

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université de saad dahleb blida – 1

Faculté de science et de nature de vie
département de biologie et physiologie cellulaire



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Option : BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Thème

**Etude clinique et anatomopathologique de cytologies bronchiques suspectes de
malignité et malignes avec une confrontation histologique et
immunohistochimique**

Réalisé par :

Melle HARNAFI SAFIA

Melle BOUAZZA SABRINA

Date de soutenance : juillet 2019

Devant le jury :

Mme Chalal N.H.	Maitre de conférences B	université de Blida 1	Présidente
Mme Abdulhoussein A.S.	Maitre de conférences B	université de Blida 1	Examinatrice
Mme Charrallah A.	Maitre de conférences B	université de Blida 1	Promotrice
Mme Bendimerad T.	Assistante	CHU de Béni Messous	Co-promotrice
Mme Slimani A.	Pr chef service	CHU de Béni Messous	Co-promotrice

Dr. SAADI Leila responsable de l'option BMC.

Ce travail de master a été réalisé au niveau de laboratoire anatomo-pathologie au sien de CHU Hassani Issad de Béni
Messous

Année universitaire : 2018 -2019

Le présent mémoire n'aurait pas vu le jour sans l'aide bienveillante, la compréhension et le dévouement de certaines personnes qui, par leur présence et leurs conseils, nous ont soutenus.

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de notre promotrice : **Mme CHARRALLAH A.** Maitre de conférences B (USDB1). Nous la remercions pour son aide à rédiger ce manuscrit, pour sa patience, pour tout le temps qu'elle nous a consacré et ses encouragements tout au long de notre cursus.

Nos remerciements s'adressent à notre co-promotrice : **Mme BENDIMERAD T.** Assistante (CHU de Béni Messous). Nous la remercions pour nous avoir ouvert les portes du laboratoire d'anatomo-pathologie dans lequel elle travaille, en nous proposant un thème très intéressant. Nous avons été très touchés, par votre modestie, votre patience, et pour tout le temps que vous nous avez consacré. Vos précieuses directives, la qualité de votre suivi, votre rigueur et votre disponibilité durant toute la période de notre stage ont été d'une grande aide dans la préparation de ce mémoire.

Nous voudrions remercier les membres de jury, pour l'honneur qu'ils nous ont fait d'avoir acceptés de lire et d'examiner ce travail.

Nous tenons à remercier notre présidente : **Mme CHALAL N.H.** Maitre de conférences B (USDB1)

Nos remerciements vont, plus particulièrement à Mme **ABDULHOUSSEIN A.S.** Maitre de conférences B (USDB1) d'avoir accepté d'examiner ce travail, nous comptons sur vos remarques sans doute enrichissantes.

Nous remercions vivement le chef service d'anatomo-pathologie **Pr SLIMANI A.** (CHU de Béni Messous), de nous avoir acceptés. Enfin, nous n'oublions pas de remercier l'ensemble du personnel du laboratoire qui nous ont accueilli du meilleur des façons et qui nous ont aidé à réaliser ce travail, spécifiquement **Mme BENBOUTA S.**

Je dédie se travail :

A mes très chers parents, qui m'ont donné les clés pour devenir ce que je suis aujourd'hui. Merci pour leur soutien et pour l'aide qu'ils m'ont apporté aux cours de ces études.

A mes frères

A ma sœur et leur enfant Salim et Tasnim et ainsi l'épouse de mon frère et leur chers enfants Ali, Islam, Nadjat et Nesrine.

Et à mes amis

Je dédie se travail :

*A celle qui ma guidé vers le chemin que je mène, à ma
fierté, ma raison d'être et qui étant toujours présente pour
moi, à ma très chère mère*

Un sentiment spécial pour mon père qui est décès.

A mes chères sœurs

A mes chers frères

A toutes ma famille

Et à mes chers amis

Résumé

Le cancer bronchique est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde, avec 1.6 millions de nouveaux cas par an. Les tumeurs dans ce type de cancer se forment à partir de l'épithélium trachéal, des bronches ou des poumons.

Les moyens de diagnostic sont multiples, tel que les cytologies d'aspiration et de brossage bronchique qui moins invasives peuvent être réalisées chez des patients présentant une contre-indication ou en association à la biopsie. L'examen cytologique permet l'analyse de cellules spontanément desquamées ou prélevées dans un tissu pour le recueil de cellules indépendantes ou en groupes structurés, toujours extraites de leur contexte architectural.

Afin d'évaluer le rôle de la cytologie dans le diagnostic des cancers bronchiques, nous avons effectué une confrontation entre des cytologies bronchiques suspectes de malignité et malignes avec des lames histologiques et d'immunohistochimie.

Ce travail est basé sur une étude rétrospective de patients algériens. Le diagnostic cytologique a été évalué à partir des coupes cytologiques colorées par Papanicolaou. La confrontation histologique a été réalisée sur des coupes colorées à l'hématoxyline /éosine, et immunohistochimique à l'aide d'anticorps anti TTF1, P63, Chromogranine et synaptophysine.

L'analyse de l'ensemble des cytologies suspectes de malignité et malignes après une confrontation histologique, ont confirmé le diagnostic de malignité dans 78% des cas, et l'immunohistochimie a confirmé et précisé le type histologique.

Aux vues de ces résultats, nous constatons l'importance des cytologies bronchiques dans le diagnostic des lésions broncho-pulmonaire malignes puisqu'elles apportent une aide au clinicien en permettant l'orientation vers cette malignité avec pour but d'affiner les explorations pour une prise en charge adaptée.

Mots clés : Cytologie bronchique, Cancer bronchique, Diagnostique, Histologie, Immunohistochimie.

المخلص

يعد سرطان الشعب الهوائية من أكثر الأمراض الخبيثة شيوعاً في العالم، حيث يوجد 1.6 مليون حالة جديدة سنوياً، تتشكل أورامها من ظهارة القصبة الهوائية أو أنابيب الشعب الهوائية أو الرئتين.

الوسائل التشخيصية متعددة، مثل علم الخلايا الطموح والفرشاة القصبية، وهي أقل توغلاً ويمكن تنفيذها في المرضى الذين يعانون من موانع أو بالاشتراك مع الخزعة. يسمح الفحص الخلوي بتحليل الخلايا التي يتم فصلها تلقائياً أو أخذها من نسيج، لجمع الخلايا المستقلة أو في مجموعات منظمة، والتي يتم استخراجها دائماً من سياقها المعماري.

من أجل تقييم دور علم الخلايا في تشخيص سرطان الشعب الهوائية، أجرينا مواجهة بين علم الخلايا الخبيث والمشتبه مع شرائح النسيجية وImmunohistochemistry.

يستند هذا العمل إلى دراسة رجعية لمرضى الجزائريين. حيث تم تقييم التشخيص الخلوي من مقاطع خلوية ملونة بواسطة بابانيكولاو. تم TTF1 , باستخدام الأجسام المضادة لـImmunohistochemistry إجراء المقارنة النسيجية على مقاطع ملونة بالهيماتوكسيلين / يوزين، و أكد تحليل جميع الخلايا المشتبه في أنها خبيثة وخبيثة بعد المواجهة النسيجية، تشخيص Synaptophysine . و P63, chromogranine . الخبثاء وسمحت لنا أيضاً بتحديد النوع النسيجي اكدت Immunohistochemistry واما بالنسبة لتقنية ورم خبيث في 78 ٪ من الحالات، في ضوء هذه النتائج، نلاحظ أهمية علم الخلايا القصبية في تشخيص الآفات القصبية الرئوية الخبيثة لأنها تقدم المساعدة للطبيب. لسرطان . عن طريق السماح بالتوجه نحو هذا الورم الخبيث بهدف صقل استكشافات المصاب في تهمة تكييفها.

الكلمات المفتاحية : علم الخلايا القصبية، سرطان الشعب الهوائية، التشخيص، علم الأنسجة، Immunohistochemistry

Abstract

Bronchial cancer is one of the most common cancers in the world, with 1.6 million new cases a year. Tumors in this type of cancer are formed from the tracheal epithelium, bronchi or lungs.

Multiple diagnostic methods, such as aspiration cytology and bronchial brush, are less invasive and can be performed in patients with contraindications or in combination with a biopsy. Cell analysis allows the analysis of cells that are automatically separated or taken from tissue, to collect independent cells or in organized groups, which are always extracted from their architectural context.

In order to evaluate the role of cytology in diagnosing bronchial carcinoma, we conducted a confrontation between malignant cytology and suspected histological slices and Immunohistochemistry.

This work is based on a retrospective study of Algerian patients. The cellular diagnosis was assessed from colored cell sections by Papanicolau. Histological comparison was performed on colored sections of hematoxylin / eosin, immunohistochemistry using antibodies to TTF1, P63, and chromogranine. Synaptophysine

The analysis of all cells suspected to be malignant and malignant after histological confrontation confirmed the diagnosis of malignancy in 78% of cases. Immunohistochemistry confirmed malignancy and also allowed us to determine the tissue type of cancer.

In light of these results, we note the importance of bronchial cytology in the diagnosis of bronchial lesions because they provide assistance to the doctor by allowing the path to this malignant tumor to refine the patient's explorations in the charge of adaptation.

Keywords : bronchial cytology, bronchial carcinoma, diagnosis, histology, immunohistochemistry.

Sommaire

Etude bibliographique	2
I. Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire	2
I.1 Anatomie	2
I.1 Histologie	3
I.2 Physiologie respiratoire	3
I.3 Physiopathologie du système respiratoire	4
II. Cancer broncho-pulmonaire	4
II.1 Epidémiologies	4
II.1.1 Dans le monde	4
II.1.2 En Algérie	4
II.2 Etiologie	4
II.2.1 Tabagisme	4
II.2.2 Exposition professionnelle	5
II.2.3 Facteurs non professionnels	5
II.3 Carcinogénèse bronchique	6
II.3.1 Etapes de la carcinogénèse bronchique	6
II.3.2 La biologie du cancer bronchique	7
II.4 Classification anatomopathologique de cancer broncho-pulmonaire	9
II.5 Classification histo-pronostique de cancer bronchique	14
III. Diagnostic	15
III.1 Bilan de diagnostic initial	15
III.1.1 Examen clinique	15
III.1.2 Imagerie pulmonaire	15
III.2 Bilan d'extension	16
III.3 Examen d'anatomie et cytopathologie	16
III.3.1 Les prélèvements cytologiques	17
III.3.2 Prélèvements Histologiques	17
IV. Traitement	18
Matériel et méthodes	20
I. Matériel	20
I.1 Matériel biologique	20
I.2 Matériel non biologique	20

II. Méthodes	20
II.1 Technique des prélèvements cytologiques	20
II.1.1 Coloration de Papanicolaou	21
II.2 Etude des biopsies bronchiques.....	21
II.2.1 Analyse histologique.....	22
II.2.2 Coloration Hématoxyline Eosine (HE).....	22
II.2.3 Technique de l'immunohistochimie	23
Résultats et discussion	24
I. Caractéristiques générales de la population.....	25
I.1 Répartition des patients selon le sexe.....	25
I.2 Répartition des patients selon l'âge.....	26
I.3 Répartition des patients selon la présentation clinique	27
I.4 Répartition des patients selon l'image radiologique	28
I.5 Répartition des patients selon le siège de la tumeur.....	29
II. Etude anatomopathologique	30
II.1 Pourcentage de cytologies suspectes de malignité et malignes par rapport aux cytologies d'aspirations bronchiques et de brossages totales	31
II.2 Répartition des patients selon le diagnostic cytologique	31
II.3 Etude microscopique des cytologies.....	32
II.3 Confrontation cyto-histologique des prélèvements bronchiques	35
II.4 Profil immunohistochimique des biopsies bronchiques.....	37
II.5 Iconographie.....	39
Conclusion	45
Références bibliographiques	x
Annexes	xx

Ac : Anticorps.

ADK : Adénocarcinome.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

Ag: Antigen.

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase.

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petite Cellule.

CBP : Cancer Broncho-Pulmonaire.

CBPC : Carcinome Bronchique à Petite Cellule.

CE : Carcinome Epidermoïde.

CIS : Cancer In Situ.

CK : Cytokératine.

CNE : Carcinome Neuroendocrine.

CPC : Carcinome à Petite Cellule.

DAB: Di-Amine-Benzidine.

EGF: Epidermal Growth Factor.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

EML: Echinoderm Microtubule-Like.

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène.

HAA : Hyperplasie adénomateuse atypique.

HE : Hématoxyline Eosine.

HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor.

IHC : Immunohistochimie.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

K-RAS : Kirsten- Rat Sarcoma.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

P16 : Protéine 16.

P53 : Protéine 53.

P63 : Protéine 63.

PAP : Papanicolaou.

Ras : Rat sarcoma.

Rib: Retinoblastoma.

TBS: Tris Buffer Salin.

TDM: Tomo-Densito-Métrie.

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

TNM: Tumor Node Metastasis.

TTF1: Thyroid Transcription Factor -1.

