

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET 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 épidémiologique rétrospective anatomopathologique
et immunohistochimique des patients atteints du cancer
pulmonaire au niveau de l'Hôpital Militaire d'Oran**

Présenté par : **Melle** Meroufel Hadjer

Melle Kheloufi Siham

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Présidente :	Melle	kanoune khedoudja	(M.C.A/UDL/SBA)
Examinatrice :	Mme	Medles Meriem	(M.C.A/UDL/SBA)
Promoteur :	Mme	Chama. Zouaui	(M.C.B/UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021

ابو عبد الله محمد بن الحسن
الرضا عليه السلام

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET 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 épidémiologique rétrospective anatomopathologique
et immunohistochimique des patients atteints du cancer
pulmonaire au niveau de l'Hôpital Militaire d'Oran**

Présenté par : **Melle** Meroufel Hadjer

Melle Kheloufi Siham

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Présidente : **Melle** kanoune khedoudja (M.C.A/UDL/SBA)

Examinatrice : **Mme** Medles Meriem (M.C.A/UDL/SBA)

Promoteur : **Mme** Chama. Zouaui (M.C.B/UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021



Remerciement

Nous tenons à exprimer notre plus profonde reconnaissance à :

Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné la force dans les moments difficiles d'éditer ce mémoire.

Notre l'encadreur « CHAMA.Z » : pour avoir inspiré et guidé ce travaux et pour son soutien sans faille.

À notre président de mémoire le professeur « KANOUN.K » : Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre mémoire.

Aux membre de jury Mme « MEDLES.M »: Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de mémoire.

Veillez trouver dans ce travail, cher maitre, l'expression de notre grande estime.

À Pr MENJAMIA, Dr BOUAKLINE et technicienne BENCHAREF. S au niveau de l'hôpital militaire-Oran, service d'anapat), et Pr TOU au niveau de service d'anapat CHU-SBA , nous avons apprécié votre disponibilité et modestie, et admiré votre rigueur scientifique.

Je remercie tous ceux qui par leurs encouragements, leur aide, leurs conseils ou leurs critiques, ont contribué à la réalisation de ce travail

Hadjer et siham



Dédicace

Tout d'abord louange à Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas.

Je dédie ce mémoire :

À celle qui m'a toujours comblé par son amour et ces sacrifices, qui m'a consenti et m'a soutenue aux moments les plus difficiles de ma vie, à ma très chère maman « ZINEB ». Grâce à toi j'ai appris à être ambitieuse et courageuse.

À celui qui m'a servi de conseiller, à un homme que j'admire de plus en plus en découvrant à travers l'âge et le savoir son ultime sacrifice physique et matériel, mon cher papa « ABDELHAK ». Je te dédie ce travail qui couronne plusieurs années de dur labeur. Que dieu te garde pour nous.

À mes chères sœurs « AICHA et ARBIA » et mon frère « ZAKARIA », je vous souhaite de réussir brillamment dans votre vie.

À le marie de ma sœur « MOUHAMED » qui m'as idée dans mon stage et son jolis filles « RIHAB et SOUJOURD ».

À mon cher ami « BASSEM » qui m'as idée dans mon travail je te souhaite une vie pleine de santé, bonheur et de réussite.

À ma chère « SANAA » je vous souhaite que de la réussite et le bonheur.

Pour toutes les personnes qui m'ont soutenu.

Hadjer



Dédicace

je dédie ce travail :

À mes très chers «PARENTS» pour toute l'attention, toute l'affection, et tout l'amour que vous m'avez donnés. Merci pour votre soutien.

Que le tout puissant vous accorde une meilleure santé et une longue vie.

À mes deux frères «ATTOU »et «MERIEME » Trouvez ici l'expression de mon amour et ma gratitude. Je vous souhaite tout le succès et le bonheur du monde.

À la mémoire de mes grands parents maternels, symboles de bonté et de gentillesse. Que le tout puissant vous accueille en son vaste para dis.

À mes grands parents paternels. Je prie dieu qu'il vous prodigue santé et longue vie.

À toute la famille«KAHOUL.H» trouvez ici toute ma reconnaissance et ma gratitude.

À tous ceux qui ont souffert et qui souffrent de cette maladie.

À tous ceux et toutes celles que j'aime : «AMEL »et «FATIMA» . .je vous dédie ce travail en témoignage Le mon attachement et mon amour, que dieu vous donne santé, bonheur et prospérité.

Je vous aime.

siham

Introduction : Le cancer du poumon représente un vrai problème de santé dans la population algérienne dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de cette pathologie sont liés à plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, l'hérédité, l'alimentation, le mode de vie et le tabagisme.

Objectif : Notre travail repose sur une étude épidémiologique rétrospective descriptive dont le but est de réaliser une étude anatomopathologique et Immunohistochimique des types du cancer pulmonaire et leur répartition selon plusieurs critères tels que le sexe, l'âge, le type histologique, le type de prélèvement et les facteurs de risque.

Matériels et Méthodes : Cette étude a été réalisée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran(HMRUO) qui porte sur 115 dossiers des patients atteints du cancer des poumons. Une approche standardisée est nécessaire pour évaluer les pourcentages des patients affectés par le cancer pulmonaire à partir du 01 janvier 2019 au 30 décembre 2020.

Résultats : Les résultats obtenus ont démontré une prédominance masculine du cancer pulmonaire avec un pourcentage plus élevé chez les hommes 84%, par contre Chez le sexe féminin, l'incidence n'est que de **16 %**, ces femmes vivent dans un environnement de tabac passif, ce cancer comprend plusieurs types histologiques : les carcinomes à non petites cellules sont adénocarcinome (ADC) 61%, carcinome épidermoïde (CE) 11%, carcinome non à petite cellule non spécifique (CNPC NOS)12% et carcinome à petite cellule (CPC) 11%, par utilisation spécifique des panels pour le diagnostic grâce à la technique immunohistochimie.

Conclusion : le cancer pulmonaire redoutable, surtout la population masculine lié aux facteurs de risques le tabac et l'amiante diagnostiquée par les panels de TTF1, P40, P63, CK5/6, CK7, synaptophysine, chromogranine.

Mots clés : Cancer de poumon, Hôpital Militaire Régional Universitaire (HMRUO), Oran TTF1, anatomopathologique, immunohistochimique.

Introduction: Lung cancer is a real health problem in the population Algerian whose frequency is gradually increasing. The risks of this pathology are linked to several factors including age, sex, inheritance, diet, lifestyle and smoking.

Objective: Our work is based on a descriptive retrospective epidemiological study the aim of which is to carry out an anatomopathology and immunohistochemistry study of the types and origins of lung cancer and their distribution according to several criteria such as sex, age, histological type, type sampling and risk factors.

Materials and Methods: This study was carried out at the Regional Military Hospital Oran Academic (HMRUO) which covers **115** records of patients with lung cancer. A standardized approach is needed to assess the percentages of patients affected by lung cancer from **1 January 2019 to 30 December 2020**.

Results: The results obtained demonstrated a male predominance of cancer pulmonary with a higher percentage in men **84%**, by creel In women, the incidence is only **16%**, these women live in an environment of passive tobacco, this cancer includes several histological types: non-small cell carcinoma (ADC) **61%**, squamous cell carcinoma (EC) **11%**, nos-specific non-small cell carcinoma (CNPC NOS) **12%** and small cell carcinoma (CPC) **11%**, by specific use of the panels for the diagnostic using the immunohistochemistry technique.

Conclusion: the formidable lung cancer, especially the male population linked to the risk factors tobacco and asbestos diagnosed by the panels of TTF1, P40, P63, CK5 / 6, CK7, synaptophism, chromogranin.

Keywords: Lung cancer, Regional University Military Hospital (HMRUO), Oran, TTF1, immunohistochemistry

الملخص

المقدمة: سرطان الرئة مشكلة صحية حقيقية لدى السكان الجزائريين تزداد وتيرتها تدريجياً. مخاطر هذا المرض يرتبط بالعديد من العوامل كالعمر، الجنس، الميراث، النظام الغذائي ونمط الحياة والتدخين.

الهدف: يعتمد عملنا على دراسة وبائية وصفية تهدف إلى إجراء دراسة علم التشريح المرضي والكيمياء الهيستولوجية لأنواع سرطان الرئة وتوزيعها وفقاً لعدة معايير مثل الجنس والعمر والنوع النسيجي ونوع أخذ العينات وعوامل الخطر.

المواد والطرق: أجريت هذه الدراسة في المستشفى العسكري الإقليمي (HMRUO) Oron Academic الذي يغطي 115 سجلاً لمرضى سرطان الرئة. هناك حاجة إلى نهج موحد لتقييم النسب المئوية للمرضى المصابين بسرطان الرئة من 1 يناير 2019 إلى 30 ديسمبر 2020.

النتائج: أظهرت النتائج غلبة الذكور للإصابة بالسرطان الرئوي مع نسبة أعلى عند الرجال 84٪، أما نسبة الإصابة للنساء، 16٪ فقط، هؤلاء النساء يعشن في بيئة من التدخين، وهذا السرطان يشمل عدة أنواع نسيجية: سرطان الخلايا غير الصغيرة (ADC) 61٪، سرطان الخلايا الحرشفية (EC) 11٪، سرطان الخلايا غير الصغيرة النوع (CNPC NOS) 12٪ وسرطان الخلايا الصغيرة (CPC) 11٪، عن طريق استخدام محدد للوحات للتشخيص باستخدام تقنية الكيمياء الهيستولوجية المناعية.

الخلاصة: سرطان الرئة الغالب عند فئة الذكور مرتبط بعوامل الخطر كالتدخين والأسبستوس التي تم تشخيصها بواسطة لوحات 1TTF، 40P، 63P، 5CK / 6، 7CK، التشابك العصبي، الكروموجرانين.

الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة، المستشفى العسكري الإقليمي الجامعي (HMRUO)، وهران، 1TTF، الكيمياء الهيستولوجية المناعية.

Tableau 3.1. Données d'incidences du cancer pulmonaire chez les deux sexes, Réseau Est et Sud-est, 2014-2017.....	33
Tableau 4.1. Deux types de technique immunohistochimie.....	56
Tableau 5.1 : Répartition annuelle des patients atteints des cancers pulmonaires retrouvés dans la région de HMRUO 2019 -2020.....	60
Tableau 5.2 : Répartition des patients selon sexe.....	61
Tableau 5.3 : Répartition des patients selon tranche d'âge.....	62
Tableau 5.4 : Répartitions des patients selon les facteurs de risques.....	63
Tableau 5.5 : Répartition des patients tabagiques et non tabagiques selon le sexe.....	64
Tableau 5.6 : Répartition des patients selon le tabac	65
Tableau 5.7 : Répartition des patients selon les types histologiques.....	66
Tableau 5.8 : Répartition des types histologiques selon le sexe.....	68
Tableau 5.9 : Répartition des patients selon les types de techniques.....	69
Tableau 5.10 : Répartition des types du cancer selon les panels utilisés.....	70
Tableau 5.11 : Pourcentage des panels utilisés.....	73
Tableau 5.12 : Répartition des patients selon les métastases.....	74

Figure 1.1 : Principaux organes du système respiratoire.....	3
Figure 1.2 : Schéma de sinus paranasaux.....	4
Figure 1.3 : Schéma de l'emplacement du pharynx.....	5
Figure 1.4 : Schéma du larynx.....	6
Figure 1.5 : Anatomie de la trachée.....	6
Figure 1.6 : Arbre broncho pulmonaire.....	7
Figure 1.7 : Structure des bronchioles.....	8
Figure 1.8 : Schéma du l'épithélium alvéolaire.....	9
Figure 1.9 : Segmentation du poumon gauche et pour droit.....	10
Figure 1.10 : L'oxygène est très peu soluble dans l'eau et se retrouve donc principalement lié à l'hémoglobine des hématies.....	12
Figure 1.11 : Echanges gazeux au niveau d'une alvéole pulmonaire.....	15
Figure 1.12 : Régulation de la respiration au niveau de centre respiratoire.....	16
Figure 1.13 : Contrôle de la respiration.....	17
Figure 2.1 : Sous types histologiques des cancers broncho-pulmonaire.....	21
Figure 3.1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du poumon chez l'homme et chez la femme de 1997 à 2017 en France.....	32
Figure 3.2 : Comparaison des incidences standardisée du cancer pulmonaire de quelques registres du réseau Est et SudEst 2017.....	33
Figure 3.3 : Liens entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet carcinogène contenus dans le tabac et l'induction de multiple mutation génétique.....	36
Figure 3.4 : Effet multiplicateur du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur le risque relatif de cancer du poumon.....	37
Figure 4.1 : Hôpital militaire régional universitaire _Oran.....	44
Figure 4.2 : micros Biopsies trouvées au niveau du poumon	47
Figure 4.3 : Ciseau.....	48
Figure 4.4 : Bistouri.....	48

Figure 4.5 : Couteau.....	48
Figure 4.6 : Compte rendu.....	48
Figure 4.7 : cassettes des fragments tissulaires d'une tumeur coupé partiellement.....	49
Figure 4.8 : Panier contenant les cassettes codés.....	49
Figure 4.9 : Automate déshydratation	50
Figure 4.10 : groupe thermoélectrique pour le paraffinage.....	50
Figure 4.11 : Echantillon après l'inclusion.....	51
Figure 4.12 : Microthome.....	51
Figure 4.13: Bain marie.....	52
Figure 4.14 : L'étuve	52
Figure 4.15 : Automate de la paranicolaude	53
Figure 4.16 : Authomate de montage.....	53
Figure 4.17 : lame colorée.	55
Figure 4.18 : lame d'HE	55
Figure 4.19 : lame d'IHC.	55
Figure 5.1 : Répartition annuelle des patients atteints des cancers pulmonaires retrouvés dans la région de HMRUO 2019 – 2020.....	60
Figure 5.2 : Répartition des patients atteints le cancer des poumons selon le sexe.....	61
Figure 5.3 : Répartition des patients selon tranche d'âge.....	62
Figure 5.4 : Répartition des patients selon les facteurs des risques.....	63
Figure 5.5 : Répartition des patient tabagique et non tabagique selon le sexe.....	64
Figure 5.6 : Répartition des patients selon les types histologiques.....	67
Figure 5.7 : Répartition des type histologique selon le sexe.....	68
Figure 5.8 : Répartition des patients selon les types de technique.....	69
Figure 5.9.1 : Répartition de ADC du cancer selon TTF1, CK5/6, CK7.....	71

Figure 5.9.2 : Répartition de ADC selon TTF1 et P40.....	71
Figure 5.9.3 : Répartition des type histologie selon TTF1/P63.....	72
Figure 5.9.4 : Répartition de mésothéliom selon calritanine et CK5/6.....	72
Figure 5.10 : Pourcentage des panels utilisés.....	73
Figure 5.11 : Répartition des patients selon les métastases.....	75

ACMO : Anti Corps Monoclonaux.

ADN : Acide Désoxyrébonucléique.

ADC : Adénocarcinome.

ALK : AnaplasticLymphoma Kinase.

BER : Base Exicision Repaire.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petite Cellule.

CBP : Cancer Bronchique-Pulmonnaire.

CBPC : Cancer Bronchique à petite cellule.

CE : Carcinome Epidermoide.

CK7 : Cyto-Kératine7.

CO₂ : Dysoxyde de Carbone.

CYP1A1 : Cytochrome P450 1A1.

DSBR : Double Strand Break Repair.

EGF : EpidermalGrowth Factor.

EGFR : EpidermalGrowth Factor Receptor.

ERbB : HumanEpidermalGrowth Factor Receptor.

IARC : International Agency for Recherche on Cancer.

IHC : ImminoHisto Chimie.

INVS : Institute de Veille Sanitaire.

GSTM1 : Glutathion–S-Transphérase M1

GSTP1 :Glutathion –S- Transphérase P1

GSTT1 : Glutathion –s- Transphérase T1

GTE : Groupe Thermo Electronique.

GRD :Groupe Respiration Dorsali.

GRV : Groupe Respiration Ventilatoire.

H+ : Hydrogène.

HAP : Hydrocarbure Aromatique Polycyclique.

HER : HumanEpidermolGrowth Factor Receptor.

H₂CO₃ : Acide carbonique

HCO₃ : Hydrogénocarbonate

H₂O : Eau.

HMRUO : Hôpital Militaire Universitaire Régional d'Oron.

Kb : Kilobases.

Ki : KiratoseImmunohistochimie

LCC : Large Cellule Carcinome.

MTHFR : MéthylèneTétrahydroFolate Réductase.

NAT : N-AcythyleTransférase.

NER : Nucléotide Excision Repaire.

O₂ : Oxygène.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P : Partielle.

P40 : Protéine 40.

P53 : Protéine suppresseur de tumeur p53.

P63 : protéine Expression.

PCO₂ : Pression de gaz carbonique.

PH : Potentielle Hydrogène.

PO₂ : PressionOxygène.

ROS1 :ReactiveOxygenSpecies.

SCC : Squamous-Cellule –Carcinome.

TNM :TumorNodeMetastasisStaging.

TTF-1 : Thyroid Transcription Factor 1.

UICC : Union International Contre le Cancer.

VEGF : VascularEndothelialGrowth Factor.

Remerciements
Dédicace
Résumé
Abstract
ملخص
Liste des tableaux
Liste des figures
Liste d'abréviations
Introduction1

Partie I. Etude bibliographique

Chapitre 1. Système respiratoire

1.1. Anatomie3
 1.1.1. Voie respiratoire supérieur4
 1.1.1.1. Fosses nasales.....4
 1.1.1.2. Pharynx.....4
 1.1.1.3. Voie Larynx.....5
 1.1.2. Respiratoire inferieure5
 1.1.2.1. Trachée.....6
 1.1.2.2. Bronche.....7
 1.1.2.3. Bronchiole.....7
 1.1.2.4. Espace alvéolaire.....8
 1.1.2.5. Alvéole.....8
 1.1.2.6. Epithélium Alvéolaire.....8
 1.1.3. Segmentation pulmonaire9
1.2. Physiologie10
 1.2.1. Circulation sanguine pulmonaire.....10
 1.2.1.1. Vascularisation nourricière à haute pression.....10

1.2.1.2. Vascularisation fonctionnelle à basse pression.....	10
1.2.1.3. Inspiration.....	11
1.2.1.4. Expiration.....	11
1.2.1.5. Facteurs de modification de la ventilation.....	11
1.2.2. Echange des gazes.....	12
1.2.2.1. Respiration externe pulmonaire.....	12
1.2.2.2. Respiration interne tissulaire.....	13
1.2.3. Transport des gaz.....	13
1.2.3.1. Oxygène.....	13
1.2.3.2. Dioxyde de carbone.....	14
1.2.4. Régulation de la respiration.....	16
1.2.4.1. Centres nerveux du tronc cérébral.....	16
1.2.4.2. Contrôle de l'activité des centres respiratoires.....	17

Chapitre 2. Cancer du poumon

2.1. Définition.....	19
2.2. Différent types histologiques des cancers pulmonaire	19
2.2.1. Cancers à petites cellules.....	19
2.2.2. Cancers non à petites cellules	19
2.2.2.1. Adénocarcinomes	19
2.2.2.2. Cancers épidermoïdes.....	20
2.2.2.3. Cancers à grandes cellules	20
2.3. Classification du cancer du poumon	22
2.3.1. Classification TNM	22
2.3.2. Classification des cancers bronchiques à petites cellules.....	22
2.4. Diagnostique	23
2.4.1. Signes cliniques.....	23
2.4.2. Examens cliniques.....	23
2.4.3. les examen histologique.....	24

2.5. Traitement.....	26
2.5.1. La chirurgie.....	27
2.5.2. Chimiothérapie.....	27
2.5.3. Radiothérapie.....	28
2.5.4. Autre Traitement.....	29

Chapitre 3. Epidémiologie du cancer

3.1. Epidémiologie.....	32
3.1.1. Epidémiologie Analytique mondiale.....	32
3.2. Incidence en Algérie	34
3.3. Epidémiologie analytique.....	35
3.3.1. Les facteurs de risque.....	35
3.3.1.1. Tabagisme.....	35
3.3.1.2. L'exposition professionnelle	38
3.3.1.3. Pollution atmosphérique	39
3.3.1.4. Susceptibilité génétique face au cancer bronchique.....	40
3.3.1.5. MTHFR et cancer bronchique	42
3.3.1.6. Les hormone sexuelle.....	43

Partie II. Etude expérimentale

Chapitre 4. Matériels et méthodes

4.1. Présentation de l'hôpital	45
4.1.1. Représentation du service d'anatomie pathologique.....	46
4.2. Etude de cas.....	47
4.2.1. Données d'incidence.....	47
4.2.2. Données épidémiologiques.....	47
4.2.3. Panels utilisés.....	48
4.3. Prélèvement tissulaire.....	48
4.4. Etude histologique.....	50
4.5. Technique immunohistochimie.....	56
4.5.1. Définition de la technique.....	56
4.5.2. Principe de la technique.....	57
4.5.3. Salle d'immunohistochmie.....	57
4.5.4. Protocoles de deux types de techniques.....	57

Chapitre 5. Résultats

5.1. Résultats.....	60
5.1.1. Enquête statistique.....	60
5.1.1.1. Répartition des patients annuelle atteint de cancers pulmonaires, retrouvés dans la région HMURO 2019-2020.....	60
5.1.1.2. Répartition des patients atteints de cancers pulmonaires selon sexe.....	61
5.1.1.3. Répartition des patients selon tranche d'âge	62
5.1.1.4. Répartition des patients selon des facteurs de risques.....	63
5.1.1.5. Répartition des patients tabagiques et non tabagiques selon sexe.....	64
5.1.1.6. Répartition des patients selon le tabac	65
5.1.1.7. Répartition des patients selon les types histologiques.....	66
5.1.1.8. Répartition des types histologique selon les sexe.....	67
5.1.1.9. Répartition des patient selon les types de technique.....	69
5.1.1.10. Répartition des patients selon les panels utilisés	70
5.1.1.11. Fréquence des panels utilisés	73
5.1.1.12. Répartition des patient selon les métastases.....	74

Chapitre 6. Discussion

6.1. Discussion.....77

 6.1.1. Répartition annuelle des patients atteint du cancer pulmonaire77

 6.1.2. Répartition des patients atteints le cancer pulmonaire selon sexe.....77

 6.1.3. Répartition des patients tabagiques et non tabagiques selon le sexe.....77

 6.1.4. Répartition des types histologiques selon le sexe.....77

 6.1.5. Répartition des patients selon les types histologiques.....78

 6.1.6. Répartition des patients selon les métastases.....78

Conclusion.....79

Référence bibliographie.....80

Annexe.....

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 (**OMS, 2018**).

Le cancer du poumon constitue la première cause de mortalité par tumeur dans les pays industrialisés (Europe, Etats-Unis, Suisse), en particulier chez les hommes (**Ben Aissa et al., 2012**). Il représente un peu plus de 18% du total des cancers (**Quoix et al., 2011**).

En Algérie, le cancer des poumons occupe la 1^{ère} classe avec 13.4% chez les hommes, et la 3^{ème} classe avec 7.1% chez les deux sexes (**Globocan, 2012**).

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 carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), représentant 15 % (**Travis et al., 2004**).

Le tabac est le premier facteur de risque des cancers du poumon, il est responsable de 08 cancers du poumon sur 10 (**Institut National du Cancer 2018**).

De nombreux facteurs de risque, autres que le tabagisme actif, ont été mis en évidence, comprenant le tabagisme passif, l'exposition à des facteurs environnementaux et professionnels ou certaines prédispositions génétiques (**Berghmans, 2016**).

