

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Intitulé du thème :

Etude rétrospective sur des sujets atteints de cancer du poumon dans quelques villes de l'Ouest Algérien

Présenté par : **Melle** Chahed Farida

Melle Cherif Safia

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Mr** Diaf Mustapha (M.C.A/ UDL/SBA)

Examineur : **Mr** Drici Amine (M.C.B/ UDL/SBA)

Promoteur : **Mme** Rih Aicha (M.C.B/ UDL/SBA)

Année universitaire 2019 - 2020

Session : « Septembre »

Remerciements

Nos premiers remerciements vont à notre directrice de thèse, **Dr. Rih Aicha** pour sa disponibilité et les qualités scientifiques et pédagogiques de son encadrement et pour ses encouragements et ses conseils et pour avoir été compréhensive tout au long de notre période d'encadrement.

Dr.Diaf Mustapha: au respect que vous nous avez toujours inspiré s'ajoute aujourd'hui notre joie et notre reconnaissance pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Dr.Drici Amine: vous compter parmi notre jury revêt une importance particulière à nos yeux pour nous avoir fait l'honneur pour examiner ce travail.

A tous nos maîtres : **Pr. Moulessehoul S., Mme Chaaban F., Mme Albadaoui N., Pr. Khaled M.B. et Mr Drici A.** Pour la Qualité des enseignements que vous prodiguez tout au long de notre formation.

Nous adressons aussi nos chaleureux remerciements à toute l'équipe des services d'oncologie de la wilaya de Tiaret et la wilaya de Chlef ; assistants, médecins généralistes, infirmiers et secrétaires.

Puissent toutes ces personnes ayant, de quelque façon que ce soit, contribué à la réalisation de ce modeste travail, trouver là l'expression de nos sentiments de gratitude.

Farida et Safia

Dédicace

À ma très chère Maman: Sahli Fatma

Je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans mes moments les plus difficiles, et si j'en suis arrivée là ce n'est que grâce à toi ma maman adorée. Tu m'as toujours conseillé et orienté dans la voie du travail et de l'honneur, ta droiture, conscience et amour pour ta famille me serviront d'exemple dans la vie. Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être le fils. Puisse ce jour être la récompense de tous les efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées. Je t'aime profondément

A mon très cher père : Chahed Ahmed

Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour et toute ma gratitude. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille... Tu as toujours été pour moi la lumière qui me guide dans les moments les plus obscurs. En témoignage des profonds liens qui nous unissent, veuillez cher père trouvé à travers ce travail l'expression de mon grand amour, mon attachement et ma profonde reconnaissance. Puisse dieu te prêter longue vie et bonne santé afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime beaucoup

A ma chère sœur Sihem et ses enfants Fatima et Chiraz

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

*A ma très chère sœur Hadjer son époux Qui est dotée d'un courage et d'une
volonté exceptionnels qui font d'elle un véritable exemple.*

A mes frère et sœur Karim, Youcef, Safia et Malika

*A mes oncles Salah et Mohamed et leurs épouses et enfants sans vous, ce
parcours aurait été plus difficile.*

A toute la famille Avec toute mon affection et mon respect.

*A mes amies qui m'ont accompagné dans le long chemin des études : Karim,
Habib, Fatima, Nassima, Safia, arbi ... A tous les moments qu'on a passé
ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de
bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma
reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on
a partagés.*

A mes chers amis d'enfance : Asma, Lila et Selma...

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer

*Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé
ensemble. J'espère pour vous une vie pleine de bonheur.*

Chahed farida

Dédicace

J'ai l'immense plaisir de dédier ce modeste travail :

*A celle qui ma donné l'amour et l'affection, ma chère maman, que dieu
nous la garde en bonne santé,*

*A celui qui a toujours été mon appui moral, mon cher père, que dieu lui
accorde la bénédiction et le garde pour nous,*

*A mes chers frères Mokhtar, Khaled et Djamel et mes adorables sœurs,
Hafida, Hadjira, Latifa, Zora et Khawla,*

*A toute ma famille, Alaa, Aridje, Farah, Sara, Sohaibe, Yanice, Anes et
Abdellatif.*

A mon très chère amie Karima,

A mon binôme Farida, c'était un grand plaisir de travailler avec toi,

A tous ceux qui me font le bonheur de partager ma vie,

A tous mes camarades de promotion.

Cherif Safia

Résumé

Introduction : Le cancer du poumon constitue un problème majeur de santé publique, se situe au 4ème rang des cancers incidents. Le tabagisme est le principal facteur de risque. En effet et malgré toutes les avancées de l'exploration, le diagnostic est souvent tardif et se fait surtout au stade localement avancé ou métastatique.

Objectifs : Ce travail consiste en une étude rétrospective du profil épidémiologique du cancer pulmonaire au niveau de deux villes de l'ouest Algérien.

Matériel et Méthodes : L'enquête a été basée sur un échantillon de 192 cancers pulmonaires recensés dans les services d'oncologies de l'hôpital des Sœur Bedj et de la clinique d'hémodialyse Salah Belkhouja Noureddine de la wilaya de Chlef et de Tiaret respectivement sur une période de trois ans allant de Janvier 2017 jusqu'à décembre 2019.

Résultats : Parmi les cas étudiés du cancer pulmonaire, 75,52% étaient de sexe masculin et 24,48% de sexe féminin. L'âge moyen des patients était de 48 ans, le taux d'incidence est élevé dans la tranche d'âge 40 à 59 ans. Dans notre étude 78,82% des patients étaient tabagiques et 78 % étaient des travailleurs dans des usines. La douleur thoracique était le premier motif de consultation chez 33,87% des patients, suivi par la toux chez 28,88% des patients, une dyspnée chez 13,71% des patients, une hémoptysie chez 12,10%, des vertiges chez 7,53% et amaigrissement chez 5,91% des patients. Concernant la stratégie thérapeutique, 45% des patients ont subi une chimiothérapie, 42% des patients ont subi une chimiothérapie plus une radiothérapie et 13 % des patients ont été adressés au service de chirurgie pour une meilleure prise en charge. Les sites métastatiques cérébrale et osseuse sont les plus touchés respectivement.

Conclusion : Le cancer pulmonaire est redoutable, surtout chez la population masculine fumeuse, avec une incidence importante, de diagnostic souvent tardif, ce qui explique en partie leur mauvais pronostic malgré les avancées thérapeutiques. Nos résultats justifient la nécessité d'établir un programme efficace de lutte contre le cancer du poumon au niveau national.

Mots clés: cancer du poumon, tabagisme, rétrospective, enquête, Chlef, Tiaret.

Abstract

Introduction: Lung cancer is a major public health problem, ranking 4th among incident cancers. Smoking is the main risk factor.

In fact, and despite all the advances in exploration, the diagnosis is often late and is mostly at the locally advanced or metastatic stage.

Objectives: This work consists of a retrospective study of the epidemiological profile of lung cancer in two cities in western Algeria.

Material and Methods: The survey was based on a sample of 192 lung cancers identified in the oncology departments of the hospital of Sister Bedj and the hemodialysis clinic Salah BelkhodjaNoureddine of the wilaya of Chlef and Tiaret respectively over a period of three years from January 2017 to December 2019.

Results: Of the lung cancer cases studied, 75.52% were male and 24.48% female. The average age of the patients was 48 years, with a high incidence rate in the 40-59 age groups. In our study 78.82% of the patients were smokers and 78% were factory workers. Chest pain was the first reason for consultation in 33.87% of patients, followed by cough in 28.88% of patients, dyspnea in 13.71% of patients, hemoptysis in 12.10%, dizziness in 7.53% and weight loss in 5.91% of patients. Concerning the therapeutic strategy, 45% of patients underwent chemotherapy, 42% of patients underwent chemotherapy plus radiotherapy and 13% of patients were referred to the surgery department for better management. The brain and bone metastasis sites were the most affected respectively

Conclusion: Lung cancer is dreadful, especially in the male smoking population, with a high incidence of often late diagnosis, which partly explains their poor prognosis despite therapeutic advances. Our results justify the need to establish an effective lung cancer control program at the national level.

Keywords: lung cancer, smoking, retrospective, survey, Chlef, Tiaret.

ملخص.

مقدمة: سرطان الرئة هو مشكلة صحية عامة رئيسية ويحتل المرتبة الرابعة بين السرطانات الحادثة. التدخين هو عامل الخطر الرئيسي. في الواقع ، وعلى الرغم من كل التطورات في الاستكشاف ، فإن التشخيص غالبًا ما يكون متأخرًا وخاصة في المرحلة المتقدمة محليًا أو المنتشر.

الأهداف: يهدف هذا العمل إلى دراسة بأثر رجعي للصورة الوبائية لسرطان الرئة في مدينتين في غرب الجزائر.

المواد والأساليب: استند المسح إلى عينة من 192 سرطان الرئة تم تحديدها في أقسام الأورام بمستشفى الأختين بيدج وعيادة صلاح بلخوجة نور الدين لتصفية الدم في ولايتي الشلف وتيارت على التوالي. على مدى ثلاث سنوات من يناير 2017 حتى ديسمبر 2019.

النتائج: 75.52% من حالات سرطان الرئة المدروسة ذكور و 24.48% إناث. كان متوسط عمر المرضى 48 سنة ، ومعدل الإصابة مرتفع في الفئة العمرية 40 إلى 59 سنة. في دراستنا كان 78.82% من المرضى مدخنين و 78% كانوا يعملون في المصانع. كان ألم الصدر هو السبب الرئيسي للاستشارة لدى 33.87% من المرضى ، يليه السعال في 28.88% من المرضى ، وضيق التنفس في 13.71% من المرضى ، ونفث الدم في 12.10% ، والدوخة في 7.53% وفقدان الوزن عند 5.91% من المرضى. فيما يتعلق بالإستراتيجية العلاجية، خضع 45% من المرضى للعلاج الكيميائي، وخضع 42% من المرضى للعلاج الكيميائي بالإضافة إلى العلاج الإشعاعي، وتم تحويل 13% من المرضى إلى قسم الجراحة لتحسين التكفل بهم. المواقع الدماغية والعظام هي الأكثر تضررًا على التوالي بسبب انتقال الورم.

الاستنتاج: سرطان الرئة كثير الانتشار ، خاصة عند المدخنين الذكور ، مع ارتفاع معدل الإصابة ، وغالبًا ما يتم تشخيصه متأخرًا ، وهو ما يفسر جزئيًا سوء تشخيصهم على الرغم من التقدم العلاجي. تبرر نتائجنا الحاجة إلى إنشاء برنامج فعال لمكافحة سرطان الرئة على المستوى الوطني.

الكلمات الرئيسية: سرطان الرئة ، التدخين ، بأثر رجعي ، المسح ، الشلف ، تيارت.

Liste des Abréviations et acronymes

- ADK** : Adénocarcinome
- AFSSET** : Agence Française de Sécurité sanitaire de L'environnement et du Travail
- AKT** : protéine kinase B(PKB)
- CBNPC** : Cancers Bronchiques non à Petites Cellules
- CBP** : Cancer Broncho-Pulmonaire
- CBPC** : Cancer Bronchique à Petites Cellules
- CE** :CarcinomeEpidermoide
- CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer
- CK**: C-Kératine
- CT scan**: Computerized Tomography
- EMA** : Antigène membranaire épithélia
- HES** : Hématoxyline et à L'éosine
- IARC**: International Agency for Research on Cancer
- INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- IRM** : Imagerie Par Résonance Magnétique
- K-ras** :kirsten-Rat Sarcoma
- MTOR**: Mechanistic Target of Rapamycin
- NNK**: Nicotine-Derived Nitrosamine Ketone
- NO₂**:Dioxyde d'azote
- O₃**:Ozone
- OMS** : Organisation Mondiale de Santé
- P21**: Protéine 21
- P53**: Protéine 53
- PAH**:Pulmonary Arterial Hypertention
- PET** : Tomographie Par Emission de Positons
- PI3K**: Phosphoinositide 3-Kinase
- Ras**: Rat Sacroma
- Rb**: Rétinoblastome
- ROS**: ReactiveOxygenSpecies
- SIADH** : Syndrome de Sécrétion Inappropriée D'hormone Anti-diurétique
- SO₂**:Dioxyde de Soufre
- SPN** : Syndrome Paranéoplasiques

TDM :Tomo-Densito-Métrie

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

TNM : TumorNodeMetastasis

Liste des figures

Figures	Pages
1.1. Anatomie de l'appareil respiratoire	3
1.2. Schéma des voies respiratoire supérieures	5
1.3. Schéma de l'emplacement du pharynx	5
1.4. Parties du larynx	8
1.5. Représentation schématique de trachée	9
1.6. Présentation schématique d'un arbre broncho-pulmonaire	9
1.7. Structure schématique des poumons	11
1.8. Structure schématique de la plèvre pulmonaire	11
1.9. Alvéoles pulmonaires et Système de circulation dans les organismes	12
1.10. Schéma de la segmentation du poumon droit	14
1.11. Schéma de la segmentation du poumon gauche	14
1.12. Schéma d'un lobule pulmonaire secondaire	15
1.13. Physiologie de l'appareil respiratoire	16
2.1. Photos de lames colorées à l'HES des principaux carcinomes pulmonaires non à petites cellules	18
2.2. Origine cellulaire des différents types histologiques de cancer bronchique	22
2.3. Illustration des propriétés des cellules tumorales	23
2.4. Processus malin comparé au processus bénin	23
3.1. Taux d'incidence et mortalité des cancers dans le monde chez les deux sexes	31
3.2. Incidence du cancer bronchique dans le monde	32
3.3. Mortalité du cancer bronchique dans le monde	33
3.4. Incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie	33
3.5. Incidence du cancer chez les deux sexes en Maroc	34
3.6. Incidence du cancer chez les deux sexes en Tunisie	34
3.7. Lien entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet des carcinogènes contenus dans le tabac et l'induction de multiples mutations génétiques	36
3.8. Effet multiplicateur du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur le	38

risque relatif de cancer du poumon	
4.1. Situation géographique de la wilaya de Tiaret	47
4.2. Situation géographique de la wilaya de Chlef	48
5.1. Répartition annuelle de l'incidence des cancers pulmonaires retrouvés dans la région de Chlef et Tiaret pendant la période 2017-2019	51
5.2. Répartition annuelle de l'incidence des cancers pulmonaires retrouvés pendant la période 2017-2019 par région	52
5.3. Répartition des patients selon le genre	53
5.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge	53
5.5. Répartition des patients selon l'habitude toxique	54
5.6. Répartition des patients selon le type du tabagisme	56
5.7. Répartition des patients selon le nombre de paquets de cigarettes par année	57
5.8. Répartition des patients selon les expositions professionnelles	58
5.9. Répartition des patients selon l'état général à l'entrée	59
5.10. Répartition des patients selon les motifs de consultation	59
5.11. Répartition des patients selon la localisation de la tumeur	60
5.12. Répartition des patients selon le type de diagnostic	61
5.13. Répartition des patients selon le type histologique de cancer broncho-pulmonaire	62
5.14. Répartitions des patients selon La classification anatomopathologique des CBP	63
5.15. Répartition des patients selon la stratégie thérapeutique	63
5.16. Répartition des patients selon les antécédents personnels d'affection pulmonaire	64
5.17. Répartition des patients selon les métastases	65

Liste des tableaux

2.1. Classification TNM dans l'oncogénèse pulmonaire	21
---	----

Table des matières

Remerciements	i
Dedicace	ii
Resume	v
Abstract.....	vi
ملخص.....	vii
Liste des abreviations et acronymes	viii
Liste des figures	x
Liste des tableaux.....	xii
Introduction.....	1

Partie I. Etude bibliographique

Chapitre 1.systeme respiratoire

1.1. Anatomie.....	3
1.1.1. VOIES AERIENNES SUPERIEURES	3
1.1.1.1. Nez et fosses nasales.....	4
1.1.1.2. Pharynx.....	5
1.1.1.3. Larynx.....	7
1.1.2. VOIES RESPIRATOIRES INFERIEURES	8
1.1.2.1. Trachée	8
1.1.2.2. Bronches	9
1.1.2.3. Poumons.....	10
1.1.2.4. Plèvre.....	10
1.1.2.5. Alvéoles pulmonaires.....	12
1.1.3. SEGMENTATION PULMONAIRE	12
1.2. Physiologie respiratoire	15

Chapitre 2.cancer du poumon

2.1. Definition	17
2.2. DIFFERENTS TYPES HYSTOLOGIQUES DE CANCER PULMONAIRE.....	18
2.2.1. CARCINOMES BRONCHO-PULMONAIRES NON A PETITES CELLULES.....	18
2.2.1.1. Adénocarcinomes	18

2.2.1.2. Carcinomes épidermoïdes.....	19
2.2.1.3. Carcinomes à grandescellules.....	19
2.2.2. CARCINOMES BRONCHO-PULMONAIRES A PETITES CELLULES.....	19
2.3. Classification tnm des cancers pulmonaires.....	20
2.4. Caractéristiques histologiques des cancers bronchiques.....	20
2.4. 1. MUQUEUSE BRONCHIQUE NORMALE ET SES DIFFERENTS TYPES CELLULAIRES.....	20
2.4. 2. CELLULES IMPLIQUEES DANS LA CARCINOGENESE BRONCHIQUE.....	22
2.4. 3. CARACTERISTIQUES DES CELLULES TUMORALES.....	22
2.4. 4. TUMEURS MALIGNES ET LES TUMEURS BENIGNES.....	23
2.5. Diagnostic.....	24
2.5.1. SIGNES CLINIQUES.....	24
2.5.2. SIGNES PARA-CLINIQUES.....	25
2.6. Bilan pre-therapeutique.....	25
2.6.1. EXAMEN CLINIQUE.....	25
2.6.2. EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE.....	26
2.6.3. EXAMEN CYTOLOGIQUE (CYTOPATHOLOGIQUE).....	28
2.7. Traitement.....	28

CHAPITRE 3. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER PULMONAIRE

3.1. Epidemiologie des cancers.....	31
3.2. Epidemiologie descriptive du cancer pulmonaire.....	32
3.2.1. DANS LE MONDE.....	32
3.2.2. DANS LE MAGHREB.....	33
3.3. Epidemiologie analytique du cancer pulmonaire (facteurs de risques).....	34
3.3.1. TABAGISME.....	34
3.3.1.1. <i>Tabagisme actif</i>	35
3.3.1.2. <i>Tabagisme passif</i>	36
3.3.2. EXPOSITION PROFESSIONNELLE.....	37
3.3.2.1. <i>Radon</i>	37
3.3.2.2. <i>Amiante</i>	37
3.3.2.3. <i>Arsenic</i>	38
3.3.2.4. <i>Cannabis</i>	39
3.3.2.5. <i>Chrome</i>	39
3.3.2.6. <i>Gaz moutarde</i>	39
3.3.2.7. <i>Hydrocarbures provenant du charbon et du pétrole</i>	39

3.3.3. AUTRES FACTEURS	39
3.3.3.1. Age.....	39
3.3.3.2. Sexe.....	40
3.3.3.3. Pollution atmosphérique.....	40
3.3.3.4. Activité physique.....	40
3.3.3.5. Antécédents personnels et familiaux.....	41
3.3.3.6. Hormones sexuelles	41
3.3.3.7. Habitudes alimentaires.....	41
3.3.3.8. Oncogènes.....	41
3.4. Principales substances responsables des cancers pulmonaires lies au tabagisme.....	42
3.4.1. NICOTINE	42
3.4.2. GOUDRONS.....	43
3.4.3. IRRITANTS (ACETONE, ACIDE CYANHYDRIQUE).....	43
3.4.4. MONOXYDE DE CARBONE	43
3.4.5. ADDITIFS.....	43

Partie II. Etude expérimentale

Chapitre 4. Matériels & méthodes

4.1. Objectifs	46
4.2. Lieu de l'enquete	46
4.2.1. WILAYA DE TIARET.....	46
4.2.2. WILAYA DE CHLEF.....	47
4.3. Population etudiee et echantillonnage	49
4.4. Methodologie de l'enquete.....	49
4.5. Analyse des donnees.....	50

Chapitre 5. Résultats et discussion

5.1. Repartition annuelle de l'incidence des cancers pulmonaires retrouves dans la region de chlef et tiaret pendant la periode 2017-2019.....	51
5.2. Repartition annuelle de l'incidence des cancers pulmonaires retrouves pendant la periode 2017-2019 par region.....	52
5.3. Repartition des patients selon le genre.....	52
5.4. Repartition des patients selon les tranches d'age	53
5.5. Repartition des patients selon l'habitude toxique.....	54

5.6. Repartition des patients selon le type du tabagisme	56
5.7. Repartition des patients selon le nombre de paquets de cigarettes par annee	56
5. 8. Repartition des patients selon les expositions professionnelles.....	57
5.9. Repartition des patients selon l'etat general a l'entree.....	58
5.10. Repartition des patients selon les motifs de consultation.....	59
5.11. Repartition des patients selon la localisation de la tumeur.....	60
5.12. Repartition des patients selon le type de diagnostic	61
5.13. Repartition des patients selon le type histologique de cancer broncho-pulmonaire	62
5.14. Repartitions des patients selon la classification anatomopathologique des cbp	62
5.15. Repartitions des patients selon la strategie therapeutique	63
5.16. Repartition des patients selon les antecedents personnels d'affection pulmonaire.....	64
5.17. Repartition des patients selon les metastases	65
Conclusion et perspectives.....	66
References bibliographiques	68
Annexes.....	

Introduction

Les cancers broncho-pulmonaires sont des tumeurs malignes développées aux dépens des structures bronchiques et/ou plus rarement du parenchyme pulmonaire. Ils peuvent être primitifs ou secondaires (**Amiel *et al.*, 1976 ; Ouedraogo, 2003**). Sur le plan histologique on distingue deux grands groupes : les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (CBNPC), qui représentent plus de 80% des cas, les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC), qui représentent environ 15% des cas. Ces deux entités ont des caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques différentes. Le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire est souvent tardif et se fait surtout au stade localement avancé ou métastatique (**El-Bouhali, 2016**).

Il s'agit d'un problème majeur de santé publique, 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 (**Derniame, 2006**). Selon GLOBOCAN en 2018, l'incidence mondiale était estimée à 2.093.876 cas (11,6 % de tous les cancers) pour un nombre de décès estimé à 1.761.007 cas (soit 18,4 % des cas de décès par cancer), ce qui en fait le cancer le plus mortel. En Afrique de l'Ouest en général, l'incidence au cours de la même année a été estimée à 3,6 nouveaux cas pour 100.000 habitants (**Bray *et al.*, 2018**).

L'épidémiologie et l'étiologie 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**). Les facteurs de risque les plus retrouvés sont le tabagisme actif ou passif et l'exposition antérieure à des produits toxiques tels que l'amiante, l'arsenic, le nickel, le cobalt, le chrome, le radon etc.... (**Louis & Duysinx, 2009**).

Le but de notre travail vise à étudier les caractéristique anatomo-clinique, épidémiologique, thérapeutique et pronostiques des cas du cancer brocho-pulmonaire à travers une enquête rétrospective sur 192 patients dans la région de Chlef et Tiaret au niveau de l'hôpital des Sœur Bedj et la clinique d'hémodialyse Salah Belkhodja Nouredine respectivement.



Partie I
Etude bibliographique

Chapitre 1. Système respiratoire

1.1. Anatomie

Le système respiratoire constitue le lieu privilégié d'échange avec l'environnement extérieur et représente donc une cible majeure pour les agressions de nature diverse (**Ionescu & Springer, 2013**). On peut distinguer les voies aériennes supérieures comptant : la bouche, la cavité nasale, le pharynx et le larynx (**Patwa & Shah, 2015**). Les voies aériennes inférieures: la trachée, les deux bronches souches, leurs bronches et les poumons. Les voies inférieures sont également appelées partie thoracique du système respiratoire, parce qu'elles sont enfermées dans le thorax (**Fraser, 2005**). Les poumons constituent la majeure partie de l'appareil respiratoire (**Raoul, 2005**).

L'appareil respiratoire se divise en deux parties par le pharynx : les voies aériennes supérieures et l'appareil broncho pulmonaire (**Wissler, 2012**) (Figure 1.1).

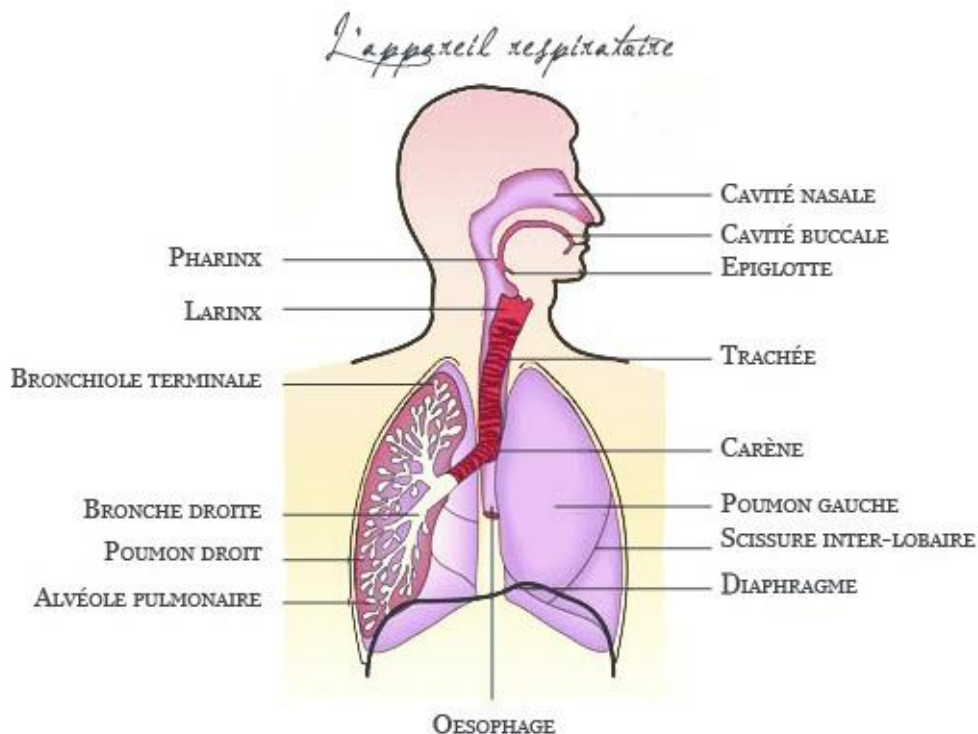


Figure 1.1. Anatomie de l'appareil respiratoire (Wissler, 2012)

1.1.1. Voies aériennes supérieures

Au moment de l'inhalation, l'air fait son entrée dans les voies respiratoires supérieures qui incluent tous les éléments extra thoraciques du système respiratoire; c'est-à-dire : le nez, les

fosses nasales, la bouche, le pharynx et le larynx (**Cauberghs & Van de woestijne, 1983; Patwa & Shah, 2015**). Comme porte d'entrée de l'appareil respiratoire, les voies supérieures ont un rôle important dans le conditionnement et la filtration de l'air inspiré (**Shusterman, 2002**).

1.1.1.1. Nez et fosses nasales

Le nez est la première structure des voies respiratoires. Les narines sont les deux ouvertures du nez (**Martini, 2012**).

Le vestibule nasal est la région qui se trouve tout juste à l'intérieur de chaque narine (Figure 1.2). Il est soutenu par du cartilage et tapissé d'une peau comportant des poils épais qui filtrent les grosses particules telles que le sable, la poussière et même les insectes pour empêcher qu'elles ne pénètrent dans les fosses nasales. Le vestibule nasal s'ouvre sur les fosses nasales. La cavité nasale est séparée en deux par une cloison faite d'os et de cartilage (appelée septum nasal). Elle est située au-dessus du palais (plafond de la bouche) et entourée des sinus paranasaux. Elle communique avec le nasopharynx, qui est la partie supérieure du pharynx (**Mandenhall et al., 2015**).

Les principales fonctions des fosses nasales et des sinus paranasaux sont de :

- filtrer, réchauffer et humidifier l'air qu'on respire
- percevoir les odeurs (sens de l'odorat)
- produire du mucus
- alléger le poids du crâne
- vibrer et faire résonner la voix, ce qui lui donne un son unique
- aider à absorber les coups portés à la face et au front, ce qui permet de protéger le cerveau contre les blessures (**Young et al., 2014**).

