-angiogenèse accrue. L'HGF stimule la motilité cellulaire et les capacités d'invasion tumorale (Gibault et al 2014, Zalcman et al 2006).

La surexpression de MET dans le cancer bronchique est fréquente. Elle est retrouvée davantage dans les adénocarcinomes (67%), que les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (57%), les carcinomes épidermoïdes (57%) et les cancers bronchiques à petites cellules (25%) (Ruppert et al 2011).

Dans les CBNPC, plusieurs mécanismes d'activation de MET ont été décrits, essentiellement surexpression et amplification (Gibault et al 2014).

Dans les CBPC, une forte expression de c-met peut être observée et 12 % des CBPC, 8 % adénocarcinomes pourraient présenter des mutations activatrices de c-met au niveau du domaine juxta-membranaire (Zalcman et al 2006).

1.2.1.5 VEGF « Vascular Endothelial Growth Factor »

Le Vascular Endothelial Growth Factor A est le principal facteur de croissance des cellules endothéliales dont il stimule à la fois la prolifération et la migration, nécessaires pour la formation de nouveaux bourgeons vasculaires.

Une voie de régulation négative permettant un équilibre physiologique, est représentée par le gène p53 qui réprime la transcription du gène codant pour le VEGF. L'inactivation de p53 par mutation fait donc pencher la balance vers le phénotype angiogénique (Zalcman et al 2006).

Ras, activé par une mutation oncogénique, est capable d'induire l'activation des MMP 9, et par ailleurs d'induire la sécrétion de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). La méthylation du promoteur d'un inhibiteur des MMP, TIMP3, a été observée dans 20 à 25 % des CBNPC favorisant ainsi l'activation de MMP9. In fine, l'expression du VEGF dans des CBNPC a été associée à un potentiel métastatique accru et à un pronostic péjoratif (Madelaine et Zalcman 2005).

1.2.1.6 K-RAS

La protéine KRAS joue un rôle majeur en aval de l'EGFR dans la transduction du signal entre le récepteur et les kinases cytoplasmiques (RAF et PIK3). C'est une GTPase ancrée à la membrane plasmique qui agit comme un commutateur on/off en recrutant et activant des protéines nécessaires à la propagation du signal lorsque le récepteur est activé (Gibault et al 2014).

Des mutations ponctuelles de la kinase Raf un effecteur principal de Ras ont été décrites dans 3 % des CBNPC.

Une voie de signalisation en aval de Ras implique la PI3-kinase qui active elle-même la kinase AKT, impliquée dans l'apoptose. De rares mutations (moins de 5 %) de la sous-unité catalytique de la PI3-kinase (PI3KCA) (p110 α) ont été rapportées dans les CBNPC, responsables d'une activation constitutive de l'activité kinase, et d'une résistance à l'apoptose.

Les adénocarcinomes bronchiques (30 %) présentent une mutation de K-Ras sur un des trois acides aminés (12, 13 et 61) impliqués dans la liaison au GDP/GTP (Zalcman et al 2006).

Chez les patients fumeurs des trans-versions (G > T ou G > C) de KRAS sont caractéristiques de l'exposition au tabac (Gibault et al 2014).

1.2.1.7 BRAF

La protéine BRAF est une kinase en aval de KRAS, elle permet la transduction du message aux kinases MEK (MAPK). Des mutations activatrices de BRAF ont été identifiées dans environ 3 % des adénocarcinomes du poumon. Les patients sont généralement fumeurs ou anciens fumeurs (Gibault et al 2014).

1.2.1.8 PIK3/AKT et la voie mTOR

Parallèlement à l'activation de la voie RAS/MAPK, la voie de signalisation PIK3/AKT/mTOR est une cible en aval de l'EGFR, associée à la survie cellulaire, l'échappement à l'apoptose, l'acquisition d'une mobilité cellulaire et l'angiogenèse.

Des mutations de la sous-unité catalytique de la PI3K (PI3KCA) ont été décrites dans divers types de cancers, dont les adénocarcinomes du poumon.

Les mutations d'AKT sont très rares, la mutation p.E17K a été mise en évidence dans < 1 % des CBNPC.

Les mutations inactivatrices de LKB1 (STK11), dans 10-20 % des adénocarcinomes du poumon, induisent une activation de la voie mTOR, par levée d'un contrôle négatif.

Ces altérations sont souvent associées au tabac, elles peuvent être concomitantes de mutations KRAS ou PIK3CA (Gibault et al 2014).

1.2.1.9 Réarrangement d'ALK

La découverte du réarrangement d'ALK dans le cancer du poumon a été rapidement suivie du développement d'un traitement ciblé contre ALK. Le gène de fusion entre l'Echinoderm Microtubule-Like (EML) 4 et ALK résulte d'une inversion dans le bras court du chromosome 2 qui réunit l'intron 13, contenant EML4, à l'intron 19, contenant ALK. La protéine de fusion qui est générée comporte une tyrosine kinase constitutivement active.

Il existe d'autres partenaires de fusion d'ALK parmi lesquels KIF5B-ALK et TFG-ALK. Ces fusions impliquent une translocation chromosomique en dehors du bras court du chromosome 2. La prévalence des fusions du gène ALK se situe entre 2 et 7 % des CBNPC et est plus élevée chez les non-fumeurs, chez les patients plus jeunes et dans les adénocarcinomes (Mascaux 2014, Gibault et al 2014).

1.2.2 Anomalies de la voie des gènes suppresseurs de tumeur

1.2.2.1 Voie de signalisation Rb/p16/E2F

La transition entre la phase G1 du cycle cellulaire, phase dans laquelle la plupart des cellules épithéliales différenciées sont bloquées, et la phase S, qui correspond à l'engagement irréversible de la cellule dans un cycle de division cellulaire, est étroitement régulée par une voie de signalisation impliquant les protéines Rb, p16 et E2F.

La signalisation Rb/p16/E2F est altérée précocement au cours de la carcinogénèse bronchique multi-étapes.

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). L'invalidation conditionnelle des deux gènes Rb et p53 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.

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 pré-néoplasiques et dans 40 à 60 % des CBNPC, favorisant la prolifération de ces cellules (Madelaine et Zalcmann 2005).

1.2.2.2 Voie de signalisation p53/p14 ARF /MDM2

Un mécanisme de contrôle négatif de la progression du cycle est mis en jeu, de façon physiologique, lorsqu'apparaissent dans la cellule des dommages génotoxiques; C'est la protéine nucléaire p53 qui assume la tâche de gardien du génome, par sa capacité à détecter de telles anomalies.

Le gène P53 est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains et la protéine p53 est inactivée dans près de 90 % des cancers du poumon à petites cellules en raison de mutations non-sens, localisées le plus souvent dans le domaine de liaison à l'ADN. Lorsque le gène P53 sauvage est ré-exprimé dans les cellules tumorales, celles-ci subissent de nouveau une apoptose. L'absence de protéine p53 fonctionnelle permet à des cellules pourtant des dommages de leur ADN de se diviser, transmettant aux cellules filles des mutations.

P53 est un gène suppresseur de tumeur et représente le gène le plus fréquemment inactivé par mutation d'un allèle et délétion de l'autre allèle, dans les cancers bronchiques. Cette inactivation est précoce au cours de la carcinogenèse par étape. Puisqu'elle est détectée dès le stade de métaplasie malpighienne (lésion précurseuse des épidermoïdes) ou d'hyperplasie alvéolaire atypique (lésion précurseuse des adénocarcinomes) (Madelaine et Zalcmann 2005).

En amont de p53, la protéine P14 ARF résulte de la transcription du gène P16 INK4a à partir d'un promoteur alternatif. Cette protéine augmente l'activité de p53 en se bloquant MDM2, régulateur négatif de p53. Les études immuno-histochimiques ont montré une perte d'expression de P14 ARF dans deux tiers des CPC du poumon (Lariot et al 2010).

1.2.3 Apoptose

1.2.3.1 Les protéines anti-apoptotiques

La surexpression de la protéine BCL2 est un évènement fréquent dans les CPC du poumon (jusqu'à 90 % des CPC). La surexpression de BCL2 est impliquée dans l'oncogenèse, la progression tumorale et à la résistance des CPC aux traitements anti-tumoraux (cisplatine, doxorubicine, étoposide et radiations ionisantes).

L'effet pro-apoptotique de ces molécules anti-sens est dépendant du taux d'expression de la cible : plus l'expression de BCL2 est élevée, plus l'effet anti-tumoral est important. Les autres protéines anti-apoptotiques telles que BCLXL et MCL1 jouent également un rôle essentiel dans la résistance de l'apoptose (Lariot et al 2010).

1.2.3.2 La télomérase

La télomérase est une enzyme responsable de l'allongement des télomères, dont l'activité est en général quasiment nulle dans les cellules normales. Elle est fréquemment (> 50 %) retrouvée augmentée dans les CBNPC agressifs (et les CBPC) empêchant ainsi le raccourcissement chromosomique survenant au cours de la division cellulaire et donc l'apoptose (Chater 2015).

Partie pratique

1 .Patients et méthode

1.1. Cadre de l'étude

Cette étude épidémiologique et analytique s'est déroulée au Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Badis de Constantine 3 au niveau Centre Anti-Cancer (CAC) (CHU-C) et le service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC).

1.2. Population étudiée

La population étudiée est constituée de 102 patients (13 femmes et 89 hommes) présentant un cancer broncho-pulmonaire dont l'âge varie entre 22 et 83 ans.

La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion :

Les critères d'inclusion sont :

- les patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC),
- les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dont les types histologiques sont les ADK, CE et le carcinome à grandes cellules,

Les critères d'exclusion sont:

- les patients présentant une localisation métastatique cérébrale, osseuse et hépatique.

2. Etude anatomopathologique

L'anatomo-pathologie (ou pathologie) est une discipline médicale étudiant les lésions provoquées par les maladies, ou associées à celles-ci, sur les organes, tissus ou cellules, en utilisant des techniques principalement fondées sur la morphologie macroscopique et microscopique.

Le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire repose sur l'examen anatomopathologique. Les prélèvements sont réalisés à partir de la tumeur et/ou des adénopathies associées (selon le contexte), d'un site métastatique accessible ou encore d'un épanchement pleural.

L'échantillon initial est une carotte tissulaire lorsque le prélèvement est réalisé par ponction-biopsie. En cas de pièce opératoire, l'échantillon initial est un fragment de la tumeur. Il résulte d'un geste d'échantillonnage réalisé au bloc opératoire (ou dans son environnement) ou à distance dans le laboratoire d'anatomopathologie.

Cette analyse est appelée examen anatomopathologique ou encore examen histopathologie et le seul examen anatomopathologique qui permet de conclure de façon définitive si les lésions prélevées sont cancéreuses ou non. On parle alors de preuve histologique.