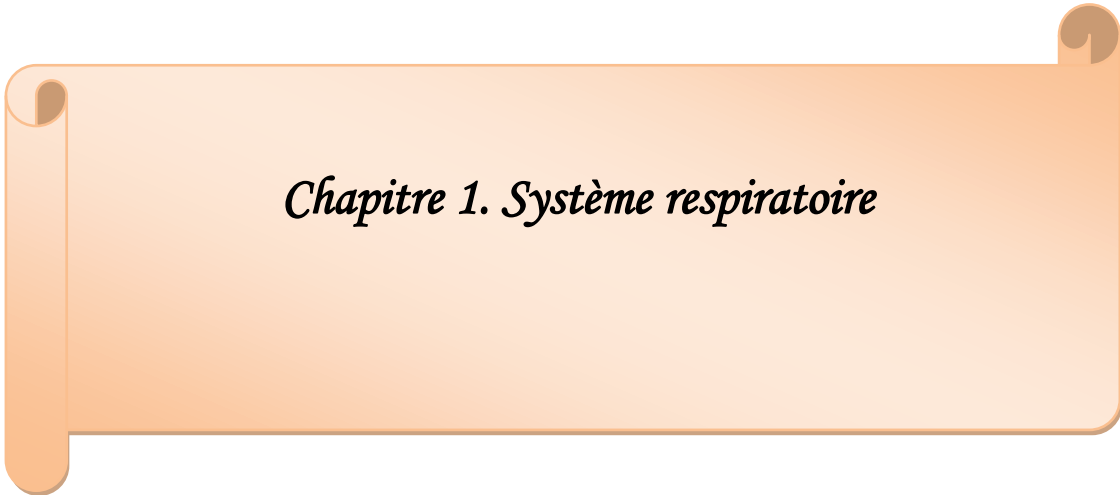
Malgré de réels progrès thérapeutiques, le taux de survie relative reste faible du fait de l'absence de dépistage précoce des cancers et la plupart des diagnostics sont réalisés à un stade avancé.

Les objectifs de ce présent travail sont comme suit :

- ✓ Etude anatomopathologique du cancer pulmonaire
- ✓ Etude immunohistochimique du cancer pulmonaire.
- ✓ Déterminé de la fréquence du cancer pulmonaire dans l'Ouest algérien au sein de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran (HMRUO),
- ✓ Etude des facteurs de risques du cancer pulmonaire.

An orange scroll graphic with a gradient from light to dark orange, featuring a shadow and a rolled-up edge on the left side.

Partie I
Etude Bibliographique

An orange scroll graphic with a gradient from light to dark orange, featuring a shadow and a rolled-up edge on the left side.

Chapitre 1. Système respiratoire

Chapitre 1. Système respiratoire

1.1. Anatomie

Les poumons sont situés dans la cage thoracique où ils sont séparés en deux parties par le médiastin.

Le poumon droit regroupe trois lobes tandis que le poumon gauche a deux lobes (Figure 1). Chaque poumon est enveloppé par la plèvre, qui correspond à deux feuillets de membrane séreuse séparés par la cavité pleurale. Le feuillet interne, viscéral, adhère directement aux poumons et le feuillet externe, pariétal, se lie à la cage thoracique et au diaphragme. La cavité pleurale contient un liquide permettant le glissement des feuillets et les mouvements pulmonaires lors de la ventilation (*Lacour et Belon, 2015*).

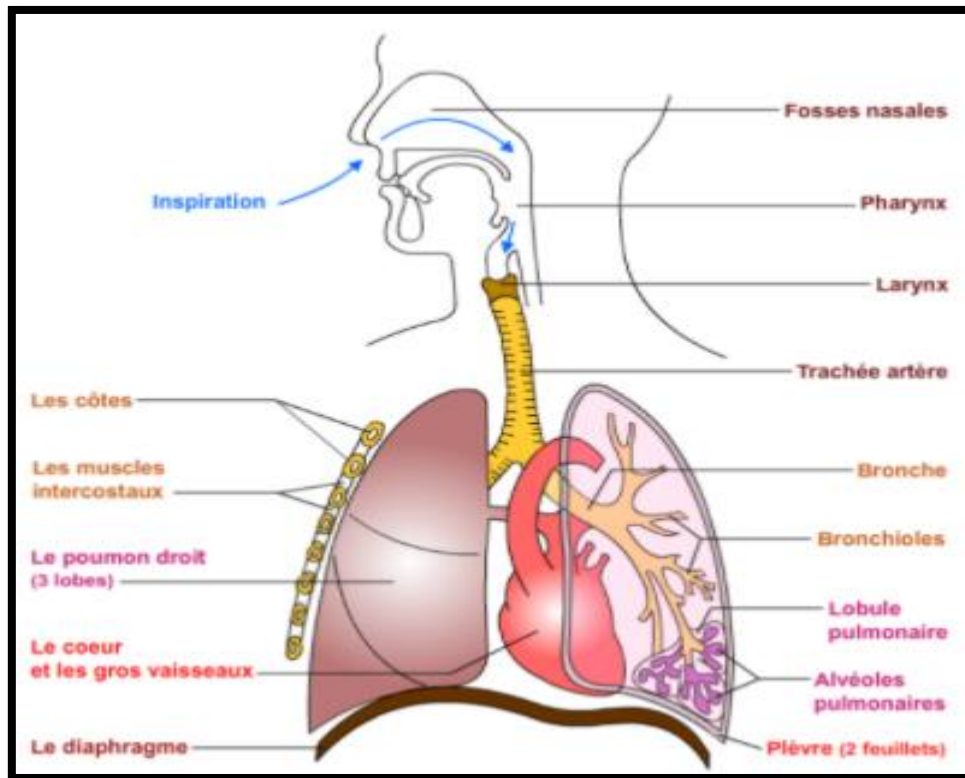


Figure 1.1 : Principaux organes du système respiratoire (*Marieb et Hoehn, 2010*).

1.1.1. Voie respiratoire supérieur

Les voies aériennes supérieures regroupent le nez, les fosses nasales, le pharynx et le larynx. L'air passe par le pharynx, puis le larynx avant d'atteindre la trachée (*Lacour et Belon, 2015*).

a-Fosses nasales

Fosses nasales (les cavités nasales) permettent la filtration, le réchauffement et l'humidification de l'air inspiré. Elles sont paires. Elles se situent dans la partie médiane de la face. Elles sont ouvertes en avant par les narines de squelette cartilagineux, et en arrière dans le rhinopharynx par les choanes.

Elle subdivise la fosse nasale en deux étages : un étage supérieur, olfactif, revêtu d'une muqueuse sensorielle, la tache jaune sensible aux particules odoriférantes ; un étage inférieur, respiratoire (*Marieb et Hoehn, 2010*).

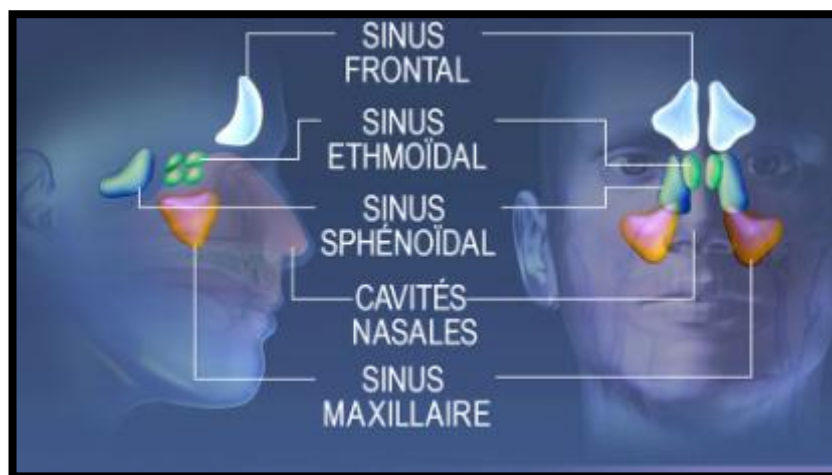


Figure 1.2 : Schéma de sinus paranasaux (*Henry, 2020*).

b-Pharynx

Le pharynx est un conduit musculo-membraneux vertical en avant du rachis, étendu de la base du crâne jusqu'au niveau de la sixième vertèbre cervicale

Dans le pharynx se croisent :

- la voie respiratoire (des fosses nasales au larynx).
- la voie digestive (de la cavité buccale à l'œsophage) (*Marieb et Hoehn, 2010*).

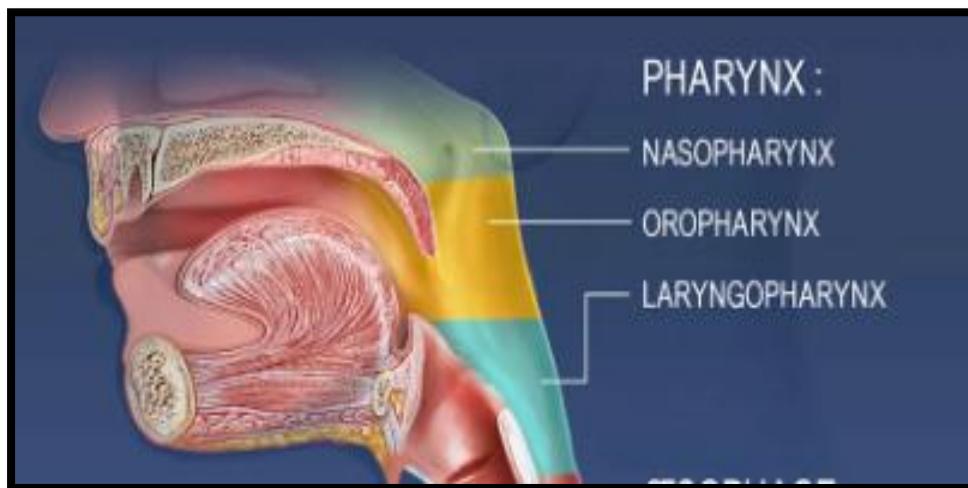


Figure 1.3 : Schéma de l'emplacement du pharynx (Henry, 2020).

c-Larynx

Le larynx est Tube cartilagineux et musculo-membraneux accroché sous la base de langue. Il est composé d'un squelette cartilagineux, de ligaments, de membranes et de muscles. Il est tapissé d'une muqueuse. Le larynx est divisé en 3 étages par 2 plis vocaux :

- l'étage sus glottique
- l'étage glottique
- l'étage sous-glottique (Marieb et Hoehn, 2010).

1.1.2. Voie respiratoire inférieure

Les voies aériennes inférieures forment le système bronchique grâce à de très nombreuses ramifications. L'épithélium trachéo- bronchique comprend, à sa surface, des cellules ciliées et des cellules caliciformes. Du mucus est synthétisé par les glandes sous-muqueuses et les cellules caliciformes. Ce mucus constitue la première protection des voies aériennes (Roger et Belon, 2007).

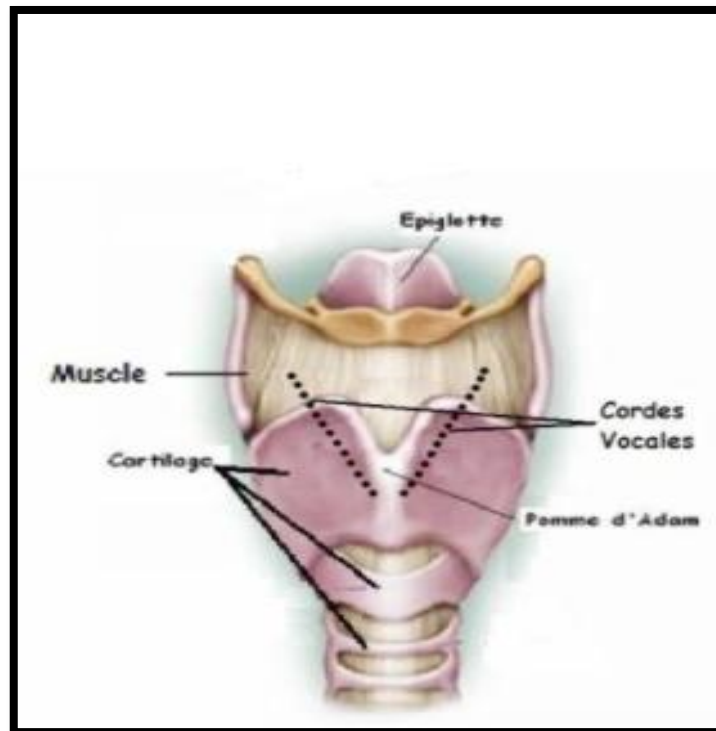


Figure1.4. schéma du larynx (Berthelot et al., 2016).

a- Trachée

La trachée est une structure tubulaire de 1,5 à 2 cm de diamètre et de 10 à 12 cm de longueur, qui prend forme au niveau du larynx et se termine au niveau de la cinquième vertèbre thoracique.

Sa paroi est composée d'anneaux incomplets (15 à 20) de cartilage hyalin. Les extrémités libres à l'arrière sont constituées d'un mélange de fibres musculaires lisses et de tissu conjonctif élastique (Lacour et Belon, 2015).

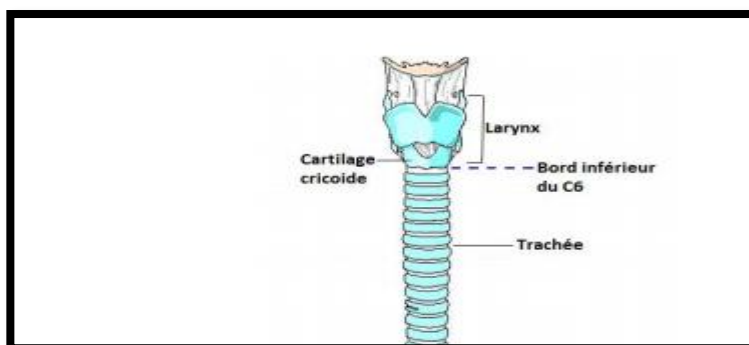


Figure1.5. anatomie de la trachée (Bensalem, 2020).

b- Bronches

Les bronches sont des ramifications successives issues de la trachée. Deux bronches souches, droite et gauche, se forment et pénètrent dans les poumons droit et gauche au niveau du hile. Ces structures sont encore qualifiées de bronches jusqu'à la onzième subdivision où le diamètre bronchique n'est plus que de 1 à 2 mm. L'organisation histologique est proche de celle de la trachée (**Lacour et Belon, 2015**).

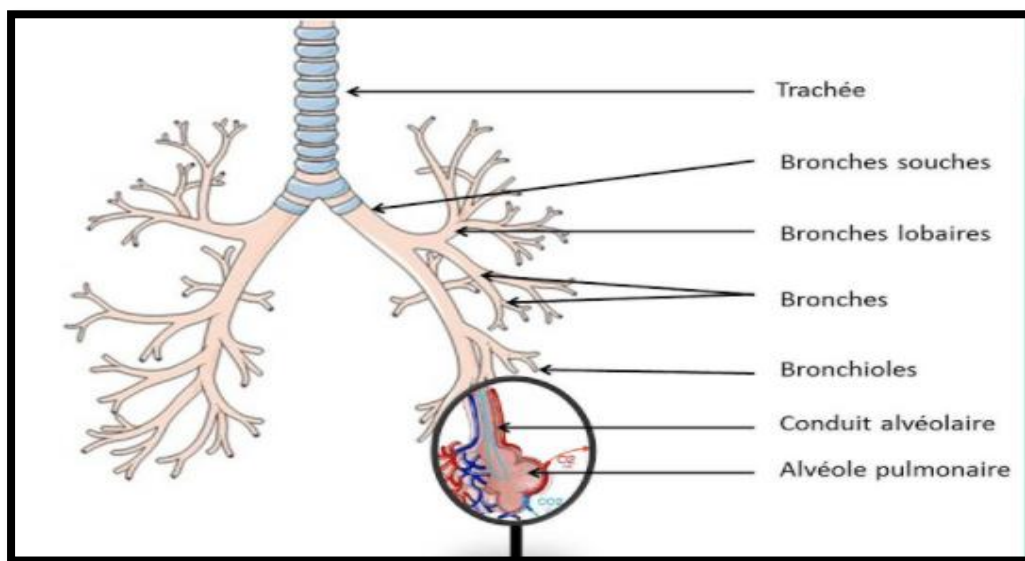


Figure 1.6 : Arbre broncho pulmonaire (*Riquet, 2014*).

c- Bronchioles

Les bronchioles succèdent directement aux bronches. Elles correspondent aux voies aériennes périphériques dont les ramifications sont comprises entre la douzième et les vingt-troisièmes subdivisions.

Les bronchioles les plus internes sont appelées bronchioles respiratoires, et font la transition entre les voies aériennes et l'épithélium pulmonaire d'échange ; leur diamètre est de 0,4 à 0,5 mm. La paroi des bronchioles est constituée exclusivement de muscle lisse dont la contraction peut être modulée par le système nerveux autonome et par des agents pharmacologiques (**Lacour et Belon, 2015**).

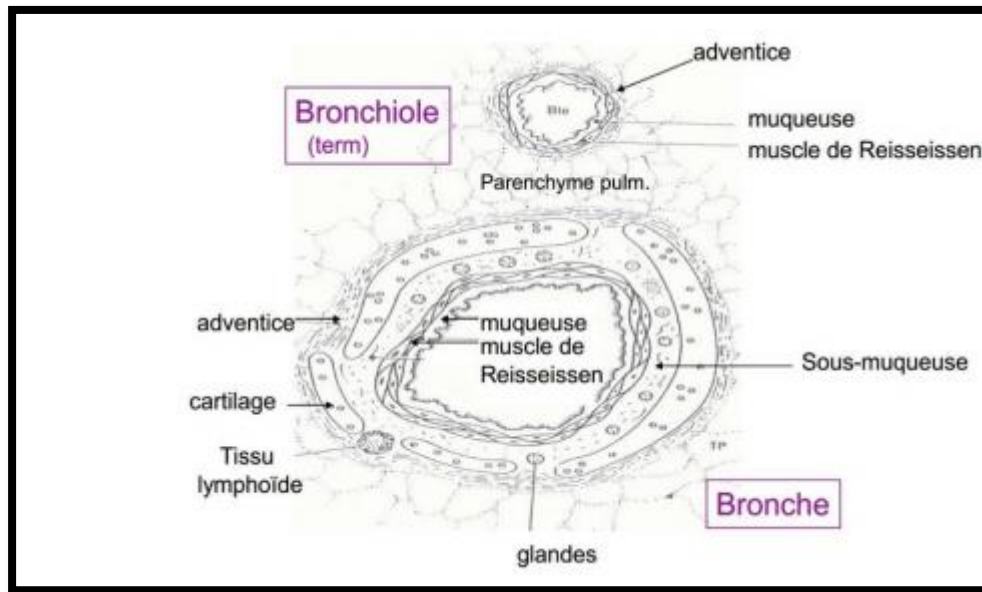


Figure 1.7 : structure des bronchioles (Bbouacheba, 2015).

d- Espaces alvéolaires

Les espaces alvéolaires regroupent les conduits alvéolaires et les alvéoles. Ils représentent les lieux d'échange. Les conduits ou canaux alvéolaires succèdent aux bronchioles respiratoires et se terminent au niveau d'un groupe d'alvéoles appelé sac alvéolaire (Lacour et Belon, 2015).

e- Alvéoles

Les alvéoles ont une forme ronde, de type vésiculaire, et leur surface totale d'échange est comprise entre 140 et 150 m². Elles sont séparées par un septum étroit représentant le tissu sous-épithélial recouvert de part et d'autre par un épithélium. Le réseau capillaire alvéolaire est très développé, très dense et irrigue abondamment les septums pour permettre les échanges gazeux (Lacour et Belon, 2015).

f- Epithélium alvéolaire

L'épithélium alvéolaire présente deux types cellulaires principaux qui reposent sur une lame basale. Les pneumocytes de type 1 sont impliqués dans les échanges gazeux et entrent dans la composition de la barrière alvéol-capillaire, qui regroupe également les cellules endothéliales vasculaires et les lames basales de chacun de ces deux types cellulaires. Cette barrière très fine (environ 0,5m²) facilite les échanges gazeux. Les pneumocytes de type 2 synthétisent le surfactant alvéolaire qui tapisse la surface alvéolaire. Ce film mince empêche les alvéoles de

se collaber à la fin de l'expiration et facilite leur expansion au cours de l'inspiration (*Lacour et Belon, 2015*).

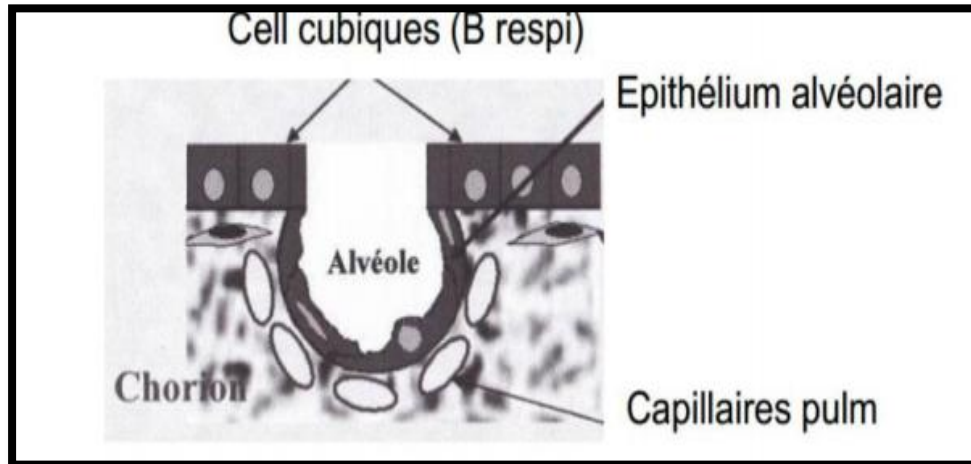


Figure1.8 : schéma de l'épithélium alvéolaire (*Bbouacheba, 2015*).

1.1.3. Segmentation pulmonaire

➤ La segmentation proprement dite du poumon droit :

1. Lobe supérieur

Trois segments : apex (segment apical), dessous en arrière, le segment dorsal, et en avant de lui le segment ventral.

2. Lobe moyen

Deux segments : segment postéro-externe = segment latéral, segment antéro-interne = segment médial.

3. Lobe inférieur

5 segments. Au sommet du lobe inférieur, segment apical du lobe

inférieur (= segment de Nelson), sous lui, au contact du cœur le segment para cardiaque {non visible sur une vue externe), et, dans La partie basse, Les trois segments de La base, d'avant en arrière : baso-ventral, baso-latéral, baso-dorsal (*Rouvière, 2002*).

➤ La segmentation proprement dite du poumon gauche

1. Lobe supérieur

5 segments : segment apical, segment dorsal du lobe supérieur, segment ventral, et (étant donné qu'il ny a pas de lobe moyen) un segment crânial, un segment caudal,

2. Lobe inférieur

5 segments : un segment apical du lobe inférieur, un segment para cardiaque, et es trois segments : baso-latéral, baso-ventral, baso-dorsal (**Pature, 1598**).