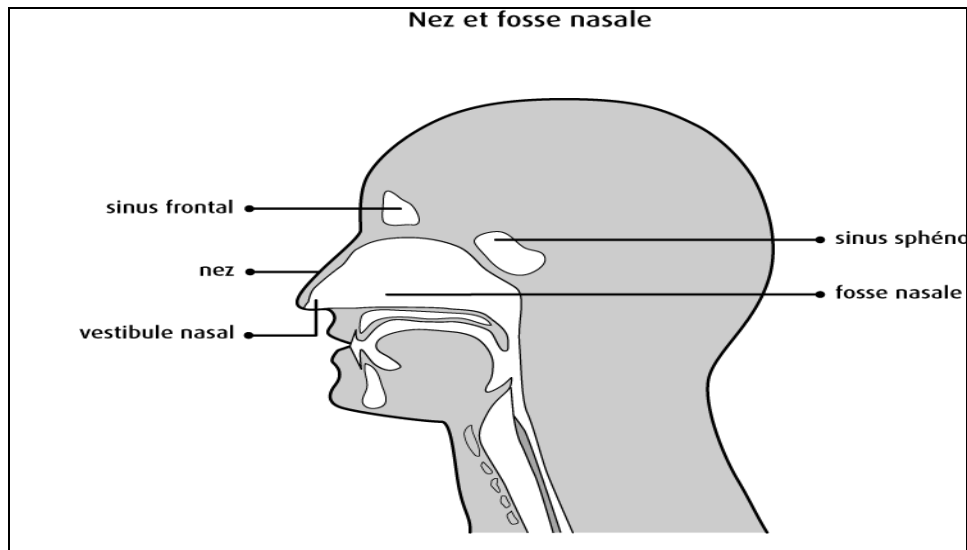


Figure 1.2. Schéma des voies respiratoire supérieures (Société Canadienne du cancer, 2014)

1.1.1.2. Pharynx

Le pharynx est couramment appelé gorge. C'est une voie de passage qui se trouve dans la tête et le cou et qui fait partie de l'appareil digestif et de l'appareil respiratoire. Le pharynx relie le nez à la bouche et à la gorge (Young, 2014).

Emplacement du pharynx

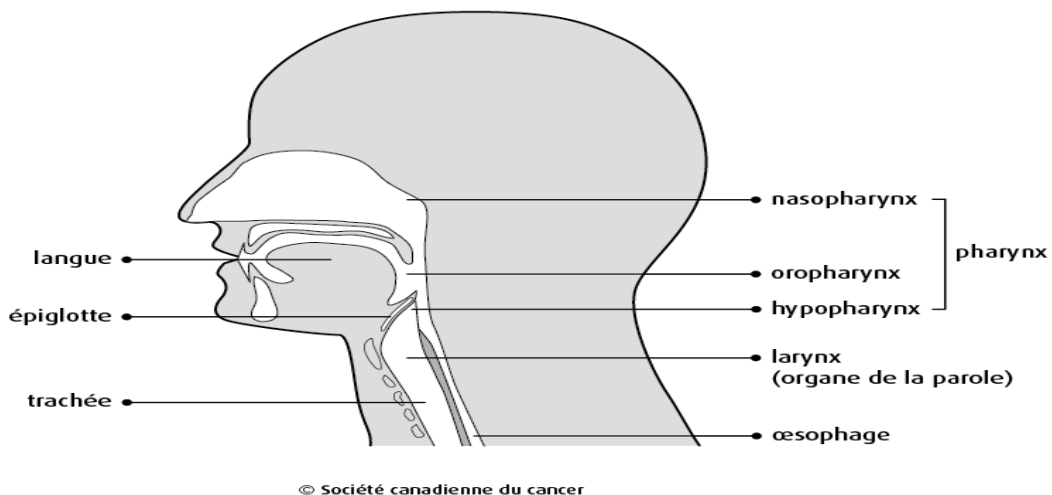


Figure 1.3. Schéma de l'emplacement du pharynx (Société Canadienne du cancer, 2015)

A. Structure du pharynx

Le pharynx est un tube musculaire creux qui mesure environ 13 cm (5 pouces) de long. Il prend naissance derrière le nez et va vers le bas à l'arrière de la bouche, puis il descend le long du cou jusque derrière le larynx (organe de la parole). La partie inférieure du pharynx se joint au tube qui relie le pharynx à l'estomac, soit l'œsophage (**Young B, O'Dowd G, 2014**).

Le pharynx est composé de 3 parties appelées nasopharynx, oropharynx et hypopharynx (Figure 1.3).

A.1. Nasopharynx

Le nasopharynx est la partie supérieure du pharynx. Il est relié au nez et est séparé de la bouche par la partie molle à l'arrière du plafond de la bouche appelée palais mou. La base du crâne forme le haut du nasopharynx. La partie supérieure de la paroi pharyngée forme les côtés et l'arrière du nasopharynx. Le nasopharynx est tapissé d'une couche mince de cellules épithéliales, qu'on appelle épithélium respiratoire ou épithélium cylindrique cilié.

Le nasopharynx est relié à la partie centrale de chaque oreille par les trompes d'Eustache. Ces conduits ont des ouvertures de chaque côté du nasopharynx.

Les végétations adénoïdes, ou amygdales pharyngiennes, sont des masses de tissu lymphatique situées sur la paroi arrière du nasopharynx (**Martini et al., 2012**).

A.2. Oropharynx

L'oropharynx est la partie centrale du pharynx. Il s'étend du palais mou jusqu'à l'arrière (base) de la langue plus bas. L'oropharynx se termine à l'épiglotte, soit le bout de cartilage mobile qui se rabat sur le larynx, donc le ferme, quand on avale. L'oropharynx comprend la base de la langue, les amygdales, le palais mou et la partie centrale de la paroi pharyngée. Il comprend aussi le petit bout de tissu qui pend à l'arrière de la bouche (luette). L'oropharynx est tapissé de cellules plates et minces appelées cellules pavimenteuses (**Anatomie de la gorge et du larynx, 2016**)

A.3. Hypopharynx

L'hypopharynx est la partie inférieure du pharynx. On l'appelle aussi laryngopharynx. Il prend naissance dans l'épiglotte et descend jusqu'à l'extrémité supérieure de l'œsophage. L'hypopharynx occupe l'arrière et chaque côté du larynx.

L'hypopharynx comprend les 2 petits sillons dans la paroi pharyngée de chaque côté de l'ouverture qui mène au larynx qu'on appelle sinus piriformes. Il comprend aussi la partie inférieure de la paroi pharyngée ainsi que la région post-cricoïde, qui est située juste derrière

le cartilage du larynx (cartilage cricoïde). L'hypopharynx est tapissé de cellules pavimenteuses (**American cancer society, 2015**).

B. Fonction du pharynx

Le pharynx vous permet d'avaler, de respirer et de parler (**American cancer society, 2015**).

C. Respiration

Le nasopharynx permet à l'air de passer du nez au reste du pharynx puis au larynx et à la trachée et ensuite aux poumons (**American cancer society, 2015**).

1.1.1.3. Larynx

Le larynx situé en avant de l'œsophage contient l'épiglotte, sorte de valve empêchant la pénétration des aliments dans la trachée. Le larynx possède un squelette cartilagineux complexe et est tapissé par une muqueuse respiratoire, sauf au niveau des cordes vocales inférieures ou cordes vocales vraies (**Ffanjon, 2016**).

Ces dernières comportent:

- . Un Épithélium épidermoïde
- . Des fibres élastiques
- . Des fibres musculaires striées (le muscle vocal) et constituent l'organe de la phonation

La paroi du larynx est soutenue par 9 pièces de cartilage, 3 paires et 3 impaires.

Les 3 pièces impaires sont : Le cartilage thyroïde, L'épiglotte et le cartilage cricoïde (Figure 1.4). Parmi les cartilages paires, les cartilages aryénoïdes sont les plus importants, étant donné qu'ils influencent la position et la tension des cordes vocales. Les cartilages corniculés et cunéiformes jouent un rôle moins important. L'épiglotte (epi: au-dessus; glotta: langue) est une grosse pièce de cartilage élastique en forme de feuille. La « tige » de l'épiglotte est attachée au bord antérieur du cartilage thyroïde, mais la « feuille » elle-même n'est pas attachée ; elle peut donc se déplacer de haut en bas, comme une trappe (**McKinley et al., 2014**).

Durant la déglutition, le larynx se soulève ; la partie libre de l'épiglotte se rabat alors sur la glotte et la ferme. La glotte est formée d'une paire de replis muqueux, les plis vocaux ou vraies cordes vocales et d'un espace (fente de la glotte) situé entre les cordes vocales. De cette façon, le larynx peut se refermer, et les liquides et solides (aliments) sont dirigés dans l'œsophage et ne peuvent pénétrer dans le larynx et dans les voies respiratoires. Lorsqu'un corps étranger pénètre dans le larynx, un réflexe de toux se manifeste afin de l'expulser (**Ffanjon, 2016**).

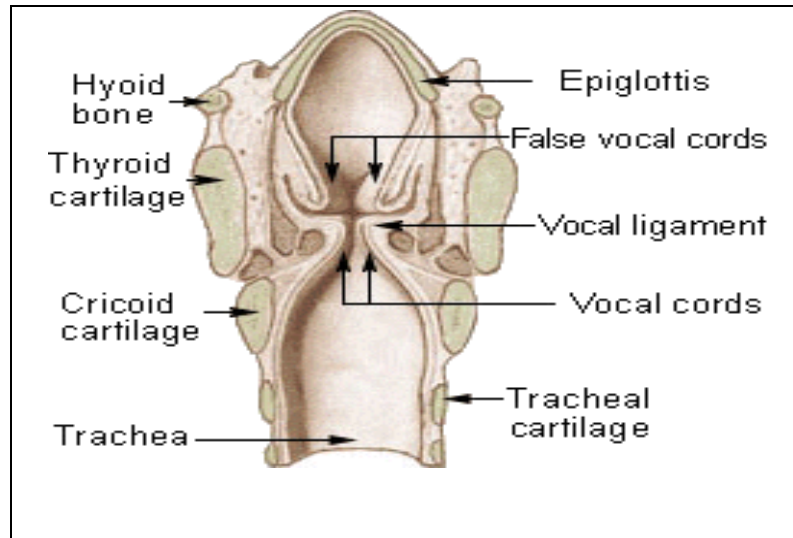


Figure 1.4. Parties du larynx (Research Gate, 2016)

1.1.2. Voies respiratoires inférieures

Les voies respiratoires inférieures sont intra thoraciques et se divisent en une zone de conduction comprenant la trachée, les bronches souches, les bronches lobaires et bronchioles et une zone d'échange nommée parenchyme pulmonaire composée des conduits et sacs alvéolaires, ainsi que des alvéoles pulmonaires (**Fraser, 2015; Univbrest, 2016**).

1.1.2.1. Trachée

C'est un conduit tubulaire rigide de 10 à 12 cm de long sur 2 cm de diamètre qui chemine à la face antérieure du cou avant de s'enfoncer dans la partie supérieure du médiastin où elle se divise en deux branches, les bronches souches (**Betts et al., 2013**) (Figure 1.5).

La paroi trachéale est formée de 3 couches, une muqueuse : réchauffe (rôle des vaisseaux sanguins), humidifie (sécrétion aqueuse des glandes séreuses) ; épure l'air inspiré des poussières, bactéries et virus; une tunique fibro-cartilagineuse et un adventice (**Tortora et al., 2010**).

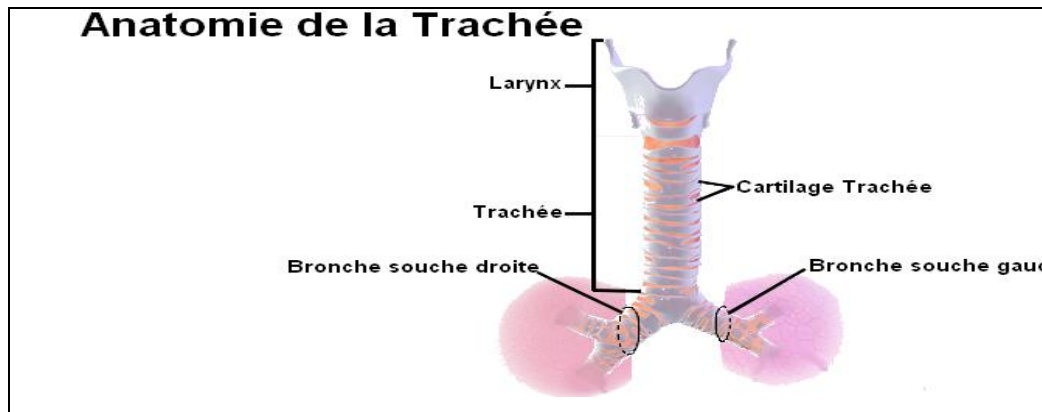


Figure 1.5. Représentation schématique de trachée (Santé et les soins infirmiers, 2015)

1.1.2.2. Bronches

Les bronches souches extra-pulmonaires sont identiques à la trachée, composées d'arceaux cartilagineux incomplets reliés par un muscle lisse postérieur. Les bronches souches intra-pulmonaires en diffèrent par la présence de plaques cartilagineuses irrégulières et d'un muscle spiralé circonférentiel. Les bronches ont une structure de base identique (Riquet, 2014) c'est un composé de divisions successives asymétriques à partir de la bifurcation trachéale c'est-à-dire fait de haut en bas de bronches souches, de bronches lobaires, de bronches segmentaires, de bronches sub-segmentaires, de bronchioles, de bronchioles terminales, de bronchioles respiratoires, de conduits alvéolaires et d'alvéoles pulmonaires (Figure 1.6). Les alvéoles pulmonaires sont le lieu des échanges gazeux (Marieb, 2008).

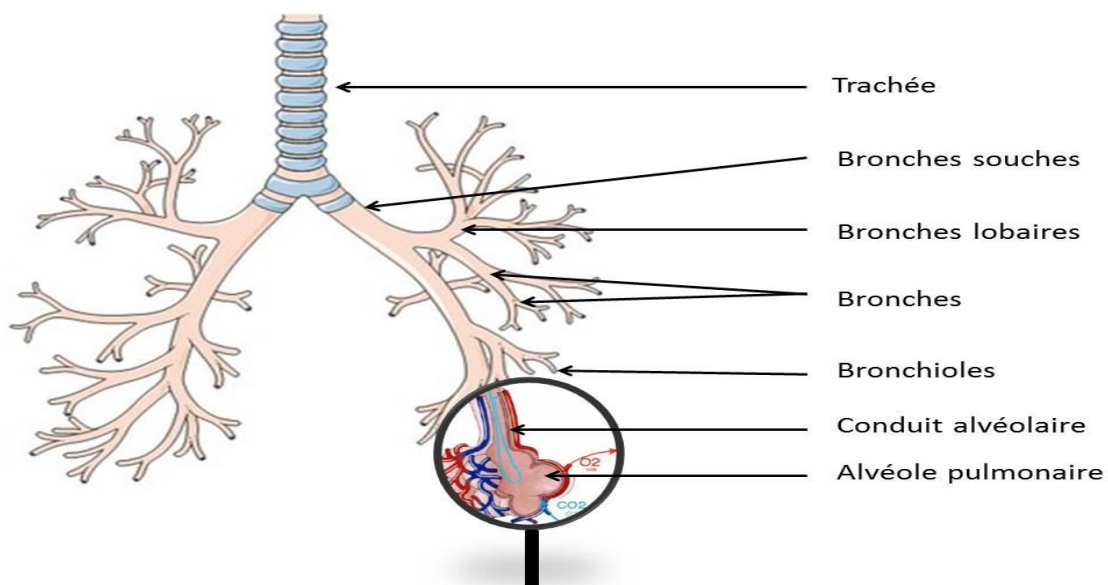


Figure 1.6. Présentation schématique d'un arbre broncho-pulmonaire (Riquet, 2014).

1.1.2.3. Poumons

Contenus dans la cage thoracique limitée sur sa face inférieure par le diaphragme; Semblable à deux sacs spongieux mobiles appendus et fixés au niveau du hile pulmonaire (**Tortora et al., 2010**). Entourés par la plèvre, ils sont constitués de:

- ✚ 3 lobes pour le poumon droit : lobe supérieur, lobe moyen, lobe inférieur,
- ✚ 2 lobes pour le poumon gauche : lobe supérieur et lobe inférieur (**Schunke et al., 2007**).

Ces lobes sont délimités par des cloisons conjonctivo-élastiques, expansions internes de la plèvre viscérale (**Marieb, 2008**).

La figure 1.7, présente une structure schématique des poumons (**Futura-sciences, 2016**).

1.1.2.4. Plèvre

Formée de 2 feuillets:

Un feuillet externe ou pariétal, adhérent aux parois de la cage thoracique, qui se réfléchit au niveau du hile du poumon. Un feuillet interne ou viscéral (**chusa, 2016**).

La plèvre est une séreuse, caractérisée par l'abondance de fibres élastiques ; les deux plèvres plaquées l'une contre l'autre par une tension superficielle sont limitées par le mésothélium qui borde un espace ou cavité quasiment virtuelle, la cavité pleurale; cette cavité contient un film liquidien lubrifiant (le liquide pleural) permettant le glissement des deux feuillets l'un par rapport à l'autre pendant la respiration (Figure 1.8) (**McKinley et al., 2014**).

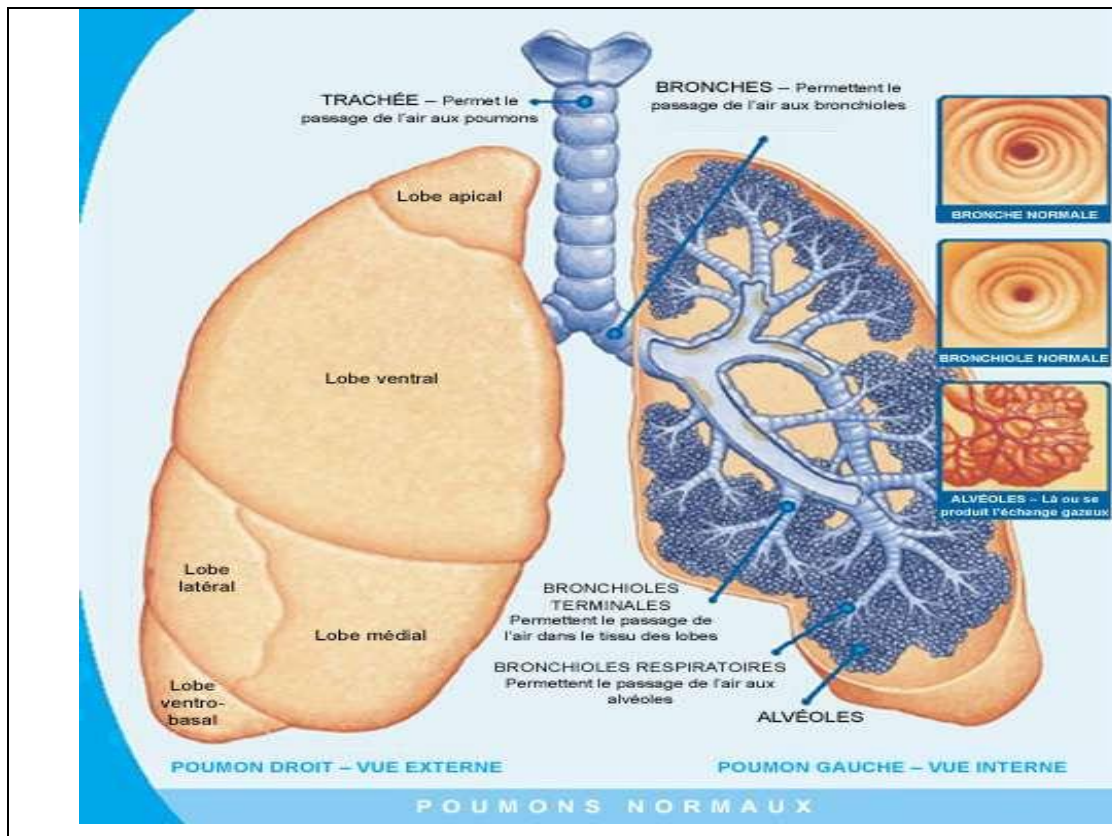


Figure 1.7. Structure schématique des poumons (Futura-sciences, 2016)

- ❖ les lobes définis précédemment
- ❖ les segments pulmonaires délimités par des plans fibreux (véritables plans de clivage permettant l'ablation de segments pathologiques) (McKinley et al., 2014).

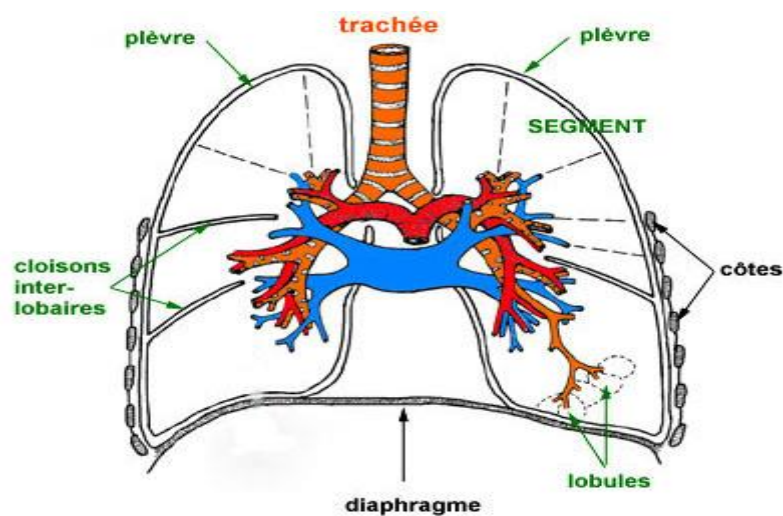


Figure 1.8. Structure schématique de la plèvre pulmonaire (McKinley et al., 2014)

1.1.2.5. Alvéoles pulmonaires

Chez l'Homme, sont de l'ordre de 300 millions; leur surface est de 100 m² dont 60 à 80 sont le siège d'échanges gazeux entre l'air et le sang (Betts et al., 2013); les alvéoles sont l'aboutissement des voies aériennes; ce sont des cavités polygonales de 0,1 à 0,3 mm de diamètre (diamètre variable au cours du cycle respiratoire) (Herring et al., 2014); ils s'ouvrent essentiellement dans les sacs alvéolaires, mais aussi dans les canaux alvéolaires et dans les bronchioles respiratoires; la paroi commune à deux alvéoles est la cloison inter-alvéolaire (Jindal et al., 2011; Parent et al., 2015).

La figure 1.9 montre des alvéoles pulmonaires et système de circulation dans les organismes (Pascal, 2013).

Alvéole pulmonaire

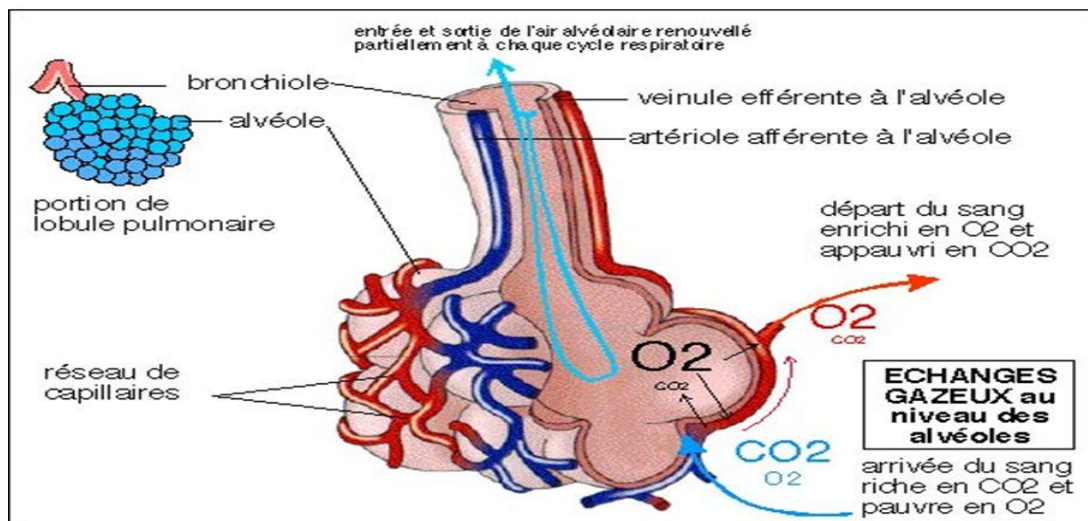


Figure 1.9. Alvéoles pulmonaires et système de circulation dans les organismes (Pascal, 2013).

1.1.3. Segmentation pulmonaire

- ✚ Poumon droit en contient 10 avec :
 - ✓ 3 segments dans le lobe supérieur,
 - ✓ 2 dans le lobe moyen
 - ✓ et 5 dans le lobe inférieur (voir figure 1.10)
- ✚ Poumon gauche en comporte 9 avec :
 - ✓ 5 segments dans le lobe supérieur
 - ✓ et 4 dans le lobe inférieur (voir figure 1.11) (Muller et al., 1990).

La segmentation pulmonaire découle de la segmentation bronchique et fait correspondre à chaque élément bronchique un territoire parenchymateux parfaitement défini, indépendant fonctionnellement des territoires voisins. La segmentation bronchique se fait comme suit : les bronches principales, puis les bronches lobaires, qui se subdivisent en bronches segmentaires et enfin les bronchioles (**Muller et al., 1990**).

La segmentation artérielle est calquée sur la segmentation bronchique. Les dernières ramifications de l'artère pulmonaire forment un réseau capillaire à la périphérie de l'alvéole. Les veines du poumon sont indépendantes ; elles cheminent en surface, ou encore dans les plans de partage virtuels qui séparent les segments (**COUSSEMENT A. Radiodiagnostic III, 2001**).

Chaque segment se subdivise en unités fonctionnelles pulmonaires appelées lobules pulmonaires. Chaque lobule constitue en quelque sorte un poumon en miniature, c'est à ce niveau que se passe la pathologie emphysémateuse (**COUSSEMENT A. Radiodiagnostic III, 2001**).

. Le lobule pulmonaire dit « lobule secondaire » de Miller

Les lobules secondaires sont des *unités anatomiques et fonctionnelles de base* du poumon sur lesquelles reposent toutes les corrélations radio-anatomiques (Figure 1.12).

Leur nombre est d'environ 5000 pour les deux poumons. Ils constituent des formations polyédriques de 2 à 2,5 cm de côté, séparés des lobules adjacents par un tissu interstitiel inter ou péri-lobulaire. Le lobule pulmonaire renferme les voies aériennes terminales, l'artériole pulmonaire et lit capillaire, les terminaisons de l'artère bronchique. Il est constitué de 3 à 5 acini qui sont des lobules dits « primaire » de Miller et représentent des unités élémentaires du lobule sur le plan ventilatoire (**Bouchet & Cuilleret, 1990**).

Dans le parenchyme pulmonaire, les voies bronchiques débouchent dans des dilatations remplies d'air qui sont des alvéoles, dont la forme est polyédrique et assez régulière. Autour des alvéoles se trouve un réseau de capillaires sanguins fixés aux parois alvéolaires et alimentés par le sang de la petite circulation, celle du cœur droit. Le diamètre de ces capillaires varie beaucoup suivant le degré de leur remplissage par le sang, ce qui est un élément important de l'hémodynamique pulmonaire (**Riquet, 1999**).

Dans l'alvéole, l'air et le sang sont séparés par une mince couche cellulaire, formant la membrane alvéolo-capillaire, constituée par la paroi alvéolaire et la paroi capillaire, où *siègent les échanges gazeux alvéolo-capillaires*.

La microscopie électronique a permis de distinguer un mince film tensioactif de nature lipoprotéique et contenant un mélange de phospholipides, le « surfactant » dont le rôle est de maintenir stable la disposition des alvéoles en empêchant leur aplatissement sous l'influence de la rétraction des fibres élastiques du poumon et de la paroi thoracique. Ce surfactant est fourni par certaines cellules de l'alvéole et les pneumocytes. Le collagène représente 60 à 70% du tissu conjonctif pulmonaire et l'élastine environ 30%. La fonction essentielle des alvéoles pulmonaires est de participer dans l'hématose (**Riquet, 1999**).