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Coloration de Grimelius : est une coloration argentique, permettant la mise en évidence de l'argyrophilie. La coloration de Grimelius est méthode histologique pour la détection de granules intracytoplasmiques sécrétoires spécifiques des tumeurs carcinoïdes. Les petites particules d'argent sont alors accumulées dans les granules sécrétoires ce qui entraîne l'apparition de dépôts noirs. La coloration de Grimelius peut être également utilisée pour l'identification des cellules neuroendocrines.

Coloration au bleu Alcian : permet de colorer les mucosités qui repose sur un groupe de colorants basiques polyvalents qui sont solubles dans l'eau. La couleur bleue est due à la présence de cuivre. Le pH de la solution de coloration est très important et a un effet direct sur la catégorie de mucines révélées par cette méthode. Si le pH de la solution est de 1.0, la solution va colorer les mucines acides sulfatées. Ces mucines se retrouvent principalement dans le cartilage, les cellules caliciformes du gros intestin et les glandes bronchiques.

Coloration PAS : met en évidence les mucines (épith, à bordures en brosse), les membranes basales, le glycogène. La réaction à l'acide périodique de Schiff correspond à l'oxydation de certains polysaccharides par l'acide périodique, révélée par une coloration rouge. Le PAS est couramment associé à la diastase (PAS diastase) qui digère le glycogène mais laisse persister la coloration rosée des mucines intra ou extracellulaires. Dans les tumeurs indifférenciées, cette coloration est utile pour orienter le diagnostic vers une origine glandulaire (**Hinsinger, 2008**).

Lobectomie : la lobectomie est une opération chirurgicale qui consiste, après ouverture de la cage thoracique par thoracotomie, à enlever le lobe du poumon où siège la tumeur ainsi que les ganglions correspondants, sans enlever la totalité du poumon. Dans certains cas, deux lobes contigus d'un même poumon sont enlevés : on parle de bi-lobectomie (**Clément-Duchêne 2010**).

Pneumonectomie : la pneumonectomie est une opération chirurgicale qui consiste, après thoracotomie, à enlever la totalité du poumon où siège la tumeur ainsi que les ganglions correspondants. On parle de résection totale d'un des deux poumons. Progressivement, la cavité laissée libre va se combler dans les semaines qui suivent l'intervention (**Les traitements des cancers du poumon, avril 2010**).

Curage ganglionnaire : le curage ganglionnaire est une intervention pratiquée pour enlever une région ganglionnaire. On pratique cette intervention pour retirer des ganglions lymphatiques qui contiennent des cellules cancéreuses et d'autres ganglions lymphatiques lorsqu'il y a un risque élevé que le cancer s'y propage. Ce type d'intervention porte aussi le nom de lymphadénectomie.

Introduction

Le cancer est la première cause de mortalité dans le monde après les maladies cardiovasculaires (**Ritchie et Roser, 2018**). Il résulte d'une prolifération incontrôlée d'un clone cellulaire qui conduit à la formation d'une masse tumorale et la dissémination dans d'autres organes pour former des tumeurs secondaires ou métastases (**Kumar et al., 2017**).

Le cancer pulmonaire est le cancer le plus fréquent dans le monde, avec 1.6 millions de nouveaux cas par an, il est aussi la plus fréquente cause de décès, avec 1.4 millions de décès annuellement, touchant les hommes beaucoup plus que les femmes. Il se situe au troisième rang derrière le cancer colorectal et le cancer du sein et juste avant le cancer de la prostate (**Quoix et Lemaré, 2011**). En Algérie, L'incidence du cancer du poumon est six fois supérieure à celle de la femme. Cette augmentation suit parfaitement l'augmentation de la prévalence du tabagisme en Algérie (Cherif, 2014). L'incidence standardisée selon le registre du cancer d'Alger est estimée à 25.9 pour 100 000 habitants.

La survie à 5 ans est de l'ordre de 15 % tous stades confondus. Il s'agit d'un problème de santé publique, et son incidence étant constante. Le tabac reste le facteur de risque le plus impliqué dans la grande majorité des cancers bronchiques (**Hamard et al., 2018**).

Les moyens de diagnostic sont multiples, les biopsies sont les plus utilisées mais elles restent invasives. D'autres moyens aident au diagnostic tel que les cytologies bronchiques moins invasives pouvant être réalisées chez des patients présentant une contre-indication ou en association à la biopsie, permettant ainsi un diagnostic rapide pour une prise en charge adéquate.

C'est donc dans cette optique qu'a été réalisé ce travail. Nous avons effectué une étude rétrospective de patients algériens, en évaluant le rôle de cytologies dans le diagnostic des cancers bronchiques avec une confrontation aux résultats histologiques et l'immunohistochimiques.

Le traitement du cancer bronchique est différent selon l'histologie et le stade TNM. Il y a globalement trois axes thérapeutiques spécifiques : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, et ainsi un traitement ciblé modifiée profondément la prise en charge des cancers bronchiques (**Moreau, 2006 et Jean Trédaniel, 2004 ; Zalcmán et al., 2013**).

Etude bibliographique

I. Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire

I.1 Anatomie

Le système respiratoire comporte les voies aériennes de conduction ou les voies aériennes supérieures (nez, pharynx, larynx, trachée et bronches) et les voies aériennes inférieures ou l'appareil broncho-pulmonaire occupant la plus grande surface d'échanges gazeux (majeure partie des poumons : bronchioles, canaux alvéolaires et les alvéoles). Tous les éléments de ce tractus sont en continuité (Raoul, 2005). L'appareil respiratoire se divise en deux parties séparées par le pharynx (Figure 1).

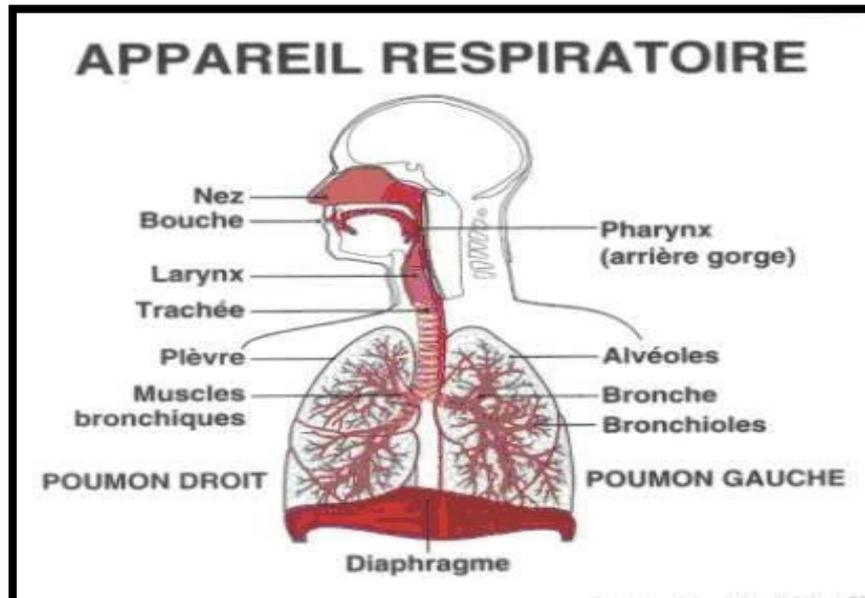


Figure 1 : Anatomie de l'appareil respiratoire (Wissler, 2012).

I.1 Histologie

Les bronches sont formées d'un épithélium cylindrique cilié pseudostratifié et un chorion de tissu conjonctif abritant un nombre varié de glandes séromuqueuses. Il présente plusieurs types cellulaires ; les cellules ciliées sont cylindriques et cubiques, les cellules basales constituent les cellules de renouvellement, les cellules caliciformes qui dispersent entre les cellules ciliées et les cellules neuroendocrines sont de petites cellules arrondies.

Les bronchioles possèdent même structure que la bronche sauf l'absence de glande séromuqueuses et la présence de cellule de Clara, ces dernières ne sont ni ciliées, ni mucis sécrétantes.

Epithélium alvéolaire est présenté par les pneumocytes de type 1 qui sont des cellules très aplaties et les pneumocytes de type 2. Ces cellules sont très arrondies, et des macrophages alvéolaires sont déposés à la surface du revêtement alvéolaire (Alan et James, 2006).

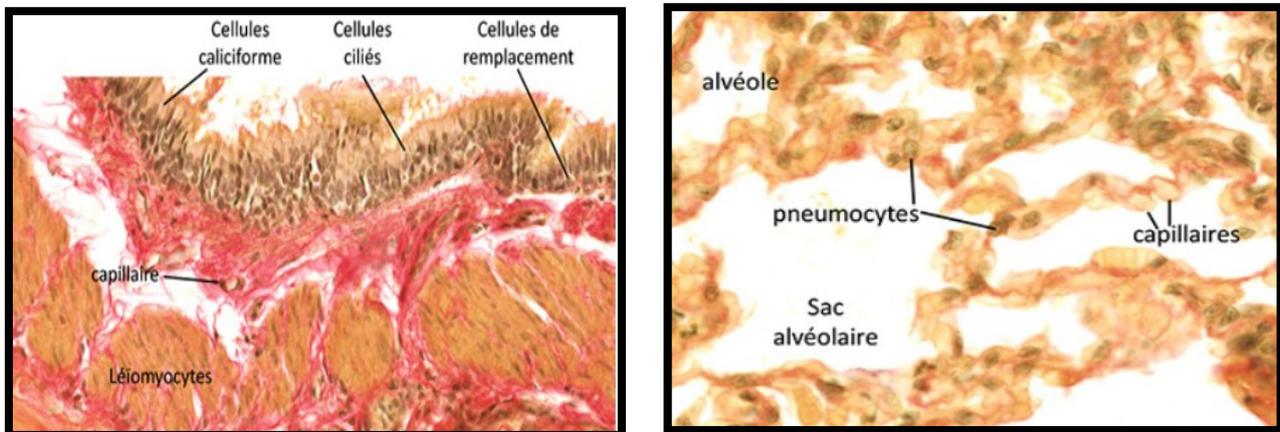


Figure 2 : Coupes histologiques de la paroi d'une bronche interlobulaire (à gauche Gx 40) et des sacs alvéoles (à droite Gx 40).

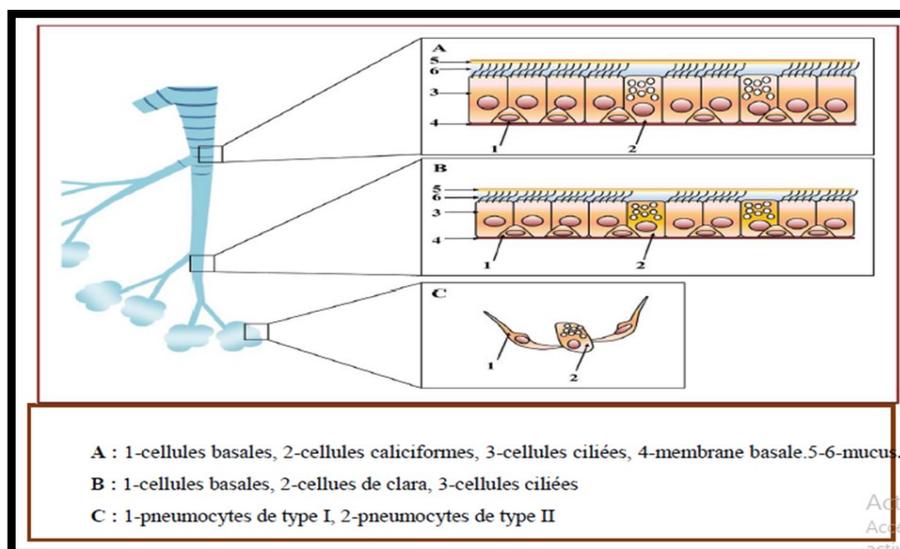


Figure 3 : Structure de l'épithélium des voies respiratoires (Adam *et al.*, 2013).

I.2 Physiologie respiratoire

L'appareil respiratoire a pour rôle de fournir de l'oxygène au sang et d'expulser du corps des déchets gazeux, constitués principalement de gaz carbonique. Ces échanges gazeux ont lieu au niveau des poumons (Mc Kinley et Bidle, 2014).

I.3 Physiopathologie du système respiratoire

L'arbre respiratoire est constamment exposé à des infections qui peuvent rester limitées (bronchites, pneumonies) ou potentiellement invasives (bactériémies et méningites). Il se comporte comme un organe immunologique. Ce compartiment est colonisé par une flore bactérienne commensale, dont certaines espèces (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) peuvent devenir pathogènes (Alonso, 2008).

II. Cancer broncho-pulmonaire

Le cancer broncho-pulmonaire est la maladie maligne la plus courante dans le monde, dont les tumeurs se forment à partir de l'épithélium de la trachée, des bronches ou des poumons. C'est un cancer grave dont la fréquence élevée est liée en grande partie à la consommation de tabac. Le pronostic de ce cancer est médiocre avec une survie à 5 ans de 15 %.

Selon l'OMS, elle est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes, et après le cancer du sein, chez les femmes (**Chater, 2014**).