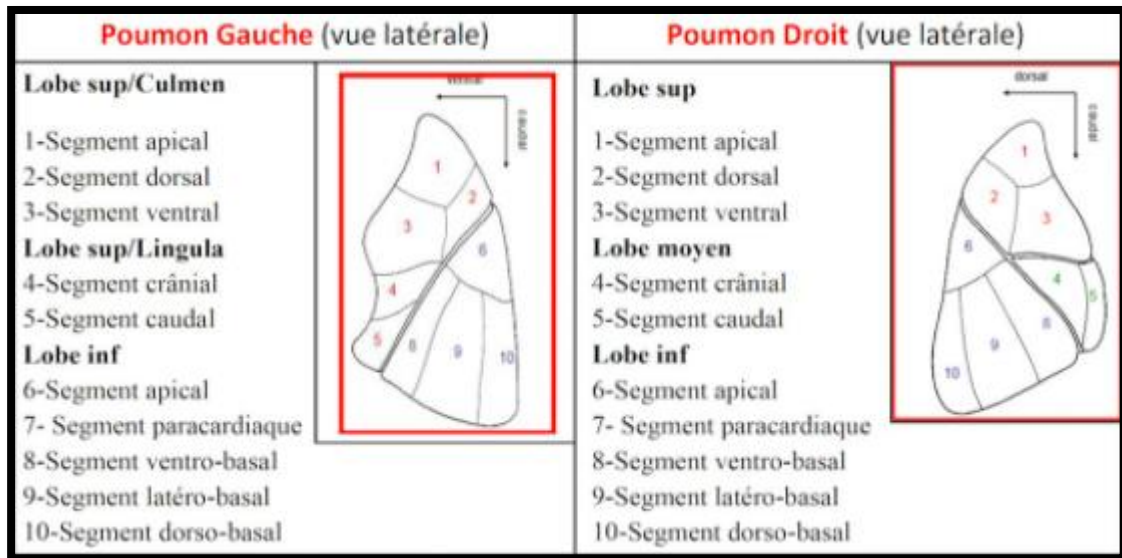


Figure 1.9 : Segmentation du poumon gauche et poumon droit (Lechehab, 2018).

1.2 Physiologie

1.2.1 Circulation sanguine pulmonaire

a. Vascularisation nourricière à haute pression

La circulation intrinsèque pulmonaire est composée principalement par les branches des artères bronchiques provenant de l'aorte qui circulent dans la paroi bronchique et le tissu conjonctif, et par les veines bronchiques, qui collectent le sang et se déversent dans les veines du système azygos. Le sang arrivant au niveau de l'oreillette gauche est donc légèrement dilué par du sang désoxygéné provenant de la circulation intrinsèque pulmonaire (*Lacour et al., 2015*).

b- Vascularisation fonctionnelle à basse pression

La vascularisation fonctionnelle permet d'enrichir le sang en oxygène et d'éliminer le dioxyde de carbone. Cette fonction est assurée par les artères pulmonaires et leurs ramifications. Les artères pulmonaires proviennent du ventricule droit et suivent les bronches et les bronchioles avant de former des artérioles terminales au niveau des conduits alvéolaires.

Les artérioles pénètrent dans les septums pour mettre le sang en contact étroit avec l'épithélium alvéolaire. Le sang enrichi en O₂ est récupéré par des veinules, puis des veines.

Les veines pulmonaires l'acheminent au niveau de l'oreillette gauche en sortant des poumons par le hile (*Lacour B et al 2015*).

Le débit sanguin n'est pas identique dans toutes les parties d'un même poumon. Lors d'une diminution importante de la pression sanguine, les capillaires se ferment. Ainsi, au repos, la plupart des capillaires de la partie haute (apex) des poumons sont fermés. En outre, la circulation pulmonaire est la seule qui réagit à une diminution de pression partielle en O₂ dans l'air par une vasoconstriction. Les zones les plus vascularisées du poumon sont ainsi privilégiées (*Lacour et al. 2015*).

1.2.2. Inspiration

L'inspiration est un processus actif qui est déclenché par la contraction du diaphragme et des muscles intercostaux. La contraction du diaphragme induit son déplacement vers l'abdomen. Celle des autres muscles inspiratoires provoque le mouvement de la cage thoracique vers le haut et l'extérieur. L'augmentation du volume de la cage thoracique est associée à une diminution de pression à l'intérieur des poumons, qui devient inférieure à celle de l'atmosphère. Ce processus provoque une entrée d'air, qui fait remonter la pression dans les poumons et qui se poursuit jusqu'à ce qu'elle soit égale à celle de l'atmosphère.

1.2.3. Expiration

L'expiration physiologique non forcée est un processus entièrement passif. À la fin de l'inspiration, les muscles inspiratoires se relâchent. Ils reprennent ainsi que la cage thoracique, leur position initiale. La diminution du volume de la cage thoracique est associée à une augmentation de la pression à l'intérieur des poumons, qui devient supérieure à celle de l'atmosphère. Ce processus provoque la sortie d'air qui fait redescendre la pression dans les poumons et qui se poursuit jusqu'à ce qu'elle soit égale à celle de l'atmosphère. Les études fonctionnelles respiratoires permettent d'analyser la ventilation et de mettre en évidence d'éventuelles pathologies.

1.2.4. Facteurs de modification de la ventilation

La compliance correspond à la capacité d'étirement normale des poumons. Une faible compliance nécessite une force supplémentaire pour obtenir le même étirement. Cette caractéristique entre en jeu principalement en condition pathologique (fibrose pulmonaire) (*Randles et Dabner S, 2018*).

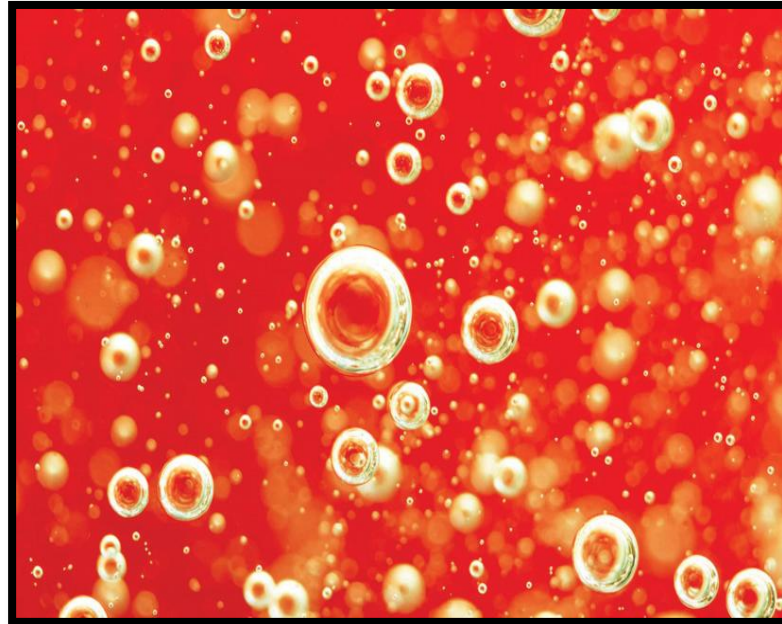


Figure 1.10 : L'oxygène est très peu soluble dans l'eau et se retrouve donc principalement lié à l'hémoglobine des hématies (*Randles Dabner, 2018*).

La résistance des voies aériennes dépend de plusieurs facteurs, comme la longueur du circuit, la viscosité du fluide et le diamètre des conduits. Ce dernier en est le paramètre majeur de variation. La trachée et les bronches sont des structures rigides responsables de la plus grande partie de la résistance des voies aériennes. Les bronchioles y contribuent peu, car la surface d'écoulement de l'air est très importante. En revanche, lorsque la pression partielle en CO_2 augmente au sein des alvéoles, les bronchioles se dilatent pour l'éliminer plus rapidement. De nombreux agents pharmacologiques agissent au niveau des bronchioles pour la prise en charge de différentes pathologies pulmonaires telles que l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (*Randles et Dabner, 2018*).

1.2.5. Échanges des gaz

a- Respiration externe pulmonaire

La respiration externe pulmonaire induit l'enrichissement en O_2 du sang et l'élimination du CO_2 . Les pressions partielles (p) des deux gaz facilitent ces déplacements gazeux au niveau pulmonaire. La $p\text{O}_2$ alvéolaire est d'environ 100mmHg et la $p\text{O}_2$ des capillaires arrivant au niveau pulmonaire est de 40 mmHg au repos. Les gaz se déplaçant vers les zones de plus faible pression, le sang est enrichi en O_2 jusqu'à ce que les $p\text{O}_2$ soient égales dans les alvéoles et les capillaires. À la sortie du poumon, la $p\text{O}_2$ capillaire est donc de 100 mmHg.

Le processus est inverse concernant le CO_2 , avec des $p\text{CO}_2$ de 44 mmHg au niveau des capillaires arrivant au niveau pulmonaire et de 40 mm Hg dans les alvéoles. Le CO_2 passe au niveau alvéolaire, puis est rejeté dans l'atmosphère au cours de l'expiration jusqu'à ce que les pressions partielles s'égalisent (*Silberna Despopoulos, 2008*). À la sortie du poumon, la $p\text{CO}_2$ capillaire est donc de 40 mmHg. Plusieurs facteurs modifient les échanges gazeux au niveau pulmonaire.

b- Respiration interne tissulaire

La respiration interne correspond à l'échange d' O_2 et de CO_2 entre les capillaires sanguins et les cellules de l'organisme. La $p\text{O}_2$ des capillaires qui arrivent aux tissus est de 95 mmHg et la $p\text{O}_2$ au niveau tissulaire est de 40 mmHg. L'oxygène se déplace donc préférentiellement vers le milieu interstitiel, puis dans les cellules.

Le processus est inverse concernant le CO_2 , avec des pressions partielles de 44mmHg au niveau tissulaire et de 40 mmHg dans les capillaires qui irriguent les tissus. Le CO_2 passe dans le sang pour être éliminé par les poumons (*Lacour et al., 2015*).

1.2.6. Transport des gaz

a. Oxygène

L' O_2 est transporté sous forme dissoute et sous forme liée à l'hémoglobine des hématies. Cependant, ce gaz est très peu soluble dans l'eau et se retrouve donc principalement lié à l'hémoglobine. La fixation de l' O_2 à l'hémoglobine forme l'oxyhémoglobine. Cette fixation est réversible, ce qui permet le relargage d' O_2 au niveau tissulaire. La quantité d' O_2 liée à l'hémoglobine dépend du $p\text{O}_2$ sanguine, mais également du nombre de sites de liaison disponibles sur l'hémoglobine.

L'hémoglobine est composée de quatre chaînes de globine présentant chacune un hème ferrique qui peut lier l' O_2 . Chaque hémoglobine peut donc capter quatre molécules d' O_2 . Cette liaison obéit à la loi d'action de masse, ce qui signifie que plus la $p\text{O}_2$ n'est élevée, plus l' O_2 se lie à l'hémoglobine. Cette caractéristique est évaluée grâce à la saturation de l'hémoglobine en O_2 . Cette valeur correspond au pourcentage de sites de liaison disponibles qui ont lié l' O_2 . Ainsi, pour une $p\text{O}_2$ artérielle de 100 mmHg, 98 % de l' O_2 est liée à l'hémoglobine. En revanche, une $p\text{O}_2$ veineuse et tissulaire de 40 mmHg indique une saturation de 75 %. Cela montre que 25 % de l' O_2 a été libéré. Le reste de l' O_2 constitue un réservoir permettant de réagir en cas de besoin énergétique (*Silberna et Despopoulos, 2008*). Plusieurs facteurs peuvent modifier l'affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 .

b- Dioxyde de carbone

Le CO₂ est un gaz produit lors du métabolisme cellulaire. Bien que ce composé soit nécessaire, notamment pour réguler le pH plasmatique, il est toxique en trop grande quantité et doit être acheminé au niveau pulmonaire pour y être éliminé. Le transport du CO₂ se fait sous forme dissoute très minoritaire, sous forme de bicarbonates ou encore sous forme liée à l'hémoglobine. Les bicarbonates se forment dans les hématies. Ces cellules expriment l'anhydrase carbonique, une enzyme qui catalyse la réaction entre le CO₂ et l'eau (H₂O). Il se forme alors de l'acide carbonique H₂CO₃. Ce dernier se scinde rapidement en protons (H⁺) et en bicarbonates (HCO₃⁻). Les bicarbonates sortent des hématies et se retrouvent dans le plasma. Ces ions représentent le principal système tampon permettant de maintenir un pH plasmatique physiologique. Les ions H⁺ sont éliminés au niveau rénal. Ces processus permettent donc de transporter le CO₂ jusqu'aux poumons et de limiter des variations, délétères, du pH plasmatique (*Silberna et Despopoulos, 2008*).

Le CO₂ peut se fixer directement à l'hémoglobine au niveau de groupes aminés terminaux non chargés. Cette fixation dépend directement de la pCO₂ sanguine.

Lorsque la pCO₂ augmente, notamment dans les tissus, la fixation du CO₂ sur l'hémoglobine est facilitée : il s'agit de l'effet Haldane. Ce phénomène implique également que plus le sang est oxygéné au niveau pulmonaire, plus l'hémoglobine libère du CO₂ (*Silberna et Despopoulos, 2008*).

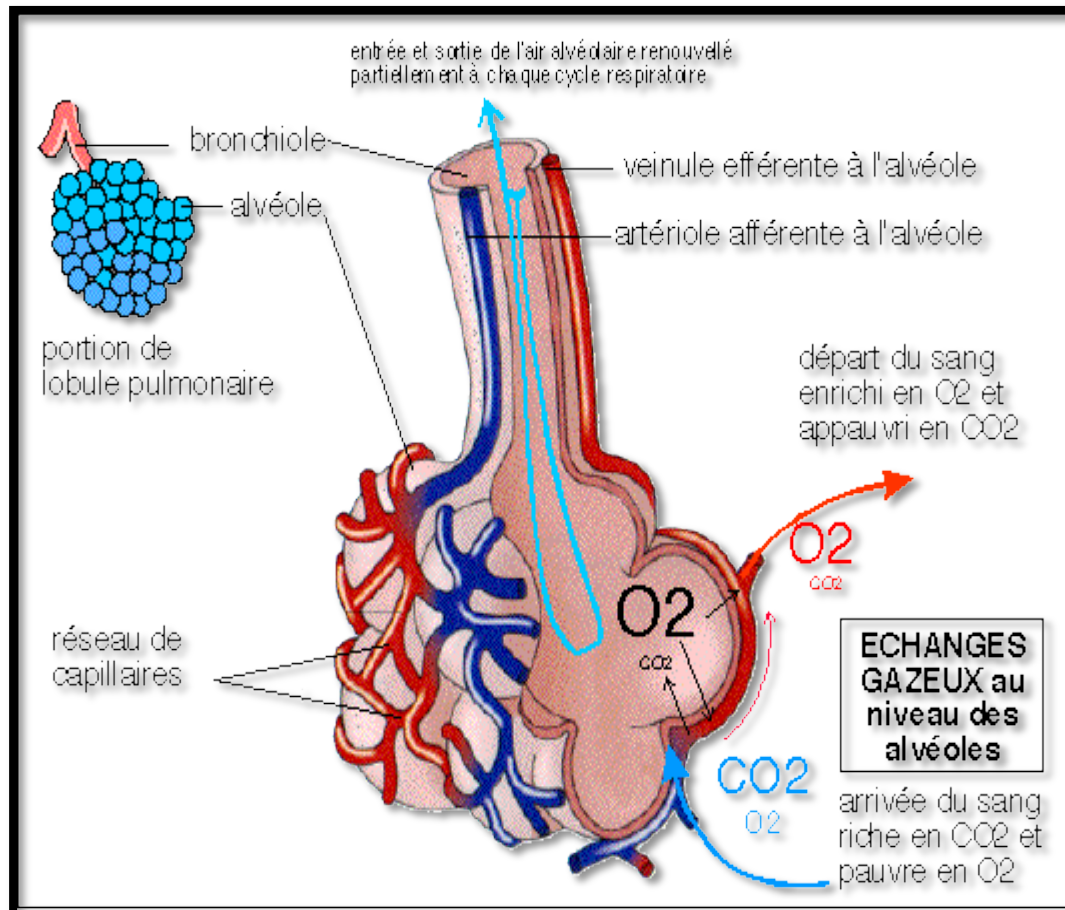


Figure 1.11 : Echanges gazeux au niveau d'une alvéole pulmonaire (d'après Nathan, 5ème).

1.2.7. Régulation de la respiration

a- Centres nerveux du tronc cérébral

Les centres de la ventilation spontanée automatique sont situés dans le tronc cérébral et plus particulièrement dans la région bulbo-protubérantielle et le pont 1. Les neurones des centres respiratoires bulbaires sont divisés en deux groupes : le groupe respiratoire dorsal (GRD) et le groupe respiratoire ventral (GRV). Le GRV est à l'origine du rythme respiratoire. Il est composé de neurones actifs lors de l'inspiration et de l'expiration. Ces deux groupes neuronaux s'inhibent mutuellement, évitant leur activation simultanée. Les neurones inspiratoires sont connectés avec le nerf phrénique et les nerfs intercostaux qui commandent les muscles inspiratoires. L'émission d'influx par les neurones inspiratoires s'arrête lorsque les neurones expiratoires s'activent. Ainsi, le rythme respiratoire est maintenu autour de quinze cycles par minute. Le GRD est le centre intégratif des informations provenant de la périphérie et notamment des chémorécepteurs (*Lacour et al., 2015*).

Les neurones du centre respiratoire pontin modulent le rythme respiratoire généré par le GRV, surtout pendant l'activité physique, le sommeil et la prise de parole (*Lacour et al., 2015*).

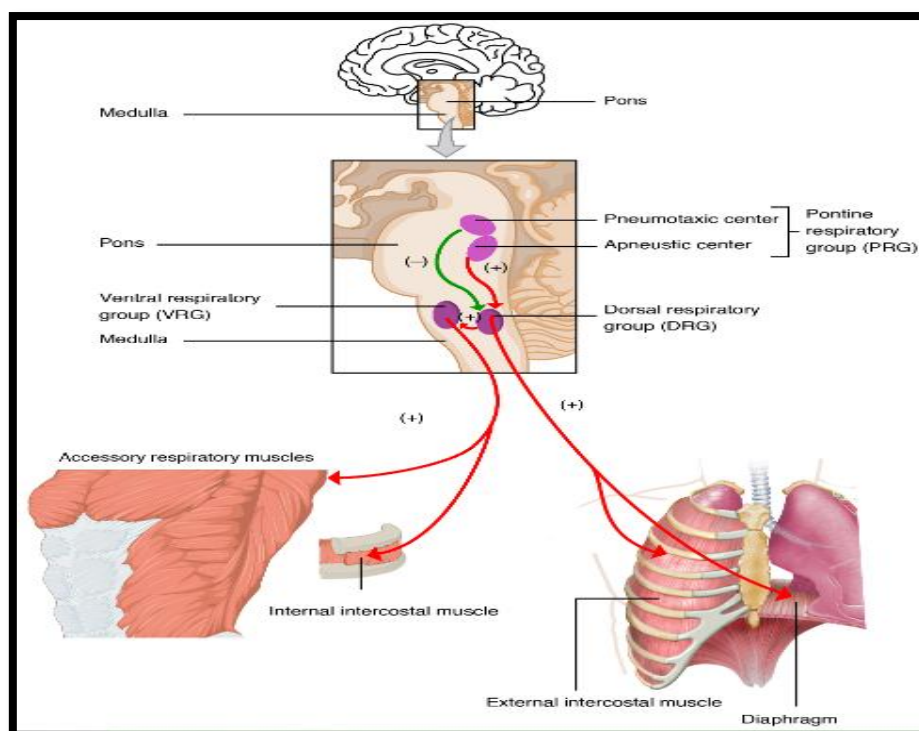


Figure 1.12 : Régulation de la respiration au niveau de centre respiratoire (*claud Martin et all,2007*).

b- Contrôle de l'activité des centres respiratoires

Les chémorécepteurs, ou chimiorécepteurs, sont des cellules spécialisées dans la détection des variations affectant la $p\text{O}_2$, la $p\text{CO}_2$ et le pH au niveau sanguin. Il existe des chémorécepteurs centraux au niveau ventral du tronc cérébral et des chémorécepteurs périphériques situés au niveau de la subdivision carotidienne et de la crosse aortique. Lorsqu'ils sont activés, les chémorécepteurs subissent une dépolarisation conduisant à la stimulation des neurones sensitifs qui activent ensuite les centres bulbaire respiratoires (Lahiri, 2003).

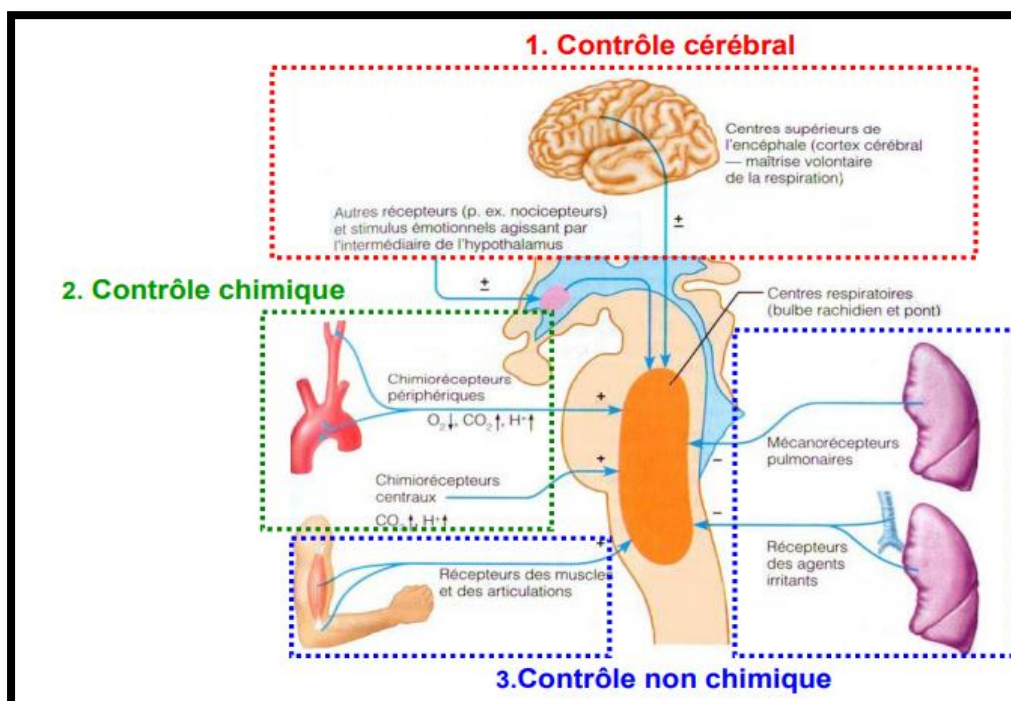


Figure 1.13 : Contrôle de la respiration (Virpey, 2012).

A horizontal orange scroll graphic with rounded corners and a slight gradient. The scroll is unrolled in the center, with the top and bottom edges appearing to fold back. The text is centered on the unrolled portion.

Chapitre 2. Cancer du poumon

Chapitre 2. Cancer du poumon

2.1. Définition

Un cancer du poumon, appelé aussi cancer bronchique, est une maladie des cellules des bronches ou, plus rarement, des cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique (*Christel, 2010*). Le cancer broncho-pulmonaire est le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème cancer chez la femme (*Harousseau, 2013*).

2.2. Différents types histologiques des cancers pulmonaires

Le type histologique serait un facteur pronostique indépendant (*Paesmans, 2012*). La très grande majorité des tumeurs sont des carcinomes (tumeurs malignes épithéliales) (*CoPath, 2013*). 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 carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), représentant 15 % (*Travis et al., 2004*).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue 4 types de cancers en fonction de l'examen anatomopathologique des cellules cancéreuses (*Calop et al., 2008*).