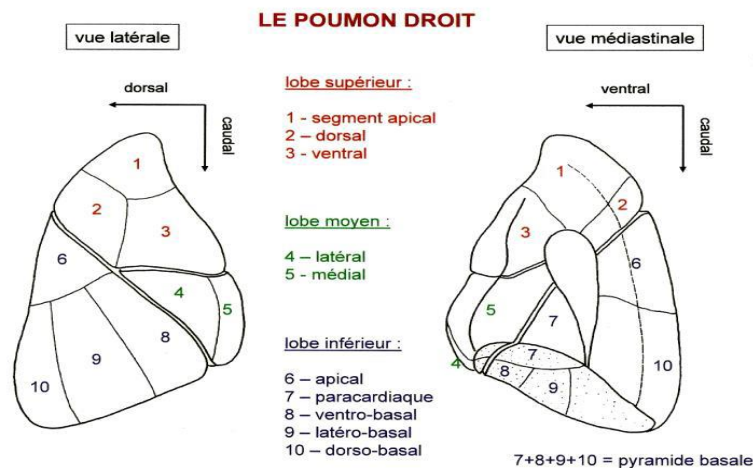


Figure 1.10. Schéma de la segmentation du poumon droit (Bismuth, 1977)

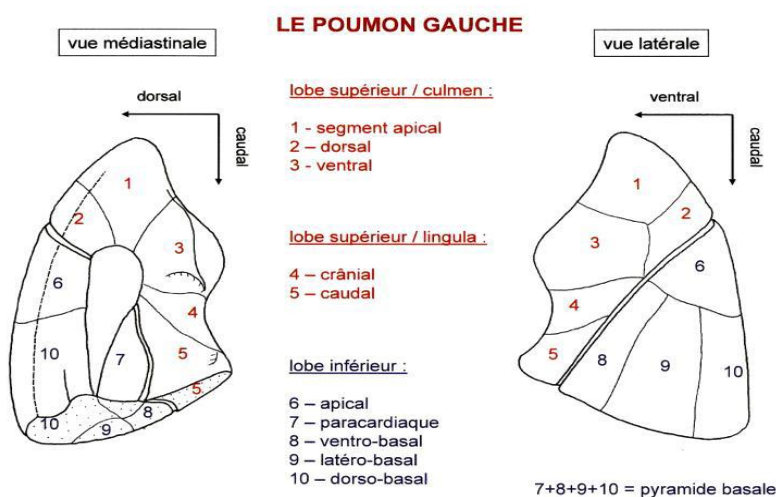


Figure 1.11. Schéma de la segmentation du poumon gauche (Bismuth, 1977)

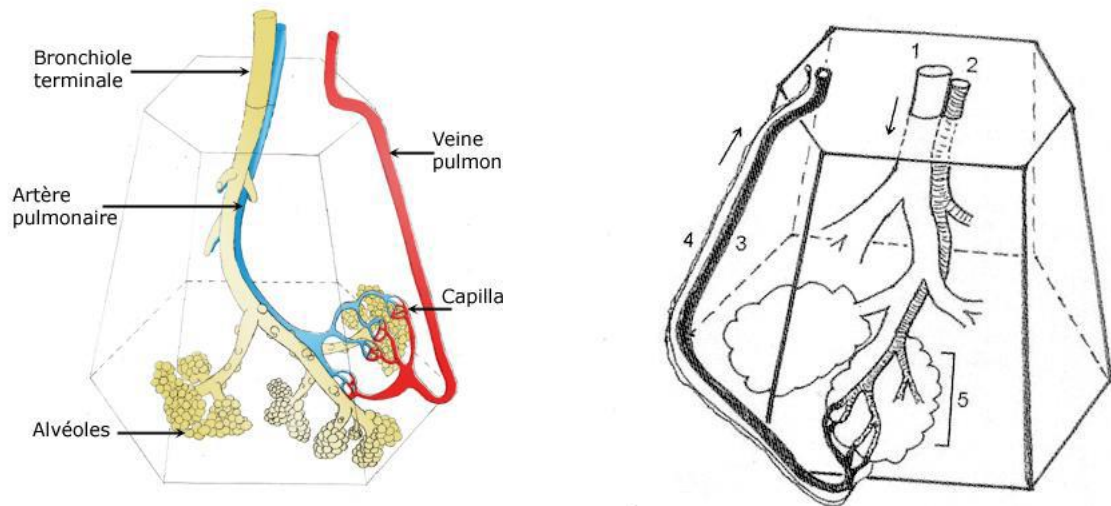


Figure 1.12. Schéma d'un lobule pulmonaire secondaire (BISMUTH H.V, 1977).

1 : bronchiole centro-lobulaire 2 : artériole centro-lobulaire 3 : veine péri-lobulaire
4 : lymphatiques péri-lobulaires 5 : acinus.

1.2. Physiologie respiratoire

La respiration externe (pulmonaire) est l'échange d'oxygène et de gaz carbonique entre les alvéoles et les capillaires pulmonaires. Elle entraîne la conversion du sang désoxygéné (pauvre en O_2) en provenance du cœur en sang oxygéné (saturé en O_2) retournant au cœur.

* La pO_2 de l'air alvéolaire est de 105 mm Hg. La pO_2 du sang désoxygéné qui pénètre dans les capillaires pulmonaires n'est que de 40 mm Hg en période de repos. A cause de cette différence dans les pO_2 , l'oxygène diffuse des alvéoles vers le sang désoxygéné, jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint, et la pO_2 du sang maintenant oxygéné est de 105 mm.

* En arrivant dans les poumons, la pCO_2 du sang pulmonaire désoxygéné est de 45 mm Hg, alors que celle des alvéoles est de 40 mm Hg. À cause de cette différence dans la pCO_2 , le gaz carbonique diffuse du sang désoxygéné vers les alvéoles jusqu'à ce que la pCO_2 du sang soit réduite à 40 mm Hg. (McKinley et al, 2014).

A mesure que l'oxygène passe des alvéoles aux globules rouges, l'hémoglobine se sature d'oxygène et devient donc un acide plus fort. L'hémoglobine plus acide libère un plus grand nombre d'ions hydrogène (H^+) qui se combinent à l' HCO_3^- pour former de l'acide carbonique (H_2CO_3). Celui-ci se dissocie en $H_2O + CO_2$, et le CO_2 diffuse du sang aux alvéoles (effet Haldane) (TORTORA et GRABOWSKI, 2011).

La figure 1.13 illustre la physiologie de l'appareil respiratoire (Comroe, 1978).

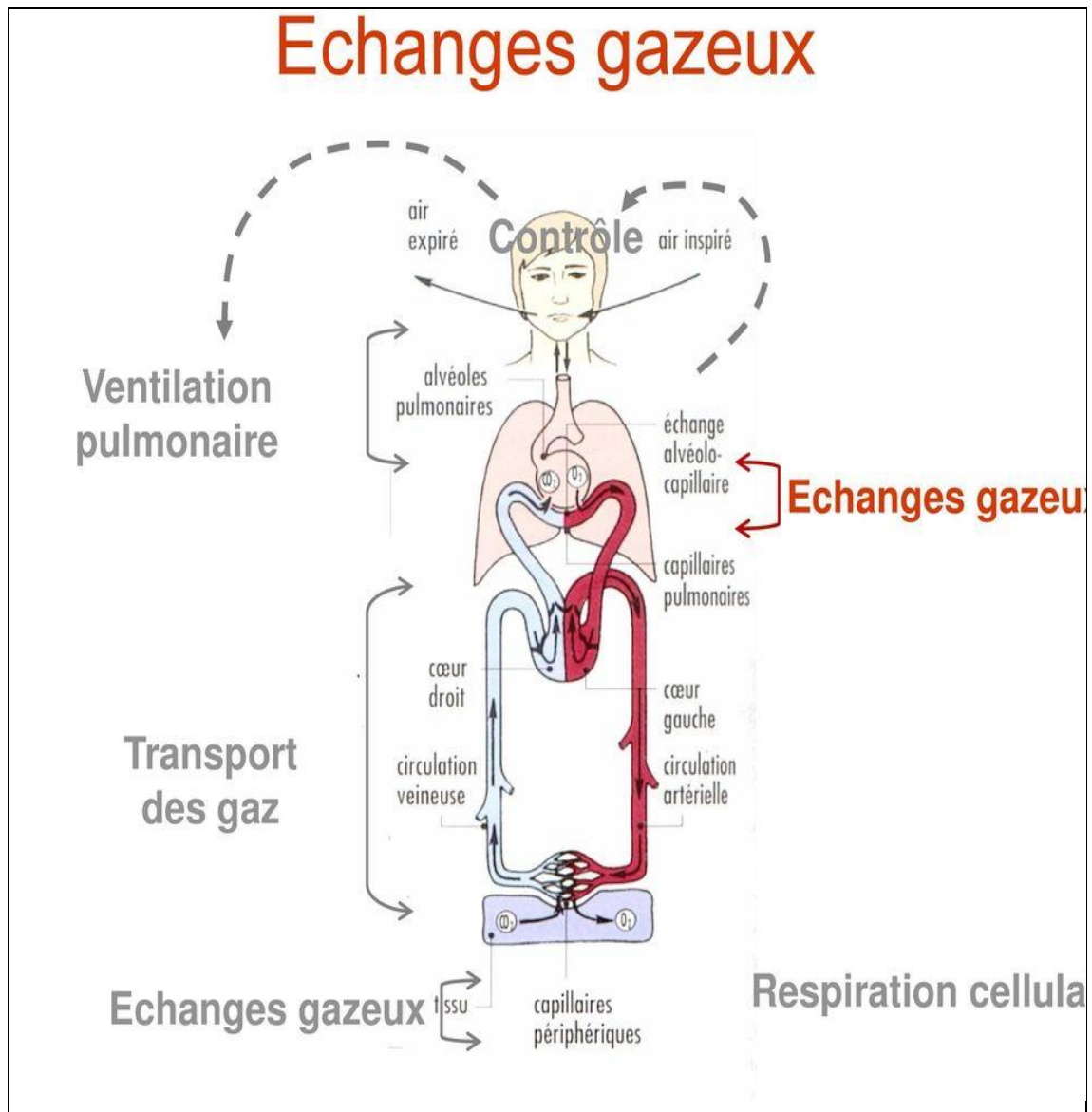


Figure 1.13. Physiologie de l'appareil respiratoire (Comroe, 1978)

Chapitre 2. Cancer du poumon

2.1. 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 du poumon 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**).

2.2. Différents types histologiques de tumeurs pulmonaires

Le poumon peut être le siège de tumeurs bénignes ou malignes. Les tumeurs bénignes sont rares et ne représentent que 5 à 10 % des tumeurs pulmonaires, elles sont essentiellement constituées par les papillomes et les adénomes (**Travis *et al.*, 2004**).

Parmi les tumeurs malignes, ils existent des tumeurs primitives et des tumeurs secondaires (ou métastases). D'après la classification de l'OMS en 2004, les tumeurs malignes primitives du poumon se répartissent en deux familles principales : les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) représentant environ 80-85% des carcinomes pulmonaires et les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), représentant 15 % (**Travis *et al.*, 2004**). Les autres types de tumeurs malignes primitives du poumon sont très rares et comprennent les tumeurs de type glandes salivaires, les sarcomes et les lymphomes. Le développement embryologique pulmonaire explique en partie les différents types histologiques des carcinomes pulmonaires. En effet, le développement de l'arbre bronchique donnant naissance aux cellules épithéliales bronchiques ciliées, muco-sécrétantes et neuroendocrines, précède celui des sacs alvéolaires comportant les pneumocytes. Ces différentes cellules sont à l'origine des adénocarcinomes, développés à partir des pneumocytes, des carcinomes épidermoïdes provenant des cellules bronchiques en métaplasie malpighienne et des tumeurs neuro-endocrines. Les CBNPC comprennent les adénocarcinomes qui représentent 50% des CBNPC, les carcinomes épidermoïdes (35%) et les carcinomes à grandes cellules (15%) (Figure 2.1).

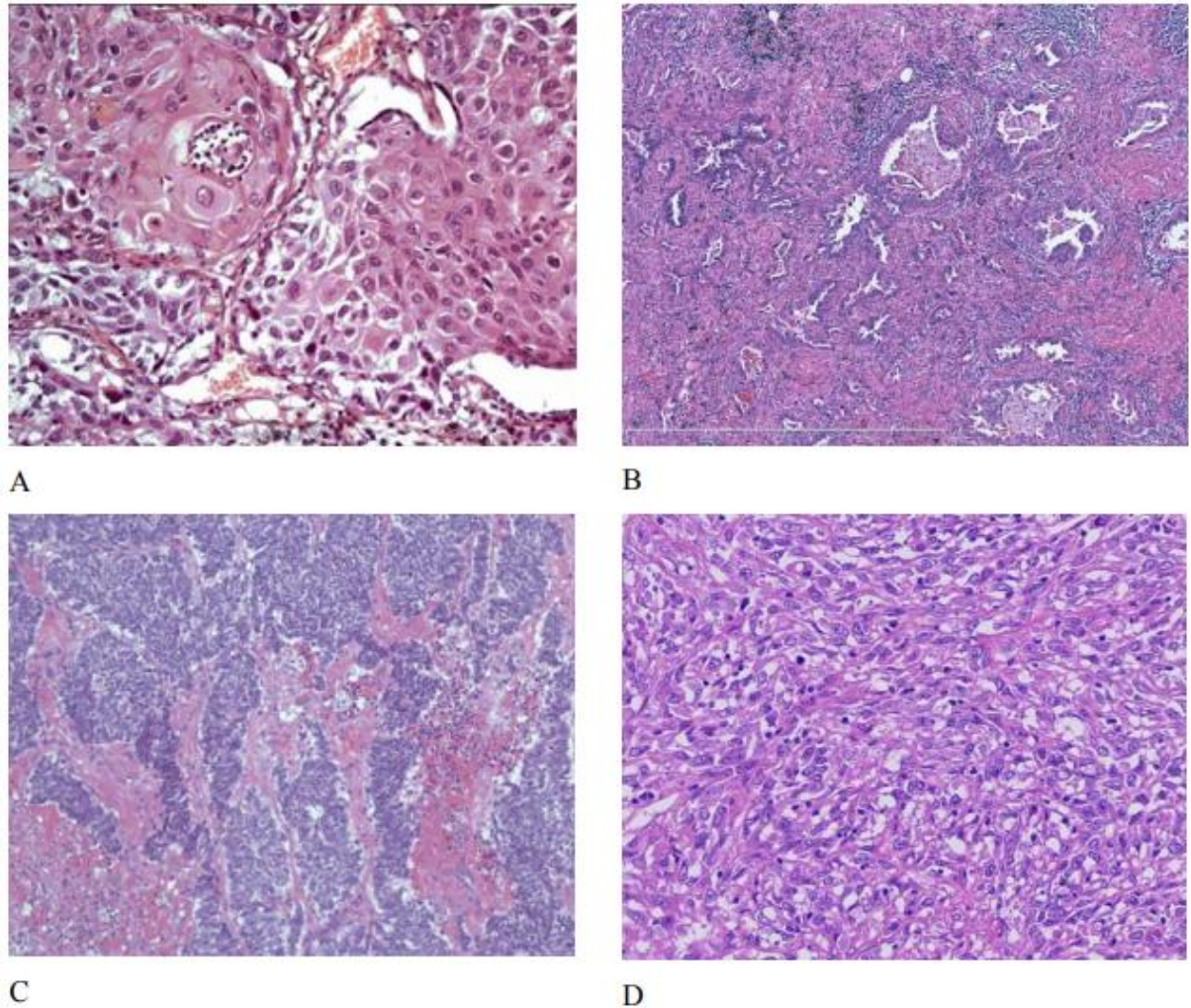


Figure 2.1. Photos de lames colorées à l'HES des principaux carcinomes pulmonaires non à petites cellules (Travis et al.,2004).

A : carcinome épidermoïde infiltrant,

B : adénocarcinome infiltrant (à prédominance tubulaire),

C : carcinome neuro-endocrine à grandes cellules,

D : carcinome sarcomatoïde à cellules fusiformes.

2.2.1. Carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules

2.2.1.1. Adénocarcinomes

Ils représentent environ 60% de l'ensemble des CBNPC. Se développent à partir de tissu glandulaire, Il s'agit généralement de nodules périphériques dans les régions sous pleurales, les localisations centrales sont rares. La méthode diagnostique la plus utilisée reste la ponction

sous scanner. Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne à différenciation glandulaire. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes.

Les adénocarcinomes sont subdivisés en 4 sous-groupes histologiques acinaire, papillaire, Bronchiolo-alvéolaire et carcinome solide avec la production de mucine.

Plusieurs explications ont été formulées sur cette surreprésentation de l'adénocarcinome, comme l'augmentation de la consommation tabagique chez les femmes, l'augmentation des taux de nicotine et de nitrosamines contenues dans les cigarettes et l'usage accru des cigarettes à filtres, mais aussi l'effet de l'alimentation, des expositions professionnelles et environnementales et certains facteurs individuels (**Wingo, 1999**).

2.2.1.2. Carcinomes épidermoïdes

Le carcinome épidermoïde représente 35% des cas, se développent à partir de la peau ou des muqueuses et caractérisé par la synthèse de kératine par les cellules tumorales et par des ponts intercellulaires. C'est un cancer bien différencié qui se développe également dans les parties proximales du poumon (**Bousquet, 2009**).

En immunohistochimie le marquage pour les cytokératines de haut poids moléculaire CK5/6, est positif (**Gamaz Bensaou, 2017**).

2.2.1.3. Carcinomes à grandes cellules

Ils représentent environ 15% des CBPNPC (**Iyoda et al., 2001**), Leur incidence est en diminution au profit des adénocarcinomes (**Travis et al., 2013**). Il s'agit d'une tumeur épithéliale indifférenciée dépourvue de composante épidermoïde ou glandulaire. C'est un cancer agressif et de mauvais pronostic (**Bousquet, 2009**).

En immunohistochimie, le carcinome à grandes cellules exprime divers marqueurs épithéliaux et glandulaires. Ces tumeurs expriment les cytokératines de haut poids moléculaires dans plus de 75% des cas, et l'EMA (antigène de l'épithélium membranaire) à un moindre degré (**GamazBensaou, 2017**).

2.2.2. Carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules

Le carcinome à petites cellules représente 15% des cancers bronchiques (**Bousquet, 2009**). Les cancers bronchiques à petites cellules sont des cancers du poumon plus fréquents chez les fumeurs, aussi bien chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Ce cancer a la particularité d'être agressif, mais également très sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie (**Institut National Français du cancer, 2017**).

2.3. Classification TNM des cancers pulmonaires

La Classification internationale selon l'OMS en 2014 permet de se rendre compte du stade d'un cancer. La lettre **T** est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre **N** est l'initiale de nodule qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis ; la lettre **M** est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases (**Institut National Français du cancer, 2017**).

Le tableau 2.1 montre la classification TNM dans l'oncogénèse pulmonaire (**Groome *et al.*, 2007**). L'annexe 2 résume la classification TNM 2009 et la classification des cancers bronchique par stade.

2.4. Caractéristiques histologiques des cancers bronchiques

2.4. 1. Muqueuse bronchique normale et ses différents types cellulaires

La muqueuse trachéo-bronchique est recouverte d'un épithélium pseudo stratifié reposant sur une membrane basale qui repose elle-même sur un chorion. Les cellules de l'épithélium de surface sont majoritairement constituées de cellules ciliées et de cellules à mucus respectivement dans un rapport de 1 à 6 environ. Le mouvement coordonné des cellules ciliées porteuses chacune d'environ 200 cils constitue l'escalator qui permet au mucus de remonter jusqu'à la glotte où il est dégluti avec les particules captées. Les cellules à mucus (dites caliciformes) constituent également des glandes pénétrant profondément dans le chorion, et sont responsables de la plus grande partie de la production du mucus. Les cellules basales, de forme grossièrement triangulaire, ancrées à la membrane basale sont capables de division et assurent le renouvellement de l'épithélium de surface (**Brambilla *et al.*, 1996**).

Lors d'une agression de la muqueuse on constate une disparition des cellules ciliées qui sont remplacées grâce à la multiplication par divisions successives des cellules basales en cellules indifférenciées à petits grains de mucus. Il semble que la restauration des cellules normales ciliées et à mucus se fasse à partir des cellules à petits grains de mucus lors de la réparation épithéliale (**Brambilla *et al.*, 1996**).

La muqueuse comporte également des cellules neuroendocrines, environ 4% des cellules bronchiques, dont le rôle est mal connu et à partir desquelles on pense que se développent les tumeurs de la lignée neuroendocrine depuis les tumeurs jusqu'aux carcinomes bronchiques à petites cellules (**Brambilla *et al.*, 1996**).

Tableau 2.1. Classification TNM dans l'oncogénèse pulmonaire (Groome *et al.*, 2007)

T	
T0	Pas de tumeur
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tx	Non déterminé
T1	Tumeur ≤ 3 cm de grand axe, sans infiltration pleurale, sans invasion de la bronche souche T1a : ≤ 2 cm T1b : > 2 cm mais ≤ 3 cm
T2	Tumeur > 3 cm et ≤ 7 cm de grand axe ; ou présentant une infiltration pleurale (PL1, PL2) ; ou atteignant la bronche souche à > 2 cm de la carène ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilair sans atteindre le poumon complet. T2a : > 3 cm mais ≤ 5 cm T2b : > 5 cm mais ≤ 7 cm
T3	Tumeur > 7 cm ; ou toute tumeur envahissant la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou pariétale (PL3) ou le péricarde ; ou tumeur de la bronche souche à < 2 cm de la carène, ou associée à une atélectasie complète du poumon entier ; ou nodule(s) satellite(s) dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent laryngé, œsophage, corps vertébral, carène ; ou nodule(s) satellite(s) dans un autre lobe ipsilatéral
N	
Nx	Non déterminé
N0	Pas de métastase ganglionnaire
N1	Métastase(s) ipsilatérale(s) intra-pulmonaire, péri-bronchique ou hilair incluant les métastases parcontiguïté
N2	Métastase(s) médiastinale(s) ipsilatérale(s)
N3	Métastase(s) médiastinale(s) ou hilair(s) controlatérale(s), ou sus-claviculaire
M	
Mx	Non déterminé
M0	Absence de métastase à distance
M1	M1a : nodule(s) satellite(s) dans un lobe controlatéral ; ou carcinose pleurale ou péricardique M1b : métastase(s) extra-pulmonaire(s)

Les cellules neuroendocrines sont en général isolées en regard de la membrane basale et sont capables de sécréter différentes substances (bombésine-like-peptique, calcitonine, sérotonine...). A partir des bronchioles distales terminales et respiratoires on individualise des cellules mucipares, les cellules de Clara et pneumocytes de type II qui proviennent également de la différenciation de cellules totipotentes. (**Web master 1**).

2.4. 2. 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 *et al.*, 1996**).

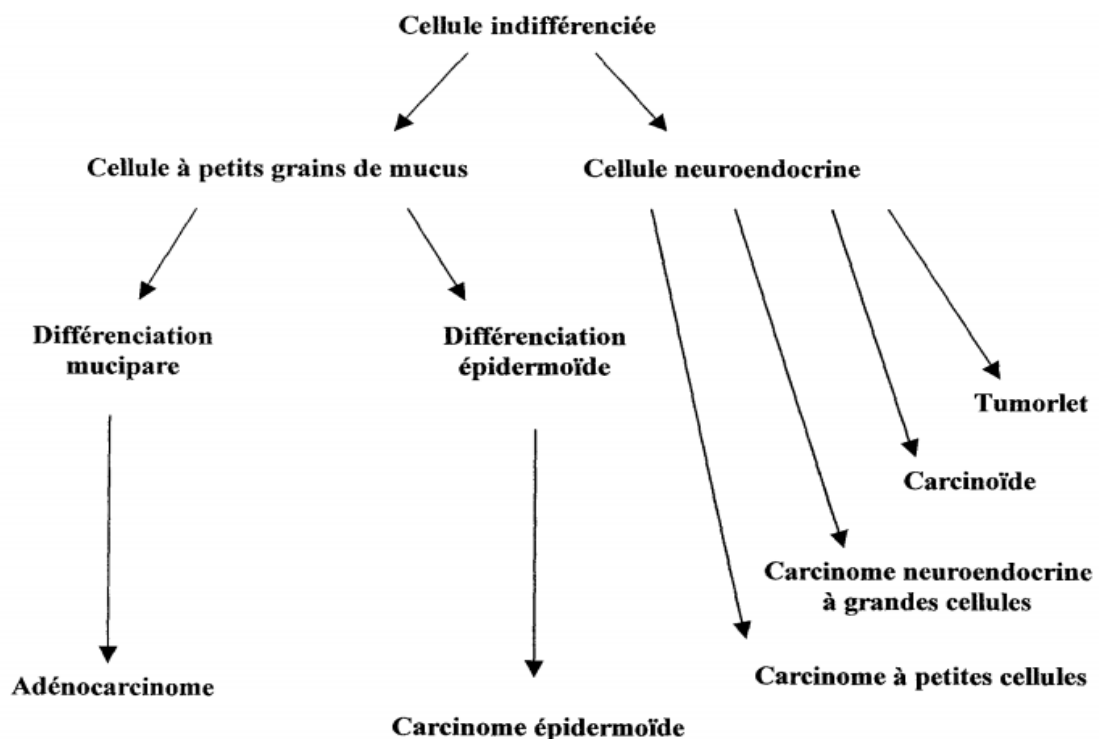


Figure 2.2. Origine cellulaire des différents types histologiques de cancer bronchique (Brambilla *et al.*, 1996).

2.4. 3. Caractéristiques des cellules tumorales

Hanahan et **Weinberg** en **2000** ont identifié 6 caractéristiques permettant de distinguer les cellules tumorales des cellules saines (Figure 2.3). Les cellules tumorales ont ainsi la capacité d'échapper aux facteurs inhibiteurs de croissance, de résister à l'apoptose, d'induire un signal prolifératif possèdent une immortalité répliquative et peuvent induire l'angiogenèse favorisant ainsi la dissémination métastatique (**Hanahan et Weinberg, 2000**).