2.1. Les prélèvements tissulaires

Les prélèvements tissulaires des échantillons analysés au laboratoire et obtenus, soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organes sont préalablement fixés.

La fixation, étape essentielle dans la préparation tissulaire, est sous la responsabilité du clinicien. Son but est de s'opposer à l'autolyse tissulaire et de conserver une structure la plus proche possible de la structure "in vivo". (Les structures sont figées et les antigènes immobilisée in situ, afin qu'ils ne soient pas élués par les différents bains réactionnels).

Le fixateur le plus couramment utilisé, le formol à 10 %, permet l'utilisation des tissus fixés pour l'immunohistochimie.

2.2. Préparation des échantillons

Examen macroscopique d'une pièce opératoire

Etape 01 : étude macroscopique

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire : la pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée.

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu où le médecin prélève un échantillon suspect et le met directement dans une cassette préalablement étiquetée par le numéro du dossier du patient pour éviter toute erreur entre les patients ; cette étape se fait dans la salle de macroscopie où tous les prélèvements reçus se préparent sous la hôte.

Cet examen macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie (notamment la taille et la localisation d'un cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites de l'exérèse.

a) Dans le cas d'une pièce opératoire ou organe

• Mesurer :

- la taille de la pièce opératoire : longueur et circonférence,

- la taille de la tumeur : hauteur, largeur, épaisseur,

- la distance de la tumeur par rapport aux limites d'exérèse.

• Décrire :

- l'aspect macroscopique de la tumeur : bourgeons, végétations infiltratives et sténoses intrinsèques ou extrinsèques par compression.

• Rechercher :

- des lésions associées : tuberculose, bronchite inflammatoire, pneumopathie chronique obstructive.



Figure 10. Pièce de pneumectomie totale.

b) Dans le cas d'une biopsie

Les échantillons recueillis sont mis dans les cassettes et conservés du formol à 10%.



Figure 11. Echantillon d'une biopsie pulmonaire.



Figure 12. Conservation d'une biopsie dans du formol.

Etape 02 : la déshydratation

Les tissus fixés sont inclus dans la paraffine. La pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine.

La déshydratation se fait à l'aide d'un appareil : le technicum contenant 12 baquets.

Les cassettes, contenant les échantillons, sont placées dans un flacon puis dans le technicum durant 20 heures :

- 1 baquet de formol (pour 2 heures),
- 6 baquets d'éthanol (1 heure 30 minutes pour chaque baquet),
- 3 baquets de xylène (1 heure 30 minutes pour chaque baquet),
- 2 baquets chauds de paraffine (pour le reste de la nuit, environ 7 heures).



Figure 13. Déshydratation.

Étape 03: inclusion

Les prélèvements fixés sont directement déposés dans des cassettes en plastique et sont par la suite déshydratés par passage dans le formol à 10 %.

Cette étape est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine.

L'inclusion ne se fera de façon satisfaisante que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire.

L'inclusion se fait via un appareil spécial suivant les différentes étapes :

- mettre la paraffine dans le moule métallique,

- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes,
- placer les échantillons puis les fixer dans le moule métallique, contenant la paraffine, dans le sens de la coupe,
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce pour éviter les erreurs, et les laisser refroidir sur le côté froid de l'appareil,
- mettre les blocs dans le congélateur (-54 °C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.





Figure 14. Inclusion en paraffine.

Etape 04: la section

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est sectionné en tranches au microtome:

- fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe,
- éliminer l'excès de paraffine en démarrant la coupe à 25 μ m, le microtome est ensuite réglé à 3 μ m pour l'obtention des coupes tissulaires à analyser,
- mettre les films dans le bain marie afin de faciliter leur étalement sur des lames contenant le numéro du patient,
- plonger les lames dans le bain marie pour repêcher les films,
- mettre les lames dans le porte lame et ensuite les placer dans une étuve à 57°C pour la déshydratation.

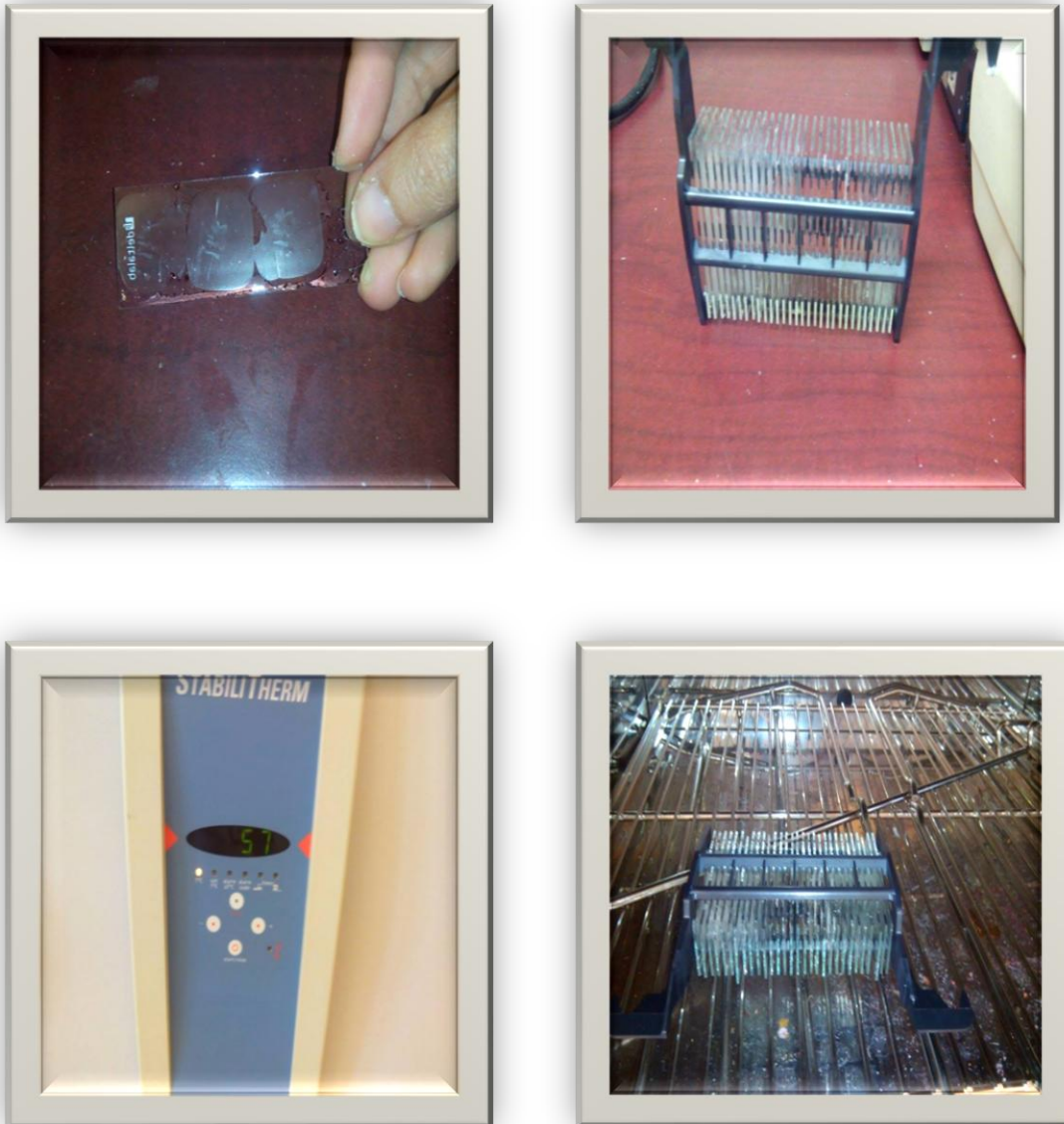


Figure 15. Section.

Étape 05: La coloration des lames

Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu est coloré. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hémateïne, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine).

Dans notre étude, la coloration est réalisée par l'hématoxyline Eosine (HE). Cette dernière associe l'hémateïne qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose.

- placer le porte lames dans le xylène pendant 30 minutes,
- mettre le porte lames dans l'éthanol pendant 18 minutes,

- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes,
- placer le porte lames dans l'hématoxyline pendant 10 minutes,
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes,
- mettre le porte lames dans l'éosine pendant 3 minutes,
- laver les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes,
- placer le porte lames dans l'éthanol pendant 10 minutes,
- placer le porte lames dans le xylène pendant 30 minutes.



Figure 16. Différents réactifs de la coloration.



Figure 17. Coloration.

Etape 06: l'étiquetage et le montage

Afin d'éviter toute sorte d'erreur entre les patients, l'étiquetage des lames est obligatoire.

Après avoir subi une déshydratation (par bains d'alcool de degré croissant puis bains de toluène), les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique.



Figure 18. Etiquetage des lames.

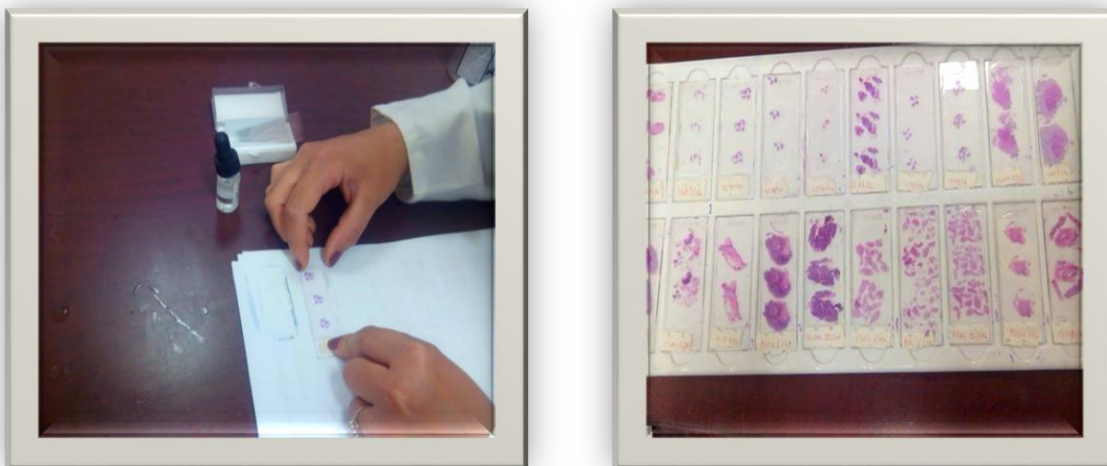


Figure 19. Montage des lames.

Etape 07 : L'étude microscopique

Le microscope photonique permet la lecture des lames, leur visualisation et l'enregistrement de l'image observée.

Au début on utilise un faible grossissement pour la capture d'une bonne image de la tumeur, puis on passe au fort grossissement pour mieux analyser les détails de la tumeur (cellulaire et nucléaire).