2.2.1. Cancers à petites cellules

Les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC) sont liés à 95% au tabagisme (*Bousquet, 2009*). Le développement tumoral est proximal au niveau des muqueuses du tronc bronchique et a une origine neuroendocrine. Les CBPC ont une activité mitotique élevée avec un temps de doublement de 30 jours. Ainsi bien qu'ils soient plus sensibles aux drogues cytotoxiques, il s'agit du sous-type le plus agressif. Histologiquement, ces tumeurs se distinguent des autres sous-types par un cytoplasme étroit, une chromatine finement granuleuse et des vésicules neuroendocrines intra-cytoplasmiques (*Kuscu et al., 2014*).

2.2.2. Cancers non à petites cellules

Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) sont les plus fréquents (85%) et regroupent les cancers à grandes cellules (10%), les cancers épidermoïdes (40%) et les adénocarcinomes (50%) (Figure 2.1.A) (*Kuscu et al., 2014*).

a- Adénocarcinomes

Les adénocarcinomes constituent 40 à 45% des cancers broncho-pulmonaires et sont, pour 70% d'entre eux, corrélés au tabagisme. Leur dénomination provient de « adeno » qui veut

dire « glande » en grec. En effet, la plupart de ces tumeurs sont issues de cellules productrices de mucus et ont majoritairement une origine distale dans le poumon. Il existe 4 sous types histologiques d'adénocarcinomes: les adénocarcinomes acineux qui sont des petits amas de cellules avec des cavités, les adénocarcinomes papillaires qui ont une forme caractéristique en « doigt de gant », les adénocarcinomes solides à sécrétions mucineuses produisant du mucus et sans arrangements particuliers et les adénocarcinomes bronchio-alvéolaires qui respectent l'agencement du tissu pulmonaire mais ont une hypersécrétion de mucus (Figure2.1.B) (*Kuscu et al., 2014*).

b- Cancers épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes ou "SquamousCellCarcinoma" (SCC) en anglais, sont très corrélés au tabagisme (99% des cas). Ils proviennent généralement d'une métaplasie malpighienne ou d'une lésion de l'épithélium respiratoire. A terme, les cellules cancéreuses vont se différencier à partir de cette lésion et produire de la kératine. Ces tumeurs cancéreuses se développent généralement auxseins des bronches, on parle de bourgeon endobronchique qui peut être excavé par un centre nécrotique (Figure2.1.C) (*Kuscu et al., 2014*).

c- Cancers à grandes cellules

Les cancers à grandes cellules ou "Large-CellCarcinoma" (LCC) en anglais sont dus à 90% au tabagisme. Ces cancers sont également considérés comme « indifférenciés » car ce sont des cellules de grandes tailles ne sécrétant pas de mucus ou de kératine. Elles ont un temps de doublement long, une absence de jonctions cellulaires et une chromatine claire. On distingue dans cette catégorie deux sous-types histologiques : les cancers à grandes cellules et les cancers neuroendocrines à grandes cellules qui ont des vésicules endocrines (Figure2.1.D) (*Kuscu et al., 2014*).

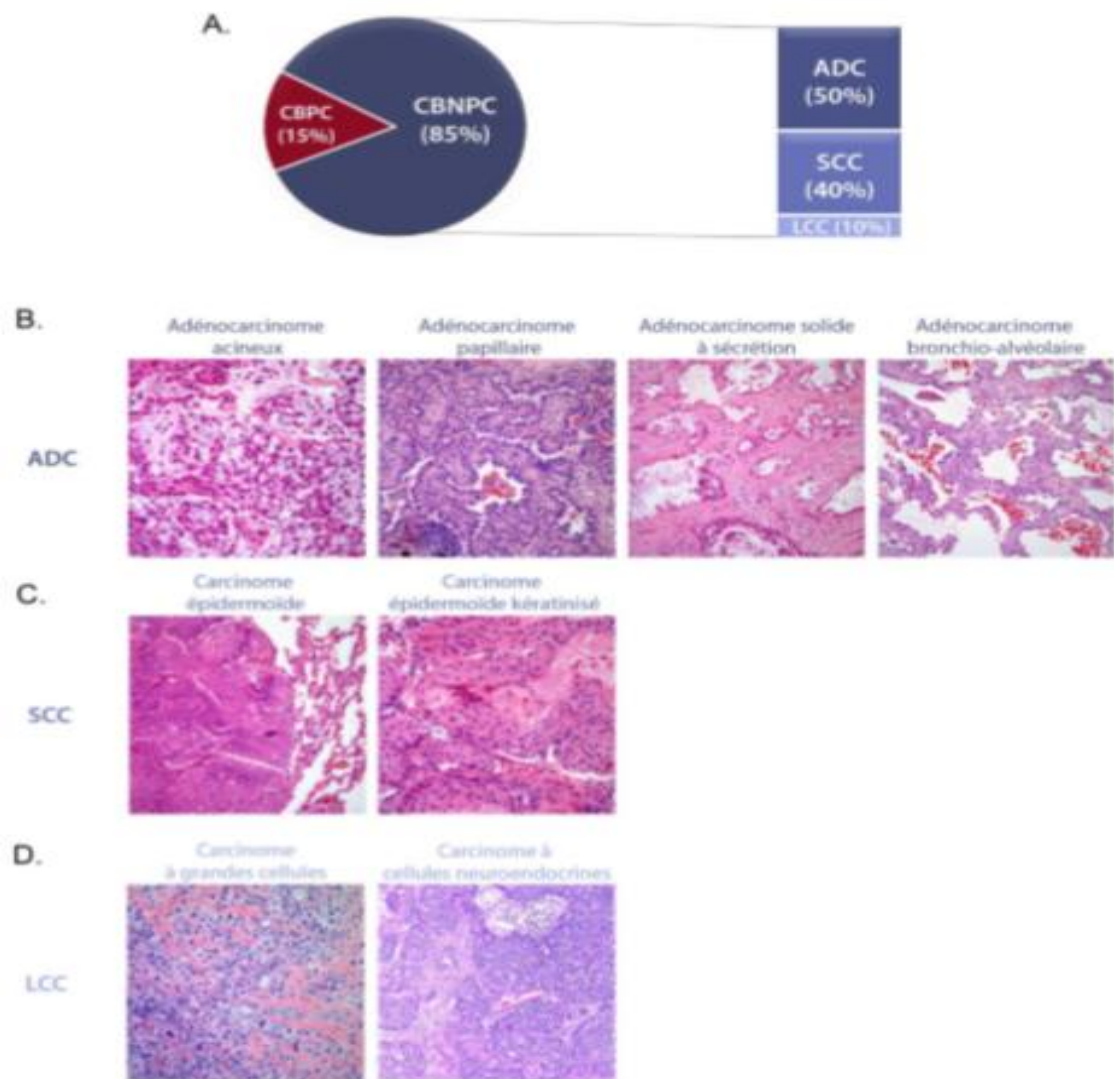


Figure 2.1 : Sous types histologiques des cancers broncho-pulmonaires
(Kuscuet *al.*, 2014).

A) : les cancers broncho-pulmonaires sont différenciés en deux sous-types majoritaires, les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC, 15%) et les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC, 85%).

B) : les CBNPC sont divisés en trois sous-types histologiques, les adénocarcinomes (ADC, 50%).

C) : les cancers épidermoïdes (SCC « Squamous Cell Carcinoma », 40%).

D) : les cancers à grandes cellules (LCC « Large-Cell Carcinoma », 10%).

D) : Coupes de biopsies colorées à l'hématoxyline-éosine pour visualiser les différences histologiques.

2.3. Classification du cancer du poumon

2.3.1. Classification TNM

La classification TNM est un système international, proposé par le chirurgien français Pierre Denoix dans les années 1940-1950, de façon à classer les cancers selon leur extension anatomique.

Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques voisins (N) et à distance pour d'éventuelles métastases (*INCa, 2009*).

Chaque lettre est affectée d'un coefficient. Dans son principe, cette classification considère seulement les données cliniques et ne s'applique qu'à des cancers qui n'ont pas encore été traités.

- ✓ La lettre T symbolise la tumeur primitive. Elle est codée de T0 (absence de tumeur primitive) à T4 pour les tumeurs les plus étendues. Cette cotation dépend du volume tumoral, représenté par le diamètre maximum de la lésion, et de la fixation aux organes voisins (peau, vaisseaux, nerfs, os, etc.). Elle est notée Tis, lorsqu'il s'agit d'un carcinome in situ.
- ✓ La lettre N, de N0 à N3, dépend du territoire ganglionnaire, plus ou moins proche de la tumeur, des dimensions des adénopathies, de leur nombre et de leur éventuelle fixation aux tissus voisins.
- ✓ La lettre M est cotée M0 en l'absence de métastases connues ou M1 en leur présence, quel que soit leur siège, unique ou multiple (*UICC, 2009*).

Cette classification a été conçue pour donner aux oncologues de tous les pays un langage commun qui facilite les échanges d'information entre médecins et chercheurs. Elle est périodiquement discutée et mise à jour par des spécialistes dans le cadre de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (*UICC, 2009*), qui se charge de la diffuser dans le monde sous forme d'un manuel explicatif. Elle contribue à codifier les indications de traitement.

Selon les localisations tumorales la combinaison des trois repères TNM permet d'établir un stade de I à IV plus synthétique. Ainsi en fonction de chaque stade sera proposé un traitement

2.3.2. Classification des cancers bronchiques à petites cellules

La classification TNM s'adresse aux cancers bronchiques non à petites cellules. Pour les cancers bronchiques à petites cellules on distingue deux catégories de cancers : disséminé ou

limité selon la classification de Vancouver et de la Veteran's Administration Lung Cancer Study Group.

La forme limitée peut être traitée dans un seul champ d'irradiation au niveau de la tumeur primitive, l'extension médiastinale et les adénopathies sus-claviculaires homo et/ou controlatérale.

La présence d'une pleurésie cytopositive controlatérale classe la maladie dans un stade disséminé.

2.4. Diagnostique :

2.4.1. Signe clinique

Les signes cliniques sont souvent tardifs. Le plus souvent le patient présente un ou plusieurs des signes suivants (*Calop et al., 2008*) . :

- Toux persistante
- Dysphonie, enrrouement
- Hémoptysie
- Douleurs au thorax
- Bronchites ou pneumonies à répétition
- Altération de l'état général

2.4.2. Examen clinique

Le médecin effectuera :

- un **examen clinique** : l'examen clinique a pour objectifs de faire un bilan de votre état général à l'aide de différents moyens tels que l'indice de Karnofsky ou le performance status, d'identifier vos antécédents médicaux et les pathologies dont vous souffrez, de recenser vos traitements en cours, vos facteurs de risque et votre dépendance au tabac, si vous fumez, d'évaluer la fragilité éventuelle des patients âgés à l'aide de questionnaires et échelles spécifiques.
- une **radiographie du thorax** : l'objectif de cet examen est de révéler la présence d'anomalies dans les poumons. Toutefois, la radiographie ne permet pas de déterminer si une anomalie découverte est bénigne ou maligne. Et, par ailleurs, elle ne permet pas toujours de déceler une anomalie, même si elle est effectivement présente dans le poumon (*e.cancer.fr*).
- un **scanner thoracique**. Il s'agit de repérer la présence ou non d'une anomalie et, si c'est le cas, sa taille et sa localisation. Cet examen détecte des anomalies même de très petite taille (inférieure ou égale à 3 millimètres). Le scanner ne donne aucune indication sur le

type de cellules dont il s'agit. Dans le cas d'un cancer du poumon, le scanner permet de repérer si les ganglions lymphatiques à proximité sont anormalement gros. Mais il ne permet pas de préciser s'ils sont atteints ou non par les cellules cancéreuses ;

- une **fibroscopie bronchique** : Cet examen utilise un fibroscope, tube fin et souple, pourvu d'une source de lumière, introduit par une narine à l'intérieur de la trachée et des bronches. Le tube est relié à une microcaméra.
- une **biopsie** : La biopsie permet de récupérer des échantillons de tissus qui semblent anormaux pour les analyser et déterminer s'ils sont de nature cancéreuse ou non (voir examen anatomopathologique et de rechercher, dans certains cas, des altérations moléculaires (notamment une mutation du gène EGFR ou une translocation ALK ou ROS1...). Ces échantillons peuvent également être conservés après l'opération dans une bibliothèque de tumeurs (tumorothèque), en vue de recherches ultérieures (e-cancer.fr).

2.4.3. Examen histologique :

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. Il consiste à analyser des cellules et des tissus malades au microscope ; une biopsie de la tumeur permet d'examiner attentivement un échantillon de cellules dont elle permet de confirmer le diagnostic de CPNPC, d'identifier le sous-type histologique du CPNPC, et toute protéine anormale au sein des cellules tumorales qui pourrait aider à déterminer le traitement le plus adapté à votre cas (*Planchard et al., 2018*).

Les techniques pour obtenir une biopsie comprennent :

a- **Bronchoscopie:**

un médecin ou un(e) infirmier(ère) spécialisé(e) examine l'intérieur des voies respiratoires et des poumons à l'aide d'un tube appelé bronchoscope. Cet examen s'effectue sous anesthésie locale. Au cours de la bronchoscopie, le médecin ou l'infirmier(ère) prélèvera des échantillons de cellules (biopsies) à partir des voies respiratoires ou des poumons.

b- **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.

c- 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 et, le test une fois terminé, vous devriez pouvoir rentrer chez vous le même jour.

d- 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 cancerologie thoracique, 2012*).

e- 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*).

f- 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 :

•**Thoracocentèse/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 (thoracocentèse) ou d'un drainage pleural et examiné en laboratoire pour contrôler la présence éventuelle de cellules cancéreuses (*Eberhardt et al., 2015*).

•**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 (*Socinski et al., 2018*).

2.5. Traitement

Trois types de traitements sont utilisés en première intention pour traiter les cancers du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, immunothérapie,

Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres.

Selon les cas, ils ont pour objectif(s) de :

- ✓ Supprimer la tumeur ou les métastases ;
- ✓ Réduire le risque de récurrence ;
- ✓ Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ;
- ✓ Prévenir et traiter les symptômes et les complications engendrés par la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible.

N.B. La chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux sont réalisés au sein d'établissements qui sont autorisés à les pratiquer. Ces établissements respectent des critères qui garantissent la qualité et la sécurité de ces traitements. La liste des établissements par région est disponible sur (*e-cancer.fr*).

La chirurgie est indiquée en première intention chaque fois que possible. Une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie est maintenant couramment utilisée, en particulier pour traiter les cancers bronchiques de stade avancé ainsi que dans le traitement de tumeurs présentant des métastases. Cette combinaison est utilisée de façon quasi systématique pour le traitement des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) (*Hoffman, 2000*).

2.5.1 .Chirurgie

La chirurgie est indiquée lorsqu'elle permet d'enlever la totalité de la tumeur. Pour opérer, il faut que le cancer soit de petite taille, localisé au poumon et que le patient soit dans un état général suffisamment bon pour supporter l'ablation d'une partie ou de tout un poumon (*Hoffman, 2000*).

Les tumeurs primaires pulmonaires peu étendues (stades T1NO et T2NO) sont traitées préférentiellement par ablation chirurgicale. Il en est de même pour les tumeurs moyennement étendues (stades T1NI, T2NI et T3NO). L'ablation chirurgicale de la tumeur est beaucoup moins souvent possible chez les patients présentant une tumeur étendue (stades T3 et T4 ainsi que les stades N2 et N3). La chirurgie n'est pas utilisée comme traitement des tumeurs de stade 4 (tumeurs présentant une ou des métastases). Les cancers bronchiques à petites cellules sont agressifs et disséminent facilement. Pour cette raison les CBPC ne sont généralement pas traités par ablation chirurgicale (*Hoffman, 2000*).

La chirurgie n'est possible que dans environ 25% des CBNPC. Le traitement chirurgical est généralement suivi d'une radiothérapie pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles et, parfois, de chimiothérapie. Le taux de guérison est fonction de la taille de la tumeur et de l'extension éventuelle (*Hoffman, 2000*).

2.5.2. Chimiothérapie

Elle a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses et d'éviter rechutes locales et métastases. Même si les résultats s'améliorent au cours du temps, ce but est loin d'être toujours atteint et elle doit presque toujours être associée à d'autres traitements :

Chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie et immunothérapie. La chimiothérapie est un traitement systémique toxique pour la totalité des cellules capables de se diviser. Les chimiothérapies empêchent la synthèse d'ADN indispensable à la duplication des cellules et en détruisent le cytosquelette. Ces traitements s'appliquent particulièrement aux cancers à petites cellules, pour lesquels il est commun de supposer une extension du cancer à d'autres organes même si cette extension n'est pas localisée avec précision. De nombreux effets secondaires sont liés au caractère toxique systémique de ces traitements: anémie, fatigue, leucopénie (en particulier neutropénie), thrombopénie, nausées et vomissements, aphtes, perte des cheveux, perte de poids, irritation des muqueuses, troubles digestifs et gynécologiques... (*Heron, 2005*).

Dans les tumeurs peu étendues (stades T1NO et T2NO), la chimiothérapie réalisée avant une ablation chirurgicale (chimiothérapie néo-adjuvante) permet de prévenir le développement de tumeur secondaire. Une chimiothérapie post-opératoire est fréquemment réalisée chez les patients présentant des tumeurs moyennement étendues (stades T1NI, T2NI et T3NO), afin d'éliminer les tumeurs satellites éventuelles et de diminuer les risques de récurrence tumorale (**Hoffman, 2000**). Les patients présentant une tumeur étendue (stades T3 et T4 ainsi que les stades N2 et N3) sont souvent traités par chimio- et radiothérapie combinées. Les patients chez qui il a été diagnostiqué une ou des métastases sont traités de façon systématique par une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie. La chimiothérapie est le traitement de prédilection des CBPC (**Hoffman, 2000**).

Les divers médicaments utilisés combinés en chimiothérapie proviennent de trois grandes classes pharmacologiques.

Les *anti-métabolites* interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques pendant la phase S du cycle cellulaire. Ils comportent les antifolates, les analogues des bases puriques et les analogues des bases pyrimidiques (**Heron, 2005**).

Les médicaments *agissant au niveau de l'ADN* peuvent être alkylants, intercalants, inhibiteurs des topo-isomérases I et scindants. Ils agissent sur la duplication ou la transcription (**Heron, 2005**).

Les médicaments *agissant sur les fonctions cellulaires* contiennent les alcaloïdes antimétabolites de la pervenche (inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline), les dérivés de l'if qui sont cytotoxiques pour les cellules en mitose (inhibiteurs de dépolymérisation de la tubuline), les épipodophyllotoxines (inhibiteurs de topo-isomérase) qui empêchent l'entrée en prophase, les éthers lipidiques (proches des phospholipides membranaires) qui induisent l'apoptose en créant des désordres membranaires, les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de transduction des signaux des tyrosines kinases (**Heron, 2005**).

2.5.3. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local qui provoque beaucoup moins d'effets secondaires que la chimiothérapie. Du fait de son caractère local, la radiothérapie ne peut toutefois s'appliquer qu'à des tumeurs primaires localisées et peu profondes (**Heron, 2005**).

La radiothérapie est utilisée chez les patients présentant une tumeur primaire peu étendue, qui ne sont pas traitables par chirurgie. Une radiothérapie post-opératoire peut être réalisée chez les patients présentant des tumeurs moyennement étendues (stades T1NI, T2NI et T3NO) afin

d'éliminer les tumeurs satellites éventuelles et de diminuer les risques de résurgence tumorale. Les patients présentant une tumeur étendue (stades T3 et T4 ainsi que les stades N2 et N3) sont souvent traités par radio- et chimio-thérapie combinées. Les patients chez qui il a été diagnostiqué une ou des métastases sont traités de façon systématique par une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie. La radiothérapie peut être utilisée en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement des CBPC (*Hoffman, 2000*).

2.5.4. Autres traitements

Un certain nombre d'autres traitements sont utilisés dans la prise en charge des cancers. Ils sont généralement non curatifs à eux seuls mais apportent une augmentation d'efficacité des autres traitements et une amélioration de la qualité de vie du patient (*Heron, 2005*).

L'immunothérapie utilisant divers anticorps monoclonaux peut être envisagée dans le cancer du poumon, deux médicaments disponibles sur le marché pouvant être utilisés dans certaines tumeurs bronchiques. En effet, le Trastuzumab (Herceptin™) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre ErbB2 (=HER2/neu) et peut être utilisé pour le traitement des tumeurs surexprimant cette molécule. Le Cetuximab (Erbix™) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre ErbB1 (récepteur de l'EGF) et peut de même être utilisé pour le traitement des tumeurs surexprimant cette molécule (*Heron, 2005*).

Deux médicaments disponibles sur le marché: le Gefitinib (Iressa™) et l'Erlotinib (Tarceva™) sont également des inhibiteurs de la voie de prolifération tumorale dépendante de l'EGF. Ces deux médicaments sont de petites molécules qui inhibent spécifiquement la tyrosine kinase responsable de la transduction des signaux résultant de la liaison entre l'EGF et son récepteur (*Heron, 2005*).

Le récepteur de péroxysomes PPAR γ est un régulateur cellulaire important car il inhibe la croissance et induit la différenciation des cellules cancéreuses. L'utilisation de ligands de PPAR γ pourrait représenter une nouvelle voie de thérapie anti-angiogénique pour les tumeurs multi-drogues résistantes (*Panigrahy, 2002*). Cependant il existe divers médicaments anti-angiogéniques sur le marché dont le Bevacizumab (Avastin™), un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au VEGF, empêchant sa fixation à son récepteur cellulaire (*Heron, 2005*). Le cancer du poumon n'est pas considéré comme un cancer hormono-dépendant et l'hormonothérapie n'est pas envisagée dans ce type de cancer (*Heron, 2005*).

La thérapie photodynamique constitue une autre modalité de traitement des cancers.

C'est un traitement local utilisant des molécules photosensibles s'activant par éclaircissement à certaines longueurs d'onde. L'activation de ces photosensibilisateurs provoque la production

de radicaux libres et de dérivés réactifs de l'oxygène capables de lyser directement les cellules tumorales. La production des espèces réactives de l'oxygène induit également une réponse immune inflammatoire et des dommages dans la microvascularisation tumorale (*Schneider, 2005*). Une stratégie de photothérapie peut être utilisée dans le traitement de certains cancers du poumon, en particulier les tumeurs de stades précoces, centrales et de petite taille (*Furukawa, 2005*).

An orange scroll graphic with a gradient from light to dark orange, featuring a shadow and rounded corners. The text is centered on the scroll.

Chapitre 3. Epidémiologie du cancer pulmonaire

Chapitre 3. Epidémiologie du cancer pulmonaire

3.1. Epidémiologie

À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, le cancer est une des principales causes de mortalité dans le monde (*Ferlay et al., 2020*). En 2020, les cancers les plus courants (en termes de nombre de cas recensés) étaient les suivants :

- ✓ Cancer du sein (2,26 millions de cas) ;
- ✓ Cancer du poumon (2,21 millions de cas) ;
- ✓ Cancer colorectal (1,93 million de cas) ;
- ✓ Cancer de la prostate (1,41 million de cas) ;
- ✓ Cancer de la peau (non mélanome) (1,20 million de cas) ;
- ✓ Cancer de l'estomac (1,09 million de cas).