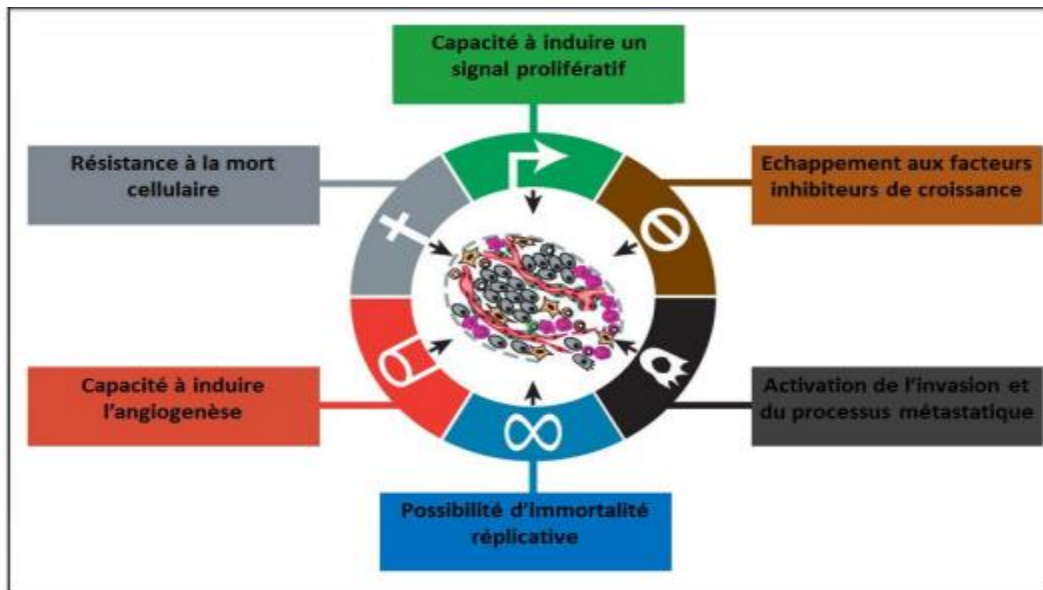


Figure 2.3. Illustration des propriétés des cellules tumorales (Hanahan *et al.*, 2011)

2.4. 4. Tumeurs malignes et les tumeurs bénignes

Les tumeurs peuvent être classées en deux catégories : les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes ou cancers (Figure 2.4). Les tumeurs bénignes sont entourées d'une capsule, qui les rend non invasives. Elles ont une croissance limitée et sont rarement mortelles. En revanche, dans le cas des tumeurs malignes, les cellules ont la capacité de donner des foyers tumoraux secondaires (métastases) situés à distance de la tumeur primaire. De plus, les tumeurs malignes manifestent souvent une plus grande agressivité locale en termes d'envahissement et de destruction vis-à-vis des tissus environnants. (**Web master 1**)

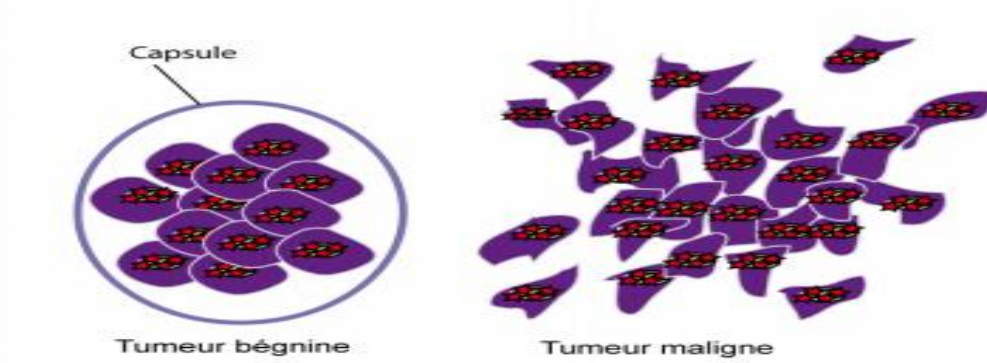


Figure 2.4. Processus malin comparé au processus bénin (**Web master 1**)

2.5. Diagnostic

L'objectif est d'apporter la preuve histologique de néoplasie bronchique (par prélèvement du primitif ou d'une atteinte secondaire) et ce quels que soient les facteurs de découverte. Dans la moitié des cas le diagnostic de cancer pulmonaire s'effectue au stade métastatique et donc au-delà de toute ressource curatrice. Ainsi, devant l'absence de dépistage organisé, la connaissance de signes d'alerte des stades plus localisés est essentielle, notamment en cas d'exposition à un facteur de risque suscité. Même si malheureusement le cancer pulmonaire localisé est souvent asymptomatique et que les symptômes apparaissent aux stades plus avancés, par atteinte des voies aériennes proximales et des structures périphériques du parenchyme pulmonaire (**Ost et al., 2013**).

2.5.1. Signes cliniques

Les manifestations respiratoires sont présentes dans 60% des cas Elles sont représentées par :

1. La Toux

Sèche, quinteuse, rebelle au traitement, elle est souvent révélatrice. Elle peut être aiguë, ou chronique chez un fumeur (**Dautzenberg B et al,1998**).

2. L'hémoptysie

Elle est parfois capricieuse, mais constitue un signe d'alarme qui force le malade à consulter (**Radke J et al,1979**).

3. Les douleurs thoraciques

Elles sont fixes et tenaces, de siège variable, et peuvent être révélatrices de la maladie (**Schuller M et al,1996**).

4. La dyspnée

Elle est rarement révélatrice. Habituellement, il s'agit d'une dyspnée d'effort, parfois accompagnée de sifflements expiratoires (**Urban T et al,1995**).

5. Les épisodes de suppuration bronchique

Ils réalisent des tableaux de pneumopathies (aiguës ou trainante) ou de bronchites infectieuses et doivent alerter lorsqu'ils surviennent chez un adulte de plus de 40 ans fumeur (**Webb W et al,1991**).

Les syndromes paranéoplasiques sont :

*Endocriniens (hypercalcémie, SIADH, syndrome de Cushing, gynécomastie).

*Neurologiques (syndrome de Denny-Brown, syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton, polyencéphalites subaiguës).

*Musculo-squelettiques (hippocratisme digital, ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie, dermatopolymyosite).

*Cutanés (érythème, eczéma, kératose).

*Pyrogène (fièvre).

On retrouve ces derniers (à part pour les atteintes musculo-squelettiques et cutanées) dans les CBPC, du fait de leurs origines endocrines. Les atteintes métastatiques sont le poumon controlatéral, le cerveau, les surrénales, le foie, les os (**Ost et al., 2013**).

2.5.2. Signes para-cliniques

Outre quelques éléments biologiques aspécifiques des atteintes néoplasiques et des syndromes paranéoplasiques, l'orientation vers un cancer pulmonaire se fait surtout à l'imagerie. Les caractéristiques radiologiques sont celles de toutes tumeurs malignes, que ce soit à la radiographie thoracique, à la tomodensitométrie ou au TEP-scanner.

2.6. Bilan pré-thérapeutique

L'objectif premier après confirmation anatomo-pathologique est de réaliser le bilan le plus exhaustif, tout en restant pertinent (mais souvent réaliser en partie avant le diagnostic), afin de proposer à notre patient la meilleure prise en charge thérapeutique. Le but étant d'évaluer la possibilité chirurgicale, en évaluant la résécabilité du fait de l'extension tumorale et l'opérabilité du patient. (**Ferretti et al., 2008**)

2.6.1. Examen clinique

Le médecin effectuera un examen clinique. Il examinera le thorax et contrôlera les ganglions lymphatiques situés au niveau du cou. S'il soupçonne un cas de cancer du poumon, il pourra vous prescrire une radiographie du thorax ou éventuellement un CT scan (scanner), et vous enverra chez un spécialiste pour effectuer des examens supplémentaires.

L'imagerie est utilisée pour confirmer un diagnostic présumé de cancer du poumon et pour évaluer l'extension du cancer. (**Albain et al., 2012**)

Les différentes techniques d'imagerie comprennent :

- La radiographie du thorax : elle permettra au spécialiste de contrôler l'état de vos poumons et de vérifier toute éventuelle anomalie. Cet examen est généralement le premier effectué, en fonction des symptômes que vous ressentez et de l'examen clinique (**Ferlay et al., 2018**).

- Le scanner du thorax et de la partie haute de l'abdomen : une série d'images qui permettent de construire une image en trois dimensions de l'intérieur du corps est prise. Cela

permet au spécialiste de collecter plus d'informations sur le cancer, comme la localisation exacte de la tumeur dans vos poumons, si les ganglions lymphatiques voisins sont affectés, et si le cancer s'est propagé à d'autres zones des poumons et/ou à d'autres parties du corps. Cet examen indolore nécessite environ 10 à 30 minutes (**Planchard *et al.*, 2018**).

- Le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau : cet examen permet aux médecins d'exclure ou de confirmer si le cancer s'est étendu au cerveau. Une IRM utilise un magnétisme puissant pour produire des images détaillées. L'injection d'un produit de contraste dans une veine du bras peut être effectuée pour aider à visualiser les images plus clairement. Cet examen est indolore mais peut être légèrement désagréable étant donné que vous devrez rester allongé immobile sur la table d'examen qui coulisse à l'intérieur d'un anneau pendant environ 30 minutes. Vous pourrez entendre et parler à la personne qui effectue le scanner (**Malvezzi *et al.*, 2016**).

- La tomographie par émission de positons (PET scan) / tomomodensitométrie (CT scan) : combinaison d'un PET scan et d'un CT scan. Le PET scan utilise des radiations à faibles doses pour mesurer l'activité des cellules dans différentes parties du corps, c'est pourquoi un PET-CT scan apporte des informations plus détaillées sur la partie du corps qui est soumise au scanner. Un médicament légèrement radioactif sera injecté dans une veine sur le dos de votre main ou dans votre bras. Vous devrez ensuite vous reposer pendant environ une heure tandis qu'il se diffuse à travers l'ensemble de votre corps. Le scanner seul prendra 30 à 60 minutes, et bien qu'il faille rester allongé immobile, vous pourrez parler à la personne qui effectue le scanner. Un PET/CT scan est souvent effectué pour détecter des cas de métastases osseuses (**Planchard *et al.*, 2018**).

2.6.2. Examen histopathologique

L'examen d'une biopsie est recommandé chez tous les patients atteints de CPNPC étant donné qu'il contribue à déterminer la meilleure approche de traitement

L'examen histopathologique consiste à analyser des cellules et des tissus malades au microscope ; une biopsie de la tumeur permet d'examiner attentivement un échantillon de cellules. L'examen d'une biopsie est recommandé chez tous les patients étant donné qu'il permet de confirmer le diagnostic de CPNPC, d'identifier le sous-type histologique du CPNPC, et d'identifier toute protéine anormale au sein des cellules tumorales qui pourrait aider à déterminer le traitement le plus adapté (**Planchard *et al.*, 2018**).

Les techniques pour obtenir une biopsie comprennent :

- **La bronchoscopie** : à l'aide d'un tube appelé bronchoscope. Cet examen s'effectue sous anesthésie locale. Au cours de la bronchoscopie, le médecin prélèvera des échantillons de cellules (biopsies) à partir des voies respiratoires ou des poumons.
- **La biopsie du poumon à l'aiguille guidée par le scanner** : s'il est difficile d'obtenir une biopsie à l'aide de la bronchoscopie, votre médecin peut décider de l'obtenir au cours d'un scanner. Au cours de cet examen, vous serez soumis à une anesthésie locale pour endormir la zone. Une fine aiguille est ensuite insérée dans la peau jusqu'au poumon afin que le médecin puisse prélever un échantillon de cellules tumorales. Cela ne prend généralement que quelques minutes (**Socinski et al., 2018**).
- **La biopsie guidée par échographie endobronchique (EBUS)** : cette technique est utilisée pour confirmer si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques voisins, après que les examens radiologiques ont suggéré que cela pouvait être le cas. Un bronchoscope, dispositif muni d'une petite sonde à ultrasons, est introduit dans la trachée pour voir si les ganglions lymphatiques voisins sont plus gros qu'en temps normal. Le médecin peut introduire une aiguille le long du bronchoscope pour prélever des biopsies de la tumeur ou des ganglions lymphatiques. Cet examen peut être désagréable mais ne devrait pas être douloureux. Il dure moins d'une heure. (**Collège de cancérologie thoracique 2012**)
- **La biopsie guidée par échographie œsophagienne (EUS)** : semblable à l'EBUS, cette technique est utilisée pour confirmer si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins après que les examens radiologiques ont suggéré que cela pouvait être le cas. Cependant, contrairement à l'EBUS, la sonde à ultrasons est introduite le long de l'œsophage. (**Collège de cancérologie thoracique, 2012**)
- **La médiastinoscopie** : cette technique est plus invasive que l'EBUS/EUS. Elle est toutefois recommandée comme examen supplémentaire dans le cas où l'EBUS/EUS ne confirmerait pas que le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins ou si les ganglions lymphatiques soumis à examen ne peuvent être atteints par l'EBUS. Une médiastinoscopie est réalisée sous anesthésie générale et une courte hospitalisation est nécessaire. Une petite entaille est réalisée dans la peau sur la partie antérieure de la base du cou et un tube y est inséré pour pouvoir atteindre votre thorax. Le tube est muni d'une lumière et d'une caméra : cela permet au médecin de regarder attentivement le centre du thorax – le médiastin – pour détecter tout ganglion lymphatique anormal, étant donné que ces zones sont les premières touchées lorsque le

cancer se propage. Des échantillons de tissus et de ganglions lymphatiques peuvent être prélevés pour être soumis à un examen ultérieur (**Socinski et al., 2018**).

2.6.3. Examen cytologique (cytopathologique)

Tandis que l'examen histopathologique est l'examen en laboratoire des tissus et des cellules, l'examen cytologique (ou examen cytopathologique) est l'examen des cellules cancéreuses qui se sont détachées de la tumeur de manière spontanée. Les méthodes fréquentes pour l'obtention d'échantillons afin de réaliser un examen cytologique comprennent :

- **La bronchoscopie** : le lavage broncho-alvéolaire (au cours duquel une solution légèrement salée nettoie la surface des voies respiratoires) et le recueil des sécrétions peuvent être effectués au cours d'une bronchoscopie pour contrôler la présence éventuelle de cellules cancéreuses.

- **La thoracentèse/drainage pleural** : l'épanchement pleural est une accumulation anormale de liquide entre les fines couches de tissu (plèvre) qui tapisse le poumon et la structure de la cage thoracique. Ce liquide peut être prélevé de la cavité pleurale à l'aide d'une ponction pleurale (thoracentèse) ou d'un drainage pleural et examiné en laboratoire pour contrôler la présence éventuelle de cellules cancéreuses (**Eberhardt et al., 2015**).

- **La péricardiocentèse/drainage péricardique** : l'épanchement péricardique est une accumulation anormale de liquide entre le cœur et la poche qui l'enveloppe (péricarde). Ce liquide peut être prélevé par une ponction péricardique à l'aide d'une aiguille (péricardiocentèse) ou d'un drainage péricardique et examiné en laboratoire pour contrôler la présence éventuelle de cellules cancéreuses. Ces techniques sont effectuées à l'hôpital, généralement à l'aide d'une échographie pour pouvoir contrôler la position de l'aiguille. On vous administrera un anesthésique local (**Socinski et al., 2018**).

2.7. Traitement

Objectifs de traitement :

En cas de CPNPC de stade précoce, quand le cancer est limité au poumon et qu'il est donc considéré comme pouvant être opéré, la résection chirurgicale constitue le traitement principal (**Postmus et al., 2017**). En cas de CPNPC localement avancé, un traitement multimodal est généralement adopté pour aider à réduire ou, dans certains cas, à supprimer complètement le cancer (**Eberhardt et al., 2015**). En cas de CPNPC métastatique, quand le cancer s'est étendu à d'autres parties du corps, et qu'il est incurable, de nombreux traitements anticancéreux

systémiques peuvent être utilisés afin de ralentir le développement de la tumeur et d'améliorer les symptômes et la qualité de vie (**Planchard et al., 2018**).

Aperçu des différents types de traitement :

- Les traitements du CPNPC comprennent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. En cas de diagnostic précoce, la chirurgie est parfois possible pour retirer un CPNPC. Le type d'opération proposée dépendra de la taille et de la localisation du cancer (**Postmus et al., 2017**) :
- ✚ La résection cunéiforme ou segmentectomie consiste à retirer une très petite portion du poumon ; cela est parfois proposé quand le cancer est diagnostiqué à un stade très précoce.
- ✚ Une lobectomie consiste à retirer l'un des lobes du poumon ; il s'agit du traitement chirurgical standard du CPNPC.
- ✚ Une pneumonectomie consiste à retirer totalement l'un des poumons ; il s'agit d'une résection chirurgicale plus complexe que la lobectomie ou la résection cunéiforme/segmentectomie.
- La chimiothérapie fonctionne en perturbant la manière dont les cellules cancéreuses se développent et se divisent. Cependant, ces médicaments peuvent également affecter les cellules saines. La chimiothérapie peut être administrée avant ou après la chirurgie du CPNPC. Certaines personnes sont soumises simultanément à la chimiothérapie et à la radiothérapie – on parle alors de chimioradiothérapie. La chimiothérapie peut être administrée pour tenter de soigner le cancer ou de prolonger la vie et de maîtriser les symptômes (**Postmus et al., 2017; Planchard et al., 2018**).
- Les thérapies ciblées et les thérapies antiangiogéniques sont des médicaments qui inhibent certaines transmissions de signaux spécifiques au sein des cellules cancéreuses qui visent à les encourager à se développer (**Novello et al., 2016**).
- Les immunothérapies sont des traitements qui inhibent certaines transmissions inhibitrices qui réduisent la réponse immunitaire du corps au cancer, en aidant par conséquent à réactiver le système immunitaire du corps pour qu'il puisse détecter et lutter contre le cancer (**Novello et al., 2016**).

La radiothérapie est un type de traitement qui utilise les rayonnements ionisants qui endommagent l'ADN des cellules cancéreuses, provoquant ainsi leur mort. Elle peut être utilisée à la place de la chirurgie pour tenter de traiter un CPNPC de stade précoce. La radiothérapie peut être administrée après la chimiothérapie ou simultanément

(chimioradiothérapie). La radiothérapie est également utilisée pour maîtriser les symptômes quand le cancer se trouve à un stade plus avancé ou qu'il s'est étendu à d'autres parties du corps. Il existe différentes techniques de radiothérapie, y compris la radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR) (si disponible), type de traitement externe qui utilise des faisceaux convergents qui libèrent une forte dose de rayonnements spécifiquement dirigés vers la tumeur (**Postmus *et al.*, 2017 ;Planchard *et al.*, 2018**).

Chapitre 3. Epidémiologie du cancer pulmonaire

3.1. Epidémiologie des cancers

D'après l'OMS en 2018 :

Le cancer constitue la deuxième cause de décès dans le monde a fait 8,8 millions de morts en 2015. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer. Environ 70% des décès par cancer surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Environ un tiers des décès par cancer sont dus aux 5 principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires : un indice élevé de masse corporelle, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool. Le tabagisme est le facteur de risque le plus important du cancer responsable d'environ 22% du total des décès dus au cancer.

La figure 3.1 montre le taux d'incidence et mortalité des cancers dans le monde chez les deux sexes (Globocan, 2012).

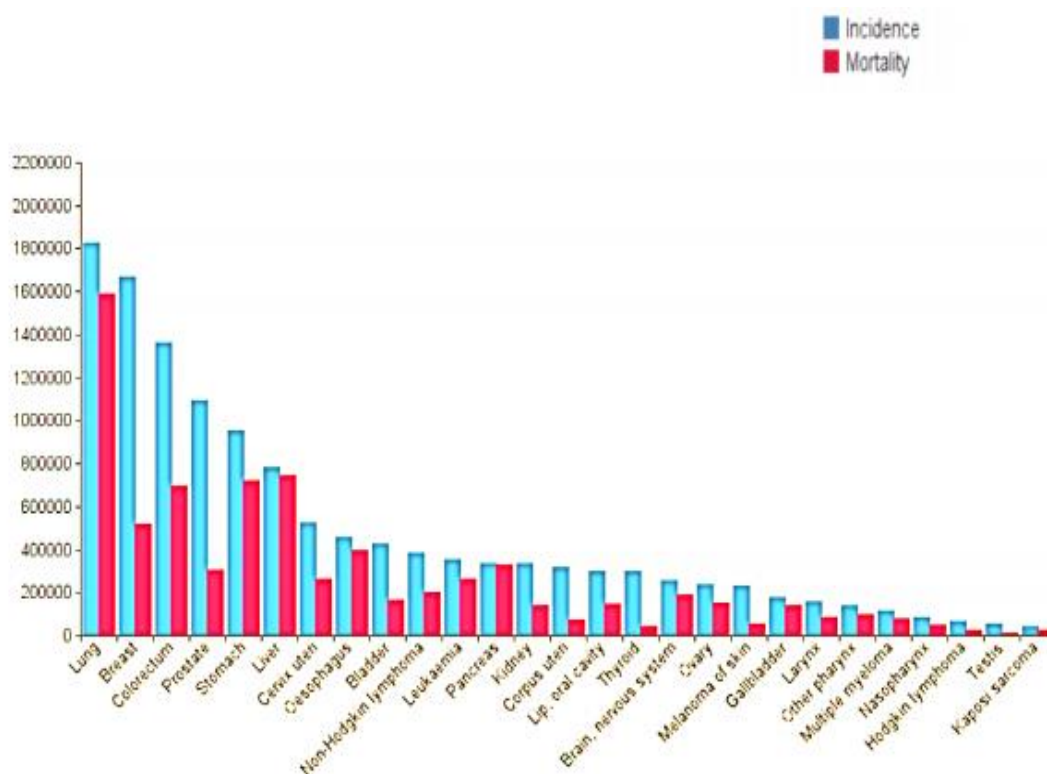


Figure 3.1. Taux d'incidence et mortalité des cancers dans le monde chez les deux sexes (Globocan, 2012)

Selon **Globocan** en **2012**, on estime à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012, par rapport à 12,7 millions et

7,6 millions en 2008, respectivement. Les estimations de la prévalence pour 2012 montrent qu'on comptait 32,6 millions de personnes vivantes (âgées de plus de 15 ans) chez qui l'on avait diagnostiqué un cancer au cours des cinq années précédentes.

Selon l'OMS 2014, les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total), du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total). Les causes les plus fréquentes de décès par cancer étaient les cancers du poumon (1,6 million de décès, 19,4% du total), du foie (0,8 million de décès, 9,1% du total) et de l'estomac (0,7 million de décès, ou 8,8% du total).

3.2. Epidémiologie descriptive du cancer pulmonaire

3.2.1. Dans le monde

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde ; représentant un peu plus de 18% du total (Quoix *et al.*, 2011).

La figure 3.2 montre l'incidence du cancer bronchique dans le monde et la figure 3.3 illustre la mortalité du cancer bronchique dans le monde (Globocan, 2012).

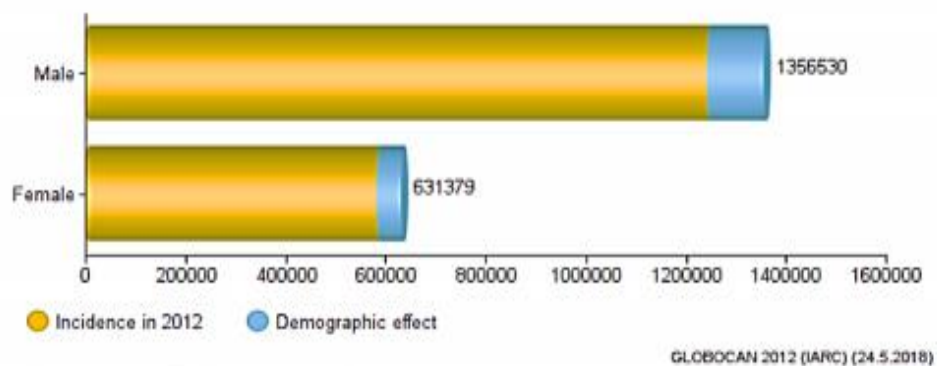


Figure 3.2. Incidence du cancer bronchique dans le monde (Globocan, 2012)

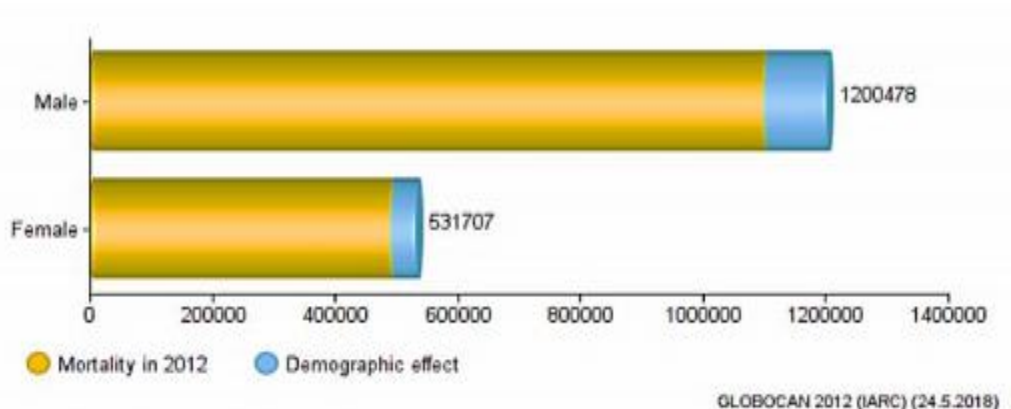


Figure 3.3. Mortalité du cancer bronchique dans le monde (Globocan, 2012)

3.2.2. Dans le Maghreb

✚ En Algérie

Le cancer, le plus fréquent en Algérie, est le cancer du sein avec un pourcentage de 21.6% et viennent par la suite le cancer colorectal avec 8.9% et le cancer de poumon occupe la 3ème classe avec 7.1% et puis les autres cancers (figure 3.4) (Globocan, 2012).

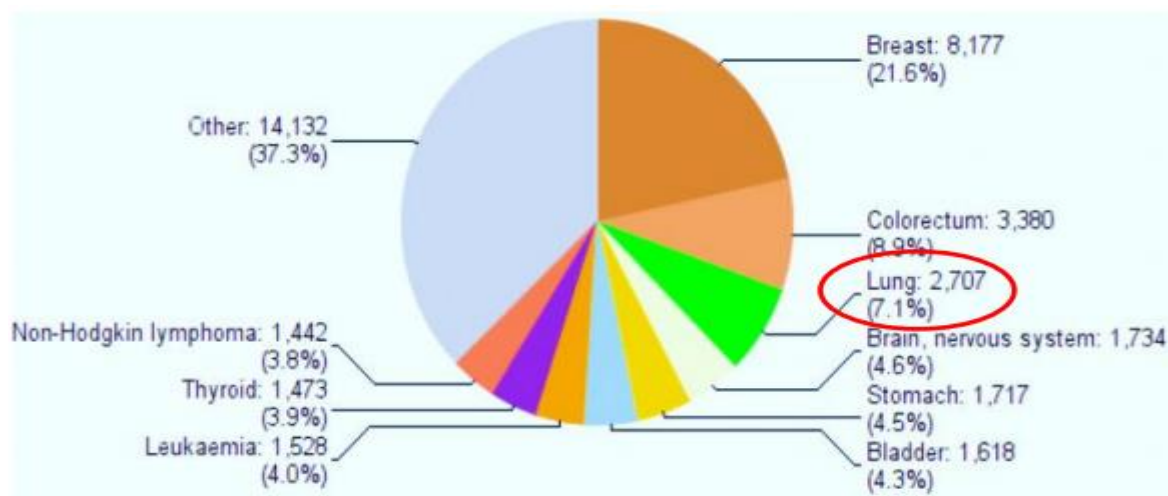


Figure 3.4. Incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie (Globocan, 2012)

✚ En Maroc

Le cancer le plus fréquent au Maroc est le cancer du sein avec un pourcentage de 19% et le cancer de poumon occupe la 2ème classe avec 11.2%, suivi par le cancer colorectal avec 7.1% et puis les autres cancers (figure 3.5) (Globocan, 2012).

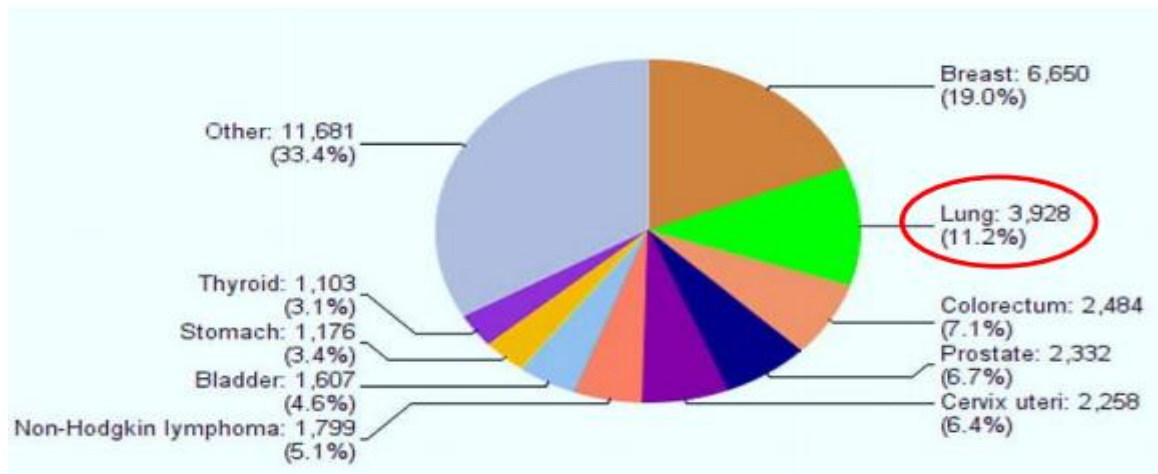


Figure 3.5. Incidence du cancer chez les deux sexes en Maroc (Globocan, 2012)

✚ En Tunisie

Le cancer le plus fréquent en Tunisie est le cancer du sein avec un pourcentage de 15% et le cancer de poumon occupe la 2^{ème} classe avec 14.2%, suivi par le cancer colorectal avec 9.9% et puis les autres cancers (figure 3.6) (Globocan 2012).