Une bonne lecture des lames est indispensable pour un diagnostic précis du stade et de grade de la tumeur.



Figure 20. Visualisation des lames sous microscope optique.

3. Technique de l'immunohistochimie

L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires, ou, grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux, sur des préparations cytologiques (immunocytochimie), ou sur des coupes de tissus congelés, ou fixés, et inclus en paraffine. Les Ag recherchés peuvent être des Ag membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, ou des protéines de la matrice extracellulaire.

Cette étape se réalise après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et de déterminer la thérapeutique adéquate.

3.1. Réalisation des coupes pour la technique de l'immunohistochimie :

- des nouvelles coupes sont réalisées à partir des blocs précédents,
- le microtome est réglé pour obtenir des échantillons d'une épaisseur de 1.5- 2 μ m,
- les coupes sont repêchées à partir d'un bain marie par des lames spéciales : les lames silanisées,
- le porte-lames est placé dans l'étuve à 50 °C pendant 18h ; puis sorti de l'étuve.

3.2. Protocole de l'immuno-histochimie :

- mettre le porte lames dans le xylène pendant 15 minutes (pour un déparaffinage des coupes) ;

- plonger les lames dans l'éthanol pendant 15 minutes (pour la fixation) ;

***Préparation de la solution de démasquage :**

900 ml d'eau distillée + 100 ml de la solution à pH 6

900 ml d'eau distillée + 100 ml de la solution à pH 9

- mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 93°C ;

- en même temps, laver les lames à l'eau distillée pendant 10 minutes ;

- mettre les lames dans la solution de démasquage et les porter au bain pendant 40 minutes ; (cette solution permet de révéler les antigènes masqués par des molécules antagonistes).

- sortir les lames du bain marie et laisser refroidir pendant 10 minutes sur la pailasse ;

- laver les lames à l'eau distillée pendant 5 minutes ;

***Préparation de la solution TBS (Tris Buffer Salin) :**

900 ml d'eau distillée + 100 ml de TBS

- plonger les lames dans la solution TBS1 pendant 5min ;

- plonger les lames dans une seconde solution TBS2 pendant 5min ;

- entourer chaque échantillon (coupe de tissu) avec du Dako-Pen. Le cerclage des coupes au stylo Dako-Pen a pour but de limiter la diffusion des réactifs ;

- préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer une incubation dans le noir ;

• Etape de peroxydation :

- additionner un inhibiteur de peroxydase H₂O₂ et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;

- laver à l'eau distillée pendant 5 minutes ;

- rincer dans la solution TBS pendant 5 minutes ;

- additionner l'anticorps primaire (2 gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;

- mettre le porte lame dans le TBS pendant 5 minutes ;

- additionner l'anticorps secondaire (2 gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;

- rincer les lames avec l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- mettre le porte-lame dans le TBS pendant 5 minutes ;

***Préparation du DAB :**

- 1 ml du DAB dilué pour 25 µl du DAB concentré.

- **Étape de révélation :**

- mettre 55µl du DAB et incubé dans le noir pendant 10 minutes ;
- rincer à l'eau distillée;

- **Etape de contre coloration :**

- réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pendant 5 minutes
- rincer les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope.

- **Etape de montage :**

- un liquide de montage est utilisé pour le montage entre lame et lamelle.
- la lecture des lames se fait au microscope optique, qui est lié à un ordinateur permettant d'observer et d'interpréter la coupe histologique.

Résultats et discussion

1 Données épidémiologiques

1.1 L'âge

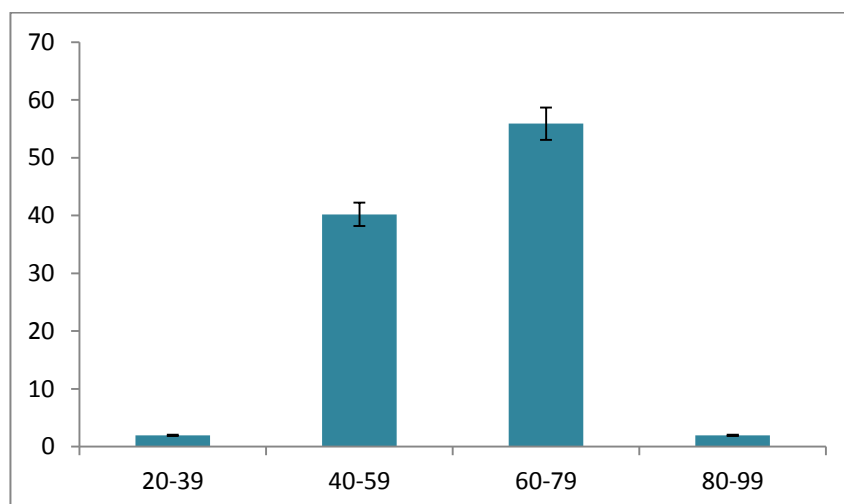


Figure 21. Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Notre étude regroupe 102 patients atteints du cancer broncho-pulmonaire, 13 femmes et 89 hommes, dont l'âge varie entre 22 et 83 ans. Nous constatons une dominance dans la tranche d'âge 60-79 ans sexe confondu, soit 55,88% de notre population. Ces résultats sont comparables à l'étude rétrospective de Gadelis et al (2013), sur 106 patients présentant un cancer broncho-pulmonaire sexe confondu. En revanche, l'étude de Mazières (2014) indique que la tranche d'âge la plus touchée est 70-74 ans chez l'homme et de 50-80 ans chez la femme.

Dans notre série, la moyenne d'âge du diagnostic des patients atteints du cancer broncho-pulmonaire se situe à 61 ans sexe confondu, ce qui est comparable avec celles de Quoix et Lamarié (2011), de Gadelis et al (2013), où l'âge moyen du diagnostic se situe aux alentours de 64,7 ans et 65 ans respectivement.

1.2 Le sexe

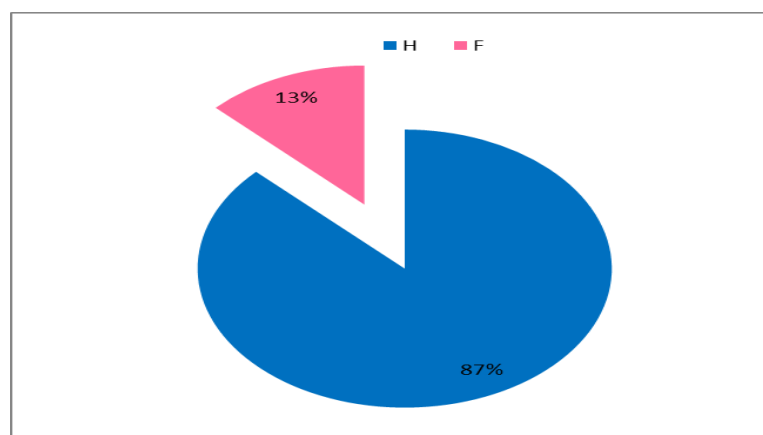


Figure 22. Répartition des patients selon le sexe.

L'analyse de nos résultats montre une prédominance masculine avec un taux de 87%, soit une sex-ratio de 6,84 (6/1). Ces résultats concordent avec la littérature car en France le "sex-ratio" est de 6/1 alors qu'il est de 2 à 3/1 aux Etats-Unis. En revanche, Gadelis et al (2013) a montré une sex-ratio H/F de 2,6/1 sur 106 patients.

1.3 La région de provenance

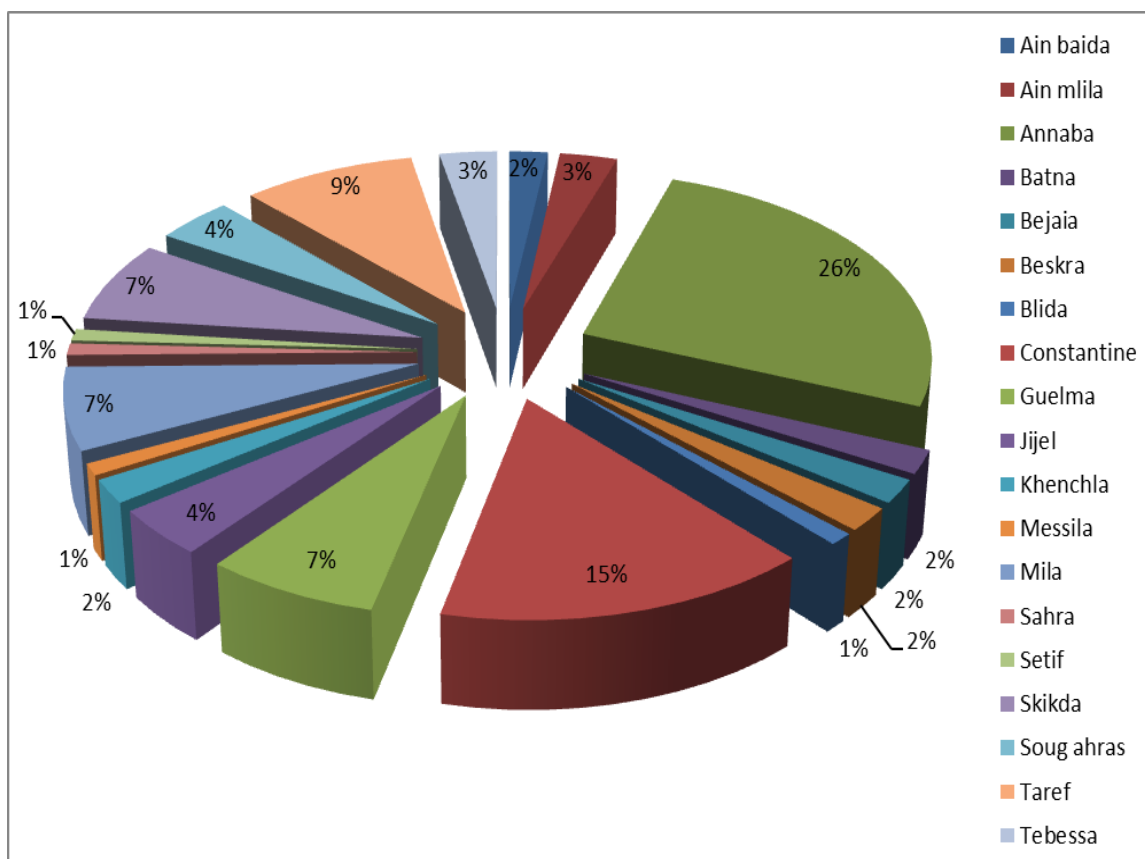


Figure 23. Répartition des patients selon la wilaya de provenance.