II.1 Epidémiologies

II.1.1 Dans le monde

Le cancer pulmonaire est le cancer le plus fréquent dans le monde, avec 1.6 millions de nouveaux cas par an, il est aussi la plus fréquente cause de décès, avec 1.4 millions de décès annuellement avec des taux les plus élevés en Europe et en Amérique du Nord (**Gadelis et al., 2013 ; Mazières, 2014**). L'incidence du cancer baisse de 1,3 % par an depuis 2005 chez l'homme, mais augmente de 0,2 % chez la femme (cette augmentation était de 1,6 % avant 2005). Cette situation est bien évidemment liée au tabagisme, c'est ainsi que d'autres étiologies ont été mieux reconnues : professionnelles et environnementaux (**Sanchez et al., 2015**).

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

II.1.2 En Algérie

Le cancer du poumon est au premier rang chez l'homme. Il occupe une place intermédiaire entre les pays industrialisés et les pays arabes. L'incidence du cancer du poumon est six fois supérieure à celle de la femme. L'augmentation de l'incidence du poumon suit parfaitement l'augmentation de la prévalence du tabagisme en Algérie (**Cherif, 2014**). L'incidence standardisée selon le registre du cancer d'Alger est estimée à 25.9 pour 100 000 habitants.

II.2 Etiologie

II.2.1 Tabagisme

Le tabac reste la principale cause du cancer bronchique avec une relation dose effet. Depuis 1950, il est connu comme étant à l'origine de l'augmentation exponentielle des cas des cancers bronchiques. Le risque de cancer bronchique attribuable au tabagisme est ainsi estimé à 80-90 % des cas incidents (**Sanchez et al., 2015**).

Selon les deux formes de de tabagisme, le tabagisme actif représente la cause principale du cancer bronchique que la mortalité engendrée par celui-ci constitue l'indicateur le plus spécifique des effets du tabac sur la santé. En revanche, le tabagisme passif qui correspond à l'exposition d'un non-fumeur à la fumée de la cigarette. 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 (**Quoix et Lemarié, 2011**).

Sevrage tabagique

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

II.2.2 Exposition professionnelle

Certaines expositions professionnelles peuvent augmenter le risque de cancer. La prévention passe ainsi par la réduction des risques d'exposition à des substances toxiques :

L'amiante

L'amiante est une fibre naturelle diversement utilisée dans l'industrie. Le mécanisme par lequel l'amiante favorisent la survenue de cancer bronchique n'est pas encore bien défini, l'amiante pourrait intervenir directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'inflammation bronchique qu'il est susceptible de provoquer (**Quoix et Lemarié, 2011**).

Le radon

Le premier carcinogène domestique à l'origine de pollution intérieure. Il remonte du sol, dans les maisons, à travers des fondations. Une analyse a montré que le risque de cancer bronchique augmentait de façon linéaire avec l'exposition au radon (**Quoix et Lemarié, 2011**).

II.2.3 Facteurs non professionnels

Antécédents familiaux de cancer bronchique

Il existe un risque élevé de cancer bronchique chez les individus ayant des antécédents de cancer bronchique familiaux. Ainsi, un locus de susceptibilité lié a été mis en évidence au niveau du chromosome 6 (**Baily-Wilson, 2004**).

Les pathologies pulmonaires préexistantes

De nombreuses maladies respiratoires ont été associées à un risque accru de cancer du poumon, la plus fréquente est la bronchopneumopathie chronique obstructive, les maladies fibrosantes et les cicatrices pulmonaires exposent également le malade à un risque accru de cancer bronchique et notamment d'adénocarcinome (**Moreau, 2006 ; Denotte, 2009**).

Les prédispositions génétiques

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

II.3 Carcinogénèse bronchique

La carcinogénèse évolue en plusieurs étapes, impliquant une série de modifications chromosomiques et de mutations entraînant l'activation des oncogènes et/ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, aboutissant à l'acquisition des propriétés fondamentales de la cellule cancéreuse (Travis, 2004 ; Chater ,2014).

II.3.1 Etapes de la carcinogénèse bronchique

La classification de l'OMS est basée sur des critères précis pour distinguer les différents types de dysplasies et les CIS, lésions endo-bronchiques. Les critères, qui distinguent les dysplasies légères, modérées et sévères, reflètent la perte de polarité dans les couches de l'épithélium, la proportion d'atypies cellulaires (mitoses, augmentation de la densité cellulaire, diminution du rapport nucléocytoplasmique) et l'augmentation de l'épaisseur de l'épithélium. Le CIS présente une atteinte de toutes les couches de l'épithélium et des atypies cellulaires très marquées, il se distingue de la dysplasie sévère par l'absence complète de maturation et par la perte de l'orientation des cellules entre les parties basales et luminales de l'épithélium (Mascaux, 2008).

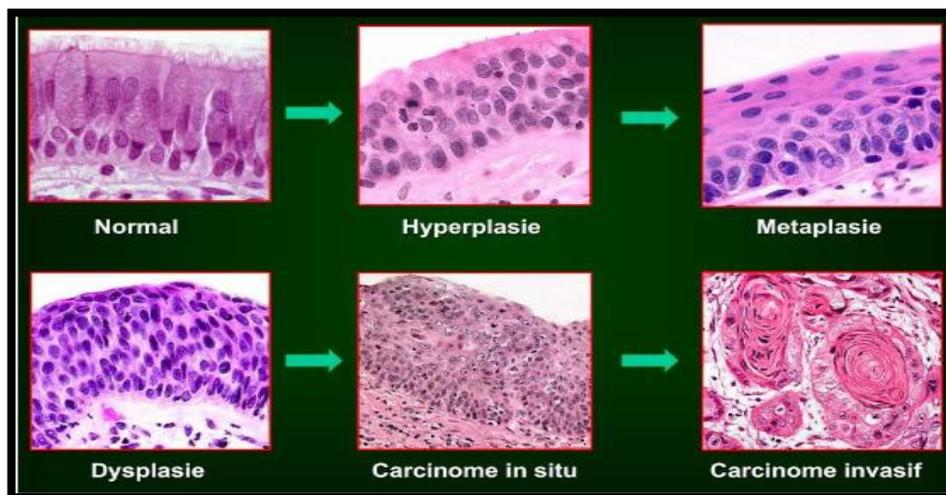


Figure 4 : Etapes de la carcinogénèse bronchique (Travis, 2004).

II.3.2 La biologie du cancer bronchique

Les oncogènes

Le gène Ras

Ras est un transducteur du signal extracellulaire, muté dans 10 à 30% des CNPC. Le gène K-ras a un double rôle : de protooncogène et de suppresseur de tumeur. Il semble que les mutations du gène Ras interviennent assez tard dans le développement du cancer broncho-pulmonaire (Mlika *et al.*, 2014)

Les oncogènes de la famille myc.

Ces oncogènes codent une protéine se liant à une ou plusieurs régions du génome et auraient un rôle de régulation de la mitose. Dans les cancers bronchiques à petites cellules ils sont hyperexprimés et interviendraient dans le passage des formes peu agressives aux formes hautement malignes et peu chimio sensibles (Eolyнк, 2005).

Les gènes ALK

Le rôle de la protéine de fusion EML4-ALK comme oncogène dans le cancer bronchique. Il existe un réarrangement intrachromosomique sous forme d'une inversion au niveau du bras court du chromosome 2 aboutissant à l'expression d'une protéine chimérique. Cette protéine chimérique présente une activation constitutive de la kinase ALK (Fig 5). La présence d'un réarrangement EML4-ALK est rare et retrouvée dans environ 5 % des CBNPC de type d'adénocarcinome. (Hamard *et al.*, 2018).

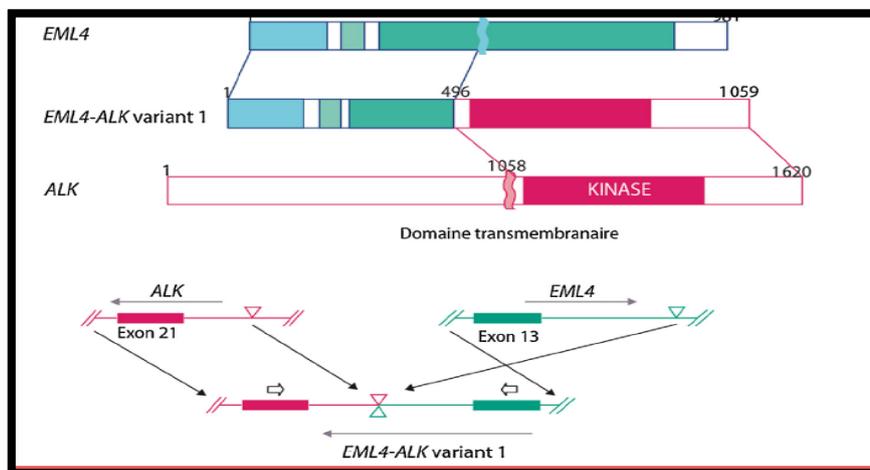


Figure 5 : Schéma de translocation EML4-ALK, illustrant l'inversion de la partie aminoterminal (Hamard *et al.*, 2018).

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

L'EGFR est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, est surexprimé dans 60 à 80 % des CNPC (près de 100 % des adénocarcinomes). Des mutations activatrices sont retrouvées au sein des exons 18 à 21 codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur. La majorité des mutations retrouvées sont des délétions situées dans l'exon 19 ou une mutation ponctuelle faux-sens située dans l'exon 21 (p.L858R) d'EGFR. Ces mutations activatrices sont associées à un meilleur pronostic et confèrent une sensibilité aux ITK d'EGFR (Hamard *et al.*, 2018).

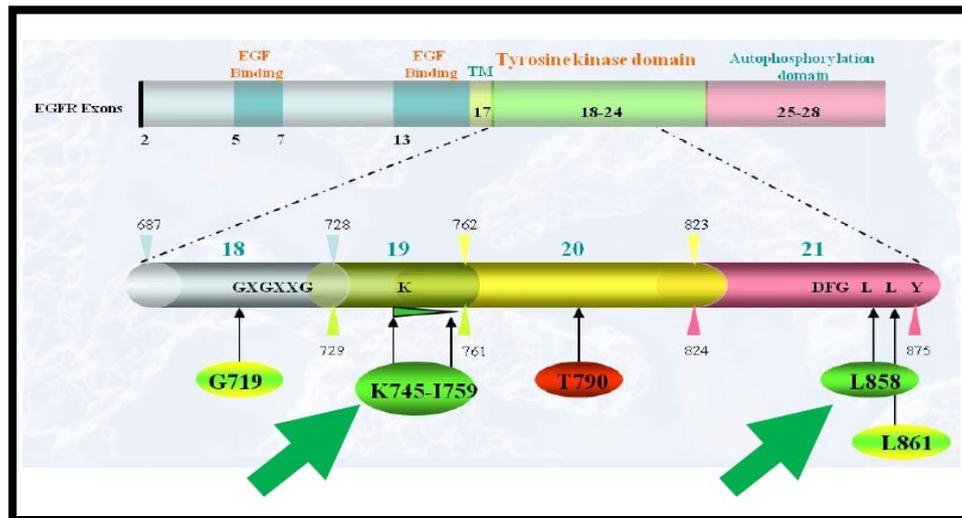


Figure 6 : Les mutations oncogéniques de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* dans le cancer bronchique (Ruppert *et al.*,2011).

Les gènes suppresseurs de tumeur

Deux sont clairement identifiés ; le gène p53 et le gène Rb. Dont le premier est porté par le chromosome 17 et le second par le chromosome 13 peuvent être mutés ou inactivés dans les cancers bronchiques non à petites cellules et dans les cancers bronchiques à petites cellules pour le premier, dans les cancers bronchiques à petites cellules uniquement pour le second. Des anomalies chromosomiques sont fréquentes dans les cancers bronchiques et notamment la délétion du bras court du chromosome 3 observée dans 20 % des cancers bronchiques non à petites cellules mais 90 % des cancers bronchiques à petites cellules. Cette délétion chromosomique entraîne des défets géniques similaires à ceux que l'on peut mettre en évidence dans le rétinoblastome (Eolyn, 2005).

II.4 Classification anatomopathologique de cancer broncho-pulmonaire

La classification utilisée en pratique pour les tumeurs bronchique est celle de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Elle se base sur l'histogenèse c'est-à-dire sur l'origine du tissu qui a donné naissance à la tumeur. La dernière classification en date est celle de 2015(**annexe1**) et elle comporte 13 types différents avec de nombreux sous types histologique.

Les types histologiques les plus fréquents en pathologie quotidienne sont les suivants :

1. Adénocarcinome (ADK)

L'adénocarcinome invasif est une tumeur épithéliale maligne avec différenciation glandulaire, production de mucine ou expression d'un marqueur pneumocytaire (**OMS 2015**).

1.1 Lésion précancéreuse

Hyperplasie adénomateuse atypique (HAA) se développe à partir de cellules qui dérivent d'un progéniteur cellulaire capable de se différencier en pneumocytes de type II et en cellules de Clara donc prolifération de cellules alvéolaires à la surface des alvéoles et des bronchioles respiratoires donc se développe exclusivement à la périphérie du parenchyme pulmonaire (**Mascau, 2008**).

1.2 Anatomopathologie

Cytologie

Les cellules de grande taille sont isolées ou groupées en acini ou en placards tridimensionnels, réalisant parfois des images de papilles, les noyaux sont excentrés, arrondis et souvent munis d'un ou plusieurs volumineux nucléoles (**Fermas et Hamidj., 2014**).