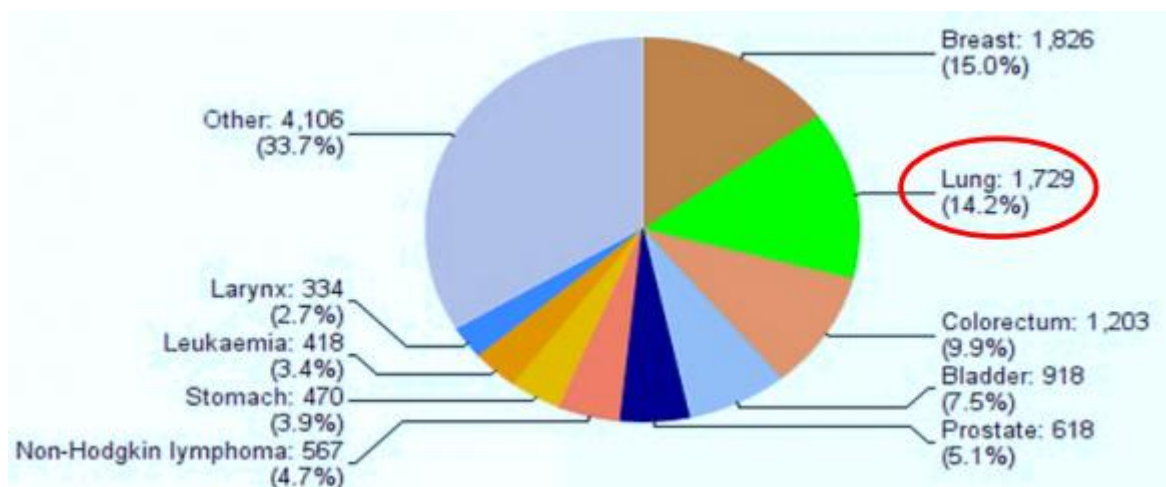


Figure 3.6. Incidence du cancer chez les deux sexes en Tunisie (Globocan, 2012)

3.3. Epidémiologie analytique du cancer pulmonaire (facteurs de risques)

Elle cherche à retrouver les causes ou les facteurs de risques favorisant l'apparition de ce type de cancer. Elle s'appuie sur des enquêtes rétrospectives ou prospectives auprès de certaines populations permettant de définir des populations à risque d'avoir cette pathologie.

3.3.1. Tabagisme

- ✓ Le principal facteur étiologique du cancer bronchique est le tabac, incriminé dans plus de 90% des cas (Gamaz Bensaou, 2017).

- ✓ nombreux carcinogènes sont présents dans la fumée de cigarette.
- ✓ les facteurs de risque les plus importants en termes de carcinogénèse sont l'âge de début du tabagisme (précocité) et sa durée.
- ✓ La nicotine, naturellement présente dans le tabac, favorise l'addiction mais elle n'est pas cancérigène. En revanche, la fumée du tabac contient 7000 substances chimiques, dont 70 sont des cancérigènes connus : benzène, arsenic, chrome, goudrons, polonium... Ce sont ces substances-là qui favorisent le développement des cancers (**Institut National Français du cancer, 2017**).
- ✓ Le tabac, première cause évitable de mortalité, tue chaque année 5 millions de personnes dans le monde, il est responsable de 9 cancers bronchiques sur 10 (**Underner *et al.*, 2014**).
- ✓ Le tabagisme augmente le risque de complications post-opératoires et diminue la tolérance et l'efficacité des traitements médicaux (chimiothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie) (**Levitchi *et al.*, 2012**).
- ✓ La poursuite du tabagisme a un effet délétère sur la survie des patients.
- ✓ De plus, les malades fumeurs ont une moins bonne qualité de vie et un risque accru de second cancer (**Rice *et al.*, 2003**).
- ✓ L'arrêt du tabac est un élément essentiel de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de cancer bronchique (**Dautzenberg *et al.*, 2005**).
- ✓ L'efficacité des programmes d'aide à l'arrêt du tabac chez les fumeurs atteints de cancer bronchique est démontrée (**Underner *et al.*, 2014**).
- ✓ Selon (**Frusch *et al.*, 2007**), la fraction des cancers bronchique attribuable au tabac est évaluée à 91% chez l'homme et à 57% chez la femme. Le risque de développer un cancer du poumon chez l'homme fumeur est 24 fois plus important que chez le non fumeur; chez la femme, par contre, il est 9 fois plus important chez la fumeuse que chez la non-fumeuse.

3.3.1.1. Tabagisme actif

Le tabac présente un risque pour la santé quel que soit son mode de consommation : cigarette, tabac à rouler, cigarillo, cigare, pipe, chicha.... Les cigarettes à moindre teneur en nicotine et en goudrons ne sont pas moins cancérigènes que les autres (**Institut National Français du cancer, 2017**). La consommation de tabac, principalement associée au tabagisme, est la principale cause évitable de mortalité par cancer, responsable d'environ un tiers de tous les décès par cancer (**OMS, 2014**). Environ 85% des cancers du poumon résultent du tabagisme,

avec une fraction supplémentaire causée par l'exposition à la fumée secondaire chez les non-fumeurs (**Warren *et al.*, 2013**).

Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la survenue du cancer du poumon sont de mieux en mieux connus. Le tabac, après 2 phases de détoxification, libère des molécules qui seront directement ou indirectement carcinogènes (**Talikka *et al.*, 2012**). Leur effet mutagène est dose-dépendant (**Gou *et al.*, 2011**). Ces molécules, seules ou en association, sont responsables de la survenue de nombreuses anomalies géniques, qui vont se retrouver dans les lésions cancéreuses mais aussi précancéreuses ainsi que dans le tissu normal de patients fumeurs. Elle provoquent des mutations au niveau des gènes KRAS (Kirsten RatSarcoma viral oncogenhomolog) et de la protéine p53 chez les fumeurs. L'altération de la p53 est proportionnelle à la durée d'exposition au tabac, puisqu'elle est retrouvée chez 14,3% des patients fumeurs depuis moins de 20 ans, et jusqu'à 50% des fumeurs depuis plus de 20 ans (**Domblides, 2015**).

La figure 3.7 illustre le lien entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet des carcinogènes contenus dans le tabac et l'induction de multiples mutations génétiques(**Clément-Duchêne, 2009**)

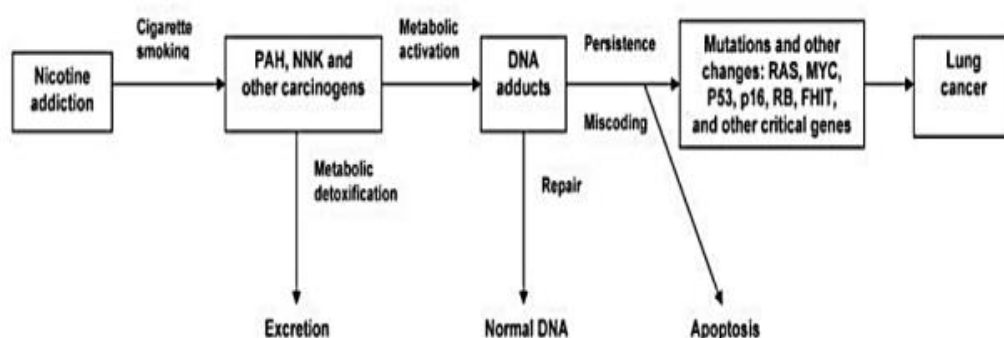


Figure 3.7. Lien entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet des carcinogènes contenus dans le tabac et l'induction de multiples mutations génétiques(Clément-Duchêne, 2009)

3.3.1.2. Tabagisme passif

L'inhalation régulière, par un non-fumeur, de la fumée de tabac provenant d'un fumeur (au domicile ou sur le lieu de travail), ce que l'on appelle le tabagisme passif, est un facteur de risque reconnu pour le développement d'un cancer du poumon, le « fumeur passif » augmente ainsi de 30 % son risque de développer la maladie par rapport à un non-fumeur (**Ligue contre le cancer, 2015**).

L'argument essentiel sur le rôle du tabagisme passif dans la survenue du cancer bronchique tient dans le fait que des taux élevés de nicotine et de goudrons cancérigènes sont retrouvés dans les urines des sujets exposés au tabagisme environnemental (**Qoix *et al.*, 2011**).

3.3.2. Exposition professionnelle

D'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont reconnus comme cancérigènes pour les poumons (**Institut National Français du cancer, 2017**).

3.3.2.1. Radon

Le radon représente le second facteur de risque de cancer du poumon après le tabac (**Samet *et al.*, 2009**). Le radon est un gaz radioactif incolore et inodore, naturellement présent dans l'environnement. Il est libéré dans l'air lors de la désintégration naturelle de l'uranium dans le sol et la pierre et pénètre dans l'organisme principalement avec l'air inhalé. Il est particulièrement présent dans les régions riches en granite, en uranium ou encore volcaniques (par exemple le Massif-Central, la Bretagne, les Vosges, la Corse). Le radon a été classé cancérigène pulmonaire pour l'homme par le CIRC en 1987 et par l'IARC en 1988. Il lui est attribué annuellement en France entre 1 234 et 2 913 décès par cancer du poumon soit entre 5 % et 10 % des décès pour cette pathologie (**Catelinois *et al.*, 2006**). L'effet du radon est chez les fumeurs et le non-fumeur, quel que soit le sexe (**Quoix *et al.*, 2011**).

3.3.2.2. Amiante

Une cause professionnelle peut être attribuée à 10 ou 15% des cancers bronchiques, l'exposition à l'amiante est celle la plus souvent reconnue (**Gamaz Bensaou, 2017**).

De par ses propriétés d'isolant thermique et son incroyable résistance, l'amiante a connu de multiples utilisations industrielles. De nombreux ouvriers sont ou ont été exposés à l'amiante (production de garniture de frein, extraction de minerais, installation de matériel friable à base d'amiante, électriciens, plombiers, maçons,) (**Frusch *et al.*, 2007**).

Une étude française de 2003 montre que 12 % des cancers du poumon chez les hommes de plus de 55 ans et environ 7 % dans la tranche d'âge de 35 à 55 ans peuvent être attribués à une exposition professionnelle à l'amiante, un effet synergique du tabagisme et de l'exposition à l'amiante augmente le risque de développer un cancer bronchique (**Frusch *et al.*, 2007**).

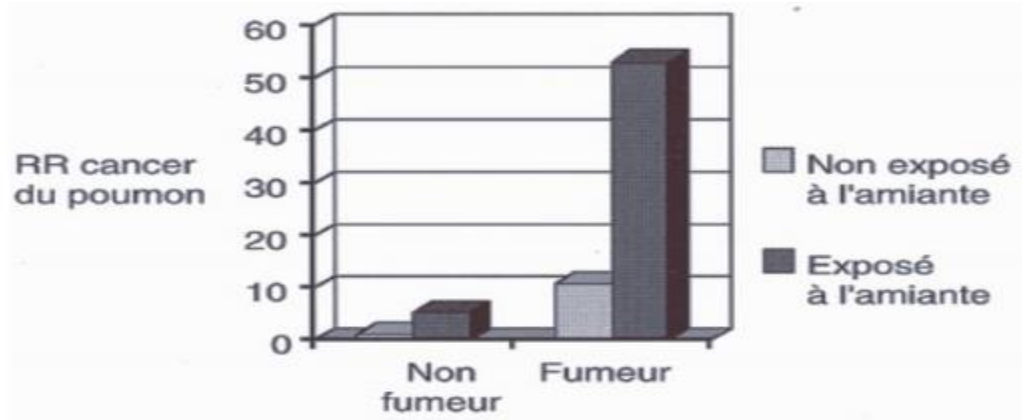


Figure 3.8. Effet multiplicateur du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur le risque relatif de cancer du poumon (Frusch *et al.*, 2007)

Chez un fumeur exposé à l'amiante, le risque relatif est de 53 fois plus élevé que chez non-fumeur (figure 3.8) (Frusch *et al.*, 2007). La distribution des types histologiques est la même que chez les non exposés mais la cause siège dans les lobes inférieurs et il peut exister ailleurs d'autres signes d'asbestose (plaques pleurales, fibrose interstitielle...)(Gamaz Bensaou, 2017).

3.3.2.3. Arsenic

L'arsenic est un métalloïde omniprésent naturellement présent dans la croûte terrestre. Dans sa forme inorganique, l'arsenic est hautement toxique et cancérigène (Chen & Costa, 2017). La carcinogenèse induite par l'arsenic peut se produire plusieurs mécanismes. Les preuves actuelles suggèrent que l'arsenic fonctionne à travers les deux mécanismes génotoxique et cytotoxique, ainsi que par les voies épigénétiques. Les ROS (réactifs des espèces oxygénées) générés par le métabolisme de l'arsenic peuvent contribuer à l'initiation et à la promotion du cancer (Liu & Jan, 2000 ; Lynn *et al.*, 2000 ; Huang *et al.*, 2004). Les ROS provoquent des dommages à l'ADN dues à des mutations de paires de bases, des insertions, des délétions, etc. (Huang *et al.*, 2004). Les dommages à l'ADN des gènes suppresseurs de tumeurs essentiels peuvent provoquer une carcinogenèse (Lil *et al.*, 2015). Une transcription induite par un « stresser » endogène peut également se produire, dans le cas d'une cellule cancéreuse maligne, une variété de voies de signalisation et des facteurs sont décrits : facteur de transcription tels qu'AP-1, NFκB, régulation de l'expression des gènes responsables de la prolifération cellulaire, la différenciation et la transformation (Qiao & Max, 2018).

L'arsenic peut exercer ses effets cancérigènes en perturbant d'importantes voies de transduction du signal : un exemple important est la voie PI3K/ AKT / mTOR, en raison de

leur importance dans la survie cellulaire, la physiologie cellulaire et les altérations pathologiques (**Guimaraes et al., 2015 ; Tai et al., 2017**).

3.3.2.4. Cannabis

Il est difficile d'établir un lien entre le cancer pulmonaire et le cannabis puisque la collecte d'information sur les drogues illégales souffre de nombreux biais. Par ailleurs, beaucoup de fumeurs de cannabis consomment également du tabac et il est donc difficile de savoir quelle est l'implication exacte de l'une ou de l'autre de ces substances. Le cannabis est considéré comme un facteur de risque probable de cancers pulmonaires car il contient les substances cancérigènes du tabac et plus de goudron que celui-ci (**Augusseau et al., 1978**).

3.3.2.5. Chrome

Les ouvriers travaillant au chromage, au tannage, à la production de pigments ou les soudeurs à l'arc utilisant une électrode enrobée sont exposés au risque de cancer bronchique (**Beji-Thivoce et al., 1992**).

3.3.2.6. Gaz moutarde

La production des gaz toxiques pendant la première guerre mondiale a été à l'origine d'une augmentation de l'incidence des cancers bronchiques spécialement dans la trachée et les bronches souches. Les types histologiques concernés sont l'épidermoïde et l'indifférencié à grandes cellules (**Abratt et al., 1995**).

3.3.2.7. Hydrocarbures provenant du charbon et du pétrole

Ils ont été impliqués dans le développement du cancer bronchique chez les ouvriers d'usines chimiques, les imprimeurs, les couvreurs, les travailleurs du goudron, les ouvriers des fours à coke. L'exposition aux huiles minérales et aux suies est aussi à l'origine de cancers bronchiques (**Albain et al., 1998**).

3.3.3. Autres facteurs

3.3.3.1. Age

Comme pour la plupart des localisations tumorales, l'incidence du cancer du poumon augmente de façon exponentielle avec l'âge, à la fois chez les fumeurs et les non-fumeurs, puis elle a tendance à diminuer aux âges les plus élevés. Ce type de croissance est cohérent avec la théorie de la carcinogenèse multi étapes telle qu'elle est actuellement admise. De ce fait, le délai médian qui sépare l'initiation du tabagisme et du diagnostic du cancer du poumon peut atteindre plusieurs dizaines d'années. Parallèlement il devient banal d'observer des cancers bronchiques chez des patients jeunes, ce qui reflète la responsabilité d'une initiation

tabagique précoce. En l'an 2000 l'âge médian du diagnostic d'un cancer bronchique était de 67 ans chez l'homme et de 68 ans chez les femmes. L'âge de survenue des cancers bronchiques est variable d'un pays à l'autre, résultant des habitudes tabagiques des populations (Skuladottir, 2001).

3.3.3.2. Sexe

Selon la littérature il semble que les femmes sont moins sensibles au risque tabagique, tout du moins pour ce qui est du cancer du poumon. Les risques relatifs calculés chez la femme sont effectivement souvent moins élevés que chez l'homme. Cette protection apparente est actuellement considérée comme relevant du fait que le tabagisme féminin a été initialement moins marqué que celui des hommes, et il est probable, compte tenu de l'évolution de l'épidémie tabagique, que les risques finiront par s'égaliser entre les sexes (Jean, 2004). Dans les pays anglo-saxons, où le tabagisme féminin s'est développé dès les années 1960, que, parmi les patients atteints de cancer bronchique, la proportion des femmes est la plus élevée, avec une sex-ratio de 4/6. Aux États-Unis, le cancer bronchique est devenu le cancer le plus fréquent de la femme, devançant le cancer du sein (Thiberville, 2004). Certaines études épidémiologiques ont même suggéré que, au contraire les femmes fumeuses auraient pour un même niveau de tabagisme évalué en durée et en quantité, un risque relatif de cancer bronchique plus élevé que les hommes fumeurs ; cet excès de risque pourrait également s'observer chez les femmes non fumeuses suggérant alors une susceptibilité féminine accrue aux effets des cancérigènes pulmonaires. Mais jusqu'à maintenant il n'y a pas d'argument formel pour penser que les femmes sont plus ou moins susceptibles de développer un cancer du poumon que les hommes (Jean, 2004).

3.3.3.3. Pollution atmosphérique

L'expertise collective de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et de l'Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) rendue publique en octobre 2008, a démontré que la pollution atmosphérique, d'origine automobile et industrielle, est un facteur, certes mineur comparé au tabac, mais qui pourrait favoriser le cancer pulmonaire. Cette pollution est due à des gaz, comme le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) et les fumées de diesel (Trédaniel et al., 2009).

3.3.3.4. Activité physique

Semble être un facteur protecteur vis-à-vis du cancer bronchique. Une activité physique régulière peut diminuer le risque de cancer bronchique. Dans l'étude de Leitzmann, le risque global de cancer bronchique diminue de manière linéaire avec l'augmentation de l'activité

physique, surtout chez les fumeurs et ex-fumeurs, quel que soit le type histologique, mais ceci n'est pas démontré chez les non-fumeurs (**Leitzmann et al., 2009**).

Pour Sinner, dans son étude chez des femmes américaines âgées, il existe une association entre l'activité physique et le risque de cancer bronchique. Il y a une diminution de 23 % du risque pour les niveaux élevés d'activité physique, 21 % pour les niveaux intermédiaires et 29% pour les niveaux très élevés (**Sinner et al., 2006**). Dans cette étude, les femmes ayant une activité physique élevée ont un risque diminué de cancer bronchique (HR=0.77 [IC : 0.64-0.94]). Il en est de même pour les femmes fumeuses ayant une activité physique élevée (HR=0.72 [0.55-0.94]) et les femmes ex fumeuses ayant une activité physique élevée (HR=0.63 [IC : 0.43-0.92]). Aucun effet de l'activité physique n'est retrouvé chez les femmes non-fumeuses (**Sinner et al., 2006**).

3.3.3.5. Antécédents personnels et familiaux

Les antécédents personnels d'affections respiratoires sont également un facteur de risque de cancer du poumon, en particulier les personnes atteintes de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), de silicose, de béryllose et de tuberculose.

De même, les personnes qui ont déjà été atteintes d'un cancer pulmonaire ont davantage de risque de développer un deuxième cancer pulmonaire que la population générale. Par ailleurs, un cas de cancer pulmonaire familial augmente également le risque de survenue de ce cancer (**Li et al., 2008**).

3.3.3.6. Hormones sexuelles

La prédominance des cancers du poumon chez les femmes parmi les non-fumeurs suggère un rôle hormonal. Les récepteurs aux œstrogènes sont souvent exprimés dans les tumeurs pulmonaires, particulièrement chez les femmes non tabagiques. Une étude américaine récente portant sur 180 000 femmes a retrouvé une réduction du risque de cancer du poumon chez les femmes avec puberté tardive et ménopause précoce (**Brinton et al., 2011**).

3.3.3.7. Habitudes alimentaires

Des études essentiellement sur la population chinoise ont démontrées que l'inhalation de vapeur d'huile chaude ou de particules de charbon augmenteraient le risque de cancer du poumon (**Li et al., 2008 ; Lee et al., 2010**).

3.3.3.8. Oncogènes

Un oncogène est un gène dont l'expression favorise la survenue d'un cancer. Il résulte de la modification ou de la surexpression d'un gène normal, de ce fait baptisé proto-oncogène, impliqué dans le contrôle de la division cellulaire. La survenue d'un cancer bronchique sous

l'effet de carcinogènes se fait en plusieurs étapes et le fait que le cancer survienne souvent plus de 20 ans après exposition à un agent tel que le tabac ou l'amiante en est une preuve indirecte. Les nombreuses altérations génétiques conduisant au développement d'un clone tumoral surviennent dans un ordre mal connu (**Bouvenot *et al.*, 1994 ; Fattorusso & Reiter, 2001**).

Divers oncogènes sont impliqués dans la carcinogénèse :

* Les oncogènes ras codent des protéines membranaires ; appelées p21 qui régulent les réactions intracellulaires en modulant l'activité de l'adénylcyclase. L'activation du proto-oncogène K-ras par mutation ponctuelle portant le plus souvent sur le codon 12 est observée dans 15 à 27 % des adénocarcinomes bronchiques primitifs et est de mauvais pronostic.

* Les oncogènes de la famille myc codent une protéine se liant à une ou plusieurs régions du génome et auraient un rôle de régulation de la mitose. Dans les carcinomes bronchiques à petites cellules, ils sont hyper exprimés et interviendraient dans le passage des formes peu agressives aux formes hautement malignes et peu chimio-sensibles.

* Les gènes suppresseurs de tumeur : deux sont clairement identifiés ; le gène p53 et le gène Rb. Ces anti-oncogènes dont le premier est porté par le chromosome 17 et le second par le chromosome 13 peuvent être mutés ou inactivés dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules et dans les carcinomes bronchiques à petites cellules pour le premier, dans les cancers bronchiques à petites cellules uniquement pour le second. Des anomalies chromosomiques sont fréquentes dans les cancers bronchiques et notamment la délétion du bras court du chromosome 3 observée dans 20 % des carcinomes bronchiques non à petites cellules mais 90 % des cancers bronchiques à petites cellules (**Quoix & Schraub, 2003 ; World cancer report, 2004**).

3.4. Principales substances responsables des cancers pulmonaires liés au tabagisme

3.4.1. Nicotine

Cette substance est présente dans les feuilles de tabac et se retrouve sous forme de particules en suspension dans la fumée. La nicotine affecte également le système respiratoire (**Thompson, 2001**).

La dépendance liée au tabagisme est double :

- Physique, se manifestant à l'arrêt par symptômes de manque,
- Psychique, liée aux sensations positives ressenties et à l'habitude.

3.4.2. Goudrons

C'est un mélange complexe formé par la combustion du tabac. C'est le principal responsable des cancers liés au tabagisme. Il regroupe un très grand nombre de substances (notamment les hydrocarbures, comme le benzène), dont la plupart des cancérigènes. Il a aussi un effet nocif sur les tissus et les muqueuses (**Jeffrey, 2001**).

3.4.3. Irritants (acétone, acide cyanhydrique)

Les irritants sont un mélange d'éléments très divers, qui se révèlent lors de la combustion. Il s'agit entre autres de l'acétone, des phénols et de l'acide cyanhydrique. Ces substances attaquent les muqueuses respiratoires, modifient le tapis muco-ciliaire de l'arbre bronchique et altèrent la protection des parois alvéolaires. Elles affectent donc la capacité de respiration. Combinées aux goudrons, elles entraînent l'inflammation des bronches et la toux (**Bohadana, 2000**).

3.4.4. Monoxyde de carbone

Cette substance est un gaz toxique formé par la combustion incomplète du carbone dans les cigarettes. Le monoxyde de carbone a la propriété de se fixer sur l'hémoglobine du globule rouge à la place de l'oxygène. Il en résulte un moindre taux d'oxygène dans le sang et au niveau des organes. Moins bien alimentés, ceux-ci ne peuvent travailler efficacement : c'est l'hypoxie, c'est-à-dire le manque d'oxygène. Pour contrer cet effet, la fréquence cardiaque et la pression artérielle augmentent, diminuant la capacité à l'effort et augmentant les risques pour le cœur et les vaisseaux (**Martinet, 2006**).

3.4.5. Additifs

Les additifs sont les substances ajoutées au tabac dans la cigarette par les industriels. Les marques les utilisent selon des recettes qu'elles gardent le plus souvent secrètes. Pourtant, cette information est cruciale, car certains additifs, soumis à la combustion de la cigarette, dégagent de nouveaux composants potentiellement dangereux.

Dans certaines cigarettes, l'ammoniac est utilisé pour faciliter l'inhalation de la fumée sans provoquer de toux et favoriser l'absorption de la nicotine. Il contribue donc à l'apparition de la dépendance (**Martinet, 2006**).

Différents arômes comme la vanille sont utilisés pour adapter le goût de la cigarette aux jeunes et aux fumeurs débutants. Le cacao servirait aussi à dilater les voies respiratoires pour offrir à la fumée un accès plus facile aux poumons (**Dubois, 2002**).

Le géniol et le menthol ont des vertus adoucissantes sur les voies respiratoires et masquent l'effet irritant de la fumée. D'autres additifs rendent le courant secondaire de la fumée moins repérable, empêchant ainsi les fumeurs passifs de s'en protéger (**Dubois, 2002**).



Partie II
Etude expérimentale

Chapitre 4. Matériels et méthodes

Nous rapportons une étude rétrospective portant sur 192 dossiers de patients atteints du cancer du poumon, colligés aux services d'oncologie de la wilaya de Chlef et la wilaya de Tiaret.

4.1. Objectifs

Notre étude a pour objectifs :

1. Etude des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers broncho-pulmonaires au niveau des services d'oncologie de l'hôpital de Chlef et celui de Tiaret.
2. Estimation de la fréquence des cancers broncho-pulmonaires.
3. Détermination des facteurs de risque de cette pathologie.
4. Décrire les méthodes diagnostiques et thérapeutiques.
5. Appréciation de la qualité de la prise en charge médicale en matière de coordination et de continuité des soins.

4.2. Lieu de l'enquête

Notre étude s'est déroulée dans la wilaya de Tiaret au service d'oncologie de la Clinique d'hémodialyse Salah Belkhodja Noureddine et la wilaya de Chlef au service d'oncologie de l'hôpital des Sœurs Bedj.

4.2.1. Wilaya de Tiaret

La ville de Tiaret est située à 1 080 m d'altitude sur le mont du Gezoul qui fait partie de la chaîne de l'Atlas tellien. Le Chef-lieu de la wilaya est situé à 361 km à l'Ouest de la capitale, Alger. Elle s'étend sur une superficie de 20 050 km².

Elle est limitée par plusieurs wilayas à savoir :

Les wilayas de Tissemsilet et Relizane au Nord ; Laghouat et El-Bayadh au Sud ; les wilayas de Mascara et Saida à l'Ouest et la wilaya de Djelfa à l'Est.

Elle compte 6 daïras et 42 communes (L'ONS, 2008).



Figure 4.1. Situation géographique de la wilaya de Tiaret (DNDI, 2008)

✚ Service d'oncologie de la Clinique d'hémodialyse Salah Belkhodja Nouredine

Le service est situé dans un bâtiment à deux étages et comprend :

- Trois unités d'hospitalisation ;

* Une unité au rez-de-chaussée composée d'une salle de réception et un petit labo de prélèvement dévolus au traitement des malades atteints d'infection rénale.