D'après les données recueillies à partir des dossiers des patients présentant un cancer broncho-pulmonaire, nous constatons que la wilaya d'Annaba présente un taux élevé (26%), suivi par la wilaya de Constantine (15%), la wilaya de Taref (9%) puis celle de Guelma, de Mila et de Skikda (7% pour chacune); pour les wilayas restantes (1% et 4%) (fig 23). D'après ces constatations, nous constatons que le taux élevé de patients dans la région d'Annaba sont des professionnels de l'usine métallurgique d'El Hadjar et celui des patients de la région Constantine sont des manipulateurs au niveau de la cimenterie de Hamma Bouziane donc les cancers pulmonaires constituent le contingent le plus important des cancers professionnels.

1.4 L'habitude toxique

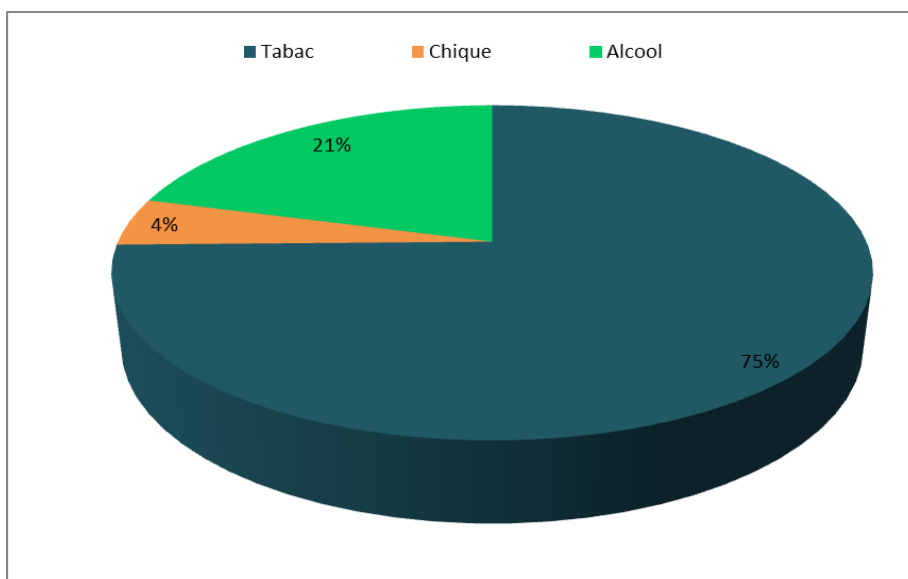


Figure 24. Répartition des patients selon l'habitude toxique.

Notre étude montre que le tabagisme est un facteur prédisposant d'un cancer broncho-pulmonaire soit 75%, suivi par l'alcool 21% puis la chique 4% sur l'ensemble de la population (fig 24).

La corrélation entre la consommation de tabac et l'incidence du cancer broncho-pulmonaire est reconnue depuis les années 50. Nos résultats sont en accord avec les études de Thiberville et Paris (2004), de Quiox et Lamarié (2011) et de Oukabli et al (2011) où le risque du cancer bronchique attribuable au tabagisme est estimé à 80-90 % dans des cas incidents et affectant toutes les formes histologiques.

1.5 L'exposition au tabagisme

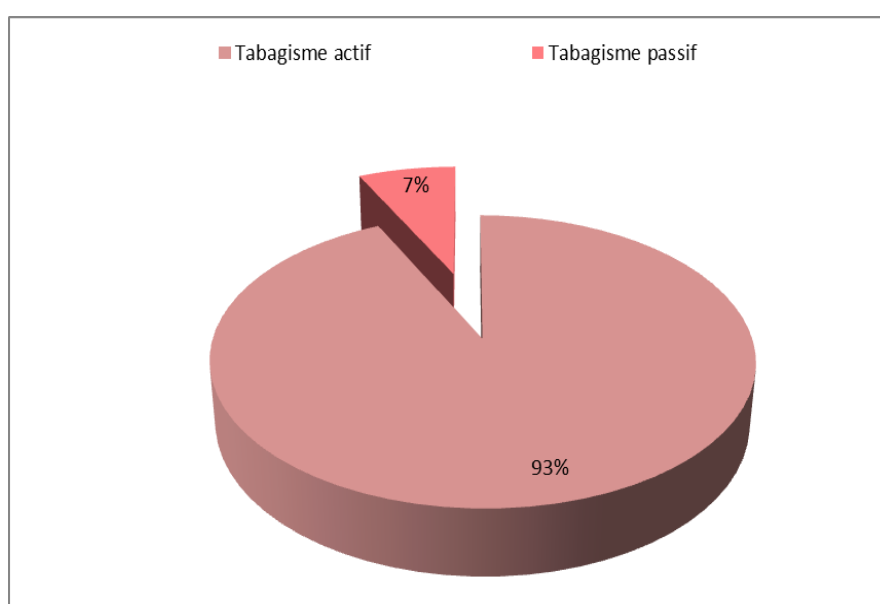


Figure 25. Répartition des patients selon le type du tabagisme.

Notre étude épidémiologique indique que l'exposition au tabagisme actif représente 93% alors que l'exposition au tabagisme passif est de 7%. Ce dernier concerne seulement les femmes (fig 25). Nos données sont en accord avec la littérature de Zhong et al (2000) qui constate qu'un excès de risque de 20 % chez la femme exposée au tabagisme passif. Cet effet du tabagisme passif a été mis en évidence par Hirayama et al en 1981 et est prouvé de nouveau par Quoix et Lamarié (2011) qui publie que le tabagisme passif joue à côté du tabagisme actif un rôle nettement moins important, mais cependant non négligeable.

1.6 Les symptômes (motifs de la consultation)

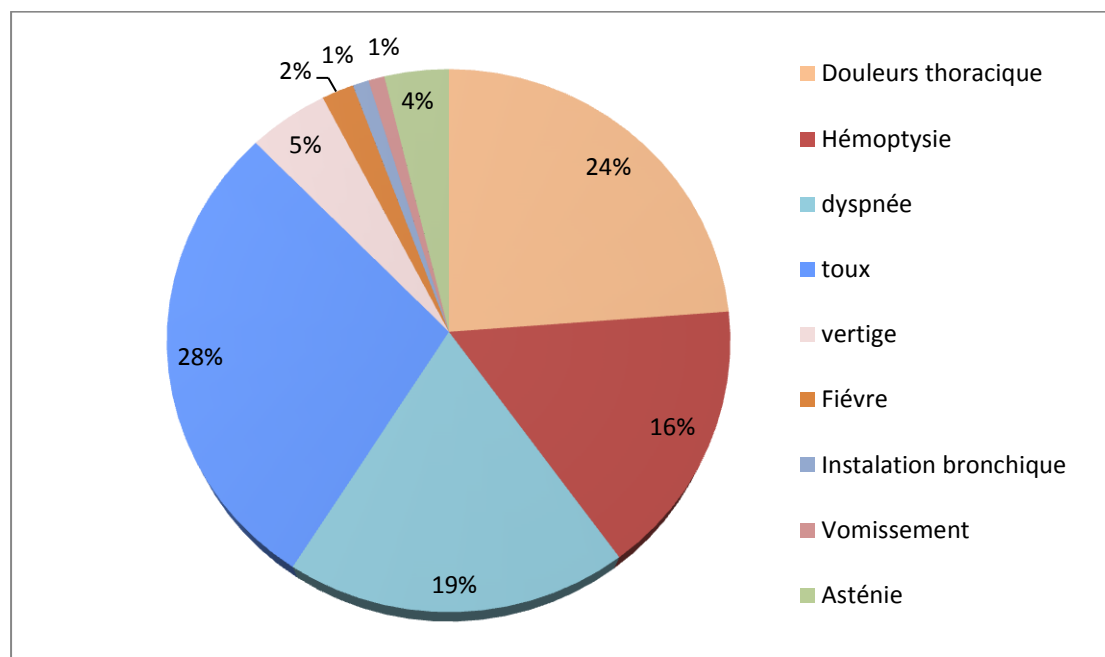


Figure 26. Répartition des patients selon les motifs de consultation.

Selon la figure 26, nous observons les symptômes les plus fréquents lors d'une consultation sont la toux, les douleurs thoraciques, la dyspnée et l'hémoptysie respectivement 28%, 24%, 19% et 16%. Nos données sont comparables à l'étude marocaine d'Oukabli et al (2011) à propos de 163 patients.

Le reste des motifs comme la fièvre, les vertiges, l'asthénie, les vomissements et les installations bronchiques sont compris 1% et 5%.

1.7 Le siège de la tumeur

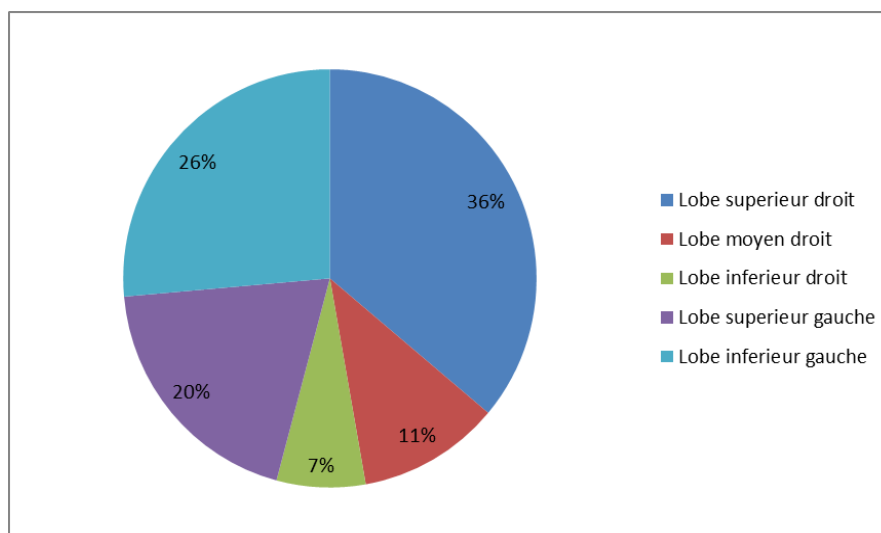


Figure 27. Répartition des patients selon localisation de la tumeur.

Selon localisation de la tumeur dans les 2 poumons, notre étude note que la localisation la plus fréquente est représentée par le lobe supérieur droit, soit 36% ; suivi par le lobe inférieur gauche soit 26%, ensuite le lobe supérieur gauche soit 20%, puis le lobe moyen droit et le lobe inférieur droit, 11% et 7% respectivement. Nos résultats sont comparables à l'étude d'Oukabli et al (2011) décrivant que le lobe droit est plus touché par rapport aux autres lobes.

2. Etude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique occupe une place essentielle dans la prise en charge des malades atteints de cancers broncho-pulmonaires. Elle intervient à différents niveaux où elle permet de poser le diagnostic de certitude, elle précise le type histopathologique dont la connaissance est importante pour l'appréciation de l'utilité d'un éventuel acte chirurgical. Par conséquent, une étude minutieuse des pièces de résection chirurgicales des malades opérables aidera à mieux définir le protocole thérapeutique adéquat et permettra de suivre les malades au cours de leur évolution.