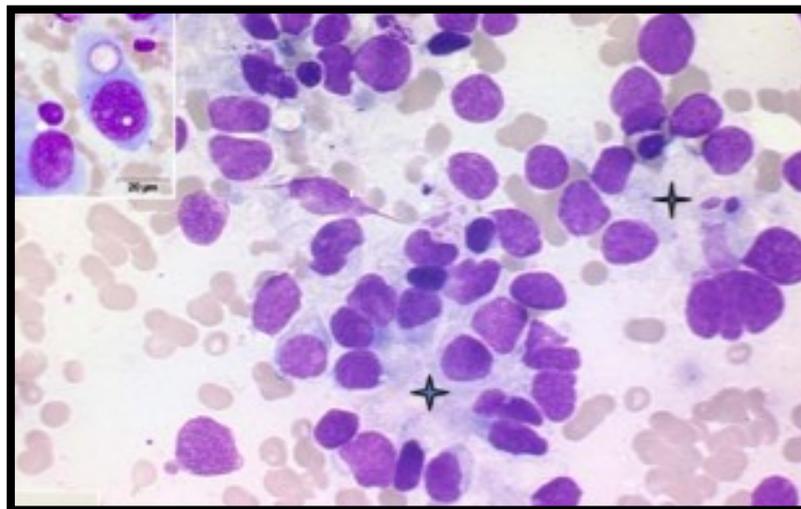


Figure 7 : adénocarcinome avec formations polarisées organisées autour d'une lumière(étoile). En encart, cellule avec grain de mucosécrétion (MGG, x 400) ((**Fleury-Feith et Bernaudin, 2011**)).

Histologie

Les adénocarcinomes sont souvent hétérogènes composés de plusieurs forme histologiques. On distingue les architecteurs suivants : lipidique, acinaire, papillaire, micropapillaire et solide (**Gharbi, 2016**).

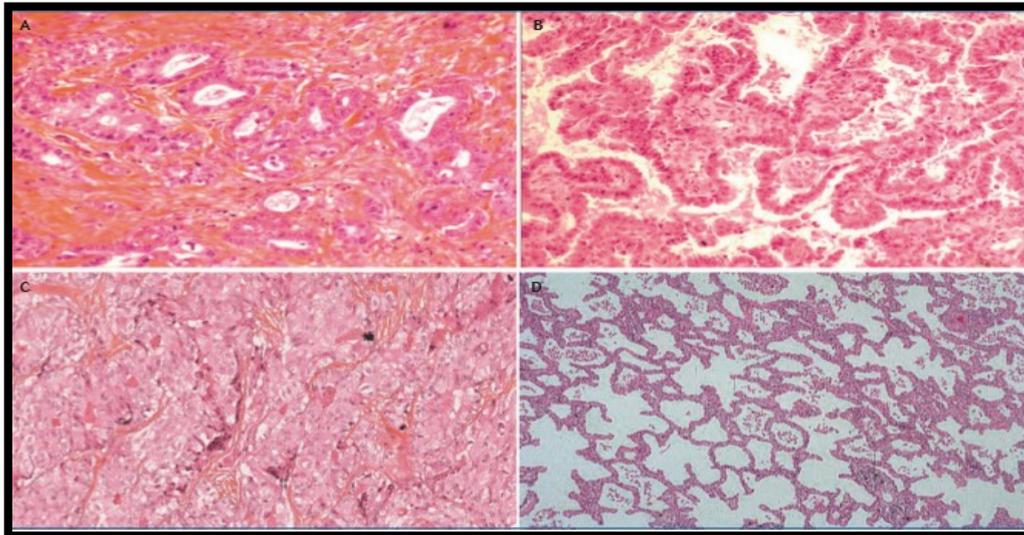


Figure 8 : Différents sous-types architecturaux des adénocarcinomes pulmonaires (HES, $\times 200$ A et B, $\times 900$ C et $\times 100$ D). A. acinaire B. papillaire C. Contingent solide D. lipidique. (**Lantuejoul, 2014**).

Profil Immunohistochimique

L'expression de la protéine TTF1, qui est corrélée à une origine terminale respiratoire de certains sous-types d'ADK, est très importante dans l'architecture lipidique. Elle est observée avec une intensité modérée dans 80 % des adénocarcinomes acinaires et papillaires (**Lantuejoul, 2014**).

2. Carcinome épidermoïde (CE)

Le carcinome épidermoïde est une tumeur épithéliale maligne présentant soit des ponts d'union et / ou une kératinisation intracellulaire, soit un carcinome non à petites cellules morphologiquement indifférencié qui exprime le marqueur immunohistochimique de la différenciation des cellules épidermoïde (**OMS 2015**).

2.1 Lésion précancéreuse

La métaplasie malpighienne est le remplacement de l'épithélium bronchique de type respiratoire fait de cellules caliciformes et de cellules ciliées par un épithélium pavimenteux stratifié appelé malpighien. Il ne s'agit pas d'une lésion précancéreuse. Une anomalie de maturation appelée dysplasie peut survenir sur un épithélium métaplastique et considérée comme une lésion précancéreuse. Elle se caractérise par une désorganisation architecturale et des anomalies cytonucléaires des cellules malpighiennes. On distingue les dysplasies légères, moyennes ou sévères. La dysplasie sévère peut être considérée comme un carcinome in situ (**Chater, 2014**).

2.2 Anatomopathologie

Cytologie

Ils se présente sous forme de cellules isolées ou de placards plans aux bords irréguliers. Les cellules cohésives ont des limites bien visibles, un cytoplasme abondant, ovalaire ou polygonal dans les formes bien différenciées, les noyaux situés au centre de la cellule ont des contours souvent irréguliers et une chromatine grossière et hypercolorée. Dans les formes kératinisâtes, on retrouve des cellules dyskératosiques polygonales, arrondies ou fusiformes et orangeophiles à la coloration de Papanicolaou. Les fréquents remaniements nécrotiques se traduisent par un fond basophile d'aspect sale, microgranuleux (Fermas et Hamidj, 2014).

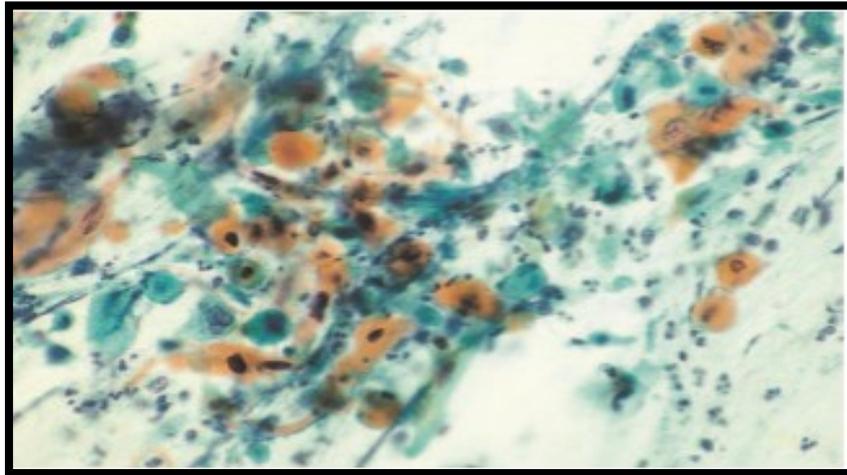


Figure 9 : Carcinome épidermoïde bien différenciés (PAP, x400) (Christopher *et al.*, 2018).

Histologie

Ils sont constitués de cellules de grandes tailles qui ressemblent à des cellules malpighiennes. On retrouve des ponts d'union intercellulaires et une production de kératine par les cellules tumorales sous forme d'une dyskératose ou d'une parakératose (Chater, 2014).

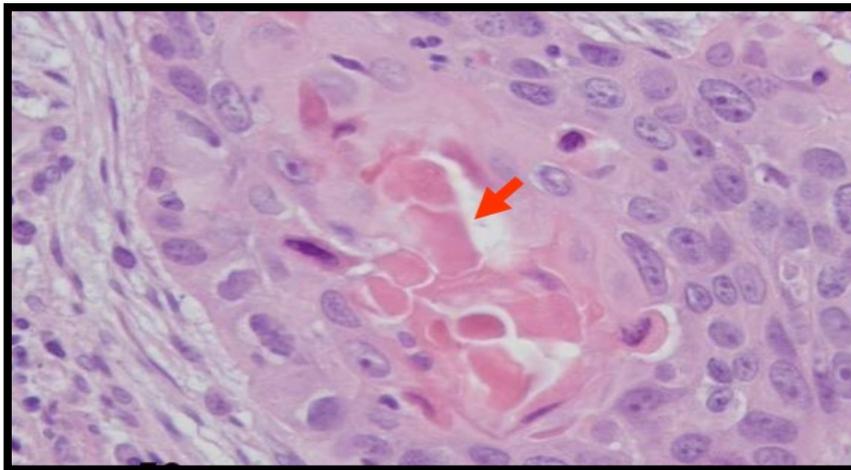


Figure 10 : Carcinome épidermoïde bien différencié, kératinisation (flèches rouge) (HES, x 400) (Christian, 2011).

Profil immunohistochimique

L'immunohistochimie est recommandée sur des prélèvements de petite taille lorsque les ponts d'union ou la kératinisation ne sont pas évidents pour faire la preuve d'une différenciation malpighienne. Les carcinomes malpighiens sont toujours négatifs vis-à-vis du TTF1, ils expriment très massivement la P63 et la P40, cette dernière étant plus spécifique (Lantuejoul, 2014).

3. Le Carcinome bronchique à grandes cellules

Le carcinome à grandes cellules est un carcinome différencié non à petites cellules, dépourvu des caractéristiques cytologiques architecturales et immunohistochimiques du carcinome à petites cellules, l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde (OMS 2015).

1.1 Anatomopathologie

Cytologie

Les caractères cytologiques reflètent les constatations histologiques. Il s'agit le plus souvent de cellules groupées en petits amas. Les cellules de grande taille ont un cytoplasme de forme et colorabilité variables. On ne retrouve pas de vacuole de mucus au bleu Alcian ni au PAS. Les noyaux sont volumineux, avec souvent plusieurs nucléoles bien visibles, parfois les cellules sont plurinucléées (Fermas et Hamidj, 2014).

Cependant l'OMS préconise le terme de carcinome à grandes cellules not otherwise specified (CGC NOS) si aucune différenciation glandulaire, malpighienne ou neuroendocrine n'est mise en évidence par des techniques histochimiques ou immunohistochimiques (Gharbi, 2016).

Histologie

L'aspect histologique est varié, rappelant parfois des carcinomes épidermoïdes, glandulaires ou neuroendocrines, mais sans en posséder les critères morphologiques formels. Les cellules sont généralement de grande taille avec des limites cytoplasmiques souvent nettes. Ces cellules sont groupées en travées ou lobules séparés par un stroma d'aspect varié, fibreux, inflammatoire ou absent, la nécrose est étendue.

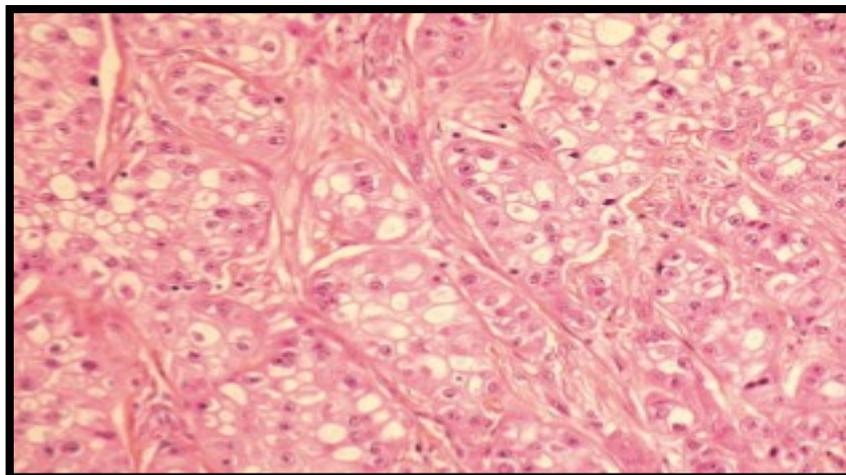


Figure 11 : Carcinome à grandes cellules (HES, × 400) (Lantuejoul, 2014).

Profil immunohistochimique

Une batterie d'anticorps doit être utilisée afin de pouvoir reclasser une CGC NOS diagnostiqué sur biopsie ; TTF1 et Naspin a pour l'identification d'adénocarcinome, P40 ou P63 et CK5/6 ou CK5 pour une signature épidermoïde, ainsi que les marqueurs neuroendocrines (chromogranine, synaptophysine, CD56) pour éliminer un carcinome neuroendocrine à grandes cellules (**Lantuejoul, 2014**).

1. Les tumeurs neuroendocrines

L'origine, la diversité et la typologie des tumeurs neuroendocrines restent un sujet de débat. Il semble que ces tumeurs dérivent de cellules précurseurs spécifiques présentant des caractéristiques neuroendocrines (cellules de Kulchitzky-Masson), qui sont dispersées à l'état normal dans tout l'épithélium bronchique. Les tumeurs neuroendocrines de poumon comprennent le carcinome à petite cellules (CPC) et les carcinoïde et carcinome neuroendocrine à grande cellules (CNEGC).