* Une unité située à l'étage composée de 20 lits pour dévolus au traitement des malades atteints d'infection rénale.

* Une unité au 2^{ème} étage composée de 10 lits entièrement dévolus au traitement des malades atteints d'affections respiratoires sauf les tuberculeux à bacilloscopie positive.

- Deux salles de consultation.

- Une salle de fibroscopie bronchique.

- Une salle de réanimation.

* Le personnel est composé de :

- Trois médecins dont 2 spécialistes et un généraliste- Quatre infirmiers dont 2 majors

- Un aide-soignant - Un secrétaire - Un pharmacien - Quatre manœuvres.

* C'est le seul service d'oncologie dans la région de Tiaret.

4.2.2. Wilaya de Chlef

La ville de Chlef est située au Nord-Ouest de l'Algérie. Cette Wilaya s'étale sur une superficie de 4 074 Km². Elle est située à 200 Km à l'Ouest d'Alger, la méditerranée baigne sa frange septentrionale sur une distance de plus de 120 Kilomètres.

Elles limité Au Sud par la wilaya de Tissemsilet ; à l'Est, elle juste la wilaya de Tipaza au Nord et la wilaya d'Ain Defla au sud et à l'Ouest, elle est limitée par le territoire de la wilaya de Mostaganem au Nord et par celui de la wilaya de Relizane au sud.

La wilaya de Chlef compte 13 daïras et 35 communes (ABID, 2000).



Figure 4.2. Situation géographique de la wilaya de Chlef (DNDI, 2008)

✚ Service d'oncologie de l'hôpital des Sœurs Bedj

* L'Hôpital des Sœurs Bedj est une structure sanitaire qui tire son nom de deux jeunes filles : Messaouda appelée Mériem et Fatma appelée Lalia. Les sœurs Bedj sont des filles issues d'une famille honorable originaire de Laghouat en Algérie et installée à Orléans ville présentement Chlef d'où elles rejoindront le maquis. Les deux sœurs ont participé à la guerre de libération de l'Algérie.

* L'hôpital contient 240 lits, est un investissement majeur pour la population de la wilaya de Chlef et de ses environs. Inauguré en novembre 2013 par le chef de gouvernement algérien, cette importante infrastructure hospitalière ne cesse de se développer au fil du temps, notamment par l'ouverture de nouveaux services. Ainsi, outre les équipements d'imagerie médicale qui contient plusieurs appareils importante : mammographie, échographie, scanner, IRM... etc., et les laboratoires d'analyses, l'hôpital dispose de 6 blocs opératoires dont un destiné aux urgences. Les actes de chirurgie pratiqués actuellement au niveau de cet hôpital concernent l'urologie, la cardiologie, l'ophtalmologie, l'ORL, la rééducation fonctionnelle, la traumatologie, la chirurgie générale.

* Récemment, cet hôpital a été renforcé par un service de réanimation, un service d'oncologie, un service de cancérologie et un service d'hémodialyse doté de plusieurs générateurs.

* C'est le seul service d'oncologie dans la région de Chlef.

4.3. Population étudiée et échantillonnage

La population étudiée est constituée de 192 patients (47 femmes et 145 hommes) présentant un cancer broncho-pulmonaire dont l'âge varie entre 20 et 99 ans.

La compilation de recueil des données sur dossiers nous a permis d'établir des 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 grande cellules,

* Les patients présentant une localisation métastatique cérébrale, osseuse, surrénale et hépatique.

✚ Les critères d'exclusion sont :

* Dossiers vides,

* Diagnostic du cancer non confirmé histologiquement.

4.4. Méthodologie de l'enquête

- Conception de l'étude et collecte de données :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive réalisée aux services d'oncologie de l'hôpital de Chlef et l'hôpital de Tiaret sur une période de trois ans entre janvier 2017 et décembre 2019.

Pour faciliter l'enquête sur le terrain, nous avons établie des fiches d'enquête pour chaque sujet (Annexe 1) pour le recueil de données existantes sur les dossiers médicaux des patients diagnostiqués avec un cancer du poumon.

Tout au long de l'étude, les dossiers et renseignements des patients ont été conservés et le respect de la confidentialité des données a été assuré.

Une fiche d'enquête comprenant les informations suivantes :

* L'âge et le sexe du patient, le lieu de résidence

* Profession

- * Les bilans diagnostic.
- * L'aspect histologique du cancer.
- * Classification et stade TNM.
- * Les traitements.
- * Type de traitement (Radiothérapie / chimiothérapie/ chirurgie/ autres traitements)
- * Les plaintes fonctionnelles,
- * Les antécédents médicaux en étudiant les antécédents tabagiques, Chirurgicaux et familiaux du patient.

4.5. Analyse des données

Les données ont été saisies et analysées sur le Microsoft Excel.

Chapitre 5. Résultats & discussion

L'objectif de cette étude est l'étude des caractéristique anatomo-clinique, épidémiologique, thérapeutique et pronostiques des cas du cancer brocho-pulmonairea travers une enquête rétrospective sur 192 dossiers de patients dans la région de Chlef et Tiaret au niveau de l'hôpital des Sœur Bedj et la clinique d'hémodialyse Salah Belkhodja Noureddine respectivement. L'enquête s'est déroulée sur une période de trois ans.

5.1. Répartition annuelle de l'incidence des cancers pulmonaires retrouvés dans la région de Chlef et Tiaret pendant la période 2017-2019

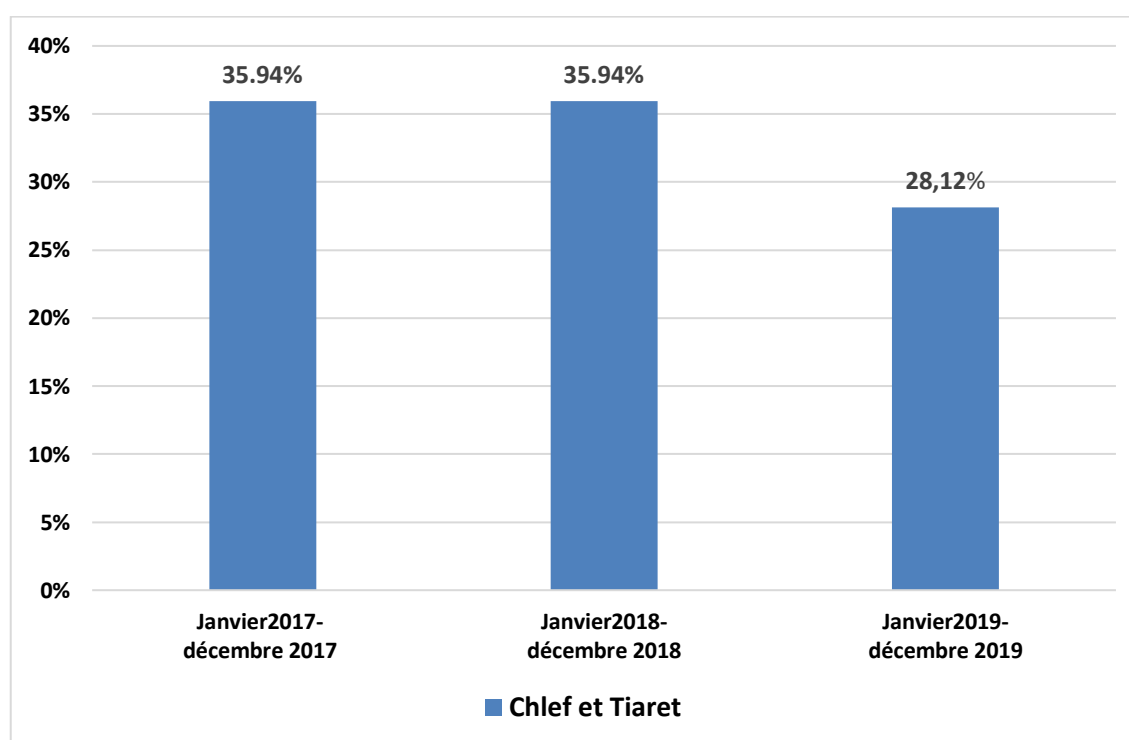


Figure 5.1. Répartition annuelle de l'incidence des cancers pulmonaires retrouvés dans la région de Chlef et Tiaret pendant la période 2017-2019

En ce qui concerne l'évolution de l'incidence, la figure 5.1 montre la répartition annuelle de l'incidence des cancers du poumon recensés pendant la période 2017-2019 dans les services d'oncologie de l'hôpital des Sœur Bedj et la clinique d'hémodialyse Salah Belkhodja Noureddine des wilayas de Chlef et Tiaret respectivement. On peut constater qu'il y a la même incidence en 2017 et en 2018, soit 35,94% qui représentent 69 cas pour chaque année et une diminution d'incidence en 2019, soit 28,12% qui représentent 54 cas de cancer pulmonaire.

5.2. Répartition annuelle de l'incidence des cancers pulmonaires retrouvés pendant la période 2017-2019 par région

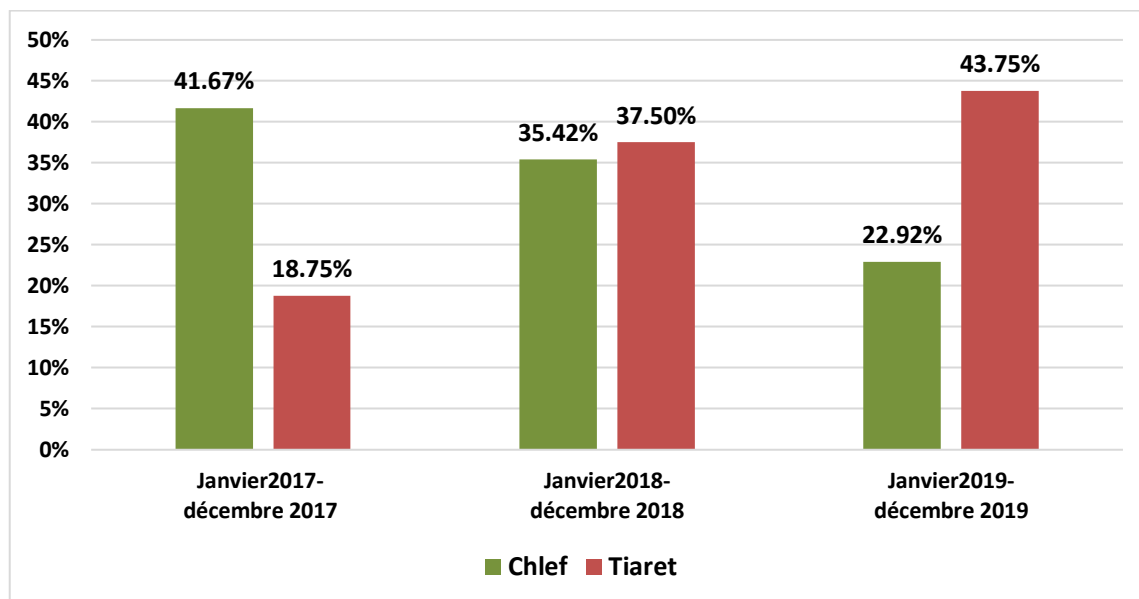


Figure 5.2. Répartition annuelle de l'incidence des cancers pulmonaires retrouvés pendant la période 2017-2019 par région

La figure 5.2 montre la répartition annuelle de l'incidence des cancers pulmonaires retrouvés pendant la période 2017-2019 par région. On remarque une diminution de l'incidence pour la région de Chlef et une augmentation progressive pour la région de Tiaret.

* Concernant la région de Chlef, l'incidence est comme suit : 41,67% (60 cas) en 2017 ; 35,42% (51 cas) en 2018 et 22,92% (33 cas) en 2019 avec un total de **144 cas** de cancer pulmonaire sur les trois ans.

* Concernant la région de Tiaret, l'incidence est comme suit : 18,75% (09 cas) en 2017 ; 37,50% (18 cas) en 2018 et 43,75% (21 cas) en 2019 avec un total de **48 cas** de cancer pulmonaire sur les trois ans.

5.3. Répartition des patients selon le genre

Dans notre étude, le sexe masculin était le plus représenté avec 75.52% des cas Cette prédominance masculine a été observée par plusieurs auteurs (**Domoua et al., 1998 ; URCAM de Poitou, 2002 ; Kaptue, 2005 ; Diarra, 2009**).

Cette fréquence plus élevée du cancer chez le sujet masculin pourrait s'expliquer par le fait que dans notre contexte les hommes sont plus impliqués dans le tabagisme. En plus au niveau

du secteur industriel, les hommes représentent l'essentiel de la main d'œuvre et sont donc plus susceptibles d'être exposés aux agents cancérogènes.

La figure 5.3 montre la répartition des patients selon le genre.

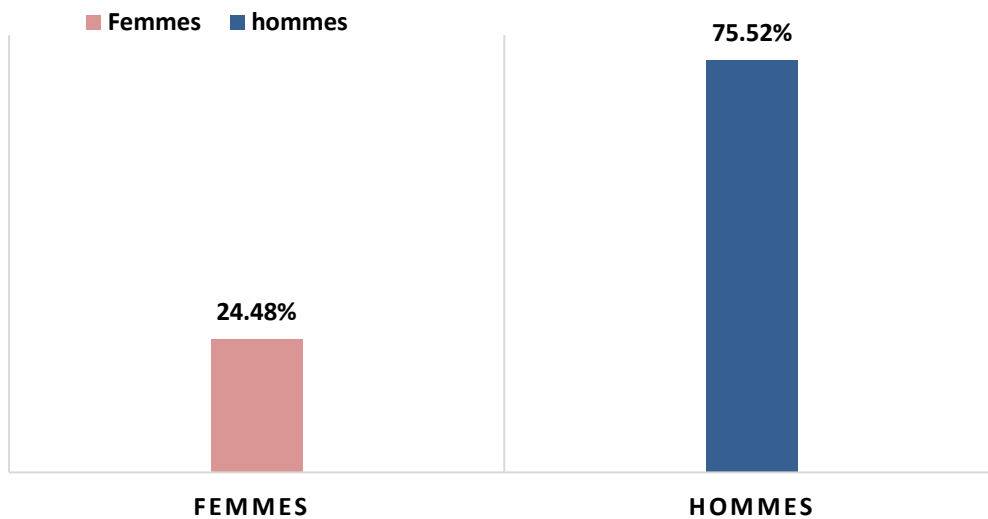


Figure 5.3. Répartition des patients selon le genre

5.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge

La figure 5.4 montre la répartition des patients selon les tranches d'âge.

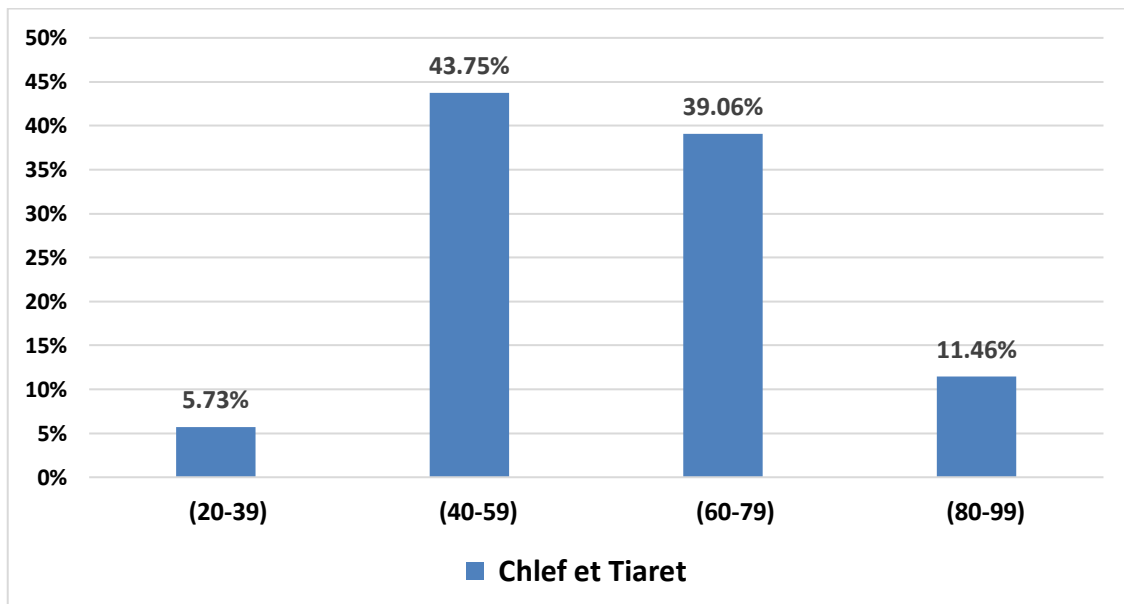


Figure 5.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge

Dans notre étude, la tranche d'âge (40-59) ans. Comme étant celle la plus représentée avec un pourcentage de 45.75%. L'âge moyen de nos patients est de 48 ans.

Ce résultat se rapproche de celui de Kaptue Y. E. en 2005 au Mali qui a trouvé la tranche d'âge 61-70 ans comme étant celle la plus représentée avec une moyenne de 54,58 ans et des extrêmes de 16 et 80 ans (**Kaptue, 2005**).

Au Burkina Faso avait trouvé une moyenne d'âge de 53,70 ans ; avec des extrêmes de 22 et 75 ans (**Ouedraogo, 2003**).

En Côte d'Ivoire, Domoua K. avait trouvé des extrêmes de 17 et 80 ans avec une moyenne de 51,2 ans (**Domouaet al., 1998**).

Au Gabon Boguikouma J. B. avait trouvé un âge moyen égal à 53,3 ans (**Domoua et al., 1998**).

Au Maroc, Jabri L. avait trouvé des extrêmes de 25 et 70 ans avec un âge moyen de 55 ans (**Jabriet al., 1999**).

Ceci pourrait s'expliquer par une augmentation du tabagisme chez les jeunes et le développement progressif de l'industrie en Afrique, le temps d'évolution des lésions initiales vers le stade du cancer étant estimé entre 20 et 30 ans. De même pour l'âge médian, le chiffre indiqué dans cette étude 60 ans est proche de celui rapporté dans la littérature (**Blanchon et al., 2002 ; ElMezni et al., 2005**).

5.5. Répartition des patients selon l'habitude toxique

La figure 5.5 montre la répartition des patients selon l'habitude toxique.

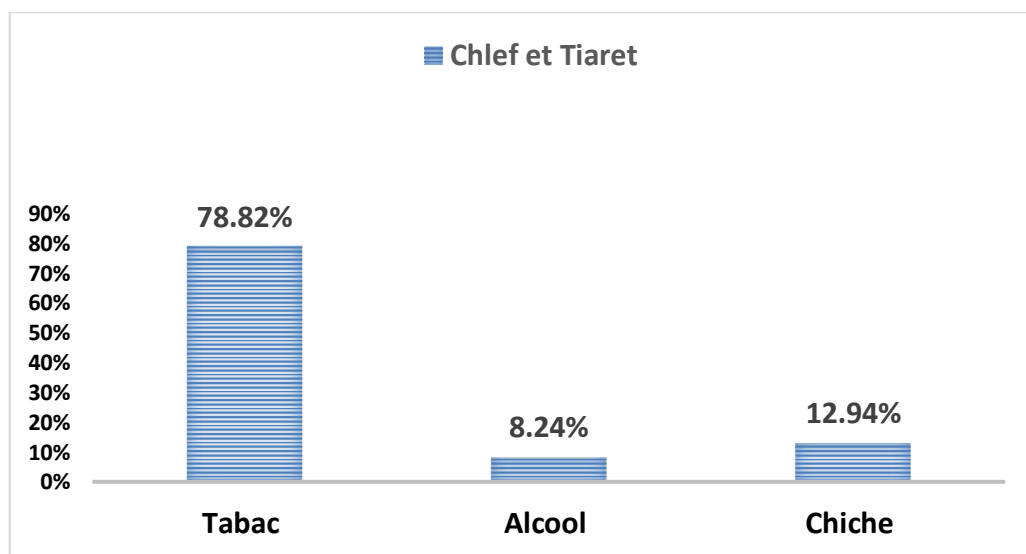


Figure 5.5. Répartition des patients selon l'habitude toxique

* Dans notre étude 78,82% des patients étaient tabagiques. Ce qui est comparable aux 68,6% de Dao (**Harrington, 2000**), aux 70% de Boguikouma (**Ben-ahmed & Kouroughli, 1998**), aux 66,6% de Damoua (**Domoua et al., 1998**) et aux 68% de Jabri (**Jabri et al., 1999**). Par contre Konandji trouve 30% de patients tabagiques. (**Ben-ahmed & Kouroughli, 1998**) L'exposition au tabac et plus particulièrement aux cigarettes est le facteur de risque le plus important retrouvé dans notre étude.

* On a noté aussi que 8,24% des patients étaient alcoolique.

Le lien de causalité entre alcool et cancer du poumon est difficile à mettre en évidence, car le statut tabagique interfère. Seules des études chez les non-fumeurs permettront de dire si le cancer du poumon est augmenté lors de consommation chronique d'alcool (**Arvers, 2018**).

* il ressort aussi de cette étude que 12,94% des patients étaient consommateur de chicha. Il est difficile d'évaluer les effets sanitaires causés par la fumée de chicha car les publications scientifiques sur ce sujet ne sont pas nombreuses (**Sasco 2007**). Toutefois les études recensées démontrent que fumer la chicha accroît fortement les risques de cancers du poumon, des lèvres, de la vessie et des voies aérodigestives supérieures (**Prignot et al., 2008**).

L'usage de la chicha concerne quotidiennement plus de 100 millions de personnes dans le monde (**Asfar et al., 2005**). Or, comme toutes les fumées de substances organiques qui brûlent, celles de la chicha libèrent, lors de la combustion, près de 4000 substances chimiques, dont nombre d'entre eux sont toxiques, irritants et/ou cancérigènes.

Même s'il est difficile, faute d'études précises, de comparer le risque lié à la fumée de narguilé à celui lié à la fumée de cigarette, il faut partir du principe que l'utilisation régulière de la chicha peut conduire aux mêmes maladies que celles auxquelles s'exposent les fumeurs de cigarette : cancer du poumon, cancer de la gorge, infarctus, accident vasculaire cérébral (AVC), bronchopneumopathies, etc...(**Bême, 2018**).

5.6. Répartition des patients selon le type du tabagisme

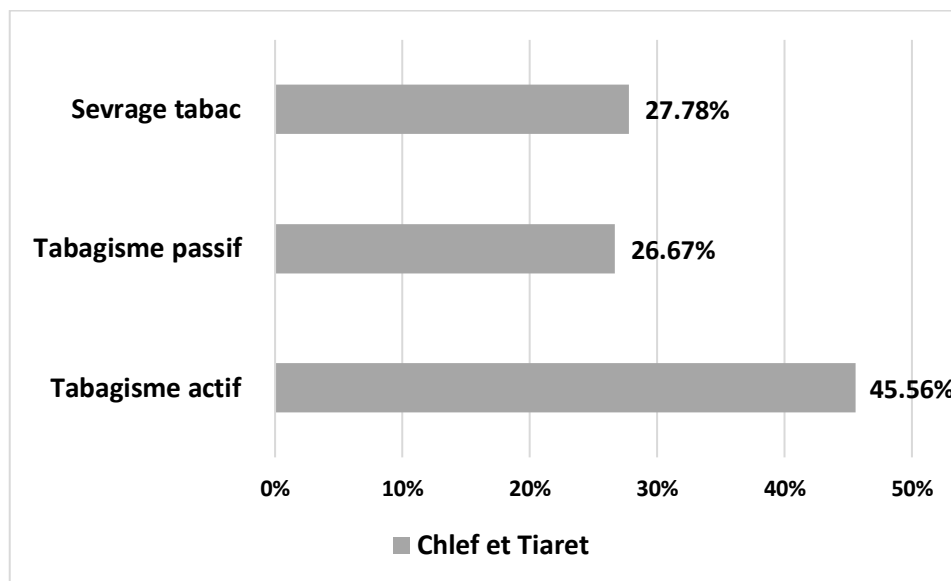


Figure 5.6. Répartition des patients selon le type du tabagisme

D'après la figure 5.6 qui illustre la répartition des patients selon le type du tabagisme, on a noté que 45,56% des cas étaient exposés au tabagisme actif, 26,67% étaient exposés au tabagisme passif, alors que 27,78% des patients étaient sevrés le tabac.

Le tabagisme joue un rôle fondamental en tant que facteur de risque dans les deux sexes ; ainsi l'augmentation de l'incidence des cancers pulmonaires au cours de ces dernières années suit la recrudescence du tabagisme.

La consommation annuelle de tabac en Algérie est estimée à 25.000 tonnes, avec un accroissement annuel en moyenne de 5% par an, surtout pour les cigarettes blondes (**Hamdi, 2010**).

La fréquence des sujets non-fumeurs est nettement plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

La survenue d'un cancer bronchique chez un sujet non-fumeur est très rare. Il est à noter que pour le tabagisme les résultats de l'enquête sont parfois biaisés pour les femmes qui pour des raisons socioculturelles nient le fait d'avoir fumé.

5.7. Répartition des patients selon le nombre de paquets de cigarettes par année

La figure 5.7 montre la répartition des patients selon le nombre de paquets de cigarettes consommé par année, on a remarqué que presque la moitié des patients soit 47,70%

consomme plus de 80 paquets de cigarettes par année alors que seulement 1,52% de nos patients consomme moins de 20 paquets de cigarettes par année.

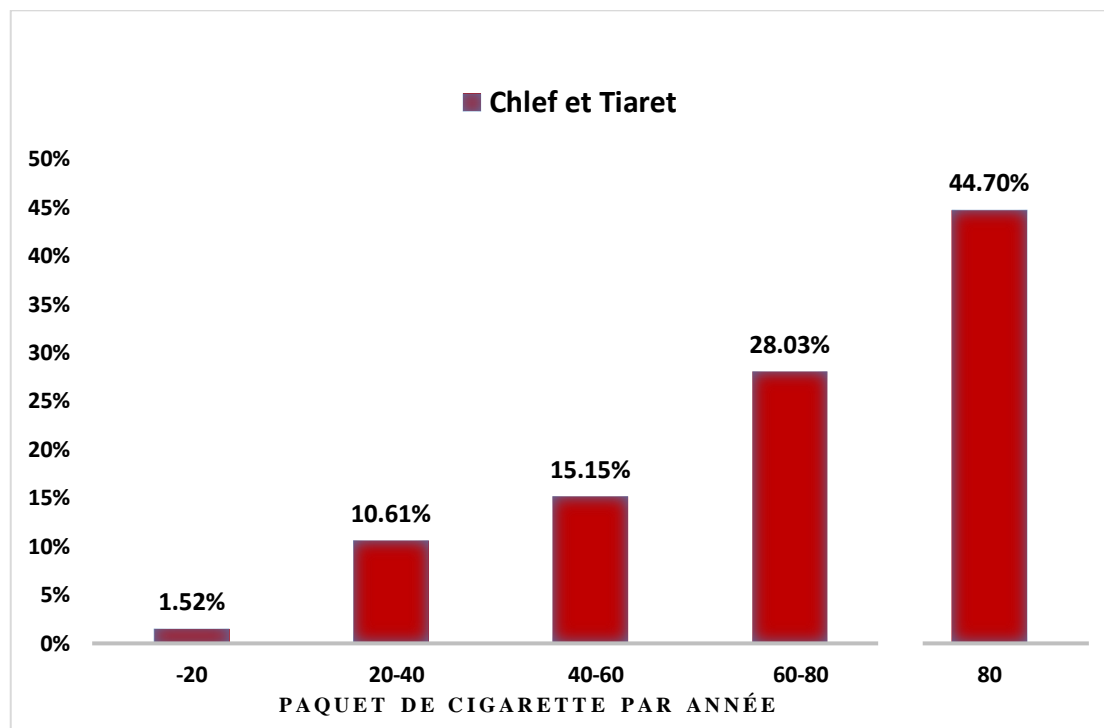


Figure 5.7. Répartition des patients selon le nombre de paquets de cigarettes par année

La consommation moyenne chez nos patients était supérieure à 80 paquets/années, ce qui est comparable aux 20 paquets/années de Koning (*Scaake-Koning et al., 1992*), mais inférieur aux 31 paquets années Trouvés par Dao (*Harrington, 2000*).