Ainsi le compte rendu anatomopathologique du cancer broncho-pulmonaire reste un élément essentiel pour donner un traitement individuel, qu'il s'agisse d'un cancer localisé, localement avancé ou métastatique. Il repose sur des critères macroscopiques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires, et s'appuie sur les dernières versions des classifications TNM.

2.1. Le type histologique du cancer broncho-pulmonaire

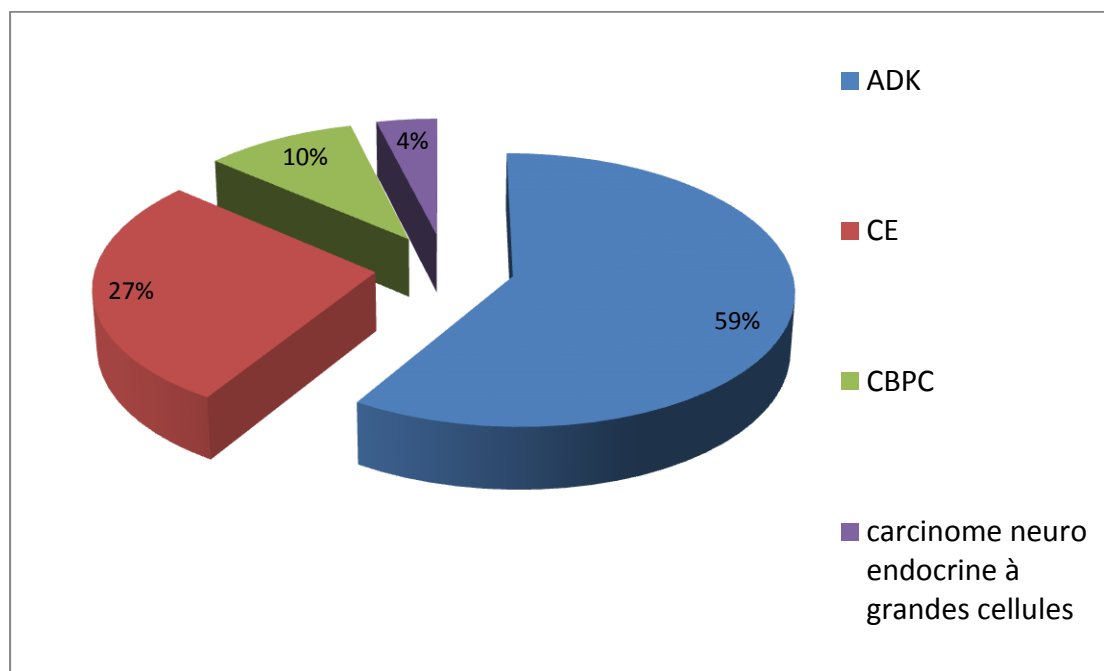


Figure 28. Répartition des patients selon le type histologique de cancer broncho-pulmonaire.

Le CBNPC est le cancer bronchique le plus fréquent dont l'ADK est le type histologique le plus représenté, soit 59%, suivi du carcinome épidermoïde, 27%. Nos résultats convergent avec les études de Thiberville et Paris (2004), Quoix et Lamarié (2011) et de Gadelis et al (2013) dont la répartition est de 43% pour les patients atteints l'ADK et de 24% pour le carcinome épidermoïde. Par contre, la répartition de nos patients selon les types histologiques diffère celle d'Oukabli et al (2011) où le carcinome épidermoïde est le type le plus fréquent (35%) et l'ADK (20%).

En outre, nos données indiquent que le CBPC et le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules représentent 10% et 4% respectivement. Ceci est comparable à la publication de Gadelis et al (2013) qui montre que le pourcentage de CBPC est de 9,1%, et que le nombre des patients atteints le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules est plus faible; alors que les études de Thiberville et Paris (2004) et Oukabli et al (2011) indiquent que les taux de carcinome neuro-endocrine à grandes cellules et de CBPC est de 12,51% et 16,5% respectivement.

2.2. Le degré de différenciation du CBP

L'étude cyto-pathologique de notre série confirme que le CBNPC est le cancer broncho-pulmonaire le plus représenté avec des sous types histologiques (ADK, CE et le CNE à grandes cellules).

Le carcinome bien différencié est l'aspect histologique prédominant dans 36 cas, soit 40,91% suivie des formes moyennement et peu différenciée avec des fréquences respectives de 35,23% et 23,86% (fig 29).

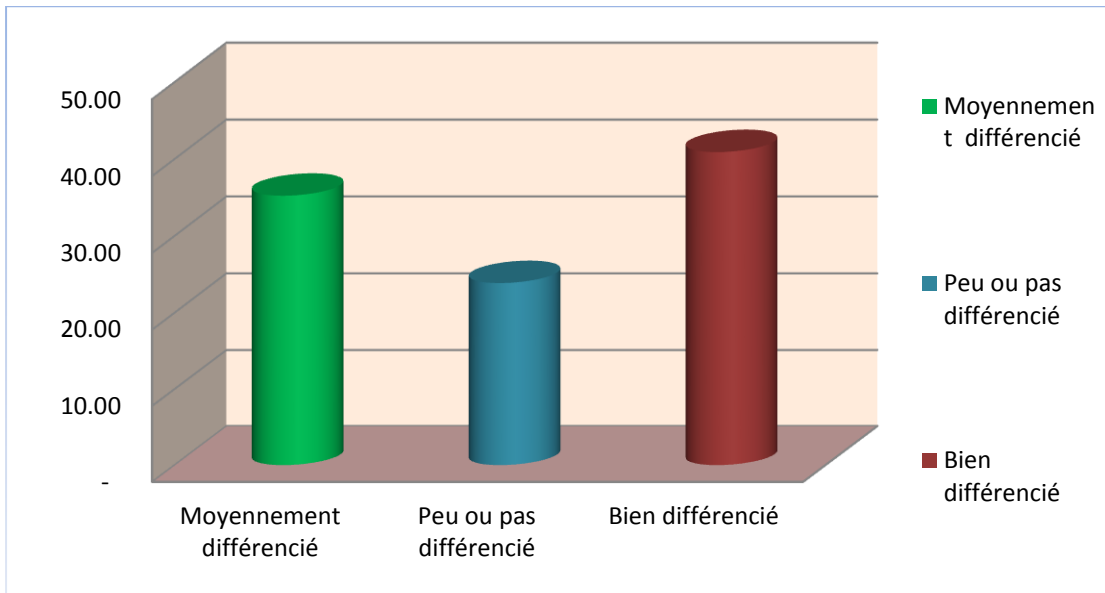


Figure 29. Répartition des patients selon la différenciation du CBP.

2.3. La classification (pTNM)

Notre analyse a été réalisée à partir des dossiers des patients au niveau du service d'oncologie et radiothérapie du CAC- Université Constantine 3. La classification des différents stades est clairement réalisée à cause de la disponibilité des renseignements complets concernant la présence/absence des métastases.

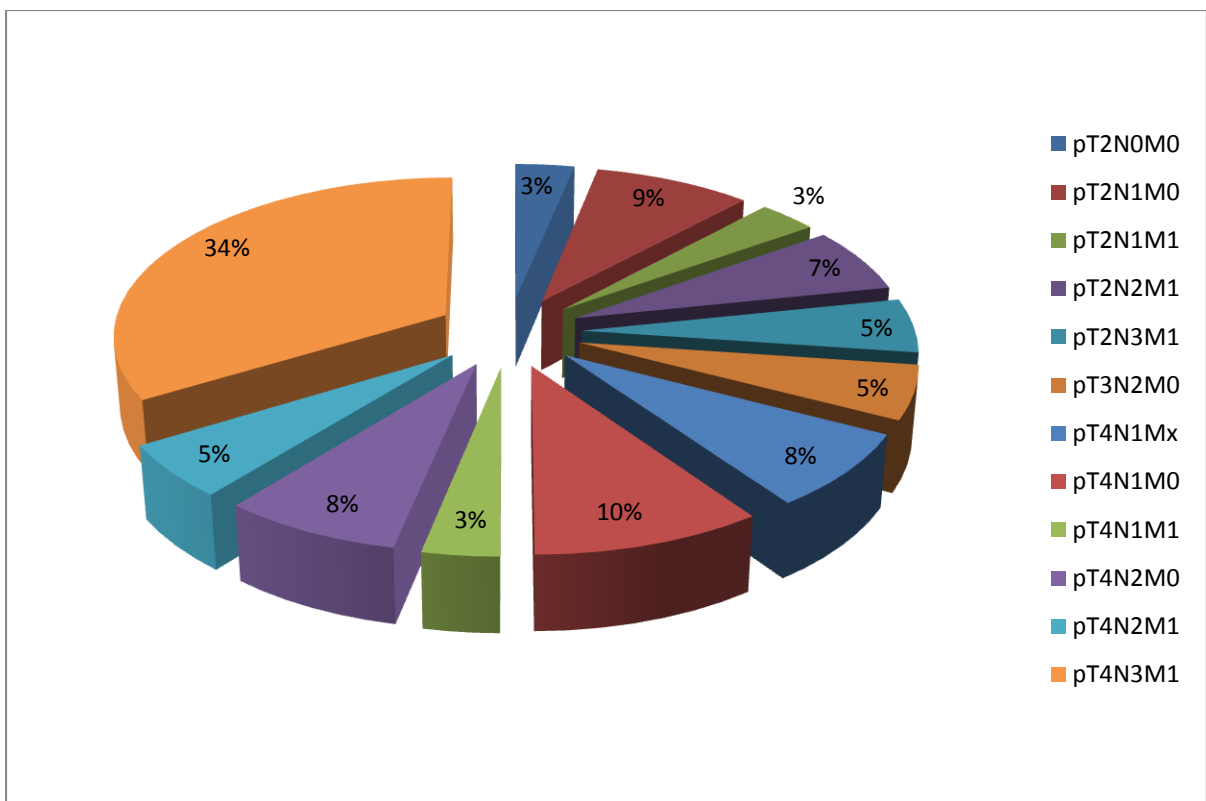


Figure 30. Répartition des patients selon la classification anatomopathologique.

La classification anatomopathologique (pTNM) de notre série, nous indique que 62 patients, soit 60% de notre effectif présentent des tumeurs au stade IV dont 34% pT4N2M1, 8 % (pT2N3M1), 5% (PT4N2M1), 3% (pT4N1M1), 5% (PT2N3M1) et 7% (PT2N2M1).

Pour les autres stades :

-16 patients au stade IIIB : 9 patients (pT4N1M0) et 7 patients (PT4N2M0), 10 % et 8% respectivement ;

- 8 patients au le stade IIIA : 3% (pT2N0M0) et 5% pour (PT3N2M0) ;

- 12 patients au stade IIA : 9% (PT2N2M0) et 3% (PT2N1M0).