3.1.1. Epidémiologie analytique mondiale

Selon le rapport de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) de 2017 (*Bray et al., 2017*) le cancer du poumon est le cancer le plus répandu dans le monde depuis plusieurs décennies. En 2012, 1,8 millions nouveaux cas estimés ont été diagnostiqués (12,9% des nouveaux cancers) dont 58% dans les pays en voie de développement. Il reste le 1er cancer dans le monde avec 1,20 millions de nouveaux cas (16,7% des nouveaux cancers) et il représente aussi la 1ère cause de décès par cancer dans le monde avec 1,59 millions de décès estimés en 2012 (19,4% des décès par cancer).

Selon le rapport de Santé Publique France de 2017 (*Jéhannin-Ligier et al., 2017*). (Figure 3.1), le cancer du poumon représente en France environ 49 000 nouveaux cas en 2017 (projections) dont près de 32 300 chez l'homme (2ème rang) et 16 800 chez la femme (3ème rang). Près de 7 cas sur 10 (70% chez l'homme et 67% chez la femme) surviennent dans la tranche d'âge de 50 à 74 ans. Le taux d'incidence est en 2017 (projections) de 53,7 pour 100 000 hommes et de 25,8 pour 100 000 femmes. Chez les hommes, ce taux est quasiment stable depuis 1980 avec une faible augmentation de 0,1% par an entre 1980 et 2012. En revanche, ce taux augmente fortement de 5,3% par an chez les femmes entre 1980 et 2012[3] . Avec environ 31 000 décès en 2017 (projections), dont près de 21 000 chez l'homme et 9 000 chez

la femme, le cancer du poumon se situe au 1er rang des décès par cancer chez l'homme et au 2ème rang chez la femme en France.

Le taux de mortalité en 2017 (projections) est de 32,6 décès pour 100 000 hommes et de 14,1 pour 100 000 femmes. Chez l'homme, le taux de mortalité diminue de 0,5% par an entre 1980 et 2012 et augmente de 3,7% par an chez la femme sur la même période (*Binder-Foucard et al., 2013*).

Cette dichotomie homme-femme est liée à l'évolution des habitudes tabagiques qui ont évoluées au cours du temps : en effet, la consommation de tabac s'est stabilisée puis a diminuée chez l'homme alors qu'elle ne fait qu'augmenter chez la femme. Selon le rapport de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) de 2016 (*Cowppli-Bony et al., 2016*), la survie à 5 ans du cancer du poumon en France est estimée à 1 patient sur 7 diagnostiqué entre 2005 et 2010 (17%). La survie après 10 ans est estimée à 1 patient sur 10 diagnostiqué entre 1999 et 2004 (10%).

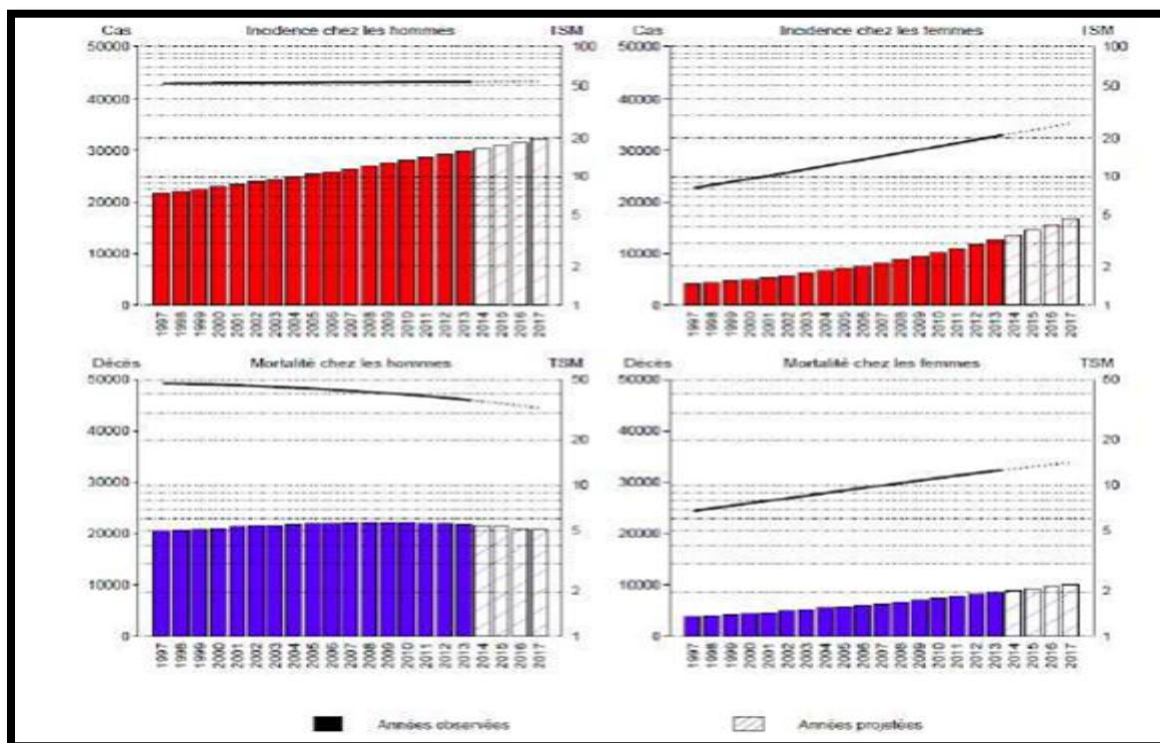


Figure 3.1: Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du poumon chez l'homme et chez la femme de 1997 à 2017 en France (*Jéhannin-Ligier et al., 2017*).

3.2. Incidence en Algérie

Incidence du cancer du poumon, 2014-2017 est marquée par une augmentation constante chez les deux sexes (*Gautier et al., 2019*).

Tableau 3.1 : Données d'incidences de cancer pulmonaire chez les deux sexes, Réseau Est et Sud-est, 2014-2017 (*Gautier et al., 2019*).

	2014		2015		2016		2017	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Taux brut /100000 h	8,6	1,4	13	2,7	14,4	3,5	17,1	3,8
Taux standardisé /100000 h	12,4	1,7	16,7	3,1	18,9	4,6	22,0	4,5
% / autres cancers	14,6	1,7	14	2,2	13	3,0	16,6	2,8

Comparaison des incidences standardisées du cancer du poumon des registres du réseau Est et Sud-est (2017). enregistrée au niveau des wilayas de Bejaia, de Batna et de Jijel. Chez la femme les wilayas de Jijel, de BBA et de Bejaia sont les plus touchés (Fig3.2) (*Gautier et al., 2019*).

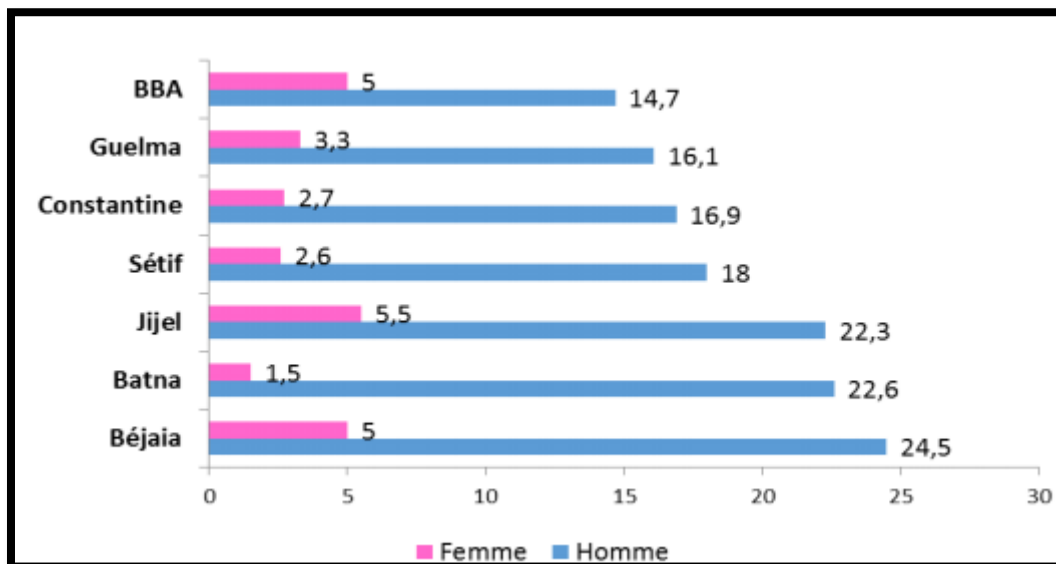


Figure 3.2 : Comparaison des incidences standardisée de cancer pulmonaire de quelques registres du réseau Est st Sud Est, 2017 (*Gautier et al., 2019*).

3.3. Epidémiologie analytique

3.3.1. Les facteurs de risque

La plupart des causes du cancer bronchique sont environnementales, mais il existe des facteurs de susceptibilité et de variations individuelles aux carcinogènes pulmonaires. Le risque de cancer bronchique dépend de l'exposition à un carcinogène (notion d'exposition) chez un individu particulier (notion de susceptibilité) dans un environnement (notion environnementale).

Les principaux facteurs de risque sont le tabagisme actif, l'exposition au tabagisme passif, les expositions professionnelles, l'exposition domestique et professionnelle au radon, la pollution atmosphérique, l'alimentation, les facteurs génétiques, certaines pathologies respiratoires, les antécédents familiaux de cancer bronchique et certaines pathologies virales (*Whitrow et al., 2003*).

Les facteurs de risque sont donc nombreux et ont des interactions entre eux car un même individu peut avoir l'association de plusieurs facteurs de risque.

3.3.1.1. Tabagisme

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

- ✓ La nicotine, naturellement présente dans le tabac, favorise l'addiction mais elle n'est pas cancérigène. En revanche, la fumée du tabac contient 7 000 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 N 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 nonfumeur; chez la femme, par contre, il est 9 fois plus important chez la fumeuse que chez la non fumeuse.

a- 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 10 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 provoque 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 (*Domblide, 2015*).

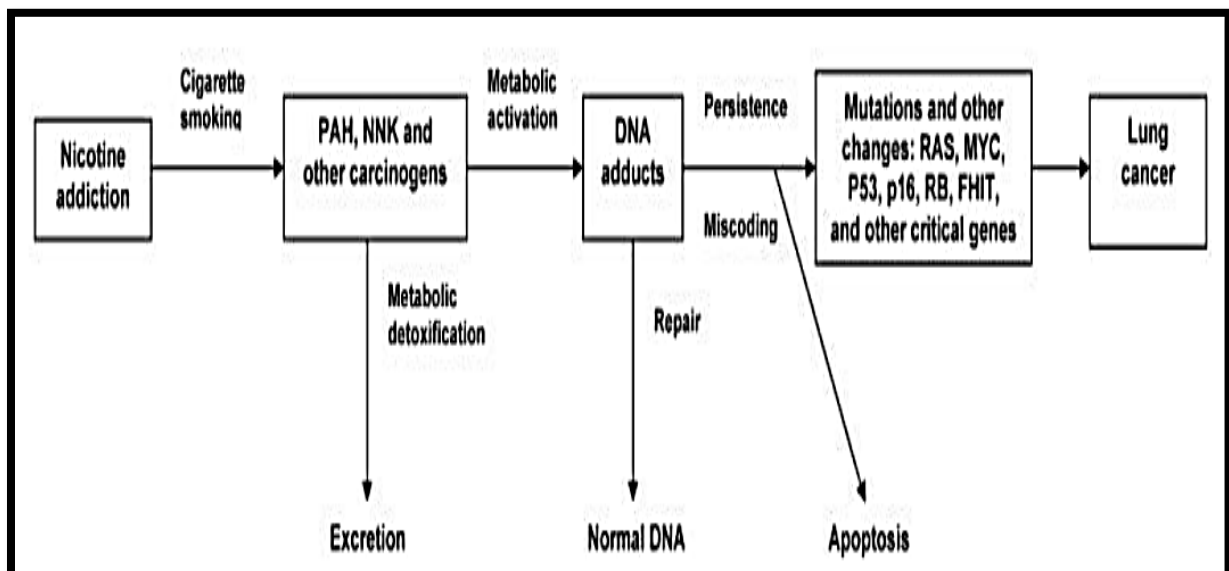


Figure 3.3 : Lien entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet des carcinogènes contenus dans le tabac et l'induction de multiples mutations génétiques (*ClémentDuchêne, 2009*).

b- 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*).

3.3.1.2. L'exposition professionnelle

Les expositions environnementales et professionnelles constituent le deuxième facteur de risque. Par ordre d'incidence, elles sont liées à l'exposition au radon, aux particules fines, à l'amiante, aux pesticides et aux radiations ionisantes.

a- L'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*).

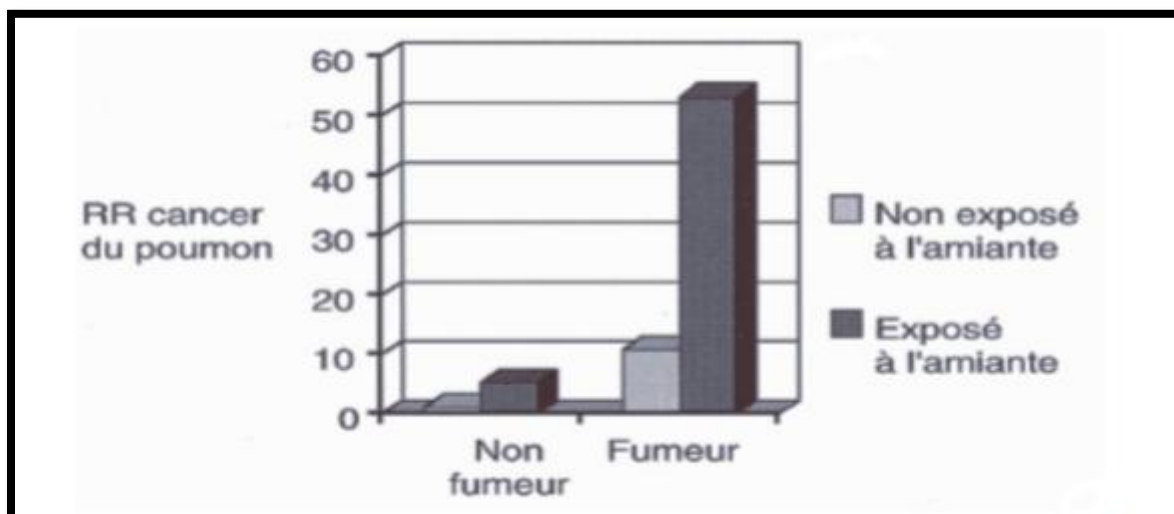


Figure 1.4: Effet multiplicateur du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur le risque relatif de cancer du poumon (*Frusch et al., 2007*).

Chez un fumeur exposé à l'amiante, le risque relatif est de 53 fois plus élevé que chez du nonfumeur (**Frusch N. 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**).

b- produits chimiques :

Des composés chimiques, le plus souvent retrouvés à de faibles niveaux dans l'environnement général, ont été reconnus par l'agence internationale de recherche contre le cancer comme étant des agents cancérogènes pulmonaires pour l'Homme (**Travis et al, 2004**). Ex : Le nickel, Le chrome, L'arsenic, Les chlorométhyl ethers, Le gaz moutarde, Les hydrocarbures provenant du charbon et du pétrole (**Harousseau, 2013**).

c- Le radon

Le radium a été mis en évidence par Pierre et Marie Curie en 1899. L'année suivante, le physicien Ernst Frederick Dorn a découvert le radon, un gaz inerte incolore, inodore et radioactif d'origine naturelle provenant de la transformation du radium. Dans les années 1950, après la forte incidence des cancers broncho-pulmonaires chez les mineurs, le radon a été répertorié comme un facteur de risque des cancers broncho-pulmonaires qui agit en synergie avec la consommation de tabac (**Christel, 2010**). Au contact de l'air et de l'eau, le radon est dégradé en polonium qui émet des rayonnements alpha causant des dommages à l'ADN et des mutations susceptibles d'entraîner la formation de tumeurs cancéreuses (**Kuscu et al., 2014**).

3.3.1.3. Pollution atmosphérique

Elle peut être aussi responsable d'une petite proportion des cancers bronchiques (1 à 2 %), en particulier par la combustion des HAP (**Doll et Peto, 1981**). De même, les huiles de cuisine sont des facteurs de risque de cancer pulmonaire, selon certaines études chinoises (**Boffetta, 2006**). La cuisson de ces huiles de cuisine émet des HAP et donc il y a induction de lésions ADN et possibilité de carcinogénèse bronchique. Ce phénomène est plus souvent mis en évidence dans les pays asiatiques car il s'agit du mode de cuisson traditionnelle des aliments. Enfin, les produits de chauffage fossiles peuvent avoir un rôle carcinogène et ceci a surtout été étudié dans les pays asiatiques qui sont de gros consommateurs de ce type de chauffage.

L'exposition aux fumées de bois peut être aussi un facteur de risque de cancer bronchique comme le montre l'étude de Delgado (*Delgado, 2005*).

3.3.1.4. Susceptibilité génétique face au cancer bronchique

Il est actuellement admis que l'exposition chronique aux carcinogènes de la fumée de cigarette induit l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques au niveau de gènes clés de la tumorigénèse, conduisant à l'émergence de lésions bronchiques néoplasiques. Cependant, si le tabac est responsable de la survenue de 80 à 90% des cancers du poumon, seul un faible pourcentage des fumeurs à long terme (10 à 15%) développe ces cancers (*Lippman Spitz, 2001*). Il existe en effet des gènes de prédisposition à la transformation maligne (*Shields, 2002*).

Les premiers travaux dans le domaine de la génétique du cancer du poumon ont porté sur l'utilisation de gènes candidats pour l'identification des mutations qui ont conféré un risque accru de cancer du poumon (*Ariela, 2013*). Exemple de ces variantes génétiques particulières, qui ont montré un certain rôle dans le risque génétique de cancer du poumon :

a- Cytochrome p450

- CYP1A1 : Diverses enzymes métaboliques sont impliquées dans la bioactivation et la détoxification des substances carcinogènes (*Ariela, 2013*). CYP1A1 est un gène de la phase I qui est impliqué dans le métabolisme des hydrocarbures polycycliques aromatiques (*Arnaud Van Den Broeck, 2009*). CYP1A1 est fortement exprimé dans le tissu pulmonaire normal des fumeurs, mais pas des non-fumeurs, et l'expression diminue au fil du temps chez les anciens fumeurs (*Ariela, 2013*).

b- Glutathione-S-transférase

- GSTM1 : est un enzyme de phase II qui permet la conjugaison de substances électrophiles susceptibles de former des adduits à l'ADN avec des molécules de glutathion pour créer des composés hydrophiles moins réactifs pouvant être excrétés dans les urines (*McWilliams et al., 1995*). La mutation nulle (délétion homozygote) dans GSTM1 conduit à un manque d'expression de la protéine GSTM1 et a été associée à une augmentation des adduits d'ADN dans les tissus pulmonaires (*Lee et al., 2010 ; McWilliams et al., 1995*).

- GSTP1 : est un membre de la famille des glutathion-S-transférases. C'est également une enzyme de la phase II, dont l'expression dans le poumon est forte. Deux polymorphismes ont été identifiés sur le gène GSTP1 qui confère une perte d'activité enzymatique (*Nakajima. et al., 1995*).

- GSTT1 : est un autre membre de la famille des glutathion-S-transférases, impliqué dans le métabolisme des petites molécules (par exemple les molécules de monohalométhane et d'oxyde d'éthylène du tabac) (*Pemble et al., 1994*).

c- NAT1 et NAT2

Ces enzymes catalysent la biotransformation des amines aromatiques pour solubiliser des groupes chimiques en cytochrome P450 produits métabolique de la phase I, produisant ainsi des composés facilement excrétés (*Spurr et al., 1995*). Les variations de NAT conduisent à la fois à une capacité d'acétylation lente et rapide (*Bouchardy et al., 1998*). Les génotypes d'acétylation lente de NAT sont associés à l'augmentation d'adduits d'ADN au niveau des poumons, ce qui a démontré l'association avec un risque accru de cancer du poumon (*Zienolddiny et al, 2008*).

d- Gènes de réparation de l'ADN

Une diminution de la capacité individuelle à réparer l'ADN peut constituer un facteur de risque de cancer (*Benhamou et Sarasin, 2005*). Puisque des anomalies de presque toutes les voies de réparation conduisent à des prédispositions importantes à développer des cancers, on peut imaginer qu'une diminution de la capacité individuelle à réparer l'ADN puisse aussi constituer un facteur de risque du cancer.

Des études ont mis en évidence une corrélation entre la capacité de réparation et certains polymorphismes de gènes de la réparation (*Benhamou et Sarasin, 2005*). et les effets de polymorphismes de gènes impliqués dans divers systèmes de réparation (BER, NER et DSBR en particulier) sur le risque de cancer du poumon ont été évalués (*Benhamou.et Sarasin, 2005*).

3.3.1.5. MTHFR et cancer bronchique

Certaines études épidémiologiques ont montré que la consommation élevée de fruits et légumes réduit le risque de cancer du poumon (*Büchner et al., 2010*). En tant que l'un des constituants des fruits et légumes, l'apport alimentaire en folate fournit la protection la plus forte et la plus constante contre le cancer du poumon (*Lee et al., 2012*).

La méthylentetrahydrofolate réductase (MTHFR) est l'une des enzymes impliquées dans le métabolisme du folate (*Bailey et Gregory, 1999*). MTHFR joue un rôle central dans la fourniture de groupes méthyle par réduction de 5,10-méthylène-tétrahydrofolate en 5-méthyl-tétrahydrofolate, la forme circulante dominante du folate qui sert de substrat pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine avec production subséquente de S - adénylméthionine, le donneur universel du groupe méthyle, nécessaire pour la méthylation d'ADN (*Kim, 2000*).

La Méthylation de l'ADN est l'un des mécanismes moléculaires par lesquels l'expression génique est régulée. Par exemple, l'hypométhylation est associée à l'activation d'oncogènes, et l'hyperméthylation du promoteur est associée à une perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs (*Jacob, 1998*).

Le gène de l'enzyme MTHFR est situé à l'extrémité du bras court du chromosome 1 (1p36.3) (*Goyette, 1998*). La séquence d'ADN de ce gène est d'environ 2,2 kilobases (kb), est comprend 11 exons (*Goyette, 2000*).

Le gène de la MTHFR se compose de deux polymorphismes décrits ainsi : C677T et A1298C. D'autres polymorphismes rapportés sont T1317C et G1793A (43), (44). Le polymorphisme le plus commun est C677T, c'est la transition de C en T au niveau du nucléotide 677, située au niveau de l'exon 4 et aboutit à une conversion de l'alanine en valine au niveau du codon 222, ceci se traduit par une enzyme thermo-labile avec diminution de l'activité (*Robien Ulrich, 2003 ; Jacques Et al., 1996*).

Le fragment de 198 pb pour le polymorphisme C677T de MTHFR contenant la substitution de paires de bases C> T au niveau du nucléotide 677 crée un site de restriction Hinf I (*Frosst et al., 1995 ; Weisberg et al., 1998*). Les personnes porteuses du génotype MTHFR 677TT ont

une activité enzymatique d'environ 30% in vitro par rapport aux personnes porteuses du type sauvage 677CC, et les porteurs hétérozygotes ont une activité de 60% (*Shen et al., 2001*).