4.1 Lésion précancéreuse

L'hyperplasie neuroendocrine diffuse, est propre à famille des carcinoïdes, et on ne connaît pas de lésion paranéoplasique du carcinome à petite cellules et du carcinome neuroendocrine à grande cellules. (**Rouquette, 2016**). Elle consiste en une prolifération généralisée linéaire ou en nodules des cellules neuroendocrines pulmonaires qui peuvent être confinées dans l'épithélium bronchique et bronchiolaire ou s'étendre en zone extra luminale locale pour former un tumorlet (**Mascau, 2008**).

I. Cancer broncho-pulmonaire à petite cellule (CBPC)

Le carcinome à petites cellules est une tumeur épithéliale maligne composée de petites cellules avec un cytoplasme maigre, des frontières cellulaires mal définies, une chromatine nucléaire granulaire finement dispersée et des nucléoles absents ou peu visibles (**OMS 2015**).

2.1 Anatomopathologie

Cytologie

C'est des nappes de petites cellules sans architecture endo-cricoïde caractérisées par un cytoplasme étroit et une chromatine finement granuleuse et des nucléoles non visibles avec l'index mitotique élevé, une coloration de Grimelius positive (**Chater, 2014**).

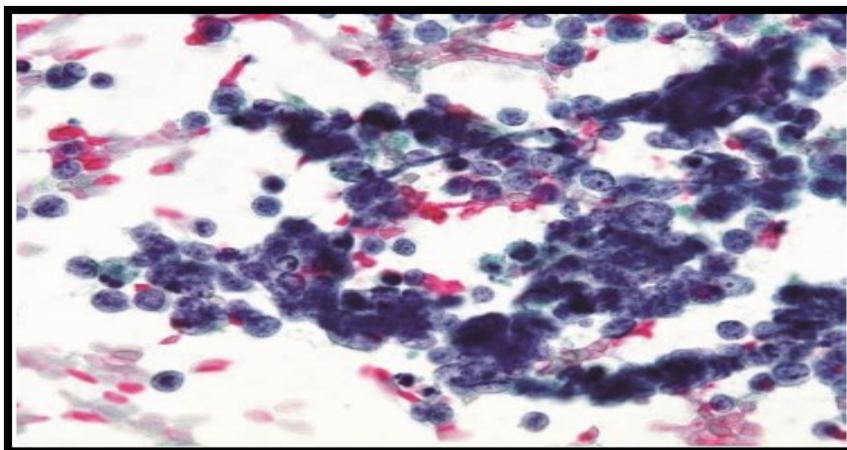


Figure 12 : carcinome à petite cellule (PAP, x400) (**Christopher et al., 2018**).

Histologie

Architecteur est habituellement diffuse en nappes, sans organisation neuroendocrine franche même si l'on peut parfois observer des roussettes ou des palissades (**Rouquette, 2016**).

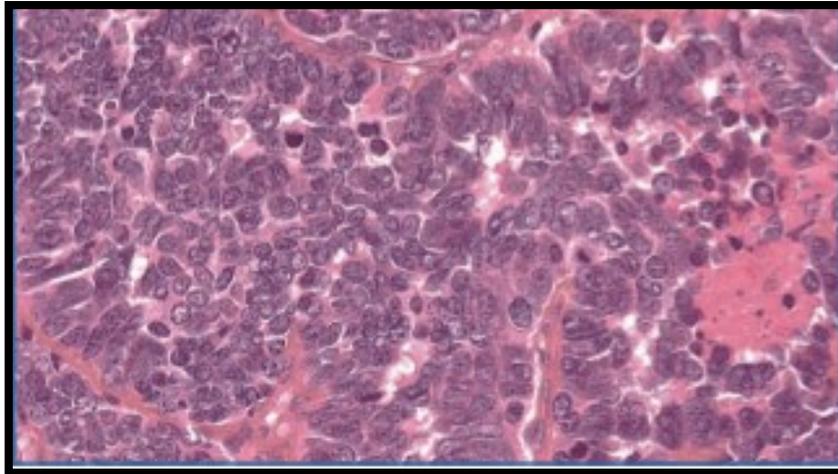


Figure 13 : Carcinome à petites cellules (HES, × 400) (**Lantuejoul, 2014**).

Profil immunohistochimique

Ces cellules de différenciation neuroendocrines expriment les marqueurs CD56, chromogranine et synaptophysine. Elles sont très majoritairement TTF1 positives. Par contre, les carcinomes à petites cellules expriment rarement la P63 (**Lantuejoul, 2014**).

II. Classification histo-pronostique de cancer bronchique

Le choix et l'ordre des traitements des cancers du poumon dépendent notamment du type de cancer dont vous êtes atteint et de l'étendue du cancer au moment du diagnostic, autrement dit de son stade.

Pour déterminer le stade, les médecins s'appuient sur un système international de classification appelé TNM (Tumor, Nodes, Metastasis, ce qui signifie, tumeur, ganglions, métastases). Ils prennent en compte, entre autres :

- La taille de la tumeur.
- L'étendue du cancer dans les poumons.
- L'atteinte ou non de structures voisines de la zone où est localisée la tumeur.
- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques par des cellules cancéreuses.
- La présence ou non de métastases dans d'autres parties du corps.

OMS publier la 7-ème Edition de classification TNM et classification par stade dans cancer bronchique (**Annex 1**).

III. Diagnostic

III.1 Bilan de diagnostique initial

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

III.1.1 Examen clinique

Signes généraux

Il peut exister des signes non spécifiques (anorexie, amaigrissement, asthénie). Il peut également exister des signes traduisant une atteinte métastatique. Celle-ci peut toucher n'importe quel organe mais plus fréquemment le cerveau, l'os, le foie, les surrénales et la plèvre (**Barlesi et al., 2014**).

Signes locaux

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

La toux est le signe le plus fréquent et ceci est dû à la stimulation des récepteurs endo-bronchiques par des phénomènes mécaniques ou inflammatoires (**Monge, 2006**).

L'hémoptysie (crachats sanguinolents) se définit par l'extériorisation du sang d'origine sous-glottique (arbre trachéo-bronchique ou parenchyme pulmonaire) par la bouche, le plus souvent lors d'un effort de toux (**Renaud et al., 2012 ; Chater, 2015**).

La dyspnée (gêne respiratoire) est un symptôme extrêmement fréquent dans le CBP et se définit comme la sensation d'une respiration inconfortable (**Bonnichon et al., 2008**).

Les douleurs thoraciques peuvent témoigner d'un envahissement pariétal ou d'une pleurésie satellite de la tumeur (**Schweitzer et al., 2003 ; Chater, 2015**).

Les syndromes paranéoplasiques sont fréquents et évocateurs de cancers broncho-pulmonaire. L'expectoration purulente avec ou sans fièvre (**Monge, 2006**).

III.1.2 Imagerie pulmonaire

L'imagerie pulmonaire représente essentiellement par la radiographie thoracique. Cet examen d'imagerie doit être réalisé en première intention devant toute suspicion de CBP ; une radiographie thoracique normale n'élimine pas la présence de CBP (**Bigay et al., 2014**). Il existe deux autres moyennes, le scanner thoracique qui permet de donner une meilleure évaluation topographique, aide à la ponction d'une lésion suspecte (**Scotté et al., 2002**). IRM permet de visualiser la taille et la forme de la tumeur située sur le poumon ainsi que sa position par rapport aux autres structures du thorax.

III.2 Bilan d'extension

Le but est de proposer le traitement le plus approprié et d'approcher le pronostic du patient (**Ferretti et al., 2008**). le bilan d'extension est représenté par :

La fibroscopie bronchique qui permet de visualiser la tumeur, et réaliser une biopsie dans les lésions visibles ainsi qu'une aspiration pour un examen cytologique (**Scotté et al., 2002**).

L'échographie transpariétale, utilisée pour exploiter le bilan d'extension à la paroi des cancers périphériques (**Ferretti et al., 2008**). TDM thoracique qui permet d'apprécier la taille de la tumeur, sa localisation, un éventuel envahissement médiastinal (**Bigay et al., 2014**). TEP FDG, est indiquée pour la détermination de l'extension locorégionale (**Ferretti et al., 2008**).

III.3 Examen d'anatomie et cytopathologie

Le diagnostic de certitude de cancer bronchique impose une preuve histologique ou cytologique. Celle-ci pourra être obtenue par divers moyens, complémentaires, dont la sélection sera faite au mieux de manière multidisciplinaire.

III.3.1 Les prélèvements cytologiques

Expectoration

Est un examen simple, non invasif, peu coûteux et rapide. En revanche, c'est un examen global qui ne localise pas la tumeur et ne définit pas le degré d'invasion. Sa rentabilité est supérieure pour les tumeurs (**Fleury-Feith et Bernaudin, 2011**).

Aspiration bronchique

Faite au décours d'une fibroscopie, elle est le plus souvent couplé à la biopsie. Elle est effectuée seule lorsque la tumeur ne peut être biopsiée (troubles de l'hémostase, tumeur très hémorragique ou inaccessible à la pince), elle peut parfois établir le diagnostic et préciser le type tumoral.

Brossage bronchique

Est réalisé soit sur une lésion visible en endoscopie, soit pour les tumeurs périphériques en « poussant » la brosse le plus loin possible dans la bronche, prélevant dans ce cas à l'aveugle. Les brossages bronchiques doivent toujours précéder les biopsies (**Fleury-Feith et Bernaudin, 2011**).

Lavage broncho-pulmonaire

A visée de diagnostic carcinologique est indiqué dans les tumeurs périphériques, plus particulièrement lors d'une suspicion de carcinome bronchiolo-alvéolaire, de lymphome ou de lymphangite carcinomateuse (**Fleury-Feith et Bernaudin, 2011**).

La ponction transpariétale

Elle s'adresse avec prédilection aux nodules de siège périphérique. En théorie, tout nodule supérieur à 1.5 cm de diamètre peut être accessible à la ponction (**Fleury-Feith et Bernaudin, 2011**).

III.3.1.1 La technique cytologique

L'interprétation des images cytologiques et la performance du cytodagnostic sont éminemment liées à la qualité de la technique durant les différentes étapes, depuis le prélèvement jusqu'au traitement des étalements. Les colorations usuelles des étalements les plus utilisées pour l'étude morphologique sont celles de May-Grünwald-Giemsa (MGG), et de Papanicolaou. La première a pour intérêt d'être rapide, ne nécessitant pas de fixation préalable et permettant d'identifier rapidement toutes les catégories de leucocytes et de les distinguer des éléments épithéliaux ou conjonctifs. La coloration de Papanicolaou, et les réactions cytochimiques : bleu Alcian, Grimelius, PAS, contribuent tous à préciser la différenciation cellulaire. Des techniques d'immunocytochimie et d'hybridation in situ (Fish) peuvent compléter les analyses précédentes si des conditions préalables sont respectées. (koss, 1992).

III.3.2 Prélèvements Histologiques

Il existe trois techniques possibles d'obtenir un prélèvement tissulaire ; biopsie bronchique qu'elle se fait au décours d'une fibroscopie, sa rentabilité est excellente lorsque la tumeur est proximale. Médiastino-scopie qui s'agit d'une véritable intervention chirurgicale indiquée en vue de préciser le staging ganglionnaire de la maladie (Khour, 1997).

III.3.2.1 Les techniques histologiques

Les techniques usuelles

Le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire peut être fait dans la grande majorité des cas par l'histologie dite conventionnelle qui utilise les colorations courantes telles l'hématéine-éosine, les réactions histochimiques à la recherche d'une mucosécrétion (PAS, PAS après digestion par l'amylase, bleu Alcian), ou de grains neurosécrétrices (Grimelius). La coloration des fibres élastiques est utile pour préciser les rapports de la tumeur avec la plèvre (Khour, 1997).

L'immunohistochimie

Elle n'est généralement pas nécessaire pour porter le diagnostic et préciser le type histologique des formes les plus communes de cancers broncho-pulmonaires. Toutefois, l'immunohistochimie est utile, voire indispensable dans plusieurs situations : préciser la nature épithéliale, conjonctive ou hémato-poïétique d'une tumeur indifférenciée, confirmer la différenciation épidermoïde, glandulaire ou neuroendocrine d'un carcinome morphologiquement peu différencié ; distinguer la tumeur primitive ou métastatique (Bonnerj *et al.*, 1998 ; Lantuejoul *et al.*, 1998). Différents marqueurs sont recherchés talque :

- TTF-1

Marqueur de l'unité terminale respiratoire, il est exprimé par l'épithélium des bronchioles respiratoires et des alvéoles et intervient aussi dans l'activation transcriptionnelle des surfactants A, B, et C. TTF-1 est désormais connu pour activer l'expression de gènes spécifiquement exprimés dans le thyrocyte par sa capacité à se lier au promoteur du gène de la thyroglobuline (Tg) mais s'exprime également dans le poumon et dans le diencéphale (Gilbert-Sirieix, 2011).