2.4. La récurrence de la maladie

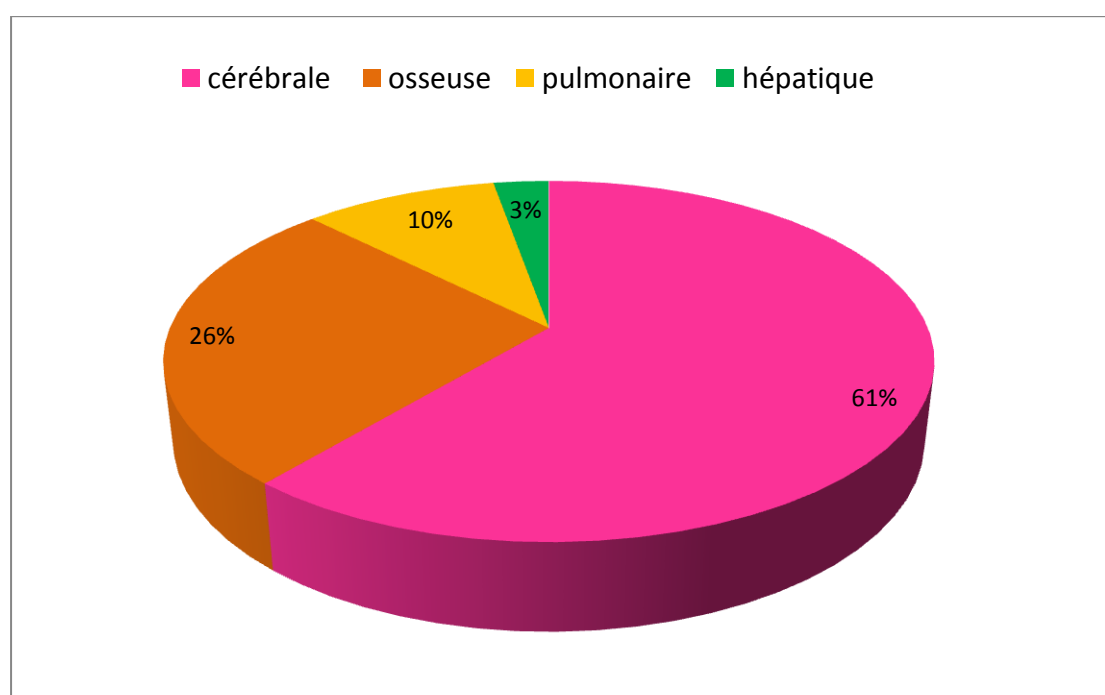


Figure 31. Répartition des patients selon la récurrence de la maladie.

Nos données montrent une prédominance des métastases cérébrales, soit 61%, suivie par les métastases osseuses avec un pourcentage de 26%. Les métastases pulmonaires sont présentes que chez 7 patients soit 10%, et les métastase hépatiques chez 2 patients (3%) dans notre étude.

Nos résultats sont comparables aux études récentes de Bailon et al (2011), Oukabli et al (2011) et Debiais (2015) où les sites métastatiques cérébral, osseuse et hépatiques sont les plus touchés respectivement.

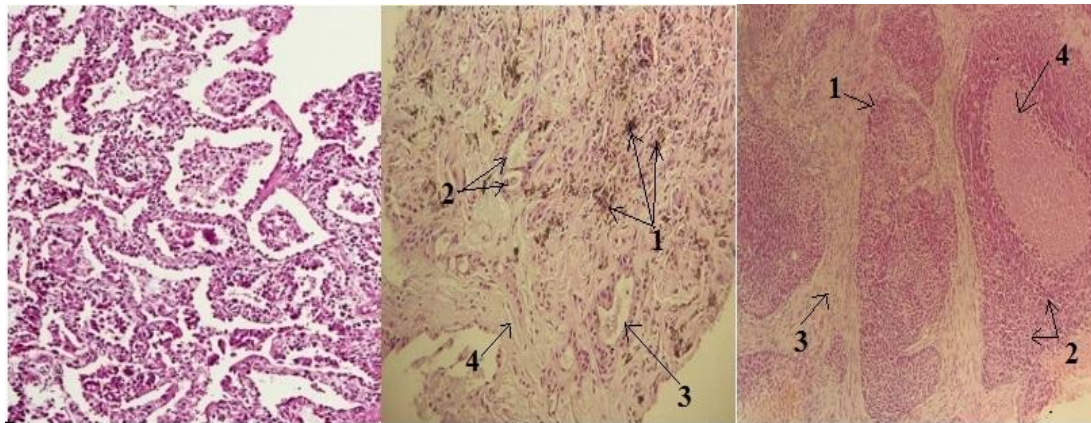
1. Etude histologique

Nous avons comparé les différentes structures architecturales d'un tissu sain et d'un tissu tumoral pulmonaire traités par le même protocole de fixation (coloration HE) (Fig 32 A, B et C).

Nous avons choisi deux patients atteints d'un CBP: une femme âgée de 54 ans atteinte un ADK bien différencié au stade pT2N1Mx (Fig 32 B) et un homme âgé de 62 ans présentant un CBPC au stade pT4N2M0 (Fig 32 C).

La figure 32 (B), un ADK bien différencié au stade, pT2N1Mx, nous visualise un parenchyme pulmonaire inflammatoire avec des dépôts d'anthracose « également appelée phthisie des mineurs » est une pneumoconiose, c'est-à-dire une maladie pulmonaire qui résulte de l'inhalation (pénétration dans les poumons) de particules, en l'occurrence du charbon, le plus souvent sur le lieu du travail. Nous remarquons une prolifération carcinomateuse infiltrante constituée de structures glandulaires de taille et de forme variable, tapissées par un épithélium cubo-cylindrique. Les cellules tumorales ont un cytoplasme éosino-abondant et des noyaux ronds anisocaryotiques hyper-chromatiques. Le stroma tumoral est abondant fibreux dense.

La figure 32 (C), représente un cancer bronchique à petites cellules(CBPC) au stade pT2N1M0. Nous distinguons une prolifération tumorale où les lobules sont bien limités parfois centrés par la nécrose, des petites cellules plus au moins monomorphes avec un cytoplasme réduit peu abondant, les noyaux denses ronds ou allongés et hyper-chromatiques. Le stroma tumoral fibreux est dense.



A. Aspect histologique d'une muqueuse pulmonaire saine (G 20)

B. Adénocarcinome bien différencié au stade pT2N1Mx (G 20)

C. Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) au stade pT2N1M0 (G 20)

1. Dépôts d'anthracose
2. Glandes
3. Epithélium cubo-cylindrique
4. Stroma tumoral

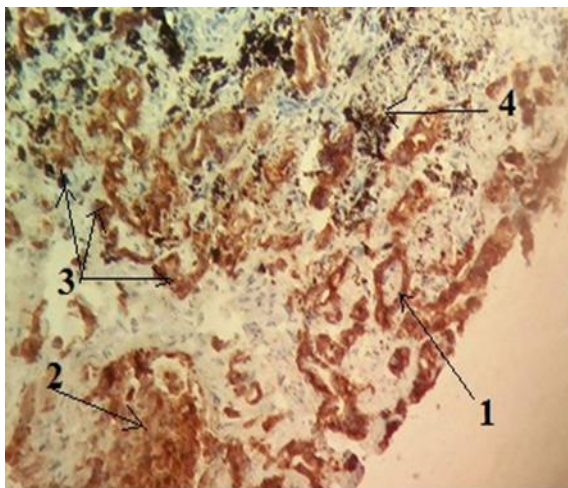
1. Lobule
2. Petites cellules
3. Nécrose
4. Stroma tumoral

Figure 32. Lecture des lames (coloration hématoxyline éosine HE).

Interprétation immuno-histochimique

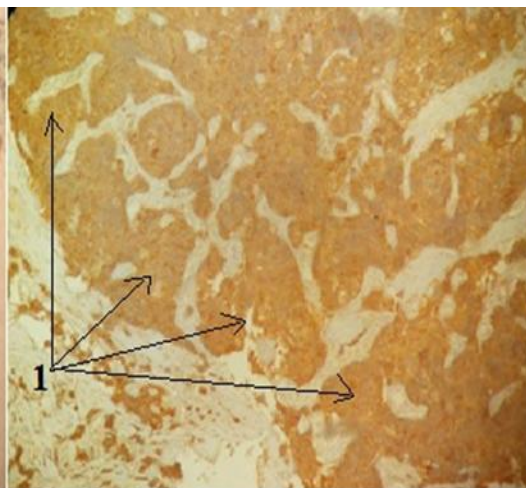
Pour approfondir notre étude, la technique d'immunohistochimie a été nécessaire pour la détection des cellules tumorales par des marqueurs spécifiques (distribution et la localisation de bio-marqueurs et de protéines exprimés).

Les cyto-kératines (CK7 et CK20) sont de première importance et utilisées couramment pour tenter de déterminer l'origine d'un adénocarcinome. La cyto-kératine 7 s'exprime dans les tumeurs du poumon.



D. Immunohistochimie par CK7 d'une lame (ADK) (G 40)

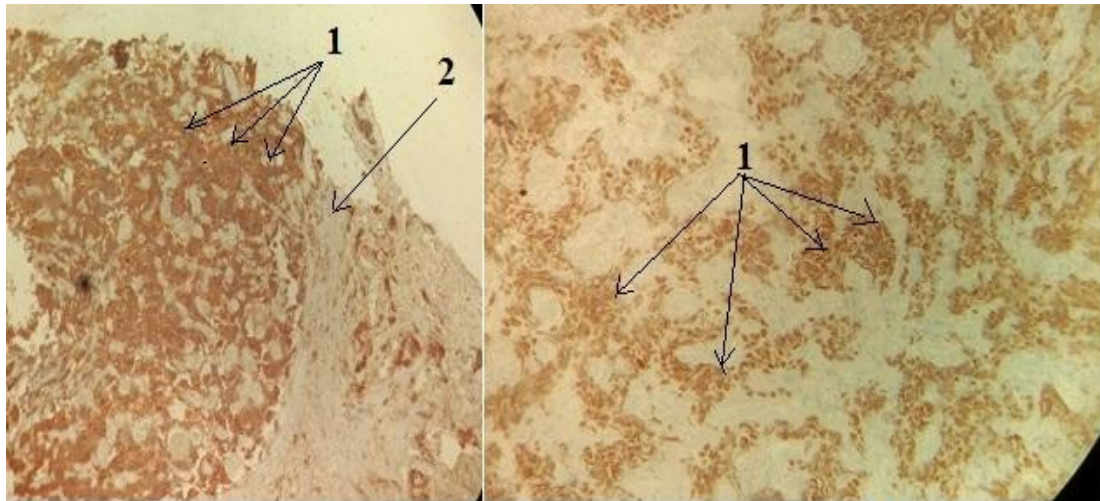
1. Marquage membranaire par CK7
2. Marquage cytoplasmique par CK7
3. Cellules tumorales
4. Dépôts d'antracose



E. Immunohistochimie par l'anti-synaptophysine d'une lame (CBPC) (G 40)

1. Marquage cytoplasmique modéré par l'anti-synaptophysine

La lecture immuno-histochimique nous visualise un marquage cytoplasmique et membranaire par la cyto-kératine 7 (CK7) de toutes les cellules tumorales (Fig 33 D).