Jusqu'à 15% de la population Américaine est homozygote pour le variant 677TT, qui est associée à des taux plasmatiques d'homocystéine plus élevés et de folate réduite (*Deloughery et al., 1996*). À ce jour, plusieurs études ont démontré que le polymorphisme du MTHFR C677T est associé soit à une augmentation (*Kuo et al., 2000*), ou une diminution (*Li et Hemminki, 2004*) du risque de cancer du poumon, alors que d'autres n'ont observé aucune association entre le génotype MTHFR C677T et la prédisposition génétique au cancer du poumon (*Port et al., 2004*).

3.3.1.6. Les 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 de risque de cancer du poumon chez les femmes avec puberté tardive et ménopause précoce (*Brinton et al., 2011*).

An orange scroll graphic with a gradient from light to dark orange, featuring a vertical strip on the left side that looks like a binding or a rolled-up edge. The text is centered on the scroll.

Partie II
Etude expérimentale

An orange scroll graphic with a gradient from light to dark orange, featuring a vertical strip on the left side that looks like a binding or a rolled-up edge. The text is centered on the scroll.

Chapitre 4. Matériels et méthodes

Chapitre 4. Matériels Et Méthodes

C'est une étude épidémiologique rétrospective descriptive (anatomopathologique et immunohistochimique) de 115 patients atteints du cancer pulmonaire au sein du service d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran (HMRM).

Les dossiers ont été enregistrés durant une période d'un an allant du 1^{er} janvier 2019 au 30 décembre 2020

Objectifs d'étude

- ✓ Etude anatomopathologique du cancer pulmonaire
- ✓ Etude immunohistochimique du cancer pulmonaire.
- ✓ Déterminé de la fréquence du cancer pulmonaire dans l'Ouest algérien au sein de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran (HMRUO),
- ✓ Etude des facteurs de risques du cancer pulmonaire.

4.1. Présentation du l'hôpital

Notre stage a été effectué du service d'anatomopathologie au niveau du l'Hôpital Militaire _ Ain El Baida –Oran- du 01 juin 2021 jusqu'au 25 juin 2021.

Cet hôpital est composé de plusieurs services :

- ✓ Psychiatrie.
- ✓ Bloc opératoire.
- ✓ Ophtalmologie.
- ✓ Stomatologie.
- ✓ Chirurgie générale.
- ✓ Pneumo.....



Figure 4.1 : Hôpital militaire régional universitaire _Oran
(Générale Abdelkader Bendielloul, 2020).

4.1.1. Représentation du service d'anatomie pathologique

Le service d'anatomie pathologique (ANA-PATH) est composé de :

- **Quatre bureaux.**
- **DSC.**
- **Salle de résidants.**
- **Salle de la coupe.**
- **Salle immunohistochimie.**
- **Salle d'inclusion.**

Ce service s'occupe à l'étude anatomopathologique des différentes pièces (poumons, cœurs, ganglions, vésicules biliaires, reins,..) issues des malades décédés ou vivants.

La capacité de ce service à recevoir des pièces de blocs opératoires et de différents services est supérieure à 300 pièces par an.

4.2. **Etude de cas**

Le cancer pulmonaire est confirmé histologiquement et diagnostiqué entre janvier 2019 jusqu'à décembre 2020. Les cas de patients sont âgés entre 25 ans et 107 ans. Les 115 cas éligibles qui nous avons identifiés dans le terrain de stage durant de cette période.

4.2.1. **Données d'inclusions**

- Nous avons 115 cas atteints du cancer pulmonaire :
 - Patients atteints un carcinome non à petite cellule.
 - Patients atteints un carcinome à petite cellule.
 - Patients atteints des lésions histologique.
 - Patient atteints

4.2.2. **Données épidémiologiques**

Dans notre étude on a utilisé les dossiers des malades pour la collecte des données où on a trouvé une fiche d'exploitation préalablement établie (Annexe I) englobant toutes les données, ce qui nous a permis de relever les paramètres suivants :

- Sexe.
- Age.
- Type histologique.
- Tabagique.
- Panels utilisés.
- Métastase.

Ces données ont été traitées par logiciel SPSS version 22.

4.2.3. Panels utilisées :

- CNPC :
 - ADC (TTF1+/ P40 -).
 - CE (TTF1- / P40 +).
 - CNPC-NOS (TTF1- + / P40 - +).

- CPC :
 - Ki +++ 60%.

 - CD56.

 - SYN.

 - CHROMO.

 - TTF1+.

4.3. Prélèvement tissulaire

Ils sont effectués selon 3 modalités : la biopsie, les pièces opératoires et autopsie.

A/-biopsie : consiste à prélever un fragment de tissu sur un être vivant en vue d'un examen anatomopathologique. Par extension, ce terme peut désigner le fragment tissulaire.

Il peut être effectué selon plusieurs modalités

- ❖ Par ponction à l'aide d'une aiguille coupante ou d'un trocart (poumon, foie, rein, os, etc....)
- ❖ Par biopsie chirurgicale après anesthésie locale ou générale et sous contrôle de la vue : biopsie partielle, ou biopsie exérèse enlevant la totalité de la lésion.
- ❖ Au cours d'une endoscopie (pince montée sur l'endoscope).

La valeur des biopsies repose sur :

1. Leur taille
2. Leur nombre : plus elles sont nombreuses, plus on a de chance de trouver du tissu tumoral, de rendre compte de l'hétérogénéité d'une tumeur et d'observer une lésion focale.
3. Le choix de la zone biopsie : éviter les zones nécrotiques ou hémorragiques ; sur la peau ou une muqueuse, éviter les prélèvements trop superficiels ; biopsie le ganglion ayant fait l'objet d'une ponction cytologique motivant la biopsie.
4. La bonne préservation des tissus : ne pas étirer ou écraser les fragments, éviter le bistouri électrique « grillant » les tissus.
5. Le repérage topographique de biopsies multiples (flacons différents répertoriés).



Figure 4.2: Micros Biopsies trouvées au niveau du poumon.

4.4. **Etude histologique**

A/-étude macroscopique :

Après la réception de la biopsie ou de la pièce opératoire,

- ✓ Nous avons les met dans le formol pour fixer les tissus.
- ✓ Faire la lecture macroscopique nous s'intéressons sur :
 - Aspect externe et interne d'échantillon (kystique, rigide, lisse, gras...etc.)
 - Dimensions (longueur, largeur, épaisseur...)
 - Etat (hémorragique, dur, osseuse...etc.)
- ✓ Découpe l'échantillon soit par un bistouri, soit par un couteau ou ciseau selon le volume de la pièce.



- ✓ On écrit le compte rendu de la pièce dans l'ordonnance.

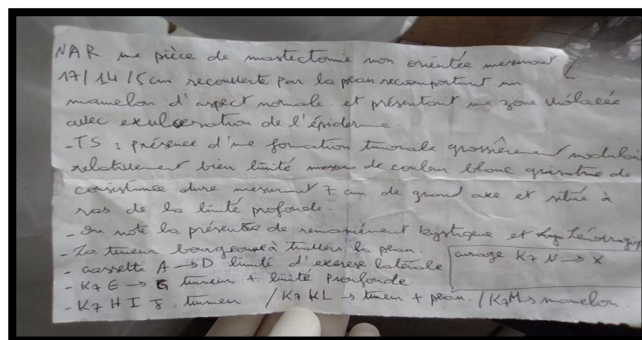


Figure 4.6 : Compte rendu.

- ✓ Echantillon est met dans les cassettes codées (pour identifier le patient).



Figure 4.7 : Cassettes des fragments tissulaires d'une tumeur coupé partiellement.

- ✓ Nous mettions les cassettes dans un panier

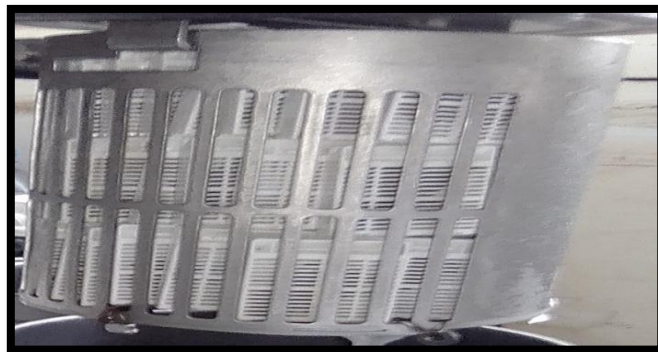


Figure 4.8 : Panier contenant les cassettes codés.

- ✓ On les met dans le premier bain de déshydratation de l'automate puis elles vont passer par les 12 bains en 16h et 20min pour déshydrater les cellules.



Figure 4.9 : Automate de déshydratation.

B/- Inclusion :

- ✓ Nous avons ouvert les cassettes qui contiennent les échantillons et les mettre dans les moules en métal.
- ✓ Prolonger les moules dans le paraffine en forme liquide par le robinier de l'appareil « groupe thermoélectrique » GTE qui est chaude.



Figure 4.10 : groupe thermoélectrique pour le paraffinage.

- ✓ On met la cassette qui contient le code du patient sur le moule et on ajoute encore la paraffine.
- ✓ On écrase les moules par un écraseur pour bien fixer l'échantillon.
- ✓ On met les moules dans la partie froide de GTE pour lui solidifier.
- ✓ On démoule nos échantillons pour les découper.

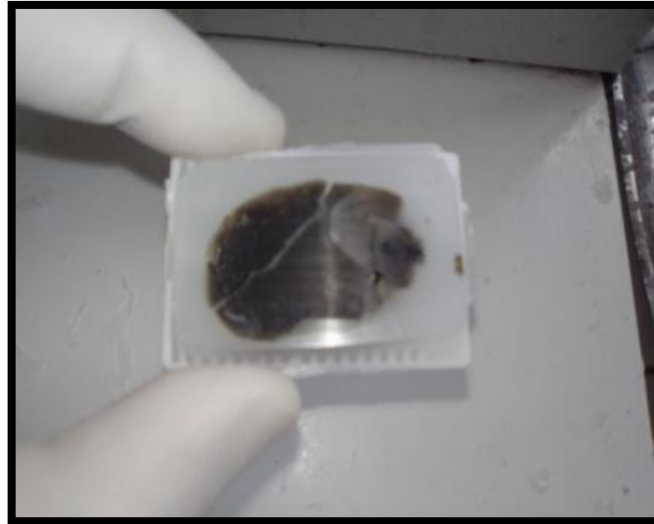


Figure 4.11 : Echantillon après l'inclusion.

C/-découpage :

- ✓ On place les blocs dans le microtome et tourne ses deux bras dans le sens inverse pour découper nos échantillons en rubans fins.



Figure 4.12 : Microtome.

D/-déparaffinage :

- ✓ On met les rubans dans un bain marie de 43C° et on les prendre par la lame.



Figure 4.13 : Bain marie.

- ✓ On écrit le code du patient sur la lame par le stylo (jouan).
- ✓ On met la lame dans l'étuve de 50C° à 100C° pour diluer la paraffine.



Figure 4.14 : Etuve.

C/-coloration :

- ✓ On met la lame dans le support de l'automate de la coloration on la prolonger dans le xylène en premier.
- ✓ La lame va passer par 13 bains pour effectuer sa coloration paranicolaud.



Figure 4.15 : Automate de paranicolaud.

D/-montage :

- ✓ On met la colle E kit sur les lames colorés et l'ajout de lamelle par l'appareil de montage.



Figure 4.16 : Automate de montage.



Figure 4.17 : Lame colorée.

- ✓ De On les laisser sécher dans l'étuve.

E/-L'étude microscopique :

Le médecin va lire les lames préparées sous le microscope optique pour déterminer les cellules (forme, taille, typeetc.).

- ❖ Nous avons avoir deux résultats (+) ou (-).

4.5. **Technique immunohistochimie**

4.5.1. Définition de la technique

L'Immunohistochimie est une Technique associant l'immunologie et l'histochimie, elle permet de localiser et d'identifier des protéines.

Le domaine d'application est très vaste en Anatomie et cytologie pathologie étudiant les tissus présentant des altérations lésionnelles. Cette technique apporte une aide au diagnostic en pathologie tumorale et non tumorale, une aide à l'établissement du pronostic en pathologie tumorale. elle est utilisée de façon journalière dans les laboratoires et connaît un développement accru par l'apparition de méthodes de démasquage antigénique, la commercialisation de nombreux anticorps intéressant des domaines très variés et de systèmes d'amplifications de plus en plus performants, permettant de révéler de beaucoup plus faibles quantités d'antigène et ce, après traitement classique de cellules ou tissus par fixation et inclusion en paraffine.

Cet important développement élargit le domaine de la recherche dans l'étude des mécanismes physiopathologiques des maladies en pathologies humaines et expérimentales.

4.5.2. Principe de la technique

Le but de l'immunohistochimie est de mettre en évidence certaines protéines cellulaires, qu'elles soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires, spécifiques pour un type ou une fonction cellulaire, à l'aide d'une réaction antigène – anticorps, le complexe formé étant rendu visible, donc localisable, par un marqueur coloré.

4.5.3. Salle d'immunohistochimie

Cette salle est récente, et acquiert beaucoup d'expert, toute fois des techniques sont mises en place.

Nous avons deux types techniques immunohistochimie :

4.5.4. Protocoles de deux types de techniques :

Même protocole de technique HE plus le protocole de technique IHC.



Figure 4.18: Lame d'HE.

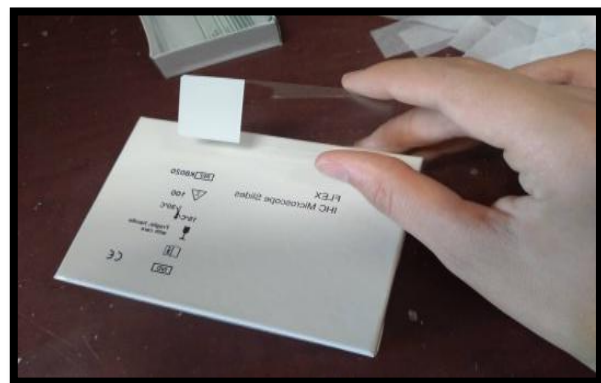






Figure 4.19. Lame d'IHC.

Tableau 4.1 : Deux types de technique immunohistochimie.

<i>Appareils d'immunohistochimie</i>		<i>Manuelle</i>
<i>DAKO</i>	<i>VENTANA</i>	
<i>Démasquage</i>		
<p><i>Protocole</i></p> <p><i>Automatique.</i></p>  	<p><i>Protocole :</i></p> <p><i>Automatique.</i></p> <p><i>Ou</i></p> <p><i>Semi manuelle.</i></p> 	<p><i>Démasquage</i></p> <p><i>Protocole :</i></p> <p><i>Lavage.</i></p> <p><i>Peroxydase.</i></p> <p><i>Lavage (2f).</i></p> <p><i>Anticorps primaire 30m.</i></p> <p><i>Lavage (2f).</i></p> <p><i>Appliqué la DAB (2m).</i></p> <p><i>Lavage (2f).</i></p>
<p><i>coloration de hématoxyline mayer (2m).</i></p>		<p><i>Coloration de hématoxyline mayer (2m).</i></p>

A horizontal orange scroll graphic with rounded corners and a slight gradient. The scroll is unrolled in the middle, with the ends curled up. The text is centered on the unrolled portion.

Chapitre 5. Résultats

Chapitre 5. Résultats

5.1. Résultats

5.1.1. Enquête statistique

Les résultats obtenus, indiqués dans les tableaux ci-dessous, à la suite de l'enquête statistique relative aux cancers pulmonaires, et tout en touchons les paramètres : âge, sexe, types histologique, panels utilisés, tabagique, métastases.

5.1.1.1. Répartition annuelle des patients atteints de cancers pulmonaires, retrouvés dans la région de HMRUO 2019-2020

Nos résultats indiqués dans le tableau ci-après en 2019 et 2020 représentant respectivement 52% des cancers pulmonaires et 46% (Tableau 5.1/Figure 5.1).

Tableau 5.1 : Répartition annuelle des patients atteints des cancers pulmonaires retrouvés dans la région de HMRUO 2019 – 2020.

Année	2019	2020	Total
Nombres des patients	60	55	115
Pourcentage	52%	48%	100%

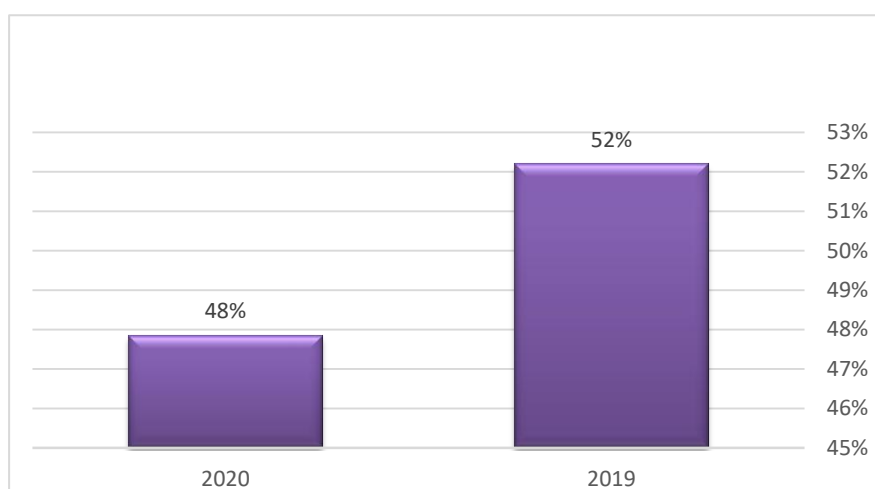


Figure 5.1 : Répartition annuelle des patients atteints des cancers pulmonaires retrouvés dans la région de HMRUO

5.1.1.2. Répartition des patients atteints de cancers pulmonaire selon sexe

Le cancer de poumon touche les deux sexes à la fois mais avec une prédominance masculine avec un taux de **84%** des cas. Chez le sexe féminin, l'incidence n'est que de **16 %**, ces femmes vivent dans un environnement de tabac passif (**Tableau5.2/Figure5.2**).

Tableau5.2 : Répartition des patients selon sexe.

Sexe	Homme	Femme	Total
Nombre de patients	97	18	115
Pourcentage	84%	16%	100%

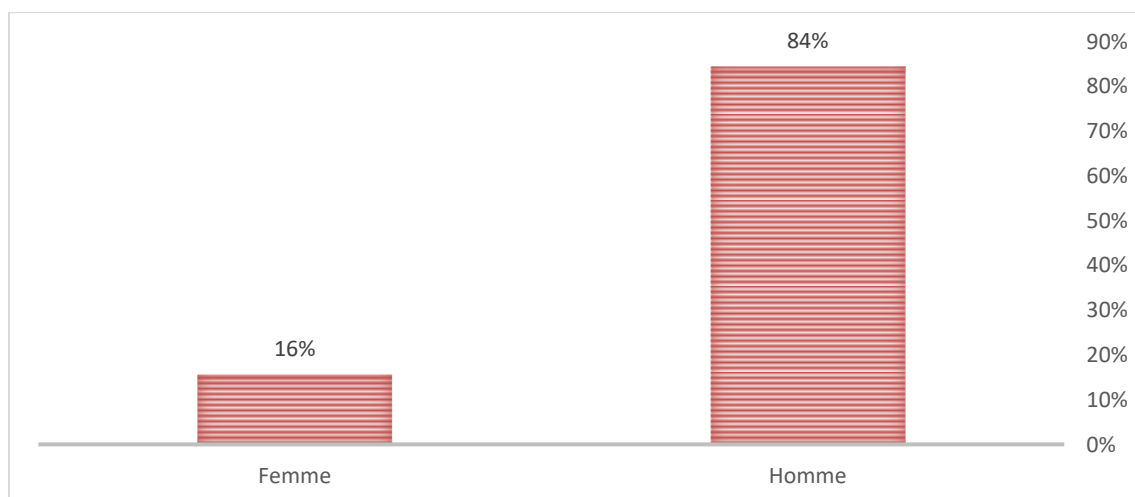


Figure5.2 : Répartition des patients atteints le cancer des poumons selon le sexe.

5.1.1.3. Répartition des patients selon tranche d'âge

Dans notre étude, les patients âgés de 20 à 90 avec un âge moyen de **63.282** + - écartype **36.5542**, nous avons constaté que les tranches d'âges les plus touchées par le cancer du poumon sont [61-70] [71-80] ans qui représentent des taux successives **30% soit (35 cas)**, **25% soit (29 cas)** (Tableau 5.3/Figure 5.3).

Tableau5.3 : Répartition des patients selon tranche d'âge.

Tranche d'age	Nombre des patients	Pourcentage
20-30 ans	10	9%
31-40 ans	3	3%
41-50 ans	6	5%
51-60 ans	19	17%
61-70 ans	35	30%
71-80 ans	29	25%
81-90 ans	13	11%
Total	115	100%

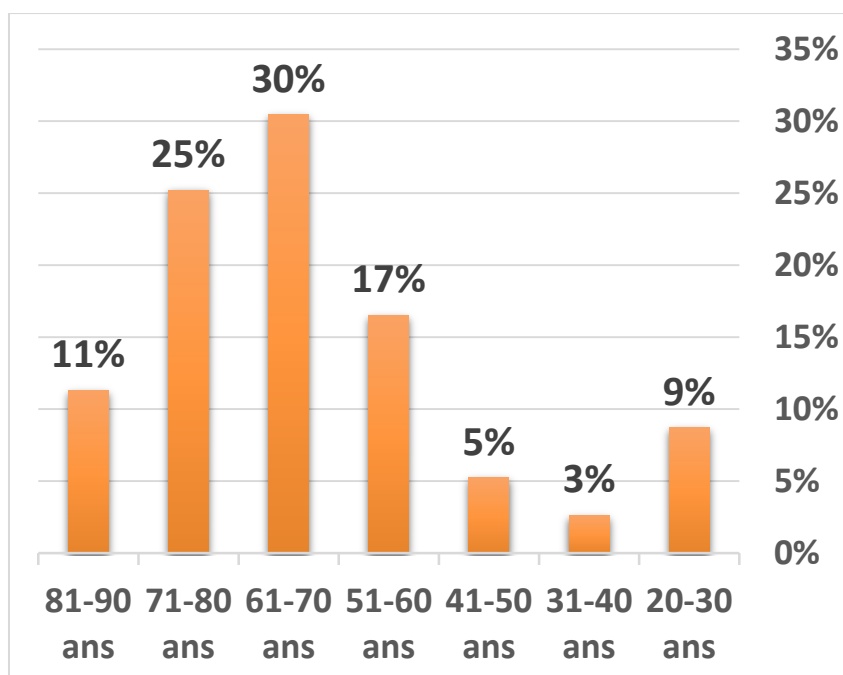


Figure 5.3 : Répartition des patients selon tranche d'âge.

5.1.1.4. Répartitions des patients selon les facteurs de risques

D'après notre étude qui illustre la répartition des patients selon les facteurs de risques nous avons notés que les patients tabagiques représentent **40% soit (46 cas)**, un patient attribue à une exposition professionnelle à l'amiante avec **1%**. Alors pour les patients non tabagique représentent **59% soit (68 cas)** (Tableau5.4/ Figure5.4).

Tableau5.4 : Répartitions des patients selon les facteurs de risques.