Dans les pays occidentaux la consommation annuelle diminue de 1% par an mais dans les pays en voie de développement au contraire elle augmente de 1 à 2% par an (*Jenkin et al., 1972*).

5. 8. Répartition des patients selon les expositions professionnelles

Il ressort de notre étude que les professions étaient concernées sont soudeur 15%, maçons 38% les travailleurs des usines 78 % (figure 5.8). Néanmoins nous n'avons pu mettre en évidence le rôle d'un quelconque agent carcinogène lié à la profession dans l'apparition du cancer broncho-pulmonaire primitifs. Ce qui concorde avec les observations de Konandji et de Kane (*Israel-biet et al., 1999*).

Il existerait un risque accru de cancer bronchique primitif pour les catégories sociales les plus défavorisées, indépendamment du risque lié au tabac, ce qui est également observé dans la

littérature, ce cancer est 3.5 fois plus fréquent chez les ouvriers et les employés que chez les cadres supérieurs (Aveline L., 2001).

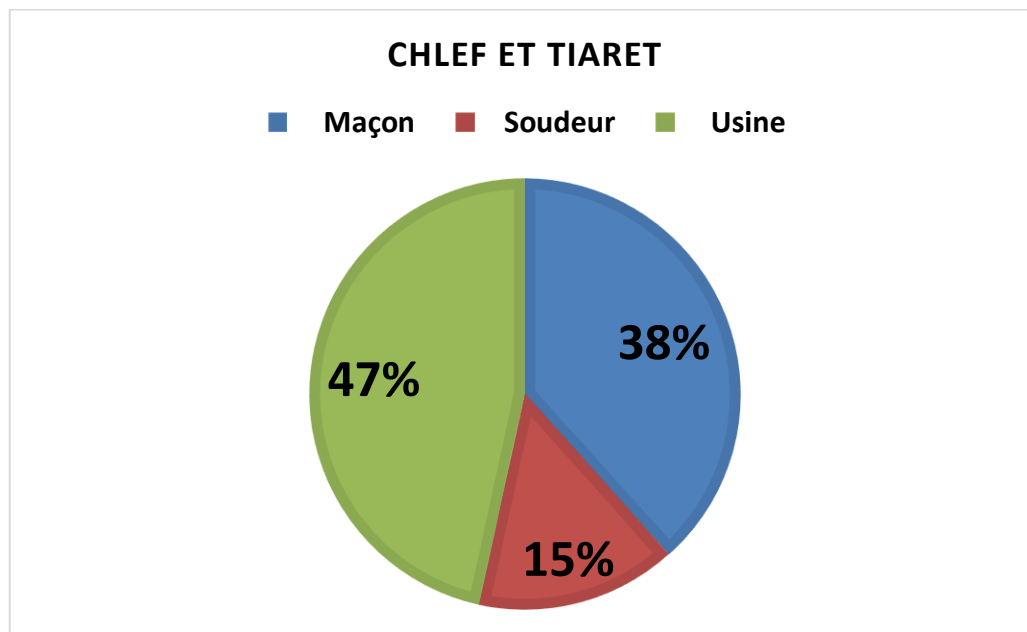


Figure 5.8. Répartition des patients selon les expositions professionnelles

Des risques élevés de cancer du poumon ont également été observés dans plusieurs professions ou industries, sans que les expositions en cause aient été clairement identifiées, notamment chez les peintres (Siemiatycki *et al.*, 2004), mais également dans l'industrie du caoutchouc (Kogevinas *et al.*, 1998), chez les bouchers (Boffetta *et al.*, 2000), les coiffeurs (Czene *et al.*, 2003), les travailleurs du bois (Barcenas *et al.*, 2005), du cuir (Iaia *et al.*, 2006), et de l'imprimerie ((Leon *et al.*, 1994 ; Lynge *et al.*, 1995).

Le rôle des expositions professionnelles dans la survenue d'un cancer broncho-pulmonaire reste largement méconnu, en raison du nombre limité d'études portant sur les facteurs professionnels de ce cancer.

5.9. Répartition des patients selon l'état général à l'entrée

L'état général des patients était altéré dans 64,65% des cas au moment de leur admission est grave ce qui traduit le fait que les patients ne consultent souvent à l'hôpital qu'en dernier recours. Elle était passable chez 27,08% des patients et bon chez seulement 8,85% (voir figure 5.9).

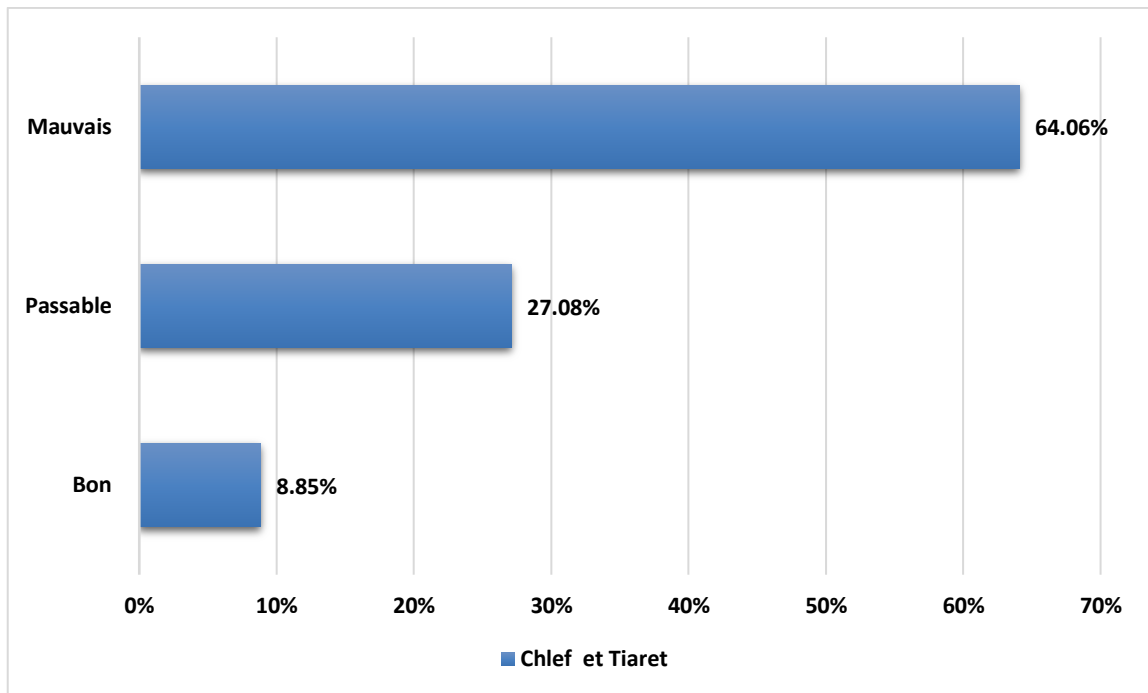


Figure 5.9. Répartition des patients selon l'état général à l'entrée

5.10. Répartition des patients selon les motifs de consultation

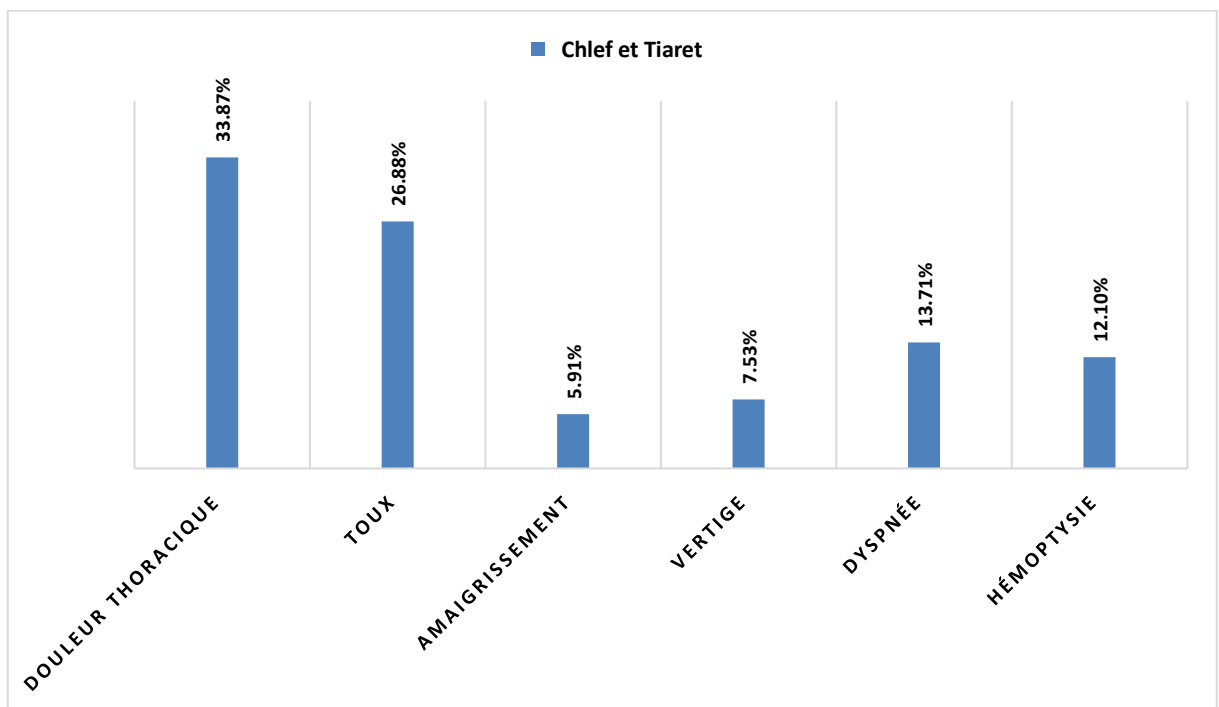


Figure 5.10. Répartition des patients selon les motifs de consultation

Le cancer du poumon se présente sous une symptomatologie d'emprunt ; il n'a pas de signe spécifique.

La douleur thoracique était le premier motif de consultation (33.87% des cas). Ce qui confirme qu'au moment où les patients consultent, la maladie n'est plus à ses débuts.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Koning qui avait trouvé la douleur thoracique chez 71% des patients. (Scaake-Koning *et al.*, 1992)

Le deuxième motif de consultation observé dans notre étude c'est la toux chez 28,88% des patients, suivi par une dyspnée chez 13,71% des patients, une hémoptysie chez 12,10%, des vertiges chez 7,53% et amaigrissement chez 5,91% des patients (figure 5.10).

Dans une étude rétrospective portant sur 206 cas de CBP, colligés au service de pneumologie de l'EPH de Rouïba : La symptomatologie révélatrice a été essentiellement la toux dans 55,8 %, la douleur thoracique 46,6 %, la dyspnée 27,7 %, l'hémoptysie 19,9 % (Ketfi *et al.*, 2018).

L'hippocratisme digital, fréquent en Europe ; retrouvé dans 20 à 25% des cancers bronchiques n'apparaît pas dans notre étude (Hirsch & Tredaniel, 1999).

5.11. Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

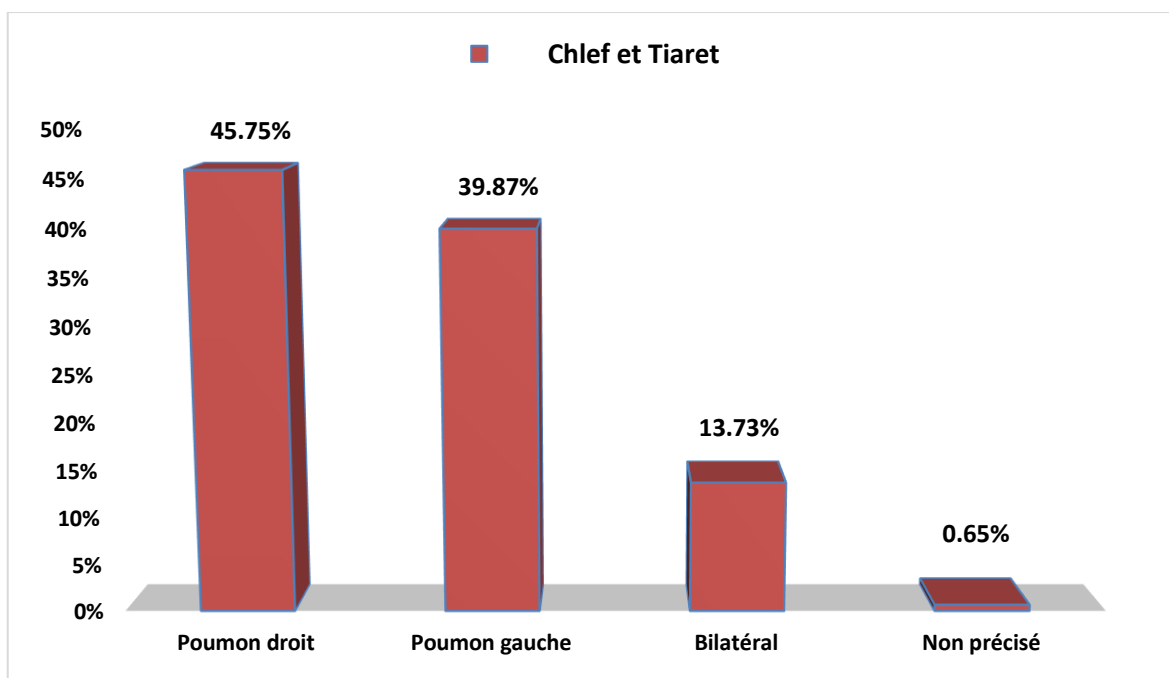


Figure 5.11. Répartition des patients selon la localisation de la tumeur

Concernant la répartition des patients selon la localisation des tumeurs (figure 5.11), notre étude montre que 45,47% des patients présentent des tumeurs au niveau du poumon droit ; 39,87% des tumeurs au niveau du poumon gauche et 13,73% des tumeurs bilatéral alors que

0,65% des tumeurs non précisés. Selon l'ordre de la localisation de la tumeur, nos résultats sont identiques à l'étude d'Oukabli (Oukabli *et al.*, 2011).

5.12. Répartition des patients selon le type de diagnostic

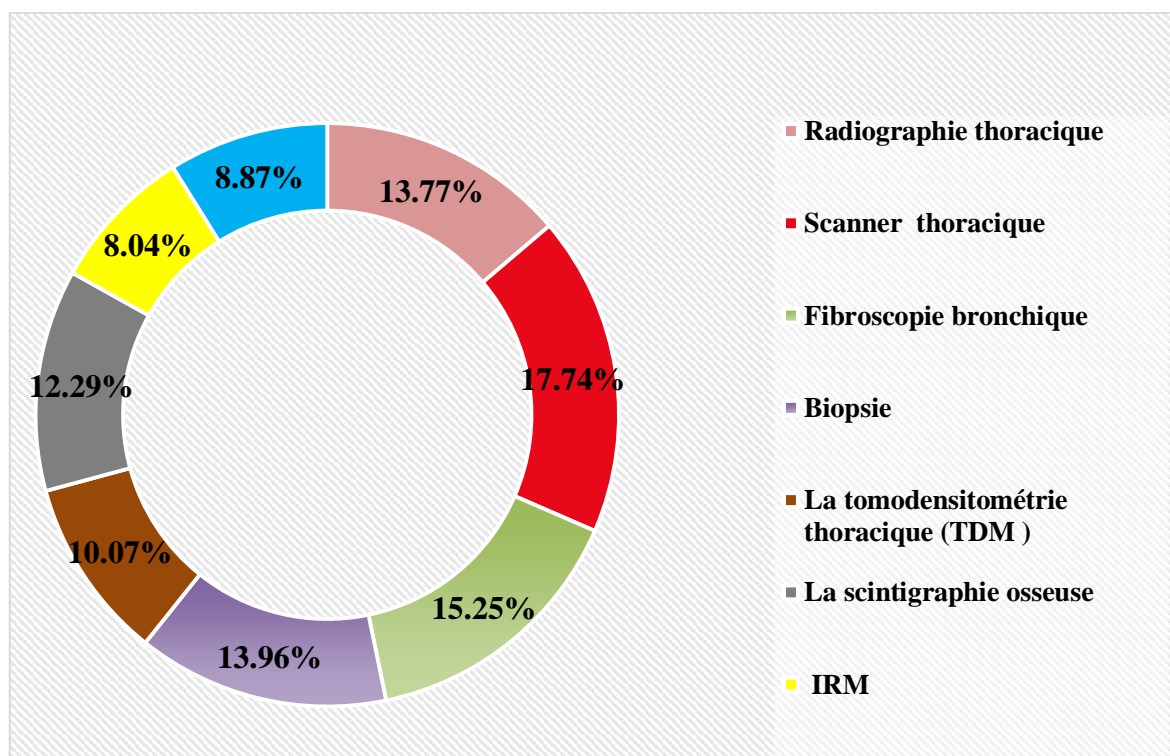


Figure 5.12. Répartition des patients selon le type de diagnostic

La radiographie du thorax de face était systématique dans notre étude avec un pourcentage de 17,74%. L'examen a été réalisé au sein de l'hôpital ; son exécution est simple et son coût est accessible aux malades.

La radiographie thoracique de face a été l'examen de première intention toutefois, sa sensibilité de détection des cancers à un stade précoce est faible.

Selon la figure 5.12 qui illustre les différents examens réalisés par les patients, on trouve en plus de la radiographie thoracique : le scanner thoracique avec 17,74% des patients, la fibroscopie bronchique avec 15,25%, la biopsie avec 13,96%, la tomодensitométrie thoracique (TDM) avec 10,07%, la scintigraphie osseuse avec 12,29% et l'IRM avec 8,04%.

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

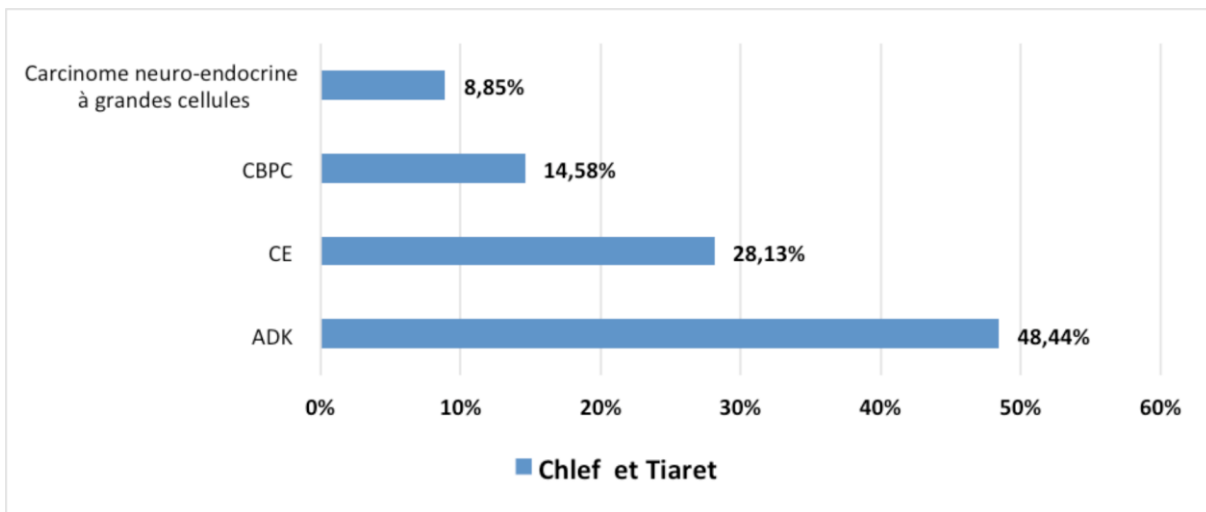


Figure 5.13. Répartition des patients selon le type histologique de cancer broncho-pulmonaire

La répartition des différents types histologiques dans cette étude concorde avec celle observée dans la littérature (**Blanchon *et al.*, 2002 ;Dautzenberg, 2008**).

Le type dominant est le ADK suivi de CE, du carcinome à petites cellules puis vient en dernière position le carcinome bronchique à grandes cellules (figure 5.13). Ces variations sont étroitement liées aux habitudes et coutumes vis-à-vis du tabac (début, durée, quantité) (**Depierre, 2006**).

5.14. Répartitions des patients selon La classification anatomopathologique des CBP

La classification anatomopathologique de notre enquête montre que 51,47% patients de l'effectif total présentent des tumeurs de stade IV, 17,91% de stade IIIa, 11,94% de stade IIIb, 7,96% de stade IIa, 4,98% de stade IIb, 1,99%, de stade Ia et 3,48% de stade Ib (figure 5.14).

Nos résultats concordent selon l'ordre de pourcentage aux résultats de Sculier qui a classifié les stades de cancer broncho-pulmonaire (**Sculier, 2014**).

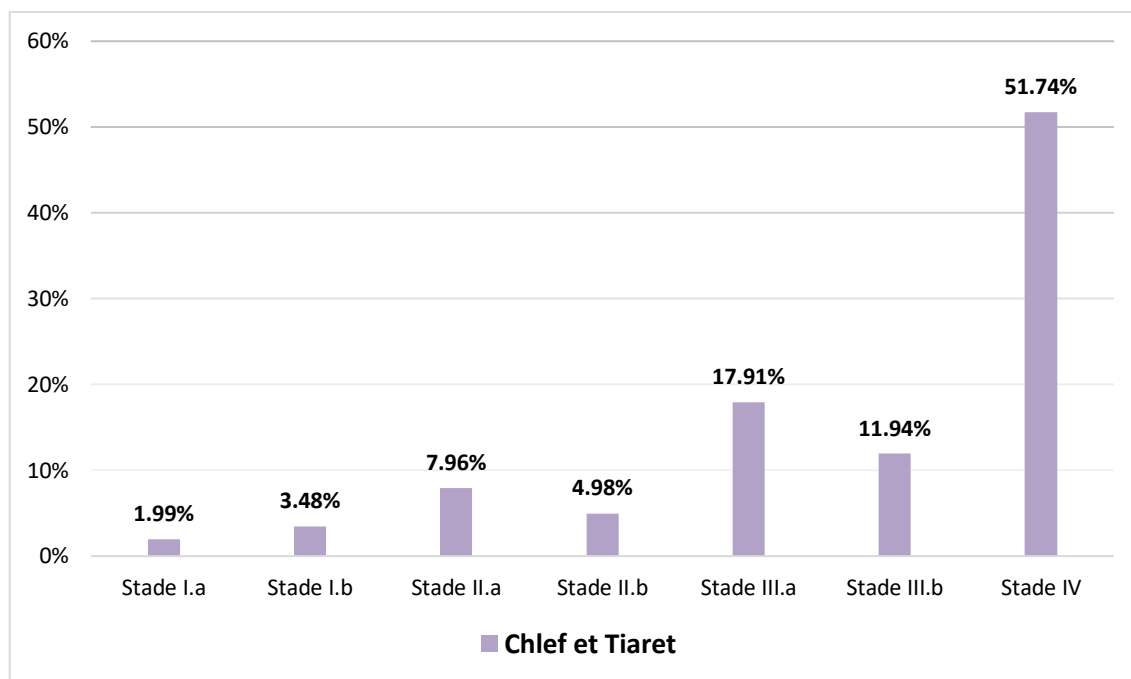


Figure 5.14. Répartitions des patients selon La classification anatomopathologique des CBP

5.15. Répartitions des patients selon la stratégie thérapeutique

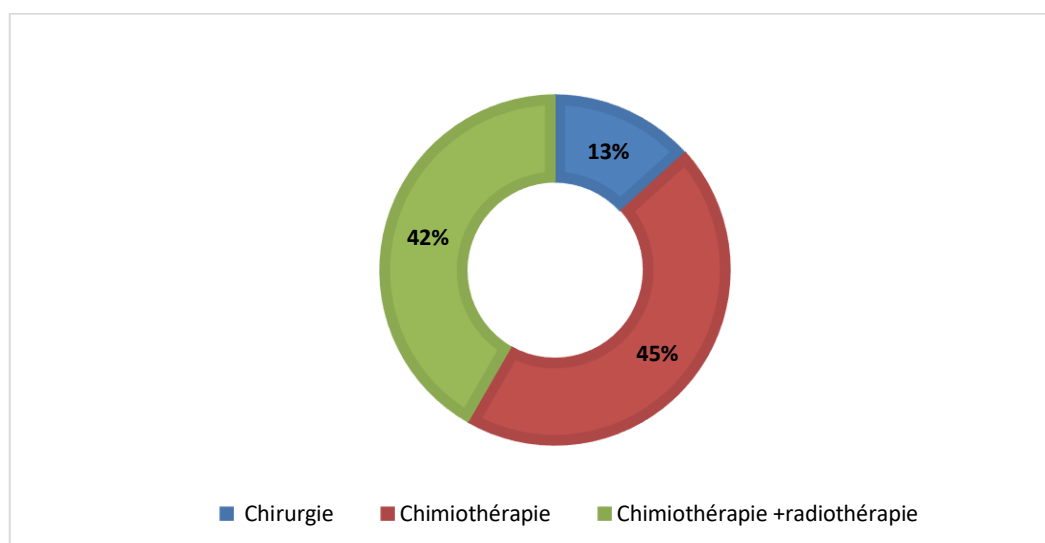


Figure 5.15. Répartition des patients selon la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique des cancers broncho-pulmonaires a pour objectif principal d’obtenir le contrôle local de la maladie ou, à défaut, retarder l’évolution locale afin d’améliorer la survie, de prévenir les récives et l’évolution métastatique.

D’après les résultats de notre enquête, 45% des patients ont subies une chimiothérapie comme stratégie thérapeutique, 42% des patients ont subies une chimiothérapie plus une radiothérapie

et 13 % des patients ont été adressés au service de chirurgie pour une meilleure prise en charge (figure 5.15). Le suivi des patients en chirurgie et leur devenir ne ressort pas de l'étude de leurs dossiers médicaux au service de pneumologie.

Dans son étude, Scaake-Koningretrouve 4 (quatre) cas « théoriquement opérables » mais un seul cas bénéficia d'une opération ; l'auteur mettant en avant des difficultés financières pour justifier cette situation. (Scaake-Koning *et al.*, 1992)

Dans les autres cas un traitement symptomatique était appliqué. En Europe, malgré les nombreux progrès réalisés, le cancer du poumon demeure le plus meurtrier des cancers ; les chances de guérison sont encore faibles. Ainsi, Duchenne avait trouvé en Suisse que sur 100 patients atteints, 30 seulement vivaient encore 1(un) an après le premier diagnostic et moins de 10 (dix) sont toujours en vie 5 (cinq) années plus tard (Duchenne, 1995).

5.16. Répartition des patients selon les antécédents personnels d'affection pulmonaire

Quelques maladies respiratoires ont été associées à un risque accru de cancer bronchique. D'après notre étude, on a noté l'hypertension artérielle avec 26% des patients, bronchite chroniques avec 24% des patients, diabète avec 20%, asthme avec 19% et tuberculose pulmonaire avec 8% (figure 5.16).