F. Immunohistochimie par l'anti-chromogranine d'une lame (CBPC) (G 40)

1. Marquage cytoplasmique intense par l'anti-chromogranine
2. Stroma tumoral

G. Immunohistochimie par l'anti-TTF1 d'une lame (CBPC) (G 40)

1. Marquage des noyaux par l'anti-TTF1

Figure 33. Lecture immuno-histochimique des lames.

La figure 33 (E et F) montre un marquage cytoplasmique positif de toutes les cellules tumorales (intense par le chromogranine et modéré par synaptophysine).

Au niveau de la figure 33 (G), la lecture immuno-histochimique d'une lame (CBPC) indique un marquage nucléaire intense (hyperplasie) de la majorité des cellules tumorales.

conclusion

Conclusion

Le cancer du poumon, l'une des principales causes de mortalité autant chez les hommes que chez les femmes est souvent lié à la fumée du tabac contenant des substances génotoxiques.

Le tabagisme constitue la principale étiologie du cancer du poumon dont le tabagisme actif est à 90 % la cause principale du cancer du poumon. Par ailleurs, l'exposition des non -fumeurs à la fumée du tabac (tabagisme passif) augmente le risque de cancer broncho-pulmonaire d'environ 30 %.

D'autres substances telles que l'amiante et le radon se fixent dans la totalité de l'appareil respiratoire provoquant ainsi, l'apparition de cette pathologie.

Comme la plupart des cancers broncho-pulmonaires sont silencieux, ils sont diagnostiqués tardivement d'où un mauvais pronostic de traitement, alors que des métastases sont déjà présentes.

Malgré les diverses méthodes de traitements, le cancer du poumon n'est pas définitivement guéri s'il est diagnostiqué à un stade trop avancé. Certains traitements permettent seulement d'allonger la durée de vie du patient (traitements palliatifs).

Ainsi, les traitements actuels ciblant les étapes de l'oncogenèse sont regroupés sous le terme générique de « thérapeutiques moléculaires ciblées ».

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

Perspectives

Poursuivre et renforcer le programme national de lutte contre le tabac.

Contribuer à rendre l'environnement favorable.

Renforcer la prévention des cancers liés à l'environnement et au milieu professionnel.

Mettre en place des laboratoires de recherche d'immunologie, de cytogénétiques et de biologie moléculaire dans les Centres Anti- Cancéreux (CAC).

Bibliographie

Références bibliographiques

Antomie.D, Srour.I, Mornex.F. Lung cancer: Stereotactic body radiation therapy and surgery. *Cancer/Radiothérapie* 2015 ; 19 : 371-376.

Bailon.O, Kallel.A, Chouhnia.K et al. Management of brain metastases from non-small cell lung carcinoma. *Revue neurologique* 2014 ; 167 : 579-591.

Bigay.L-G, Crequit.J, Decroisettes.C, Locher.C. Diagnostic, bilan pré thérapeutique et classification des tumeurs bronchique pulmonaires primitives. *Pneumologie* 2014 ; 11(1) :1-17.

Bonnichon.E, Le Floch.H, Rivière.F et al. Dyspnea in lung cancer. *Revue de pneumologie clinique* 2008 ; 64 : 62-68.

Brambilla.E, Gouyer.V, Gazzieri.S, Bollon.I, Brambilla.C. Mécanismes de la carcinogenèse bronchique. *Encycl Pneumologie*, 6-002-G25, 1996, 12p.

Chater.A. Cancer broncho pulmonaire et thérapeutique. Thèse de doctorat, université Abou BekrBelkaid. Tlemcen, Algérie. 2014 ; 129p.

Cherif.M-H, Bidoli.E, Birri.S et al. Cancer in Setif, Algeria, 1986–2010. *J Afr. Cancer* 2014 : 1-8.

Clément.C-D, Bertrand.O,Martinet.N et al. Corrélation entre exposition à l'amiante et caractéristiques cliniques de 575 cancers du poumon : étude rétrospective. *Revue des maladies respiratoire* 2006 ; 23 :158-1528.

Copin.M-C. Large cellcarcinoma, lympho-epithelioma-like carcinoma, NUT carcinoma. *Annales de pathologie* 2016 ; 36 : 24-33.

Cristelle.C-D. Cancer bronchique et facteurs de risque : existe-t-il des marqueurs phénotypiques spécifique ?.Thèse de doctorat.Université Henri Poincaré-Nancy I, Ecole Doctorale en Biologie Santé Environnement. 2009 ; 217p.

Debiais.F. Clinical and Epidemiological Data for Bone Metastases. *Oncologie* 2015 ; 17 : 63-68.

Denotte.M. L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchique.Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-Nancy I, Faculté de pharmacie. 2009 ; 85p.

Derniame.S. Cancer du poumon/Réponse immunitaire locale-modulation tumeur dépendante. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-NancyI, Biologie cellulaire. 2006 ; 285p.

Emery.M. Multidisciplinary treatment for locally advanced CBNPC cells : Uses and methods of radio-chemotherapy. *Revue des maladies respiratoires actualités* 2014 ; 6 : 154-157.

Ferretti.G,Jankowski.A,Galizzano.A et al. Imagerie radiologique et TEP scanner dans le cancer du pounom. J radiol 2008 ; 89 :387-402.

Fiavre-Finn.C. Which radiation therapyin 2014 for non-small call lung cancer?. Revue des maladies respiratoires actualités 2014 ; 6 : 421-430.

Gadelis.G, Kaddah.S, Bhakkan.B, et al. Epidemiology and incidence of primary lung cancer in a region with low tobacco consumption: Guadeloupe (French West Indies). Data from the cancer registry 2008—2009. Revue des maladies respiratoires 2013 ; 30 : 537-548.

Gibault.L, Cazes.A, Narjoz.C, Blons.H. Molecular profiling of non-small cell lung cancer. Revue de pneumologie Clinique 2014 ; 70 :47-62.

Grand.B. Lung cancer surgery: video-assisted thoracic surgery, robot-assisted thoracoscopy, segmentectomy. Revue des maladies respiratoires actualités 2013 ; 5 : 490-495.

Hanahan.D, Weinberg.AR. The hallmarks of cancer. Cell 2000 ; 100 : 57-70.

Hirayama.T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer : astudy from Japan. Br Med J 1980 ; 282 : 183-5.

Hirsch. F-R, Herbst. R-S, Olsen.C et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3351-3357.

Imbrnon.E, Goldberg.M, Spyckerelle.Y et al. Use of a job-exposure matrix for the screening of occupationalexposure to asbestos. Revue Epidemiol Sante Publique 2004 ; 25 : 7-17

Kambouchner.M. Tumeur neuroendocrine pulmonaire, Approche diagnostique en pathologie thoracique. Revue des maladies respiratoires 2009 ; 26 (10) : 1139-1145.

Lantuejoul.S, Rouquette.I, Brambella.E, Travis.D-W. New WHO classification of lung adenocarcinoma and preneoplasia. Annales de pathologie 2016 ; 36 : 5-14.

Lantuejoul.S. Histo-molecular classification of lung cancers and their preneoplasia. Revue des maladies respiratoires 2014 ; 6 : 346-357.

Latiri.H-S, Khefacha.S-A, Chebil.D, Dhidah.L, BenRajeb.M. Smoker's clinical characteristics at a tobacco cessation consultation (Sousse university hospital, Tunisia). Revue des maladies respiratoire 2014.

Loriot.Y,Calderaro.J-C,Dentsch.E,Veilh.P. Anti-apoptotic mechanisms in small-cell lung carcinoma. Annales de pathologie 2010 ; 30 :17-24.

Madelaine.J, Zalzman.G. Biology of bronchial cancers. Pneumologie 2005; 2 : 9-31.

Maiouak.S, Benjelloun.H, Zaghba.N, Yassine.N. Mésothéliome pleurale malin et exposition à l'amiante .20 □ congrès de pneumologie de Langue Français-Lille 2016 : 29-31.

Marieb.E. Le système respiratoire. Biologie humaine. 8ème Ed Pearson Education 2008 ; 13 : 467-489.

Martinovsky.P, Swanevelder.j. Anaesthesia for mediastinoscopy in patient with mediastinal mass . le praticien en ansthésie réanimation 2008 ; 12 : 422-428.

Mascaux.C. Cancérogénèse bronchique. Revue des maladies respiratoires 2008 ; 25 : 3S32-3S39.

Mascaux.C. Biological aspects of lung cancer. Revue des maladies respiratoires actualités 2014 ; 6 : 311-319.

Mazières.J , Milia.J. Lung cancer harbouring HER2 mutation: characteristics and therapeutic perspectives. Revue des maladies respiratoires actualités 2012 ; 4 : 657-661.

Mazières.J. Epidemiology of lung cancer: from general to molecular considerations. Revue des maladies respiratoires actualités 2014 ; 6 : 305-310.

McKinley.M, O'Longhlein.V, Bidle.T. Le système respiratoire. Anatomie et physiologie. Ed Maloine 2014 ; 23 : 1025-1110.

Mokrane.F-Z, Savall.F, Rérolle.C et al. Utilité de l'angiographie par tomodensitométrie post-morte : à propos de trois cas de décès par chute d'un point élevé. Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle 2014 ; 95 : 1074-1080.

Monge.M. Cancer du poumon. Cancérologie et Biologie. Elsevier Masson SAS 2006 ; 14 : 283-298.

Moreau.D. Etude de nouvelles cibles moléculaires de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules pharmaco modulées par des substances originales naturelles et synthétiques.Thèse de doctorat. Université de Nantes, Faculté de pharmacie. 2006 ; 321p.

Ouboukdri.R, Chfir.I, Ben Rais.N. Bone scintigraphy with 99mTc-HMDP in the staging of lung cancer – about 136 cases. Médecine nucléaire 2011 ; 35 : 219-223.

Oukabli.M, Rharrassi.I, Damiri.A et al. Bronco-pulmonary cancers: clinical and pathological study of 163 cases. J Af Cancer 2011 ; 3 : 29-35.

Peiffer.G, Underner.M, Perriot.J et al. Smoking cessation. Revue des maladies respiratoire actualité 2013 ; 5 : e5-e15.