Facteurs de risque	Tabac	Amiante	patients tabagiques non	totales
Nombre de patients	46	1	68	115
pourcentage	40%	1%	59%	100%

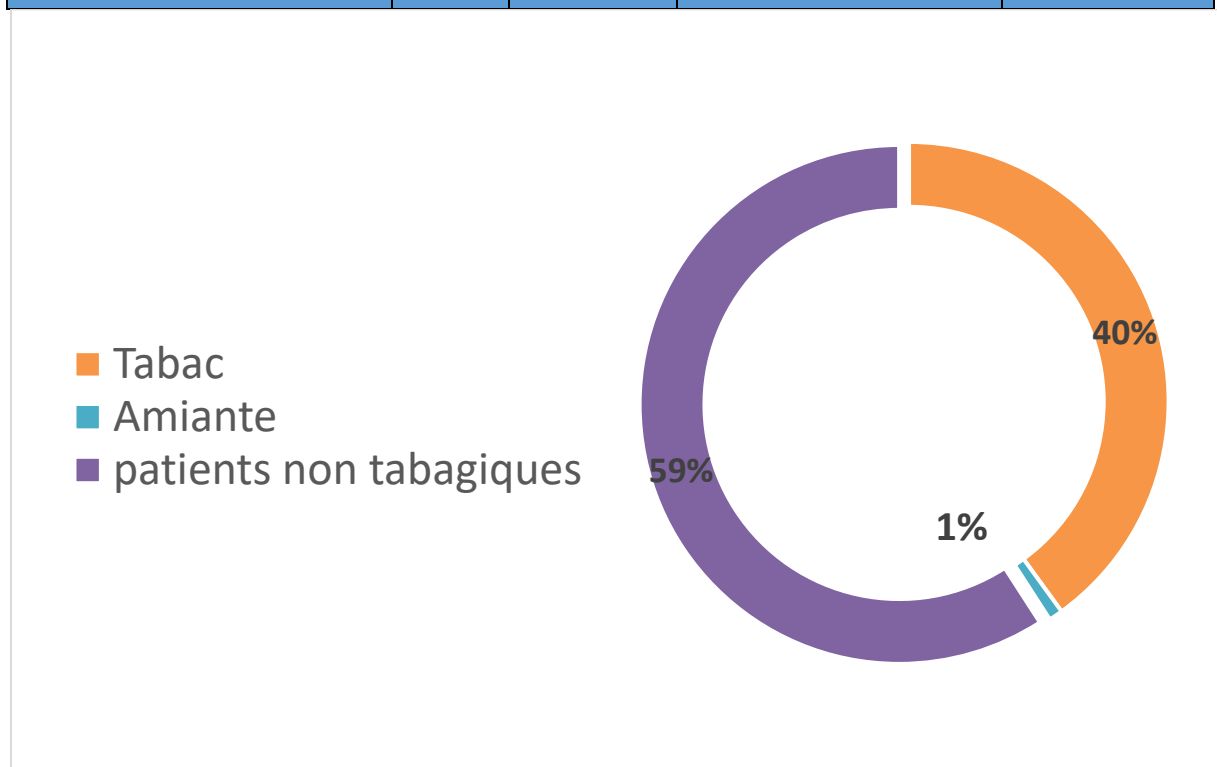


Figure5.4 : Répartition des patients selon les facteurs des risques.

5.1.1.5. Répartition des patients tabagiques et non tabagiques selon le sexe.

Notre étude illustre la répartition des patients tabagiques et non tabagiques selon le Sexe, on a noté que les hommes sont les plus concernés par ce de risque dont ils représentent **40%** (**Tableau5.5 / Figure 5.5**).

Tableau5.5 : Répartition des patients tabagiques et non tabagiques selon le sexe.

Sexe	Homme	Femme	Total
Nombre des Patients Tabagiques	46	0	46
Nombre des Patients Non Tabagiques	51	18	69
Pourcentage des Patients Tabagiques	48%	0%	40%

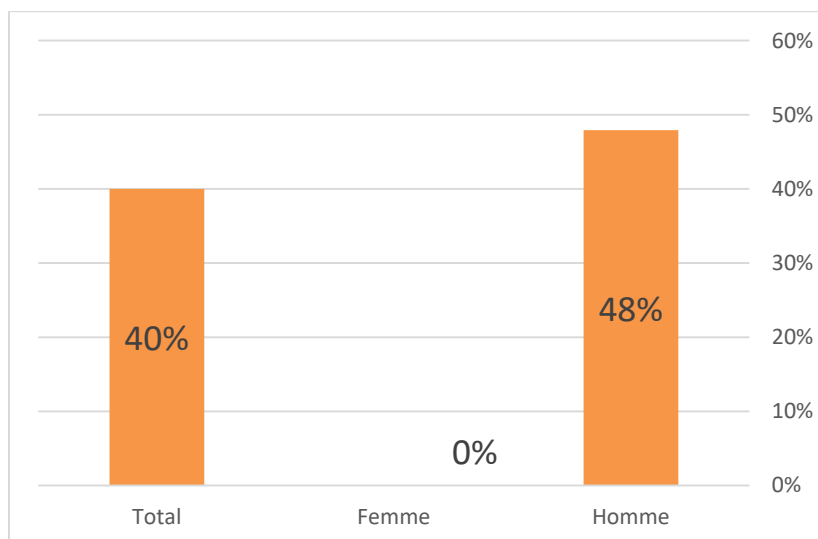


Figure 5.5 : Répartition des patients tabagiques et non tabagiques selon le sexe.

5.1.1.6. Répartition des patients selon le tabac

Selon les données de résultats nous avons constatés que les patients nos tabagiques sont plus touchés par le cancer pulmonaire avec un effectif de **69 (Tableau5.6)**.

Tableau5.6 : Répartition des patients selon le tabac.

Tranche d'âge	Patients Tabagiques	Patients non Tabagiques	Total de patients	Pourcentage
20-30 ans	0	10	10	0%
31-40 ans	1	2	3	33%
41-50 ans	0	6	6	0%
51-60 ans	7	12	19	37%
61-70 ans	18	17	35	51%
71-80 ans	16	13	29	55%
81-90 ans	4	9	13	31%
totale	46	69	115	40%

5.1.1.7. Répartition des patients selon les types histologiques.

Dans notre étude les formes histologiques représente **95% soit (110 cas)** qui sont répartissent comme suit :

- ✓ Les adénocarcinomes viennent au premier rang avec **70 patients (61%)**.
- ✓ Les carcinomes épidermoïdes viennent au deuxième rang avec **13 patients (11%)**.
- ✓ Les carcinomes à petites cellules viennent au troisième rang avec **13 patients (11%)**.
- ✓ Les carcinomes non à petites cellules - NOS viennent au quatrième rang avec **14 patients (12%)**.
 - Des lésions viennent au cinquième rang avec **04 patients (3%)**.
 - Autres types de carcinome mésothéliome c'est un type de tumeurs maligne rare vient au sixième rang avec **01 patients (1%)**.

Alors notre résultat est concorde selon l'arrangement de types histologiques (**Tableau5.7/ Figure 5.7**).

Tableau5.7 : Répartition des patients selon les types histologiques.

Types histologiques Et autres types tumoraux	Nombre des patients	Pourcentage
ADC	70	61%
CE	13	11%
CPC	13	11%
CNPC-NOS	14	12%
Lésion	4	3%
Mésothéliome	1	1%
Total	115	100%

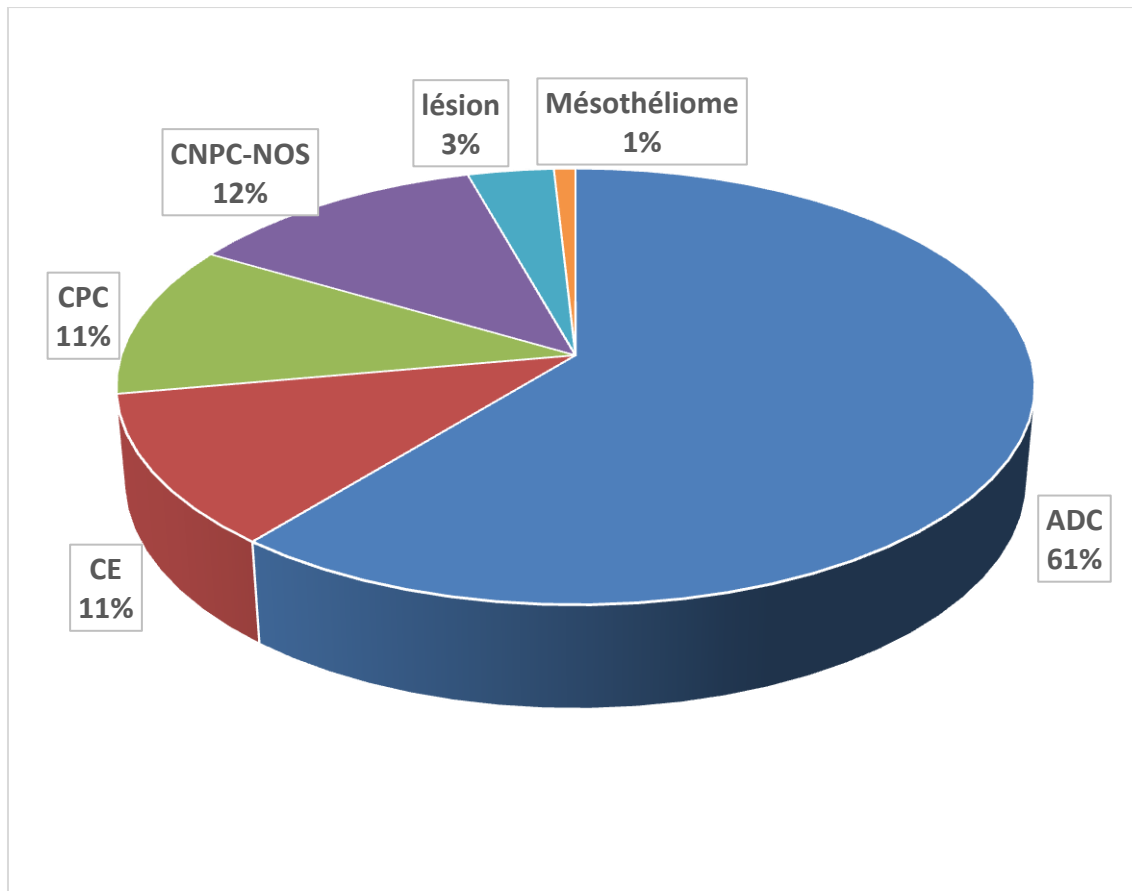


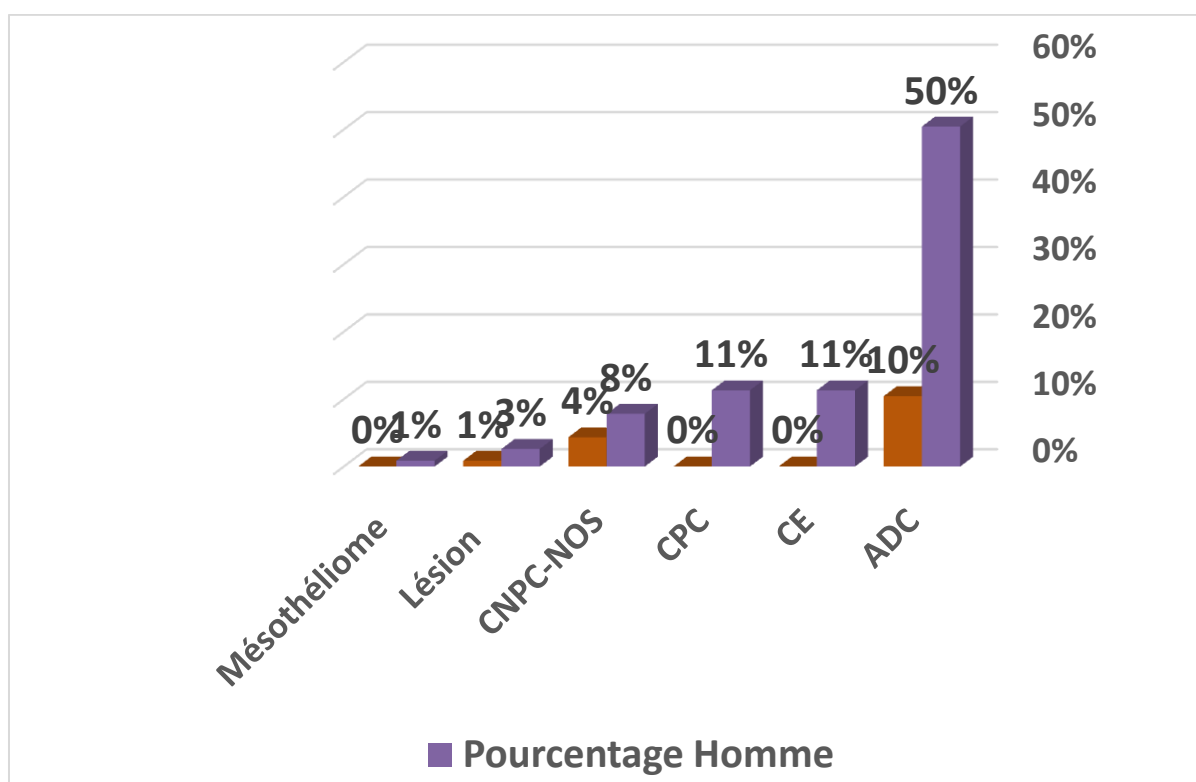
Figure 5.6 : Répartition des patients selon les types histologiques.

5.1.1.8. Répartition des types histologiques selon le sexe

Notre étude montre que l'adénocarcinome chez l'homme est le type histologique prépondérant avec un pourcentage de **50%** ensuite d'un carcinome épidermoïde avec **11%** chez l'homme et absent chez la femme puis de CPC avec **11%** chez l'homme et absent chez la femme. ensuite CNPC avec **8%** chez l'homme et **4%** chez la femme et Mésothélium en dernier position avec **1%** chez l'homme. Alors le faiblement de l'incidence chez la femme est lié au tabagisme passive.

Tableau5.8 : Répartition des types histologiques selon le sexe.

Types histologiques	ADC	CE	CPC	CNPC-NOS	Lésion	Mésothéliome	Total
Homme	58	13	13	9	3	1	97
Femme	12	0	0	5	1	0	18
Pourcentage Homme	50%	11%	11%	8%	3%	1%	84%
Pourcentage Femme	10%	0%	0%	4%	1%	0%	16%

**Figure 5.7** : Répartition des types histologiques selon le sexe.

5.1.1.9. Répartition des patients selon les types de techniques

Dans notre étude nous avons deux types de techniques :

- La technique IHC : nous avons **97% (111cas)**.
- La technique HE : nous avons **3%(4cas)** (Tableau5.9/ Figure5.9).

Tableau 5.9 : Répartition des patients selon les types de techniques.

Types de technique	IHC	HE	Total
Nombres de patients	111	4	115
Pourcentage	97%	3%	100%

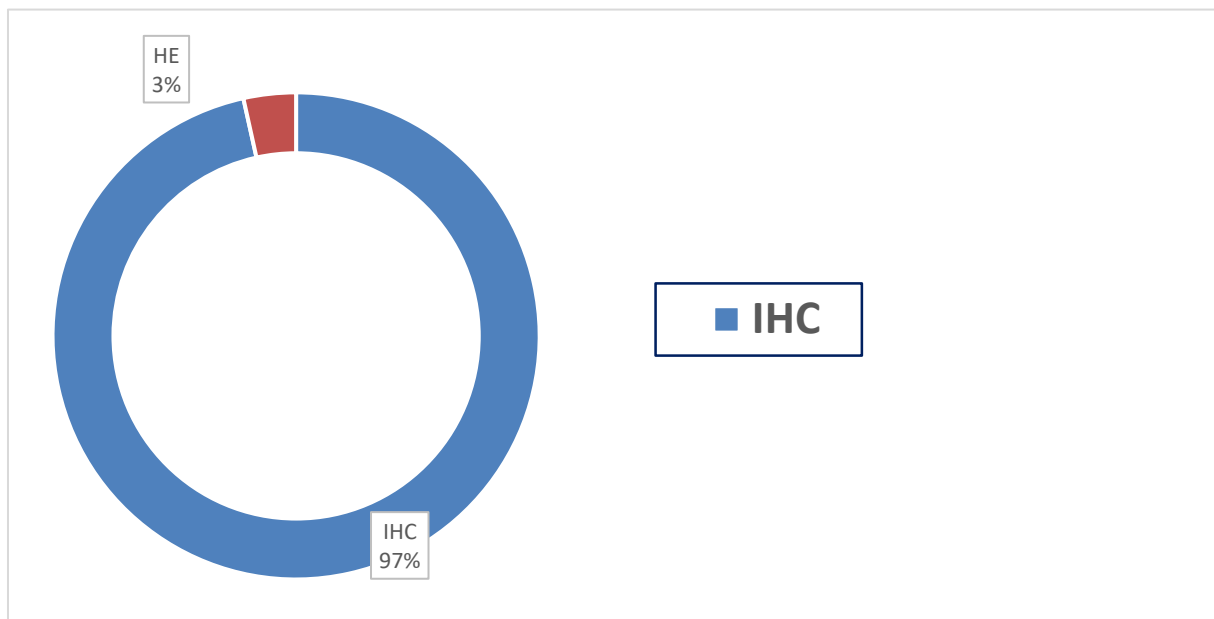


Figure 5.8 : Répartition des patients selon les types de techniques.

5.1.1.10. Répartition des types du cancer selon les panels utilisés

Notre étude montre les résultats des données suivants :

- Utilisation des panels suivant TTF1, CK5/6, CK7 juste sur ADC.
- Utilisation des panels suivant TTF1 et P40 sur les ADC.
- Utilisation TTF1/P63 dans les types histologiques suivant :
 - ADC avec un pourcentage de **29%**.
 - CPC avec un pourcentage de **23%**.
 - CE avec un pourcentage de **23%**.
 - CNPC-NOS avec un pourcentage de **25%**.

-Nous avons remarqués une de l'utilisation du TTF1/P63, et **0%** concernent le mésothéliome.

- l'utilisation spécifique de calritanine et CK5/6 sur mésothéliom (**Tableau5.10/ Figure5.10.1,2,3,4**).

Tableau5.10 : Répartition des types du cancer selon les panels utilisés.

Type de panel utilisé	ADK	CE	CNPC-NOS	CPC	Mésothéliom	Total
TTF1/CK5/6/CK7	32	0	0	0	0	32
TTF1/p40	22	0	0	0	0	22
TTF1/p63	16	13	14	13	0	56
TTF1/CKHPM	0	0	0	0	0	0
Calritanine et CK5/6	0	0	0	0	1	1
Total	70	13	14	13	0	110

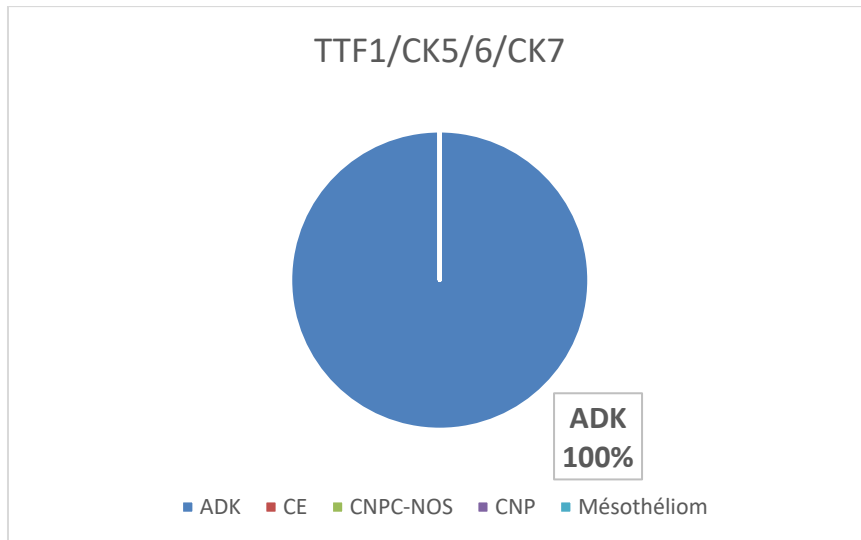


Figure5.9.1 : Répartition d'ADC du cancer selon TTF1, CK5/6, CK7.

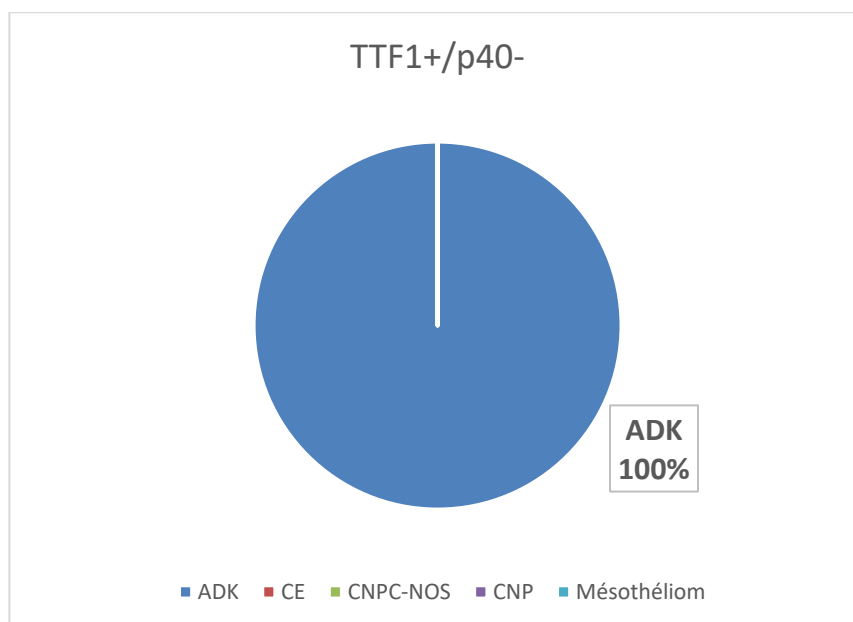


Figure5.10.2 : Répartition d'ADC selon TTF1 et P40.

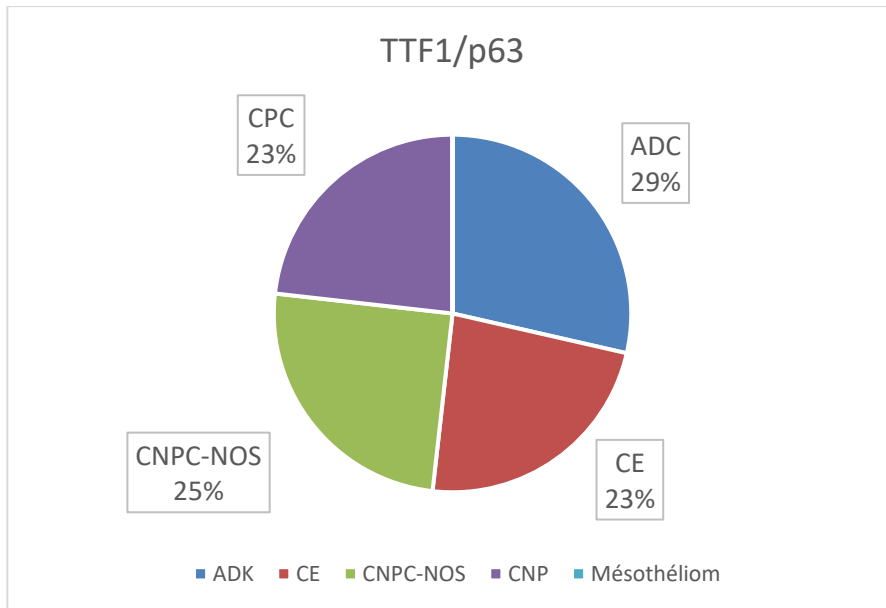


Figure 5.9.3 : Répartition des types histologies selon TTF1/P63.