- P63

La protéine p63 est un homologue au suppresseur de tumeur p53, qui contrôle la prolifération, l'adhésion et la différenciation cellulaires.

Elle est identifiée dans les cellules épithéliales basales d'une variété de tissus, y compris l'épiderme, le col utérin, l'urothélium, le sein et la prostate et également été identifiée comme étant un marqueur du carcinome épidermoïde du poumon, avec une sensibilité de ~ 90% (**Fromentel, 2012**).

- La chromogranine

Est un marqueur des grains neurosécrétoires présents dans le cytoplasme des cellules neuroendocrines. La richesse est corrélée au degré de différenciation de la cellule neuroendocrine. Le marquage cytoplasmique d'intensité nette est électivement présent dans les CBPC sous forme de grains rares, à la limite de la visibilité, à la périphérie de ces cellules. Ce marquage, très spécifique du caractère neuroendocrine, peut être limité à un nombre restreint de cellules.

- La synaptophysine

Est une molécule transmembranaire des vésicules présynaptiques. Elle est responsable d'un marquage cytoplasmique diffus, de tonalité souvent douce, dont l'expression n'est pas corrélée au degré de différenciation neuroendocrine. Elle est moins spécifique mais elle est sensible (**Antoine, 2007**).

IV. Traitement

Le traitement du cancer bronchique est différent selon l'histologie et le stade TNM. Il y a globalement trois axes thérapeutiques spécifiques pour le traitement du cancer broncho-pulmonaire : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Ces traitements peuvent être réalisés soit de manière isolée ou combinée (**Moreau, 2006 et Trédaniel, 2004**).

La chirurgie

La chirurgie est le traitement de choix des CBP stades I, II ou III. On réalise une lobectomie ou une pneumonectomie selon l'extension, avec curage ganglionnaire médiastinal systématique (**Bizieux-Thaminy et al., 2004**).

La radiothérapie

La radiothérapie est l'utilisation de rayons à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et les empêcher de se multiplier. Lorsque les stades précoces ne peuvent faire l'objet d'une chirurgie pour des raisons de contre-indication médicale, il est proposé au patient une irradiation médiastino-tumoral.

Elle est utilisée aux malades inopérables, non métastasés d'emblée, elle ne donne qu'une survie d'environ 5% à 5 ans (**Les traitements des cancers du poumon, avril 2010**).

La chimiothérapie

La chimiothérapie reste la base du traitement des CBPNPC présentant une contre-indication à la radiothérapie. L'impact de la chimiothérapie en termes de survie par rapport aux soins palliatifs seuls dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) a été confirmé par plusieurs méta-analyses (**Pérol et Sibilot, 2005**).

Thérapies ciblées

Des voies thérapeutiques ont ainsi profondément modifié la prise en charge des cancers bronchiques : les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), les anticorps anti-VEGF, ciblant l'angiogenèse tumorale et les inhibiteurs ALK.

Inhibiteurs de l'EGFR

Les ITK spécifiques de l'EGFR (géfitinib, erlotinib) ont été développés initialement sur la simple expression de l'EGFR dans les tumeurs, ce qui concerne plus de 85 % des CBNPC, avec la découverte simultanée de mutations activatrices du gène EGFR, chez les patients présentant les réponses les plus spectaculaires au géfitinib ou à l'erlotinib. Ainsi plus de 40 % des patients asiatiques atteints d'un adénocarcinome pulmonaire (TTF1+) ont une tumeur avec mutation activatrice du récepteur à l'EGFR, qui les rend particulièrement sensibles à l'action des ITK de l'EGFR, en deuxième ligne de traitement après une chimiothérapie à base de sel de platine. Ces inhibiteurs ; ils peuvent survivre plusieurs années alors même qu'ils présentent d'emblée des métastases (**Zalcman et al., 2013**).

Anticorps ciblant le VEGF

L'anticorps dirigé contre le VEGFR, principal facteur de croissance des cellules endothéliales. La fixation au VEGF empêche ce dernier d'activer son récepteur à la surface des cellules endothéliales et entraîne une destruction des néovaisseaux anarchiques de la tumeur, avec des phénomènes de nécrose tumorale. Des anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGFR- (comme le ramucirumab) ont aussi fait l'objet d'essais de phases II (en première ligne) et III (essai REVEL, en deuxième ligne, en association avec le docétaxel en comparaison à l'association placebo et docétaxel) (**Zalcman et al., 2013**).

Inhibiteur ALK

Le crizotinib inhibiteur de la tyrosine kinase de la protéine de fusion ALK, a été testé chez les patients atteints de CBNPC présentant un réarrangement d'ALK. Récemment, une étude comparant le crizotinib à la chimiothérapie dans les CBNPC avancés avec un réarrangement d'ALK a montré la supériorité du crizotinib tant sur le taux de réponse que sur la survie sans progression. Par conséquent, tester pour le réarrangement d'ALK afin de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement par inhibiteur ALK comme le crizotinib est recommandé (**Mascaux, 2014**).

Matériel et méthodes

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU Issad Hassani de Béni Messous à Alger. Cette étude s'est étalée sur une période de 6 mois allant de décembre 2018 à mai 2019.

Afin d'évaluer le rôle de la cytologie dans le diagnostic des cancers bronchiques, nous avons effectué une confrontation entre des cytologies bronchiques suspectées malignes et les biopsies des mêmes cas ayant subi une analyse histologique et immunohistochimique.

Il s'agit d'une étude rétrospective de 43 patients algériens sélectionnés à partir de 584 cas. En effet, sur 584 cytologies bronchiques (aspiration et brossage bronchique) suspectes et malignes, 43 ont été retenues. Après une analyse de leurs comptes rendus anatomo-pathologiques et de leurs dossiers cliniques, une confrontation des prélèvements cytologiques et des biopsies correspondantes disponibles (prélèvements de l'année 2018) a été effectuée.

I. Matériel

I.1 Matériel biologique

Les liquides d'aspiration et de brossage bronchique sont des prélèvements cytologiques prélevés au cours d'un bronchoscopie à des fins de diagnostic cytopathologiques.

Les analyses histologiques et immunohistochimiques à l'aide des anticorps anti TTF1, P63, chromogranine et synaptophysine, est effectuée sur des biopsies bronchiques recommandées chez tous les patients étant donné que l'étude permet de confirmer le diagnostic et d'identifier le type histologique.

I.2 Matériel non biologique

La réalisation de notre étude a nécessité l'utilisation d'une variété d'appareillage et de réactifs. L'ensemble du matériel est illustré dans la partie (**annexe 2**).

II. Méthodes

Tous les prélèvements qu'ils soient cytologiques ou histologiques dès leur arrivée au laboratoire d'anatomie cytologie pathologique sont enregistrés au niveau de la réception où on leur attribue un numéro d'identification. Selon le type de prélèvement, la technique diffère.

II.1 Technique des prélèvements cytologiques

Dès l'arrivée au laboratoire, le matériel cytologique est agité et versé dans un tube puis centrifugé pendant 10 minutes à 2500 RPM. A la fin de la centrifugation, le surnageant est jeté et le culot gardé.

Le culot est récupéré par pipette de pasteur et déposé une à deux gouttes au tiers inférieur de la lame préalablement identifiée.

En utilisant une lame vierge, étaler le spécimen en effectuant de légers mouvements circulaires et de glissement tout en appliquant une petite pression et jusqu'à ce que le spécimen soit étalé le plus uniformément possible.

- Fixer à l'aide d'un fixateur en aérosol.
- Laisser sécher à plat entre 15 et 30 minutes avant de procéder à la coloration.
- Dans notre étude nous allons utiliser la coloration de Papanicolaou.

II.1.1 Coloration de Papanicolaou

1) Objectif

La coloration Papanicolaou est utilisée pour distinguer la différenciation et la morphologie cellulaire. C'est la coloration de référence pour les études en cytologie afin de détecter la présence anormale de cellules dans les liquides bronchiques dans le cadre du diagnostic précoce du cancer broncho-pulmonaire.

2) Principe

La coloration de Papanicolaou est composée de trois colorants :

L'hématoxyline : colore les noyaux en bleu. L'orange G (OG 6) : réagit avec les cellules squameuses (malpighiennes) matures de par son affinité avec la kératine en colorée leur cytoplasmique en Orange. L'éosine alcool (EA 50) : réagit avec le cytoplasme des cellules squameuses non matures (cellules basales et intermédiaires) ainsi qu'avec les cellules glandulaires et les hématies.

3) Mode opératoire

- Passage du porte lame dans 3 bacs d'alcool décroissants (95°, 85°, 75°).
- Passage dans un bac d'eau courant.
- Placer le porte lames dans l'hématoxyline pendant 3min.
- Rinçage par l'Eau courante pendant 3 à 5 min.
- Immerger dans 3 bacs d'alcool croissants (75°, 85°, 95°).
- Mettre les lames dans Orange G pendant 2min.
- Passage dans l'alcool (95°).
- Placer le porte lames dans le xylène pendant 5 min.

II.2 Etude des biopsies bronchiques

Dès leur arrivée au laboratoire, les prélèvements tissulaires (biopsie) sont déjà fixés au formol tamponné à 10% et sont identifiés grâce à la fiche de renseignement et enregistrés avec attribution d'un matricule qui suivra le prélèvement durant toutes les étapes techniques jusqu'à l'archivage des comptes rendus, des blocs de paraffines et des lames colorés.

II.2.1 Analyse histologique

Le plus souvent, le matériel histologique est fixé, inclus, coupé et coloré afin de pouvoir l'observer au microscope.

Déshydratation

Les cassettes contenant les échantillons sont placées dans un panier qui est placé dans la station de déshydratation durant 12 heures (01 heure dans chaque bac) :

- 1 bac de formol (pour 1 heure).
- 5 bacs d'éthanol (1 heure pour chaque bac).
- 4 bacs de xylène (1 heure pour chaque bac).
- 2 bacs chauds de paraffine à 65°C (1 heure pour chaque bac).

Inclusion en paraffine

Une fois les tissus imprégnés en paraffine, ils sont déposés et orientés d'une façon désirée dans des moules métallique, où la paraffine est à l'état liquide (à 56°C ou 58°) afin de confectionner le bloc.

Mettre le moule sur la plaque froide jusqu'à refroidissement. Démouler les blocs obtenus et les déposer dans le congélateur (- 4 °C), pour faciliter leur coupe.

La coupe

Les coupes du bloc de paraffine sont réalisées avec un microtome permettant d'obtenir des sections (coupes histologiques) de 3 à 5 microns d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames en verre qui sont mises dans un panier qui est placé dans l'étuve à 60°C.

II.2.2 Coloration Hématoxyline Eosine (HE)

1) Objectif

La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine est une technique de coloration d'usage courant en histologie et en histopathologie.

2) Principe

C'est une coloration bichromatique qui se compose d'un colorant nucléaire, l'hématoxyline, et d'un colorant cytoplasmique, l'éosine. L'hématoxyline est un colorant cationique, qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés négativement. Il colore notamment les noyaux en bleu/violet, en se fixant sur les acides nucléique, l'éosine est un colorant anionique, qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés positivement. Il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge.

3) Mode opératoire

- Mettre le porte lames dans les 3 bacs de xylènes (7 min pour chaque bac).
- Passage du porte lames dans les 2 bacs d'alcool décroissant (95°, 85°, 75°).
- Réhydrater les lames à l'eau courante.
- Mettre le porte lames dans l'hématoxyline pendant 3 minutes pour colorer les noyaux.
- Rincer les lames à l'eau courante.
- Mettre le porte lames dans l'éosine pendant 1 minute pour colorer le cytoplasme.
- Rincer les lames à l'eau courante.
- Passage du porte lames dans 3 bacs d'alcool croissant.
- Placer le porte lames dans le xylène (3 bacs, chaque bac pendant 2 min).
- Les lames colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine Synthétique EUKITT.

II.2.3 Technique de l'immunohistochimie

L'immunohistochimie (IHC) est une technique biologique largement utilisée qui combine l'anatomie, la physiologie, l'immunologie et la biochimie.

1) Principe

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

2) Mode opératoire

Préparation des lames

Des nouvelles coupes (2-3 micromètre) sont réalisées à partir des blocs précédents, et étaler dans les lames silanisées.

- Le porte-lame est placé dans l'étuve à 50 °C toute la nuit.

Réhydratation

- Mettre le porte lames dans le xylène pendant 15 minutes.
- Plonger les lames dans l'alcool décroissant pendant 15 minutes.

Démasquage des sites antigéniques

Le démasquage antigénique permettant aux antigènes de retrouver la conformation initiale et les rendre accessibles aux anticorps.

- Immergés dans une solution de démasquage TRS incubées à 98°C dans un bain-marie pendant 35min.
- Refroidies les lames sur la paillasse à température ambiante pendant 20 min par l'eau de robinet, Puis sont mises dans l'eau distillée pendant 5 min.
- Entourer chaque échantillon (coupe de tissu) avec le Dako-Pen. Le cerclage des coupes au stylo Dako-Pen a pour but de limiter la diffusion des réactifs.
- Préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau pour une incubation dans le noir.