Quoix.E, Lemarié.E. Epidemiological novelties in lung cancer. Des maladies respiratoires 2011 ; 28 : 1048-1058.

Raoul.M. Effets des facteurs angiogéniques et des cellules pro génitrices dans la réparation de la barrière alvéolo-capillaire au cours des agressions pulmonaire aigue. Thèse de doctorat. Option toxicologie, Académie de Créteil, Université Paris XII-Val de Marne. 2005, 193p.

Renaud.S, Falcoz.P-E, Santelmo.N, Massard.G. Management of massive hemoptysis. Revue de pneumologie clinique 2012 ; 68 : 123-130.

Riquet.M. Anatomie du poumon humain. Radiologie et imagerie médicale-cardiovasculaire-thoracique-cervical 2014 ; 9(1) :1-11.

Robert.A. Le fonctionnement du corps (Système respiratoire). Le grand guide visuel du corps humain 2011 : 274-391.

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

Sanchez.M-L, Couraud.S, Souquet.P-J. Updated data on epidemiology of lung cancer. Revue des maladies respiratoires 2015 ; 7 : 285-289.

Schaffler.A, Menche.N. Le système respiratoire. Anatomie, Physiologie, Biologie. 2ème Ed Maloine 2004 ; 17 : 303-320.

Schunke.M, Schulte.E, Schumacher.U, Voli.M, Wesker.K. Thorax. Atlas d'anatomie « cou et organes internes ». Ed Maloine 2007 ; 2 : 58-140.

Schweitzer-Daly.N, Cabarrot.E, Guimbaud.R, Moyal.E. Cancer broncho-pulmonaire. Cancérologie clinique. 2ème Ed Masson 2003 : 173-178.

Scotté.F, Colonna.P, Andrieu.M-J. Cancer bronchique primitif. Cancérologie. Ellipses 2002 ; 13 : 276-285.

Sculier.J-P. The TNM classification of lung cancer: Whatcould change in 2016.Revue des maladies respiratoires actualités 2015 ; 7 : 306-314.

Sculier.J-P. TNM classification for the lung cancer. Revue des maladies respiratoires actualités 2014 ; 6 : 388-394.

Silverthorn Unglaub.D. Mécanique respiratoire. Physiologie humaine. 4ème Ed Pearson Education 2007 ; 17 : 527-552.

Tapsoba.T-L, Quèdraogo.S-J, Gansonrè.V, Bambara.T-A. Contribution of bone scintigraphy in the staging of cancer at the university hospital Yalgado Ouedraogo (CHUYO): About 70 cases. Médecine nucléaire 2013 ; 37 : 466-471.

Thiberville.L, Paris.C. Epidemiology and risk factors of primary lung cancer. Pneumologie 2004 ; 1 : 7-18.

Tortora.J, Derrickson.B. Le système respiratoire. Principe d'anatomie et de physiologie. 4ème Ed Deboeck 2010 ; 23 : 915-967.

Travis.W-D, Brambilla.E, Muller H-K, Harris.C. WHO classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004 ; 344 p.

Travis.W-D, Brambilla.E, Noguchi.M et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. Proc Am Thorac Soc 2011; 8 : 381-5.

Van den Broeck.A. Aspects épi génétiques des cancers broncho-pulmonaires et implication de l'histone acétyl-transférase tip 60. Thèse de doctorat. Université Grenoble I. 2009 ; 254p.

Vignaud J-M. Squamous cell carcinoma, basaloid squamous cell carcinoma and adeno squamous carcinoma in the lung. Annales de pathologie 2016 ; 36 : 15-23.

Vignot.S, Tassen.G, Solub.D, Wilkowsky.C. Thérapie moléculaire ciblées. Traité de médecine Akos 2015 ; 10(4) :1-7.

Widmaier M, Raff N, Strang.K . Physiologie respiratoire. Physiologie humaine. 6ème Ed Maloine 2013 ; 13 : 434-474.

Wissler.MP. Bilan de l'analyse du statut mutationnel EGFR de 1000 patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire du CHU_CAV de Nancy. Université de Lorraine. Thèse de doctorat. Université de Nancy. 2012, 113p.

Zalcman.G, Richard.N, Madelaine.J, Bergot.E. La place des thérapeutiques ciblées dans la prise en charge des CBPNC : Mécanismes biologiques de la carcinogenèse bronchique : d'une meilleure compréhension naissent les nouvelles thérapeutiques.Revue des maladies respiratoires 2006 ; 23 : 16S123-16S130.

Zhong.L, Goldberg.M-S, Parent.M-E, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer : a meta-analysis. lung cancer 2000 ; 27 : 3-18.

Résumé

Cette étude est basée sur une étude rétrospective et prospective, pour l'identification des différents cas de cancers broncho-pulmonaires dans l'Est algérien.

Notre étude épidémiologique comporte 102 patients (89 hommes et 13 femmes), donc avec une prédominance majoritaire masculine, soit une sex-ratio de 6,84.

Au niveau pulmonaire, nous avons constaté une atteinte maligne du lobe supérieur droit avec une fréquence de 36% et celle du lobe inférieur gauche 26%.

L'étude histologique souligne que, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), sous type adénocarcinome (ADK), est le plus dominant dans notre population 60 cas (59%) ; suivi du carcinome épidermoïde (CE) 28 cas (27%).

Pour le cancer bronchique à petites cellules (CBPC), 10 patients sont atteints, soit 10% de notre population. Par ailleurs, le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules (CNE à grandes cellules) représente seulement 4%.

Dans notre série, les données cyto-pathologiques confirment que le carcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus représentatif dans 36 cas, soit 40,91%.

D'après les différents diagnostics analysés, au cours de cette investigation, les stades les plus fréquents sont IV et III consécutifs, soit 62% et 24% respectivement.

En outre, il s'est avéré que la plupart des cancers broncho-pulmonaires ont été diagnostiqués tardivement dans notre effectif.

Mots de clés: cancer broncho-pulmonaire, épidémiologie, anatomopathologie, immunohistochimie.

Structure de recherche

Centre Hospitalo- Universitaire Ibn- Badis Constantine 3 (CHU-C). Centre Anti-Cancer (CAC)

Hôpital Militaire Universitaire Constantine (HMRUC). Laboratoire d'anatomopathologie.

Abstract

Our work is based on a retrospective and prospective study in order to identify the cases of lung cancer in eastern Algeria.

The epidemiological study includes 102 patients (13 women and 89 men). The results revealed a male predominance with a sex ratio of 6.84.

The study found a high frequency of malignancy of the right upper lobe and the lower left lobe (36% and 26% respectively).

Our study shows that histologically the lung cancer non small cell (SCLNC) which adenocarcinoma type (ADK) is the most dominant type, with a workforce of 60 cases, or 59%; followed by 28 cases, or 27% of squamous cell carcinoma (EC); followed by lung cancer small cell (SCLC) with 10 patients, or 10%; Finally the neuroendocrine large cell carcinoma is the most rare type of our study with 4 cases, 4%.

The cyto-pathology of our patients confirms that well-differentiated carcinoma is the most representative histology in 36 cases or 40.91% of the study population (over 102 patients).

According to the diagnosis appeared the most consecutive stages are III and IV stages with percentages of 62% and 24% respectively. Most lung cancers are diagnosed late where poor treatment of this disease prognosis.

ملخص

يستند عملنا على دراسة استعدادية و مستقبلية من أجل التعرف على حالات سرطان الرئة في شرق

الجزائر .

تشمل دراستنا الخاصة بالأورام السرطانية 102 مريض (89 رجل و 13 امرأة) و ذلك مع غالبية هيمنة الذكور بنسبة الجنس 6.84 .

في الرئة تم العثور على الورم الخبيث في الفص العلوي الايمن بنسبة 36% و في الفص السفلي الايسر بنسبة 26% .

تشير الدراسة النسيجية الى ان سرطان الرئة ذو الخلايا الغير صغيرة، مع النوع الفرعي السلالة الغدية هو الاكثر هيمنة بنسبة 60 حالة (59%) من بين الحالات المدروسة يليه سرطان الخلايا الحرشفية (السرطان البشرية) بنسبة 28 حالة (27%) .

بالنسبة للسرطان الرئة صغير الخلايا، 10 من المرضى مصابين به (10%) و علاوة على ذلك يمثل سرطان الخلايا العصبية الكبيرة للغدد الصماء (4%) فقط في دراستنا.

في هذه السلسلة تؤكد البيانات الخلوية المرضية ان السرطان المتميز جدا هو المظهر النسيجي الاكثر تمثيلا في 36 حالة او (40.41%).

وفقا لمختلف التشخيصات التي تحليلها في هذه الدراسة المراحل الأكثر شيوعا هي بالتوالي الثالثة و الرابعة، (62%) و (24%) على التوالي.

و علاوة على ذلك تبين ان معظم حالات سرطان الرئة تم تشخيصها في وقت متأخر.

Le cancer du poumon

Epidémiologie, anatomopathologie et immunohistochimie

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en immu-oncologie

Cette étude est basée sur une étude rétrospective et prospective, pour l'identification des différents cas de cancers broncho-pulmonaires dans l'Est algérien.

Notre étude épidémiologique comporte 102 patients (89 hommes et 13 femmes), donc avec une prédominance majoritaire masculine, soit une sex-ratio de 6,84.

Au niveau pulmonaire, nous avons constaté une atteinte maligne du lobe supérieur droit avec une fréquence de 36% et celle du lobe inférieur gauche 26%.

L'étude histologique souligne que, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), sous type adénocarcinome (ADK), est le plus dominant dans notre population 60 cas (59%) ; suivi du carcinome épidermoïde (CE) 28 cas (27%).

Pour le cancer bronchique à petites cellules (CBPC), 10 patients sont atteints, soit 10% de notre population. Par ailleurs, le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules (CNE à grandes cellules) représente seulement 4%.

Dans notre série, les données cyto-pathologiques confirment que le carcinome bien différencié est l'aspect histologique le plus représentatif dans 36 cas, soit 40,91%.

D'après les différents diagnostics analysés, au cours de cette investigation, les stades les plus fréquents sont IV et III consécutifs, soit 62% et 24% respectivement.

En outre, il s'est avéré que la plupart des cancers broncho-pulmonaires ont été diagnostiqués tardivement dans notre effectif.

Mots clés : cancer broncho-pulmonaire, épidémiologie, anatomopathologie, immunohistochimie.

Laboratoire de recherche : Laboratoire d'anatomopathologie.

Jury d'évaluation :

Président du jury :	MECHATI Chahinez	Maître assistante A	UFM Constantine
Rapporteur :	TEBIBEL Soraya	Professeur	UFM Constantine
Examineur :	MESSAOUDI Saber	Maître assistant A	UFM Constantine

Date de soutenance : 05/06/2016