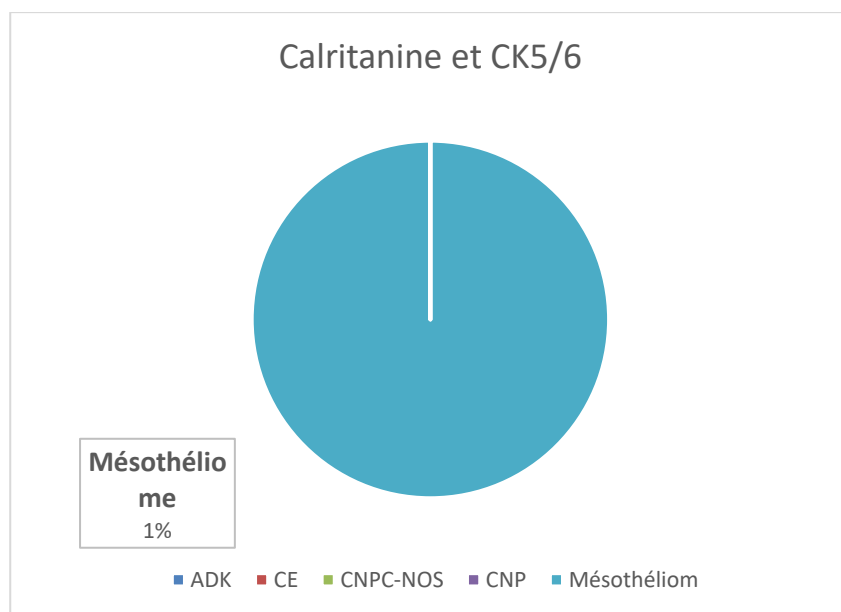


Figure 5.9.4 : Répartition de mésothéliom selon calritanine et CK5/6.

5.1.1.11. Fréquence des panels utilisés

Dans notre étude nous avons utilisés les panels suivant : (*Amabilité Dr BOUAKLINE*)

- TTF1/P63 avec un pourcentage de **50%**.
- TTF1/CK5/6/CK7 avec un pourcentage de **29%**.
- TTF1/P40 avec un pourcentage de **20%**.
- Calritanine et CK5/6 avec pourcentage de **1%**.

Alors les panels plus utilisés sont TTF1/P63n (**Tableau5.11/ Figure5.11**).

Tableau5.11 : Fréquence des panels utilisés.

Type de panel utilisé	Nombre	Pourcentage
TTF1/CK5/6/CK7	32	29%
TTF1/p40	22	20%
TTF1/p63	56	50%
TTF1/CKHPM	0	0%
Calritanine et CK5/6	1	1%
Total	110	100%

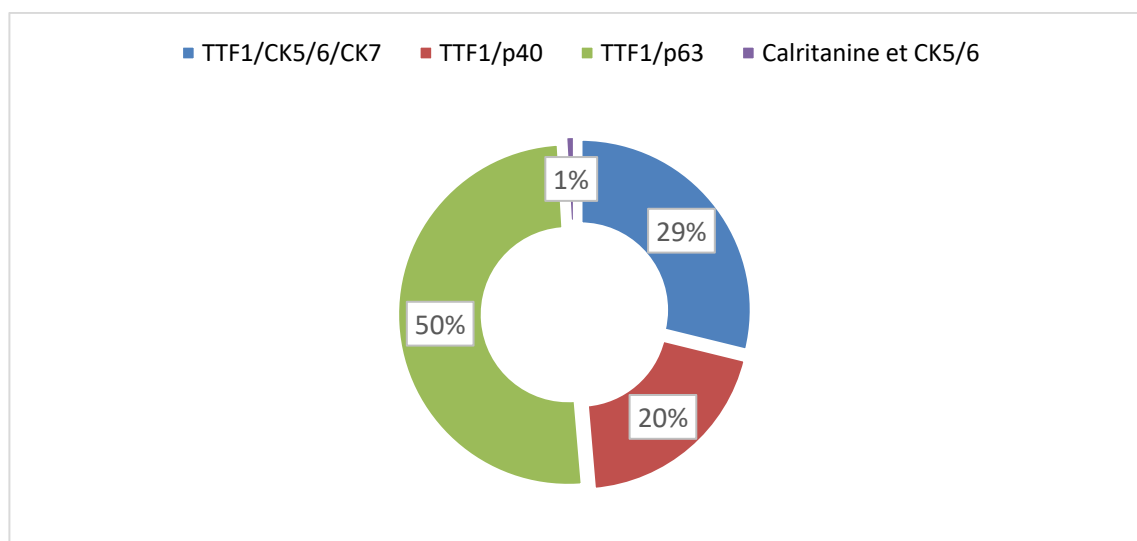


Figure 5.10 : Fréquence des panels utilisés.

5.1.1.12. Répartition des patients selon les métastases

Selon les données de notre enquête : parmi les **115** dossiers de patients traités ,**33** patients ont développé des métastases vers d'autre organe.

Nous trouvons **13%** du métastases pleurales, **10%** métastases ganglionnaires, **3%** métastases osseuses, métastases cérébrales et vertébrales avec **2%** (**Tableau5.12/ Figure 5.12**).

Tableau5.12 : Répartition des patients selon les métastases

Métastases	Pleurales	Ganglionnaires	Osseuses	Vertébrales	Cérébrales
20-30	0	0	0	0	0
31-40	1	0	0	0	0
41-50	0	4	0	0	0
51-60	4	4	1	0	0
61-70	4	2	0	2	0
71-80	3	0	1	0	1
81-90	1	0	1	0	1
totale	13	10	3	2	2

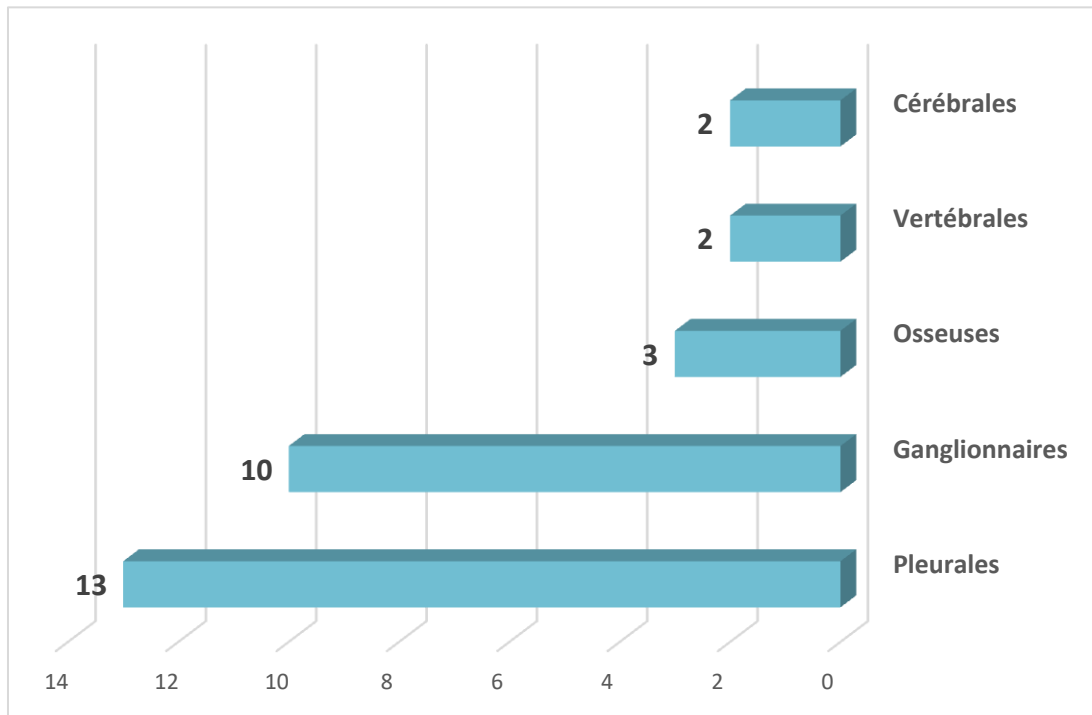



Figure 5.11 : Répartition des patients selon les métastases.



Chapitre 6. Discussion

Chapitre 6. Discussion

6.1. Discussion

6.1.1. Répartition annuelle des patients atteints de cancers pulmonaires

L'étude réalisée par (Gautier, 2019) en Algérie sur l'incidence du cancer du poumon durant (2014-2017) est marquée par une augmentation constante de ce type de cancer chez les deux sexes. Par contre nos résultats indiquent une légère diminution d'incidence du cancer pulmonaire en (2019 – 2020).

6.1.2. Répartition des patients atteints du cancer poumonaire selon sexe

L'étude rétrospectif de (Jéhannin-Ligier et al., 2017) en France est montrée une prédominance masculine avec près de 7 cas du cancer pulmonaire sur 10 (**70%** chez l'homme et **64%** chez la femme). Ces résultats se rapprochent de nos résultats avec un taux de **84%** des cas chez le sexe masculin.

6.1.3. Répartition des patients tabagiques et non tabagiques selon le sexe.

Selon les travaux de (Frusch N 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 d'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.

Ces résultats sont similaires à nos résultats dont nous avons trouvé que ce type de cancer est plus élevé chez l'homme que chez la femme.

6.1.4. Répartition des types histologiques selon le sexe

Selon les travaux de (Mihyi yang yankee cloi), le type le plus répandu est l'adénocarcinome avec **54%** suivie d'un carcinome épidermoïde avec **23.3%**. Les raisons de ces différences liées au sexe ne sont pas encore claires.

Ces résultats sont rapprochés de Notre étude, le type d'adénocarcinome chez l'homme est le type histologique prépondérant avec un pourcentage de **50%** suivi d'un carcinome épidermoïde **11%** chez l'homme mais il est absent chez la femme puis de CPC avec **11%** chez l'homme et absent chez la femme, ensuite CNPC avec 8% chez l'homme et 4% chez la

femme tandis que le Mésothélium est en dernier position avec 1%. La femme montre un risque plus élevés pour l'adénocarcinome 10% qui est faiblement lié au tabagisme.

6.1.5. Répartition des patients selon les types histologiques

Des travaux antérieurs réalisés par Travis (2004) montrent que 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 carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC), représentant **15 %**.

Ces résultats sont identiques par rapport à notre étude qui résulte 02 familles principales de cancer bronchique (CBNPC) et (CBPC).

6.1.6. Répartition des patients selon les métastases

A notre étude nous avons trouvé parmi les **115** dossiers de patients traités, **33** patients ont développé des métastases vers d'autre organe : **13%** métastases pleurales, **10%** métastase ganglionnaires, **3%** métastases osseuses et métastases cérébrales et vertébrales avec **2%**.

(Bàillon et al., 2011 ; Debiais, 2015) ont trouvé des sites métastasiqes cérébrales et osseuse.

Le cancer pulmonaire est l'un des principales causes de mortalité autant chez les hommes que chez les femmes à cause de la fumée du tabac contenant des substances génotoxiques qui provoquent 85 % de ce type du cancer.

Notre étude anatomopathologique et immunohistochimique effectuée sur 115 patients atteints du cancer pulmonaire montre que l'incidence du cancer pulmonaire non à petites cellules représente **83%** des cancéreux, l'incidence du cancer pulmonaire à petite cellule **11%** et les autres tumeurs malignes représentent **5%** avec une prédominance masculine de **84%**.

- L'adénocarcinome est plus élevé par rapport aux autres types.
- La prédominance tabagisme par rapport à non tabagisme.
- Le sexe masculin est le plus touché.
- Les tranches d'âges les plus affectées sont [61-70] et [71-80] liée à une forte activité qui implique l'exposition aux facteurs de risque.
- Les marqueurs tumoraux les plus utilisés sont TTF1/P63.

Néanmoins, voici quelques conseils pour vous aider à en finir avec la cigarette :

- Réduisez progressivement le nombre de cigarettes.
- Décidez d'une date à laquelle vous désirez arrêter.
- Confinez la cigarette.
- Enrôlez un ami non fumeur pour vous encourager.
- Planifiez votre journée.
- Occupez vos doigts.

A

Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology Of nlung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.Chest 2007;132:29 S55S.

Ariela L.Marshall and David C.Christiani. 2013. Genetic susceptibility to lung cancerlight at the end of the tunnel. Oxford University Press. Carcinogenesis vol.34 no.3 pp.487–502, 2013.

Arnaud Van Den Broeck. Aspects Epigénétiques Des Cancers Broncho-Pulmonaires &Implication De L’histone Acétyltransférerase Tip60. Biologie Cellulaire Et Intégrative.Université Grenoble I. 2009. 185 Pages.

B

Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. Mutat Res 2006;608:157-162.

Bouchardy,C. et al. (1998) N-acetyltransferase NAT1 and NAT2 genotypes and lung cancer risk. Pharmacogenetics, 8, 291–298.

Benhamou S, Sarasin A. ERCC2 /XPD Gene Polymorphisms And Lung Cancer: A HugeReview. Am J Epidemiol 2005, 161: 1-14.

BENHAMOU S, SARASIN A. ERCC2 /XPD gene polymorphisms and lung cancer: a HuGE review. Am J Epidemiol 2005, 161 : 1-14.

Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l’incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2013.

Büchner, F.L., et al. 2010. Fruits and vegetables consumption and the risk of histologicalsubtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Cancer Causes Control 21 (3), 357–371.

Bailey, L. B., and Gregory, J. F., III. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement.J. Nutr., 129: 919–922, 1999.

Bertherlot R, Leboucher C,Pouyat M. TPE le son. 2016_2017.

Bnsalem H.Appareil cardio_respiratoire. Laboratoire d’anatomie, setif,Université farhat abbas setif, 2020, n°1 ,1.

Bouacheba A. Appareil respiratoire. Basses histologieque et anatomique. Morazava Eugénie, 2015,20p.

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.

Bray F, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Volume XI (electronic version). Lyon: 2017.

C

Christel R. Les traitements des cancer du poumons, 2010, 9p.

Chari R, Lonergan KM, Ng RT, MacAulay C, Lam WL, Lam S. Effect of active smoking on the human bronchial epithelium transcriptome. *BMC Genomics* 2007;8:297.

D

Delgado J, Martinez LM, Sánchez TT, Ramirez A, Iturria C, González-Avila G. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure. *Chest* 2005;128:124-131.

Deloughery, T. G., Evans, A., Sadeghi, A., McWilliams, J., Henner, W. D., Taylor, L.M., Jr., and Press, R. D. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation*, 94:3074–3078, 1996.

F

Frosst, P., Blom, H. J., Milos, R., Goyette, P., Sheppard, C. A., Matthews, R. G., Boers, G. J., den Heijer, M., Kluijtmans, L. A., van den Heuvel, L. P., et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.*, 10: 111–113, 1995.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).

J

Jacob, R. A., Gretz, D. M., Taylor, P. C., James, S. J., Pogribny, I. P., Miller, B. J., Henning, S. M., and Swendseid, M. E. Moderate folate depletion increases plasmahomocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J.Nutr.*, 128: 1204–1212, 1998.

Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: 2017.

Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: 2017.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.

G

Goyette P, Pai A, Milos R et al (1998) Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome* 9(8):571–582.

Goyette P, Rozen R (2000) The thermolabile variant 677C>T can further reduce activity when expressed in cis with severe mutations for human methylenetetrahydrofolate reductase. *Hum Mutat* 16(2):132–138.

Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, Selhub J, Rozen R: Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996, 93(1):7-9.

Gautier D, Sandra G, Zoé U, Pascale G, Marc C, Emmanuelle D, Patricia D, Florence M, Anne-Sophie W, Anne-Marie B, Nadine B, Laurent R, Alain M. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019, Volume 1 - Tumeurs solides ;(22,23).

H

Harousseau R. Collège de la haute autorité de santé, 2013.

Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981;282:183-185.

K

Kuscu, C., Arslan, S., Singh, R., Thorpe, J., and Adli, M. (2014) Genome-wide analysis reveals characteristics of off-target sites bound by the Cas9 endonuclease. *Nature biotechnology* 32, 677-683

Kim, Y. I. Methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: a paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr. Rev.*, 58: 205–209, 2000.)

Kuo CW, Chen YM, Chao JY, et al. Non-small cell lung cancer in very young and verold patients. *Chest* 2000; 117(2):354–357.

L

Lippman SM, Spitz MR (2001). Lung cancer chemoprevention: an integrated approach. *J Clin Oncol* 19: 74S-82S.

Lee, M.S. et al. (2010) Synergistic effects of NAT2 slow and GSTM1 null genotypes on carcinogen DNA damage in the lung. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 19, 1492–1497.

Lee, M.S., Asomaning, K., Su, L., Wain, J.C., Mark, E.J., Christiani, D.C., 2012. MTHFR polymorphisms, folate intake and carcinogen DNA adducts in the lung. *Int. J. Cancer* 131 (5), 1203–1209.

Li X, Hemminki K. Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *Int J Cancer* 2004;112(3):451–457

Lecheheb FZ. *Exploration_ faculté constantin. Radiologique du poumon.* 2018.

Lacour B, Belon JP. *Physiologie du système. respiratoire . In: Lacour B, Belon JP. Physiologie. Issyles-Moulineaux : Elsevier Masson; 2015 . p. 195 – 224.*

M

Marant Micallef C, Shield KD, Vignat J, et al. Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures. *Int J Hyg Environ Health.* 2019;222(1):22-29. doi:10.1016/j.ijheh.2018.07.015

McWilliams, J.E. et al. (1995) Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) deficiency and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 4, 589–594.

Maereib EM, Hochn. *Anatomie et Physiologie Humaines. Américaine : Renouveau pédagogie,* 2010, 932p.

Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *J Inflamm Res.* 2009; 2 :1 –11.

N

Nakajima, T. et al. (1995) Expression and polymorphism of glutathione S-transferase in human lungs: risk factors in smoking-related lung cancer. *Carcinogenesis*, 16, 707–711.

P

Paesmans M.— Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe*, 2012, 9, 113-122.

Pemble,S. et al. (1994) Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem. J.*, 300(Pt 1), 271–276.

Port JL, Kent M, Korst RJ, et al. Surgical resection for lung cancer in the octogenarian. *Chest* 2004; 126(3):733– 738.

Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr, Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996;52:12-21.

R

Rivera GA, Wakelee H. Lung Cancer in Never Smokers. *Adv Exp Med Biol*. 2016;893:43-57. doi:10.1007/978-3-319-24223-1_3.

Robien K, Ulrich CM (2003) 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 157(7):571–582.

Riquet M. Anatomie du poumon. EMC 6-000-04(1999).

Rogers Df. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion. *Respir Care* 2007 ;52(9):1134– 46 .

S

Shields PG (2002). Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene* 21:6870-6.

Song,N. et al. (2001) CYP 1A1 polymorphism and risk of lung cancer in relation totobacco smoking: a case-control study in China. *Carcinogenesis*, 22, 11 16.

Spurr, N.K. et al. (1995) Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes as modifiers of cancer risk. *Clin. Chem.*, 41(12 Pt 2), 1864–1869.

Shen H, Spitz MR, Wang LE, Hong WK, Wei Q. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and risk of lung cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10: 397-401.

S. Primose. R.Twyman. R. Old. Principes De Génie Génétique. 6 ème édition. Espagne. De Boeck & Larcier s.a. 2004. 386 pages.

Sinus paranasaux. Anathomy of human body: édition 2020, Henry Gray.2.1821_1865.

T

Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004 5. Tr.

Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene* 2002;21:7307-7325.

Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 2003;4:45-55.

Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981;27:1-4.

V

Vogeltanz-Holm N, Schwartz GG. Radon and lung cancer: What does the public really know? *J Environ Radioact.* 2018;192:26-31. doi:10.1016/j.jenvrad.2018.05.017

Vineis, P. et al. (2003) CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. *Int. J. Cancer*, 104, 650–657.

Vineis P, Perera F. DNA adducts as markers of exposure to carcinogens and risk of cancer. *Int J Cancer* 2000;88:325-328.

Vineis P, Caporaso N. Tobacco and cancer: epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect* 1995;103:156.

Wu, X. et al. (2004) Genetic susceptibility to tobacco-related cancer. *Oncogene*, 23, 6500–6523.

Weisberg, I., Tran, P., Christensen, B., Sibani, S., and Rozen, R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol. Genet. Metab.*, 64: 169–172, 1998.

Whitrow MJ, Smith BJ, Pilotto LS, Pisaniello D, Nitschke M. Environmental exposure to carcinogens causing lung cancer: epidemiological evidence from the medical literature. *Respirology* 2003;8:513-521.

Wakai K, Inoue M, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Nagata C, Tsugane S; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:309-324.

Fiche d'enquête(questionnaire)

Objectif :étude Rétrospectif anathomopathologie et imminohistochimie sur des patient diagnostique avec un cancer du poumon au niveau de service d'anapathede l'hopitale militaire régionale oron.

1. Le code de patient :

Date 01/06/2021

2. Le nombre des patient :

3. service : Anapath Oncologie

4. Sexe : Homme femme

5. Date de naissance(Age) : ../../....

-Fummeur : Oui NO

16. Histologie(type) Adénocarcinome carcinome épidermoide carcinome à grande cellule (indifirencier) carcinome à petite cellule

17. Maladie métastatique : Oui No

23. Les métastases : Métastase cérébrale.

Métastase osseuse.

Métastase hépatique.

Métastase pleurale.

Métastase verterbral

24.Traitement : Chirurgie imminotherapie

Radiothérapie

Chimiothérapie

Thérapie ciblé

Annexe

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

T-tumeur primitive :

T0 Pas de signe de tumeur primaire

T1 Diamètre de la tumeur ≤ 3 cm dans son diamètre le plus grand

Pas de signe d'invasion au-delà de la bronche lobaire

a : tumeur ≤ 2 cm dans son diamètre le plus grand

b : tumeur > 2 mais ≤ 3 cm

T2 Diamètre > 3 cm et / ou envahissement de la bronche principale > 2 cm de la carène (zone de bifurcation trachéale où se forme les 2 bronches principales)

et / ou envahissement de la plèvre et / ou atélectasie lobaire (manque d'oxygénation d'une partie du poumon suite à l'obstruction d'une bronche).

a : Tumeur > 3 mais ≤ 5 cm

b : tumeur > 5 mais ≤ 7 cm

T3 Tumeur de toutes tailles avec envahissement d'une structure adjacente (paroi thoracique, diaphragme, plèvre médiastinale, péricarde pariétal)

ou tumeur à moins de 2 cm de la carène sans envahissement ou atélectasie ou nodules tumoraux séparés dans le même lobe

T4 Tumeur de toutes tailles avec invasion des organes suivants :

- Médiastin

- Coeur

- Gros vaisseaux

- Trachée

- Nerf laryngé

- OEsophage

- Corps des vertèbres

- Carène

ou plusieurs nodules tumoraux dans le même lobe ou tumeur avec effusion pleurale ou péricardique Ganglions

N-Ganglion lymphatique régionale :

N0 Pas d'envahissement des ganglions lymphatiques

N1 Envahissement ipsilatéral des ganglions péri bronchiques, hilaires ou intra pulmonaires

N2 Envahissement ipsilatéral des ganglions médiastinaux et/ou sous-carénaires

N3 Envahissement controlatéral des ganglions médiastinaux, hilaire et/ou envahissement ipsilatéral ou controlatéral des ganglions scalènes ou supra claviculaires.

M-métastase à distance

M0 Absence de métastase.

Annexe

M1 Présence de métastases et/ou nodules tumoraux sur les autres lobes pulmonaire

a : Nodules tumoraux séparés dans un lobe contro-latéral

b : Métastases à distance