Blocage des peroxydases endogènes

- Additionner un inhibiteur de peroxydase H₂O₂ et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;
- Laver à l'eau distillée pendant 5 minutes.
- Rincer dans la solution TBS pendant 5 minutes.

Immunomarquage

- Additionner l'anticorps primaire (2 gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes.
- Mettre le porte lame dans le TBS pendant 5 minutes.
- Ajouter l'anticorps secondaire couplé à un polymère d'enzyme (peroxydase de Raifort HRP) (2 gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes.
- Rincer les lames avec l'eau distillée pendant 2 minutes.
- Mettre le porte-lame dans le TBS pendant 5 minutes suivi par un séchage des lames.

Révélation

Utilisant le chromogène de la peroxydase qui est le DAB (3,3-Diaminobenzidine). L'enzyme dégrade le substrat DAB (HRP), le produit qui en résulte en présence du chromogène donne une coloration marronne.

- Rinçage à TBS

Contre coloration

- Réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pendant 5 minutes.
- Lavage pendant 10 min à l'eau courant.
- Déshydratation dans 4 bacs d'alcool décroissants.
- Passage dans 4 bacs de bains de xylène.
- Placer les portes lames dans l'eau contenant quelques gouttes d'ammoniaque pour bleuir les noyaux des cellules.

Montage

- Un liquide (Eukitt) de montage est utilisé pour le montage entre lame et lamelle.
- La lecture des lames se fait au microscope optique.

Résultats et discussion

Notre étude a été menée sur 43 patients algériens sélectionnés en fonction de leur diagnostic cytologique, parmi 584 cas de cytologies bronchiques qui ont été réalisées en 2018.

L'appréciation de la cytologie bronchique est effectuée à partir des lames colorées en Papanicolaou récupérées des archives de l'hôpital.

Notre étude avait pour principal objectif d'évaluer le rôle de la cytologie dans le diagnostic des lésions pulmonaires avec une confrontation aux résultats histologiques de 18 cas de patients ayant bénéficié d'un prélèvement biopsique.

I. Caractéristiques générales de la population

L'étude des dossiers et des comptes rendus anatomopathologiques des 43 patients nous a permis de définir les différents paramètres cliniques que sont le ratio homme/femme, l'âge, la présentation clinique et radiologique au cours du diagnostic et le siège de la lésion ou bien de la tumeur.

I.1 Répartition des patients selon le sexe

L'analyse de nos résultats montre une prédominance masculine avec un taux de (70%) soit un sex-ratio homme/femme de 2,30 (7H/3F) (**Figure 14**).

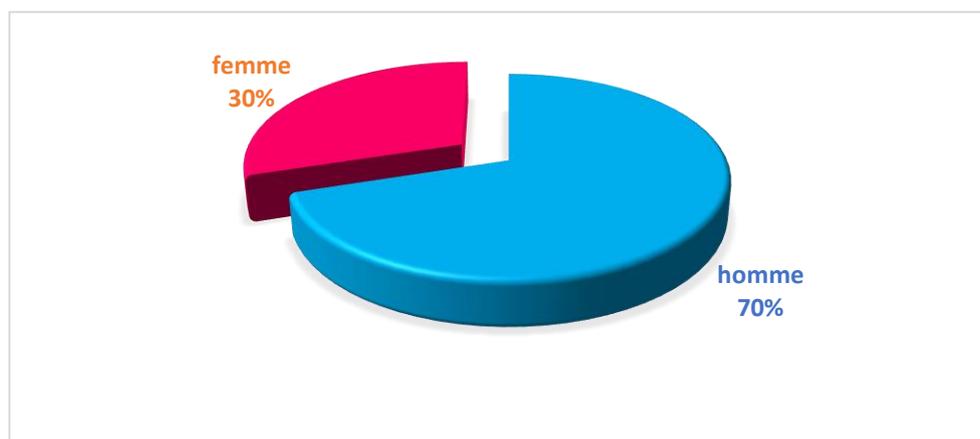


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe

Ces résultats concordent avec la littérature qui décrit un ratio de 2 à 3/1 aux Etats-Unis. En revanche, selon une étude réalisée sur des patients française, **Gadelis et al. (2013)**, un sex-ratio H/F de 6 /1 a été retrouvé. Par ailleurs, il ne nous a pas été possible de tirer des conclusions concernant ce paramètre et ce en raison de la qualité de notre échantillon et du nombre de cas pris en considération.

Cette prédominance masculine est principalement liée à l'exposition à divers facteurs de risque professionnels ou environnementaux ou à l'habitude toxique, notamment le tabac (**Giulia, 2018**).

En effet, la fumée de tabac contient une multitude d'agents cancérigènes, qui exercent leur effet biologique par la formation de lésions de l'ADN dans les tissus pulmonaires. Les substances cancérigènes sont métabolisées et détoxifiées dans le poumon par des enzymes qui oxydent les hydrocarbures, produisant des espèces réactives de l'oxygène ou des intermédiaires, qui sont ensuite neutralisés en conjugués solubles dans l'eau. Les intermédiaires réactifs non détoxifiés lient l'ADN aux adduits de l'ADN, jouant un rôle dans la carcinogenèse pulmonaire (**Hemminki, 2007**).

I.2 Répartition des patients selon l'âge

Notre étude regroupe 43 patients, 13 femmes et 30 hommes, dont l'âge varie entre 30 et 89 ans. Nous constatons une dominance dans la tranche d'âge 60-69 ans tout sexe confondu, soit 37% de notre population. Avec une moyenne d'âge de 65 ans et ces résultats sont illustrés dans **la figure 15**.

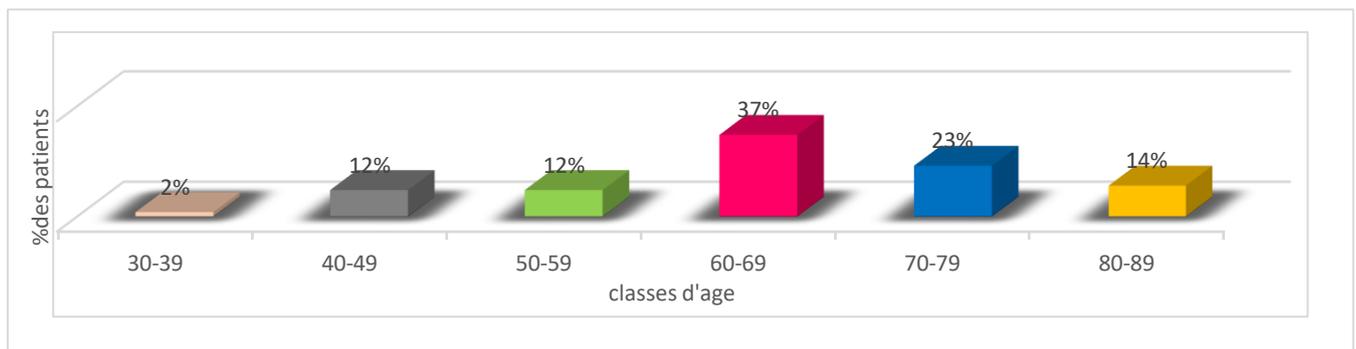


Figure 15 : Distribution des patients selon les tranches d'âge.

Ces résultats sont comparables à l'étude rétrospective de **Gadelis et al. (2013)**. Sur 106 patients présentant un cancer broncho-pulmonaire tous sexes confondus. En revanche, l'étude de **Mazières (2014)** indique que la tranche d'âge la plus touchée est 70-74 ans chez l'homme et de 50-80 ans chez la femme.

Le cancer du poumon prend plusieurs décennies à se développer après le début du tabagisme. Il est donc rare avant l'âge de 30 ans et atteint un sommet chez les personnes âgées, et a également considérablement évolué au sein des classes d'âges, au cours des 40 dernières années (**Quoix, 2016**).

I.3 Répartition des patients selon la présentation clinique

Les symptômes initiaux du cancer broncho-pulmonaire sont très variables pouvant être pulmonaire ou extra pulmonaire.

La toux est le symptôme le plus fréquent lors des consultations dans 23% des cas, une hémoptysie est observée dans 12% des cas, l'amaigrissement dans 9% des cas, les douleurs thoraciques représentent quant à elle 5% des cas, et plus rarement la dyspnée dans 2% des cas (**Figure 16**).

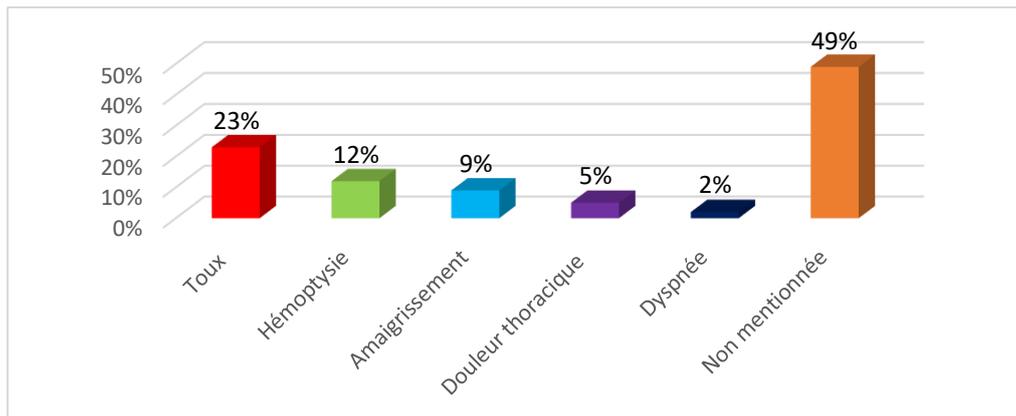


Figure 16 : Répartition des patients selon la présentation clinique.

Nos données sont comparables à l'étude de **David et al. (2013)**, où ils ont trouvé que la toux est le motif le plus représenté au cours des consultations, soit 60% suivi par des douleurs thoraciques, hémoptysie et amaigrissement avec des taux respectifs de 19%, 12 % et 9%.

Cette prédominance peut avoir de nombreuses origines. Elle peut parfois être multifactorielle. La cause broncho-pulmonaire est aussi vraie. Une bronchite chronique tabagique peut induire une expectoration muqueuse matinale associée à une toux. L'expectoration purulente, d'aspect verdâtre, est le signe de la dilatation des bronches. Il convient alors de rechercher une exposition chronique à des aérocontaminants : tabac, polluants professionnels ou domestiques (**Dalibon, 2016**).

Dans 25 % des cas, les patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, d'où l'intérêt potentiel des programmes de dépistage. Par ailleurs, tout signe fonctionnel ou clinique persistante plus de 15 jours chez un fumeur ou ex-fumeur, sans explication patente, doit faire suspecter un cancer bronchique. En effet, la variété des signes fonctionnels, le plus souvent banals, est un des éléments expliquant parfois leur négligence par les patients et les médecins (**Barlesi, 2014**).

I.4 Répartition des patients selon l'image radiologique

Les signes radiologiques sont très variables mais souvent évocateurs et permettent de différencier les cancers centraux développés dans le tiers interne des champs pulmonaires, des cancers périphériques. Les premiers se présentent souvent sous la forme d'une opacité polycyclique hilare. Parfois l'opacité hilare se poursuit vers le médiastin supérieur par une opacité latérotrachéale voire même une ombre en cheminée signant l'envahissement ganglionnaire médiastinal. Dans l'étude rétrospective incluant 43 patients, la présentation radiologique est représentée essentiellement par des opacités (23%) et plus rarement par une image de condensation (12%) (**Figure 17**).

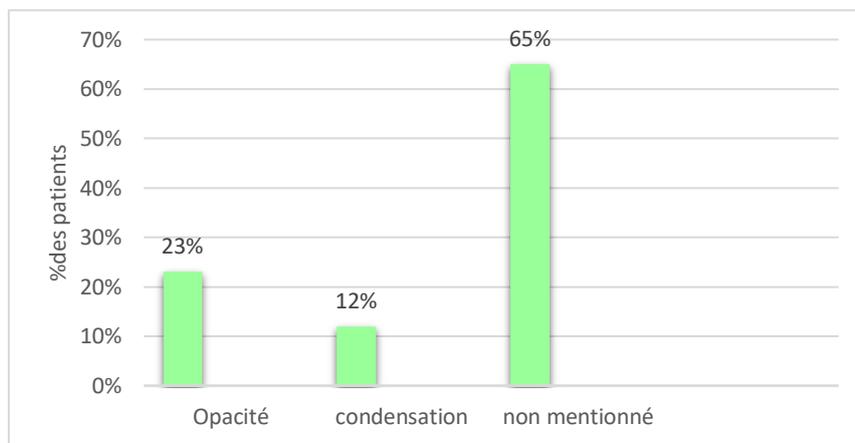


Figure 17 : répartition des patients selon l'image radiologique.

L'imagerie thoracique par la radiographie de thorax et TDM, est l'examen d'imagerie initial, devant tout signe d'appel chez un fumeur de 40 ans et plus, qui permet d'envisager l'hypothèse d'un cancer broncho-pulmonaire. On peut observer différentes anomalies, soit des opacités avec différentes formes et localisation ou d'une image de condensation (**Ferretti, 2008**). 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. Ces résultats radiologiques nous permettent de définir le siège de la lésion ou la tumeur donc selon la localisation de la tumeur dans les 2 poumons et même au sien d'un seul poumon (**Barlesi, 2014**).