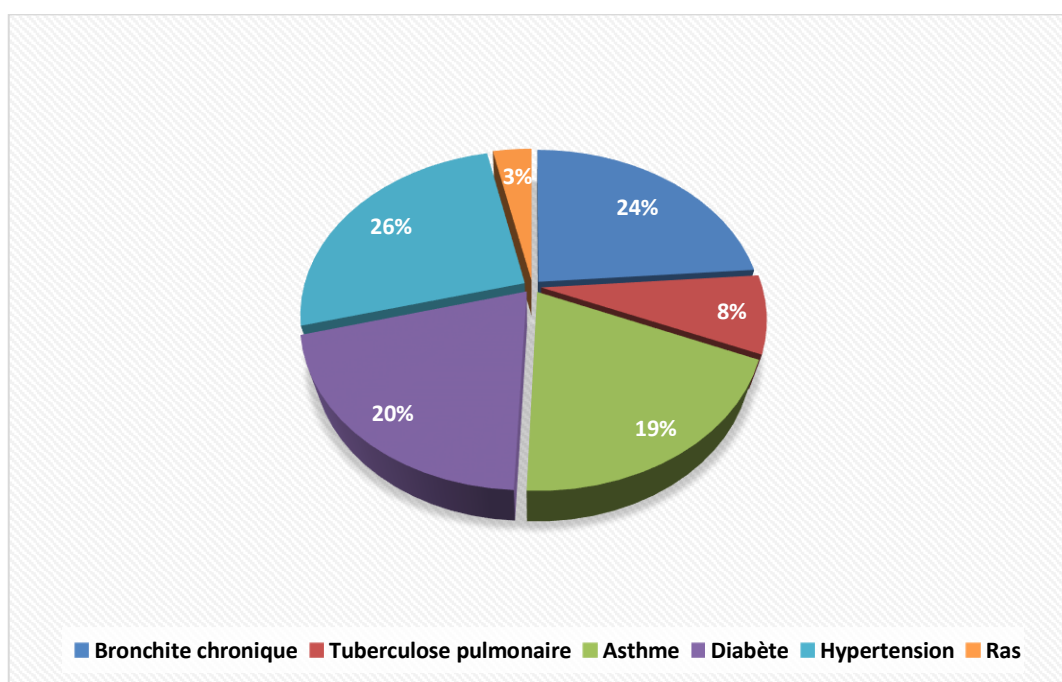


Figure 5.16. Répartition des patients selon les antécédents personnels d'affection pulmonaire

5.17. Répartition des patients selon les métastases

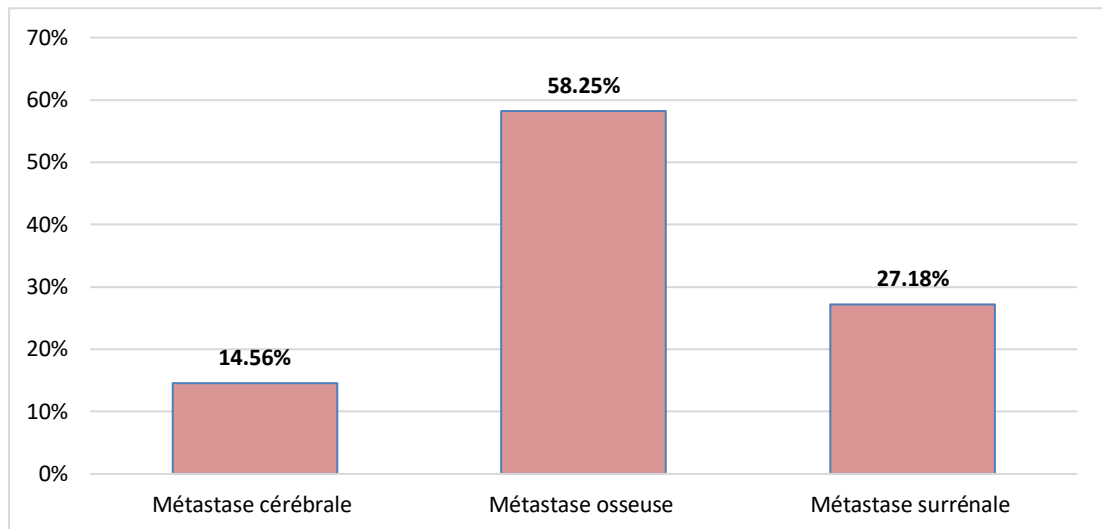


Figure 5.17. Répartition des patients selon les métastases

Selon les données de notre enquête : parmi les 192 dossiers de patients traités, 103 patients ont développé des métastases vers d'autres organes. On a trouvé 58.25% métastase osseuse, 27.18% métastase surrénale et 14.65 % métastase cérébrale (figure 5.17).

Nos résultats concordent aux études récente Bâillon *et* Debiais ou les sites métastatiques cérébrale et osseuse sont les plus touchés respectivement (Bâillon *et al.*, 2011 ; Debiais, 2015).

Conclusion et perspectives

Le cancer broncho pulmonaire constitue un problème majeur de santé publique. Il s'agit de la première cause de décès par cancer chez l'homme algérien et aussi à l'échelle mondiale et progresse sensiblement chez la femme, Son incidence va continuer d'augmenter compte tenu des habitudes tabagiques actuelles chez des sujets de plus en plus jeunes, Cette augmentation peut être attribuée à plusieurs facteurs : habitudes tabagiques, l'exposition au tabagisme passif, l'existence d'autres facteurs de risque (nutritionnels, professionnels, environnementaux et génétiques).

Le type histologique le plus fréquent est le cancer bronchique non à petite cellule avec prédominance des adénocarcinomes.

Le diagnostic du cancer broncho pulmonaire repose sur l'association d'une symptomatologie clinique évocatrice, une imagerie thoracique suspecte et une preuve histologique.

Le délai diagnostic est généralement long, en effet les patients consultent souvent à un stade tardif d'où intérêt de la non négligence de tous symptômes respiratoires persistants ou rebelles aux traitements habituelles surtout chez un fumeur ou ex-fumeur et la nécessité d'un examen pleuro-pulmonaire et d'une radiographie thoracique face et profil au moindre doute.

Quelques formes sont curables en fonction des stades, mais la grande majorité des patients se présentent avec un stade métastatique d'emblée et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire.

Malgré le pronostic globalement mauvais, des progrès indiscutables ont été réalisés dans la standardisation de sa prise en charge avec une meilleure codification du traitement, à la fois plus courtes et moins toxiques. L'espoir réside actuellement dans les thérapeutiques ciblées.

Sur la base des résultats de notre étude et à la lumière de l'analyse bibliographique, il nous paraît indispensable de :

- Mettre en place une véritable politique de lutte contre le cancer bronchopulmonaire.
- Assurer une formation continue des personnels médicaux et paramédicaux.
- La prise en charge des patients atteints de cancer bronchopulmonaire
- primitif ne pourrait s'améliorer que par :
 - ⇒ Un dépistage et un diagnostic précoce.
 - ⇒ Une décision thérapeutique émanant de réunions de concertations pluridisciplinaires.
- Diminuer les prix pour faciliter l'accès aux antimitotiques.

- Amélioration de la qualité des soins de support par la formation des personnels spécialisés dans ce domaine.
- la prévention primaire par la réduction voire arrêt définitif du tabagisme.
- Mettre en place un véritable registre des cancers régional et national afin de pouvoir apprécier de façon exhaustive le profil épidémiologique du cancer bronchopulmonaire.

Références bibliographiques

1. Albain M.D *et al.* ;2012,for The Breast Cancer Intergroup of North America A.Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy and Tamoxifen Timing in Postmenopausal,lung cancer ,Node-Positive Breast Cancer.
2. Ald 30 Affection longue durée Etudes et enquêtes URCAM de Poitou - Charentes 2002.
3. American Cancer Society. (2015, January 15). Nasopharyngeal Cancer. Extrait de: <https://www.cancer.org/cancer/nasopharyngeal-cancer.html>.
4. Amos, C.I., Wu, X, Broderick, P, Gorlov, I.P, Gu, J, Eisen, T, Dong, Q, Zhang, Q, Gu, X, Vijayakrishnan, J, Sullivan, K, Matakidou, A, Wang, Y, Mills, G, Doheny, K, Tsai, Y, Chen, W.V, Shete, S, Spitz, M.R Houlston, R.S (2008) Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 40:616-622.
5. Anatomiedelagorgeetdularynx.<http://www.infirmiers.com/etud/courslibre/anatphy/anatomiegorge-et-larynx.pdf> Site consulté le 29/02/2016 23_TORTORA & GRABOWSKI / BMS, 2011 .
6. Arvers Ph., 2018, Alcool et poumon : des liaisons dangereuses – Alcoholconsumption and lung damage: Dangerous relationships, *Revue des maladies respiratoires*; 37(7): 1039-1049.Publication en ligne : 12 December2018 par Elsevier Masson SAS.
7. Asfar T, Ward KD, Eissenberg T, Maziak W, 2005. "Comparison of patterns of use, beliefs, and attitudes related to waterpipe between beginning and established smokers"; *BMC Public Health* .
8. Barcenas CH., Deiclos GL., El-Zein R., Tortolero-Luna G., Whitehead LW., Spitz MR. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. *Am J md Med.* 2005;47:349-57

9. Bell, D.W., Gore, I, Okimoto, R.A, Godin-Heymann, N, Sordella, R, Mulloy, R, Sharma, S.V, Brannigan, B.W, Mohapatra, G, Settleman, J Haber, D.A (2005) Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet* 37:1315-1316.
10. Bême D., 2018, Narguilé, chicha : quels sont les dangers ?, Doctissimo Santé.
11. Ben-ahmed A., Kouroughli M. La place du cancer du poumon dans un service de médecine à Alger. Communication à la Société Algérienne de PneumoPhtisiologie, 1998.
12. Bertrand Dautzenberg. *Pneumologie et soins infirmiers*. Lamarre. 2008.
13. Betts JG, College O, Desaix P, Johnson JE, Johnson EW, Korol O, et al. *Anatomy and Physiology: OpenStax College*; 2013.
14. Bismuth.H.V ,Blery.M, Remy.J, Caron.J, Coulomb.M, *Appareil pulmonaire et médiastin. Traité de radiologie, 1977.Volume 1*.
15. Boffetta P., Gridley G., Gustavsson P., Brennan P., Blair A., Ekstrom AM., Fraumeni JF Jr. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control*. 2000;11:627- 33.
16. Bouchet A. & Cuileret J., *Anatomie topographique et fonctionnelle ; Ed. Masson 1990 ; 1102*.
17. BRAMBILLA E, GOUYER V, GAZZIERI S, BOLLON I, BRAMBILLA C. Mécanismes de la carcinogénèse bronchique. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-002-G25, 1996, 12p* .
18. Brinton, L.A., Gierach, G.L, Andaya, A, Park, Y, Schatzkin, A, Hollenbeck, A.R Spitz, M.R (2011) Reproductive and hormonal factors and lung cancer risk in the

- NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:900-911.
- 19.** Catelinois, O., Rogel, A, Laurier, D, Billon, S, Hemon, D, Verger, P Tirmarche, M (2006) Lung cancer attributable to indoor radon exposure in france: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 114:1361-1366.
- 20.** Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Mechanical properties of the upper airway. *J ApplPhysiolRespir Environ Exerc Physiol.* 1983;55(2):335-42.
- 21.** CHAFFANJON Philippe, Faculté de Médecine de Grenoble/ Université Joseph Fourier.Les poumons et les plèvres.www.wikinu.org/medecine/docvideos/anatomie/CHAFFANJON_philippe/CHAFFANJON_philippe_P14/CHAFFANJON_philippe.pdf Site consulté le 29/02/2016.
- 22.** Chen Q, Costa M. (2017). Epigenetic phenomena of arsenic and histone tail modifications: implications for diet and nutrition. In: *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics.* Springer, Cham. 94, 784-792.
- 23.** Clément-Duchêne C. (2009). Cancer bronchique et facteurs de risque : existe-t-il des Marqueurs phenotypiquesspecifiques. *Biologie santé environnement.* Université Henri Poincaré, nancy-I. p195.
- 24.** Collège de cancérologie thoracique 2012.
- 25.** Comroe.S, Le fonctionnement du corps (système respiratoire). *Le grand guide visuel du corps humain* 1978 : 274-391.
- 26.** COUSSEMENT A.- Le poumon normal. Ses variantes et ses pièges. EMC 2° Ed. Paris. Radiodiagnostic III, 2001.
- 27.** Czene K., Tiikkaja S., Hemminki K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer.* 2003;105:108-112.

28. Dansin., CH. Marquette e., JJ. Lafitte. Cancer bronchique. 2006.
29. Dautzenberg B., Choukroun C. Cancers broncho-pulmonaires primitifs non à petites cellules et tumeurs à malignité réduite. Encycl Méd.1998 : page 16.
30. Depierre A., Cancers broncho-pulmonaires: mise au point. John Libbey Eurotext.2006.
31. Derniame.S, Réponse immunitaire locale-modulation tumeur dépendante. Cancer du poumon. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-NancyI, Biologie cellulaire, 2006 ; 200p.
32. Diarra A. Aspects épidémiologiques et histo-pathologiques des cancers broncho-pulmonaires à Bamako : données du registre des cancers, Thèse de Médecine. USTTB, 2009.
33. Domoua K., Eolhie S., Coulibaly M. Apports de la fibroscopie bronchique dans le diagnostic des cancers bronchiques primitifs à Abidjan. Médecine d’Afrique Noire : 1998,45(3).
34. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2015; 26:1573–1588.
35. F. Blanchon., M. Grivaux., T. Collon et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Revue des maladies respiratoires. Vol 19, N°6. P.
36. F.EIMezni., N. Mrabet., O.Ismail. Profil anatomopathologique du cancer du poumon en Tunisie. Tunisie médicale. Vol 83. N°3. P 157-162.2005.

37. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. Disponiblesur: <https://gco.iarc.fr/today>. Accès 20 novembre 2018.
38. Ferretti.G,Jankowski.A,Galizzano.A et al.Imagerie radiologique et TEP scanner dans le cancerdupoumon.J radiol2008 ;89 :387-402.
39. Fraser RS. Histology and gross anatomy of the respiratory tract. Physiologic Basis of Respiratory Disease. 2005:1-14.
40. Frusch N, Bosquée L, Louis L. (2007). Le cancer du poumon épidémiologie et facteurs étiologique. Rev Med Liege. 62 (9) ; 548-553.
41. GamazBensaou M. (2017). Les cancers. Cipla. P25, 26, 34, 35, 53.
42. Guimaraes I, Tessarollo N, Lyra-Junior P, Santos D, Zampier R, de Oliveira L, Sigueira K, Silva I, and Rangel L. (2015). Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Cancer Cells. InTechOpen. 1 (07) ; 100-22.
43. Hamdi Cherif. Epidémiologie du cancer. Service Epidémiologie et Médecine Préventive de Sétif.20 10.
44. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011 Mar 4; 144(5):646-74.
45. Harrington J.M. Lung cancer in occupational lung disorder. Bull worth Heineman Ltd Oxford. 2000 pages 644-646.
46. Herring MJ, Putney LF, Wyatt G, Finkbeiner WE, Hyde DM. Growth of alveoli during postnatal development in humans based on stereological estimation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014;307(4):L338-44. Epub 2014/06/08.

47. Hirsch A, Tredaniel J. Réduire la mortalité par cancer du poumon, Prévention plus dépistage. *Presse Méd.* 1999 ; 18 : page 1814.
48. Huang C, Ke Q, Costa M, Shi X. (2004). Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. *Mole Cell Biochem.* 255:57.
49. Iaia TE., Bartoli D., Caizoni P., Comba P., De Santis M., Dini F., Farina GA., Valiani M., Pirastu R. A cohort mortality study of leathertanners in Tuscany, Italy. *Am J Med.* 2006; 49:452-9.
50. Ikeda, K., Nomori, H, Mori, T, Sasaki, J Kobayashi, T (2008) Novel germline mutation: EGFR V843I in patient with multiple lung adenocarcinomas and family members with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 85:1430-1432.
51. Institut national Français du cancer année 2017.
52. Ionescu CM, SpringerLink (Service en ligne). *The Human Respiratory System: An Analysis of the Interplay between Anatomy, Structure, Breathing and Fractal Dynamics.* London: Springer London: Imprint: Springer; 2013.
53. Israel-biet D et al. Lavage broncho-alvéolaire d'exploration. *Encycl Méd.* 1999 : page 10.
54. Iyoda, A., Hiroshima, K, Toyozaki, T, Haga, Y, Fujisawa, T Ohwada, H (2001) Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 91:1992-2000.
55. Jabri L et al. Rendement diagnostique des prélèvements fibroscopiques dans les cancers broncho-pulmonaires. *Maghreb Médical.* 1999.
56. Jenkin RD, Pringle JF, White DM, Lung cancer: clinical trial of radiotherapy alone vs radiotherapy plus cyclophosphamide. *Cancer* 1972; 30: pages 621-627.

57. Kaptue Y. E. problématique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le service de pneumologie de l'hôpital du point G, Thèse de Médecine. USTTB, 2005.
58. Ketfi A., Jaafar M., Ihadadene D. O., Chabati O., Gharnaout M., 2018, Profil épidémiologique, clinique et évolutif des cancers bronchiques primitifs. *Revue des maladies respiratoires*. Volume 35. Page A223.
59. Kogevinas M., Sala M., Boffetta P., Kazerouni N., Kromhout H., Hoar-Zahm S. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998; 55:1-12.
60. L'appareil respiratoire ; vascularisation et innervation.
http://moodle.univbrest.fr/medecine/public/sites/serveur_2008/histologie/histo_spe/A_resp/Aresp4_60.html site consulté le 29/02/2016.
61. Laurence Aveline. *Cancérologie*. Estem 2001.
62. Leon DA., Thomas P., Hutchings S. Lung cancer among newspaper printers exposed to ink mist: a study of trade union members in Manchester, England. *Occup Environ Med*. 1994; 51:87-94.
63. Li L, Lu Y, Stemmer P, and Chen F. (2015). Filamin A phosphorylation by akt promotes cell migration in response to arsenic. *Oncotarget*. 6, 12009-12019.
64. Li, A.R., Chitale, D, Riely, G.J, Pao, W, Miller, V.A, Zakowski, M.F, Rusch, V, Kris, M.G, Ladanyi, M (2008) EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression. *J Mol Diagn* 10:242-248.
65. Ligue contre le cancer.
66. Liu F, Jan K. (2000). DNA damage in arsenite- and cadmium-treated bovine aortic endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 28, 55-63.

67. Lynge E., Rix BA., Villadsen E., Andersen I., Hink M., Olsen E., Moller UL., Silfverberg E. Cancer in printing workers in Denmark. *Occup Environ Med.* 1995; 52:738-44.
68. Lynn S, Gurr J, Lai H, Jan K. (2000). NADH oxidase activation is involved in arsenite-induced oxidative DNA damage in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 86, 514–519.
69. M.Tockman. Other host factors and lung cancer susceptibility. *Epidemiology of lung cancer N°74.* P 397-412.1994.
70. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Ann Oncol* 2016;27(4):725-731.
71. Marieb.E, Le système respiratoire. *Biologie humaine.* 8ème Ed Pearson Education 2008 ;13 :467-489.
72. Martient.p,swanevelde.j.Anaesthesia for mediastinoscopy in-patient with mediastinal mass.lepraticienenansthédieré animation 2006 ;12 :422-428.
73. Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB. (2012). *Human Anatomy.* (7thÉdition). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
74. McKay, J.D., Hung, R.J, Gaborieau, V, Boffetta, P, Chabrier, A, Byrnes, G, Zaridze, D, Mukeria, A, Szeszenia-Dabrowska, N, Lissowska, J, Rudnai, P, Fabianova, E, Mates, D, Bencko, V, Foretova, L, Janout, V, McLaughlin, J, Shepherd, F, Montpetit, A, Narod, S, Krokan, H.E, Skorpen, F, Elvestad, M.B, Vatten, L, Njølstad, I, Axelsson, T, Chen, C, Goodman, G, Barnett, M, Loomis, M.M, Lubiński, J, Matyjasik, J, Lener, M, Oszutowska, D, Field, J, Liloglou, T, Xinarianos, G, Cassidy, A, Vineis, P, Clavel-Chapelon, F, Palli, D, Tumino, R, Krogh, V, Panico, S, González, C.A, Ramón Quirós, J, Martínez, C, Navarro, C, Ardanaz, E, Larrañaga, N, Kham, K.T, Key, T, Bueno-de-Mesquita, H.B, Peeters, P.H, Trichopoulou, A, Linseisen, J, Boeing, H, Hallmans, G, Overvad, K, Tjønneland, A, Kumle, M, Riboli,

- E, Zelenika, D, Boland, A, Delepine, M, Foglio, M, Lechner, D, Matsuda, F, Blanche, H, Gut, I, Heath, S, Lathrop, M Brennan, P (2008) Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet* 40:1404-1406.
- 75.** McKinley.M ,O'Loughlin.D, Valerie, Anatomie et physiologie : une approche intégrée. Article scientifique Nombre de pages : 1506 ISBN13 :9782765106975.18 Septembre 2014.
- 76.** McKinley.M, O'Lonhlein.D, Bidle.T, Le système respiratoire. Anatomie et physiologie. Ed Maloine 2014 ; 23 :1025-1110.
- 77.** Mécanismes de défense du poumon. www.chusa.upmc.fr/pedagogie/pcem2/physio/cours_Def_pulm_p2.pdf Site consulté le 19/02/2016.
- 78.** Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Cancer of the head and neck. DeVita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. (2015). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. (10th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams &Wilkins. 38: 422-473.
- 79.** MULLER JM, DUPARC F, FEGER P. Appareil respiratoire, poumon et plèvre. *Masson ; 3ème édition 1990.*
- 80.** Muller.C, Savall.F, Segmentation pulmonaire. Cancer du poumon. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-NancyI, Biologie cellulaire, 1990 ; 285p.
- 81.** N'guemby M., Bina C.,Klotze E. Les cancers du poumon au Gabon. *Médecine d'Afrique Noire* 1987,34 ;(11) : pages 951-955.
- 82.** National Cancer Institute. (2015, September 25). Nasopharyngeal Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version. Extrait de: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/nasopharyngeal-treatment-pdq#section/all>.

- 83.** Novello S, Barlea F, Calfano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v1–v27.
- 84.** Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e121S-e141S.
- 85.** Ouedraogo V G. Les cancers broncho-pulmonaires au centre hospitalier national YalgadoOuedraogo : aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques, Thèse de Médecine. Université de Ouagadougou. 2003.
- 86.** Pascale.J ,lessystemes de circulation dans les organismes.2013.
- 87.** Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2015; 59(9):533-41.
- 88.** Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 5):iv192–iv237.
- 89.** Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv1–iv21.
- 90.** Prignot JJ, Sasco AJ, Poulet E, Gupta PC, Aditama TY: Alternative Forms of Tobacco Use *Int J Lung Dis* 2008.
- 91.** Quoix.E ,Lemarié.E.,2011 Epidemiologiecalnovelties in lung cancer .Des maladies respiratoires, p1048-1058.

- 92.** Radke J.R. et al. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Chest 1979 ; 76 : pages 176-179.
- 93.** 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 Mame .2005, 193p.
- 94.** RIQUET M. Anatomie du poumon. EMC 6-000-04(1999).
- 95.** Riquet.M, Anatomie du poumon humain. Radiologie et imagerie médicale cardiovasculaire-thoracique-cervical 2014 ; 9(1) :1-11.
- 96.** Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence- based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e142S-e165S.
- 97.** Sasco, 2007, Les études scientifiques disponibles provenant de Syrie, du Liban et d’Egypte ne sont que des études de cas, de séries de cas sans groupe de comparaison, mais avec aussi des études cliniques de paramètres physiologiques et de rares études épidémiologiques ayant inclus quelques questions spécifiques sur le narghilé.
- 98.** Scaake-Koning C., Van-Den-Bogaert W., Dalesic C. Effets of concomitant cisplatin and radiotherapy of inoperable non-small all lung cancer.N. Engl. J. Méd. 1992, 326: pages 524-530.
- 99.** Schuller M.P., Urbant T., Lebeau B. Carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules. Encycl Méd.1996 :2 ; page 8.
- 100.** Schunke.M, Schulte.E, Schumancher.U, Voli.M, Wesker.k, Thorax.Atlas d’anatomie<<cou et orange internes>>.EdMaloine 2007 ;2 :58-140.

- 101.** Schveitzer-Daly.N,Cabarrot.E,Guimbaud.R,Moyal.E.Cancerbroncho-pulmonaire.Cancérologie clinique.2^{ème} Ed Masson 2003 :173-178.
- 102.** Shusterman D. Review of the upper airway, including olfaction, as mediator of symptoms. *Environ Health Perspect.* 2002; 110Suppl 4:649-53.
- 103.** Siemiatycki J., Richardson L., Straif K., Latreilte B., Lakhani R., Campbell S., Rousseau MC., Boffetta P. Listing occupationalcarcinogens. *Environ HealthPerspect.* 2004, 112 :1447-59.
- 104.** Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018a;378(24):2288–2301.
- 105.** Tai S, Xu L, Xu M, Zhang L, Zhang Y, Zhang K, Liang C. (2017). Combination of Arsenic trioxide and Everolimus (Rad001) synergistically induces both autophagy and apoptosis in prostate cancer cells. *Oncotarget.* 8, 11206-11218.
- 106.** Tortora.J, Derricksen.B, Le système respiratoire. Principe d’anatomie et de physiologie.4^{ème} Ed Deboeck 2010 ; 23 ;915-967.
- 107.** Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press, 2004. World Health Organization Classification of Tumours.
- 108.** Travis, W.D., Brambilla, E, Noguchi, M, Nicholson, A.G, Geisinger, K, Yatabe, Y, Ishikawa, Y, Wistuba, I, Flieder, D.B, Franklin, W, Gazdar, A, Hasleton, P.S, Henderson, D.W, Kerr, K.M, Petersen, I, Roggli, V, Thunnissen, E Tsao, M (2013) Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 137:668-684.

- 109.** Trédaniel, J., Aarab-Terrisse, S, Teixeira, L, Savinelli, F, Fraboulet, S, Gossot, D Hennequin, C (2009) [Atmospheric air pollution and lung cancer: epidemiologic data]. *Rev Mal Respir* 26:437-45; quiz 481, 484.
- 110.** Underner M, Peiffer G, Perriot J. (2014). *Prise en charge du tabagisme*. Elsevier Masson. 6 (4): 320-334.
- 111.** Urban T., Lebeau B. Diagnostic et bilan d'extension des cancers bronchiques primitifs non à petites cellules. *Encycl. Méd.*1995 page 11.
- 112.** Warren GW, Cummings KM. (2013). Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in. *Patients with cancer*. 33 (10) : 359-64.
- 113.** Webb W.R et al. CT and MR Staging in non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the radiologic diagnostic oncology Group. *Radiology* 1991 ; 178 : pages 705-713.
- 114.** Wissler.MP.Bilan de l'analyse du statut mutationnel EGFR de 1 patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire 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.
- 115.** Young B, O'Dowd G, Woodford P (Eds.). (2014). *Wheaters's Functional Histology*. (6thÉdition). Churchill Livingstone.

Annexe1

Fiche d'enquête

Etudes rétrospectives sur des patients diagnostiqués avec un *cancer du poumon* au niveau des services d'oncologie de la wilaya de Tiaret et la wilaya de Chlef

Numéro de la fiche :.....

Date :..... /2020

Nom :.....

Prénom :.....

1. Sexe : Homme Femme

2. Date de naissance : /...../.....

3. Lieu de résidence actuelle :.....

4. Situation matrimoniale : célibataire marié divorcé

5. Profession :.....

6. Tabagisme : actif passif sevré

7. Nombre de paquets :.....

8. Autre habitude toxique :.....

9. Antécédent médicaux :.....

10. Antécédent chirurgical :.....

11. Antécédent familiaux :

12. Motif de consultation : douleur thoracique toux amaigrissement
 Vertige dyspnée hémoptysie

13. Type histologique : Adénocarcinome CBPC CE
 Carcinome neuro-endocrine à grande cellules

14. Localisation de la tumeur : droit gauche bilatéral non précisé

15. Type de diagnostic : Radiographie thoracique Scanner thoracique
 Biopsie Fibroscopie bronchique TDM IRM
 Scintigraphie osseuse TEPFDG

16. Classification TNM :

17. L'état de l'entre : Bon Passable Mauvais

18. Les métastases : Métastase cérébrale
 Métastase osseuse
 Métastase surrénale
 Métastase hépatique

19. Traitement : Chirurgie
 Radiothérapie
 Chimiothérapie

Annexe 2

Classification TNM 2009 (7ème édition) et classification des cancers bronchiques par stades

T– Tumeur primitive :

- TX : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
- T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive
- Tis : Carcinome in situ
- T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c.-à-d. pas la bronche souche)
- 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 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes * : • atteinte 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 : $\geq 3\text{cm}$ mais $< 5\text{cm}^*$
- T2b : $\geq 5\text{cm}$ mais $< 7\text{cm}^*$ * les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins.
- T3 : Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.
- T4 : Tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngée récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

N – Ganglions lymphatiques régionaux :

- NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués
- N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
- N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intra pulmonaires, péribronchiques, et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct
- N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou souscarinaires
- N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.

M – Métastase à distance :

- MX : les métastases à distance n’ont pas pu être évaluées
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastase à distance
- M1a : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
- M1b : métastase à distance

Classification des cancers bronchiques par stades

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