I.5 Répartition des patients selon le siège de la tumeur

Notre étude a porté sur 43 patients. Les tumeurs chez ce panel sont le plus souvent de siège pulmonaire droit (63% des cas) qui comporte trois lobes, suivie par le lobe gauche (21% des cas) qui ne comporte que deux lobes (**Figure 18**).

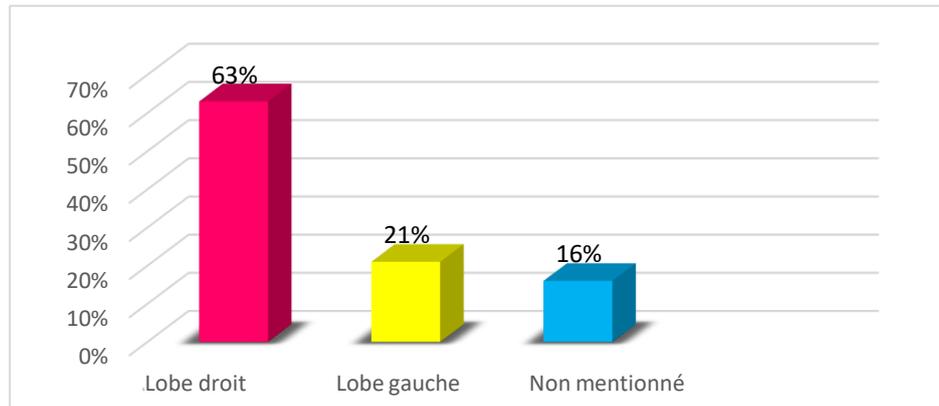
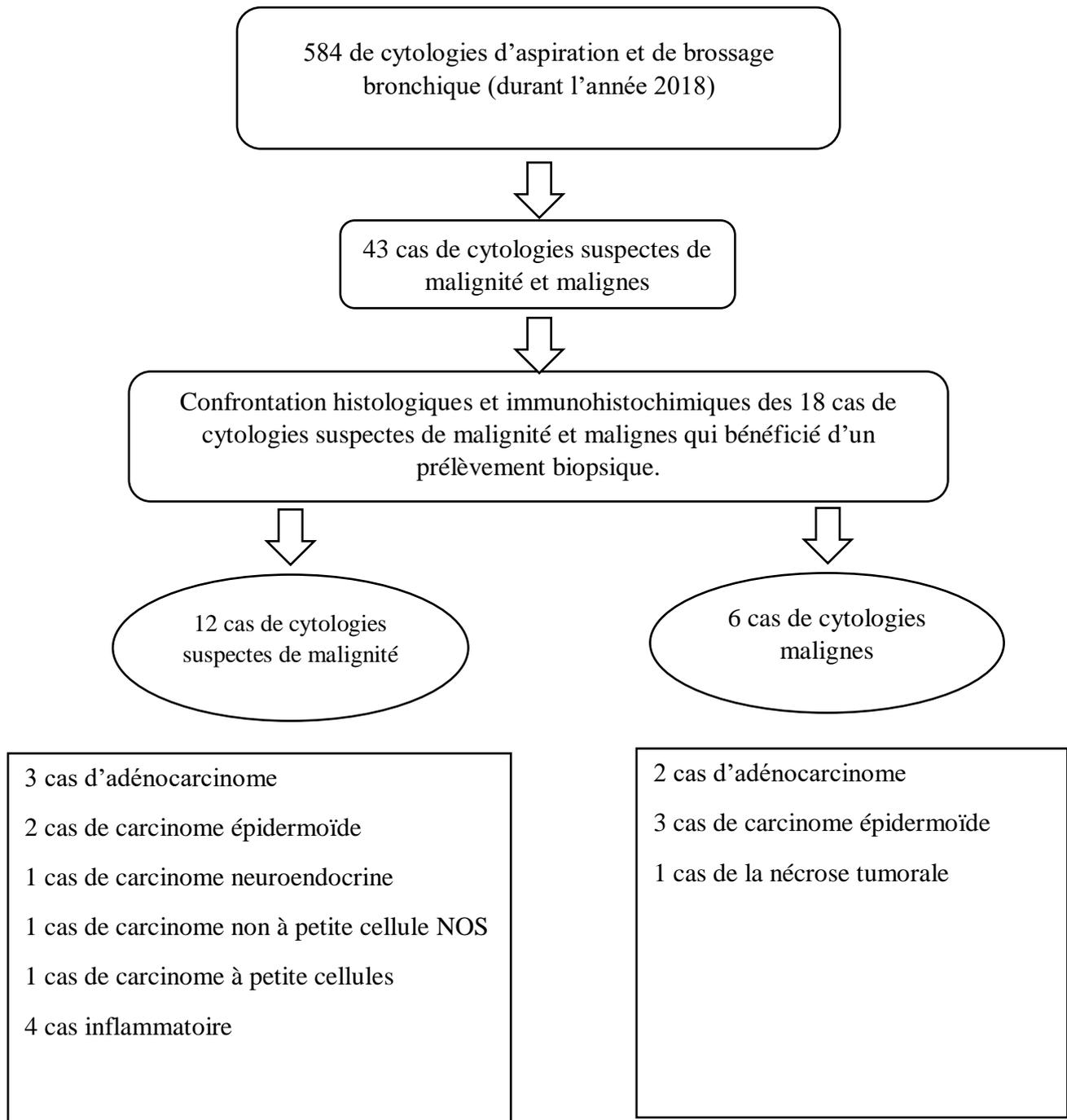


Figure18 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur.

Nos résultats sont comparables à l'étude de **Tangri** et ses collaborateurs en **2014**, décrivant que le lobe droit est plus touché par rapport aux autres lobes soit 70%.

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Le diagramme ci-dessous représente un résumé de l'ensemble nos résultats suite à la confrontation des données cytologiques aux résultats histologique et immunohistochimique



II.1 Pourcentage de cytologies suspectes de malignité et malignes par rapport aux cytologies d'aspirations bronchiques et de brossages totales

L'examen cytologique à la recherche de cellules malignes sur la cytologie d'aspiration et de brossage bronchique a été retrouvé dans 7% de toutes les cytologies et représente 43 cas sur 584 patients (**Tableau 1**).

Un pourcentage de cytologies suspectes de malignité est relativement bas a déjà été décrit dans la littérature. En effet, dans l'étude de **Pasch *et al.* (1991)**, la cytologie suspecte de malignité représentait 0.9% d'après leur analyse de 345 examens cytologiques chez 123 patients.

Tableau 1 : Pourcentage de cytologies suspectes de malignité et malignes par rapport aux cytologies d'aspirations bronchiques et de brossages totales.

Cytologies	Inflammatoires	Suspecte de malignité et maligne	Totale
N° de patients	541	43	584
%	93%	7%	100%

II.2 Répartition des patients selon le diagnostic cytologique

L'objectif à travers la recherche de malignité sur les cytologies bronchiques est de diagnostiquer des cancers broncho-pulmonaires à partir de l'étude des cellules recueillies par aspiration bronchique et/ou d'un brossage. La première phase de l'étude est d'évaluer le nombre de cytologies suspectes de malignité et de cytologies malignes chez 43 patients.

Dans notre série, sur l'ensemble des cytologies prises en considération, à savoir 43. Nous avons retrouvé 74% de cytologies suspectes maligne et 26% de cytologies malignes (**Figure 19**).

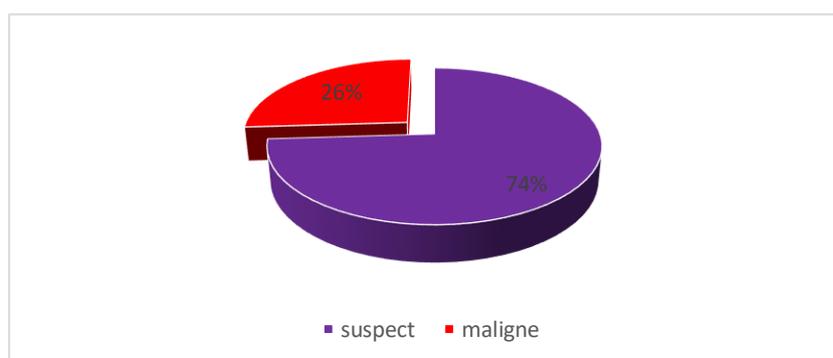


Figure 19 : Répartition des patients selon le diagnostic cytologique.

II.3 Etude microscopique des cytologies

Le diagnostic cytologique de malignité se fait par la présence de critères cytologiques de malignité usuelle qui doivent être évident :

Une anisocytose, une anisocaryose, une augmentation nette du rapport nucléo-cytoplasmique, un hyper-chromatisme nucléaire, des mitoses et de la nécrose cellulaire.

Les cellules peuvent s'agencer en différentes structures :

Papillaire, glandulaire, en placards, en amas tridimensionnels, en cellules isolées, pouvant suggérer un type histologique. La présence d'un fond nécrotique ou hémorragique doit également être recherchée.

Dans la cytologie suspecte, on retrouve des cellules épithéliales présentant une augmentation modérée du rapport nucléo-cytoplasmique ainsi qu'une anisocytose et une anisocaryose. Néanmoins, ces atypies sont retrouvées focalement dans de rares cellules.

Sur une préparation cytologique normale, nous retrouvons des cellules épithéliales respiratoires bronchiques normales et des cellules malpighiennes. **La micrographie 20** représente une cytologie bronchique normale.

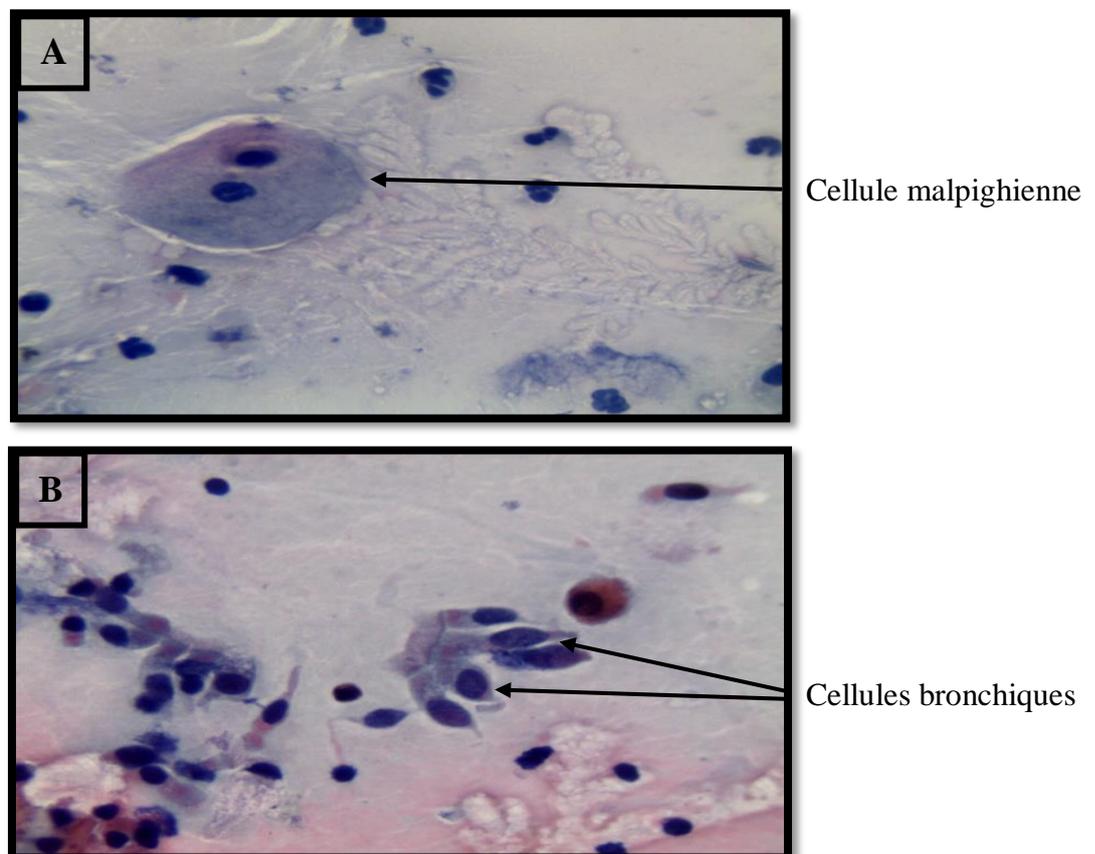


Figure 20 : Cytologies normales des liquides bronchiques colorées par PAP (Gx 400).

La microphotographie de cytologies bronchiques colorées par PAP et représentée dans la **figure 21 (A)**, montre une cytologie inflammatoire dans laquelle il apparaît que la majorité des cellules sont des cellules épithéliales respiratoires bronchiques cylindriques avec un rapport nucléocytoplasmique préservé. La présence de cils témoigne de leurs différenciations cellulaires.

Nous pouvons également observer des macrophages et des polynucléaires neutrophile ce qui indique la présence d'une forte inflammation (**Figure 21 A et B**).

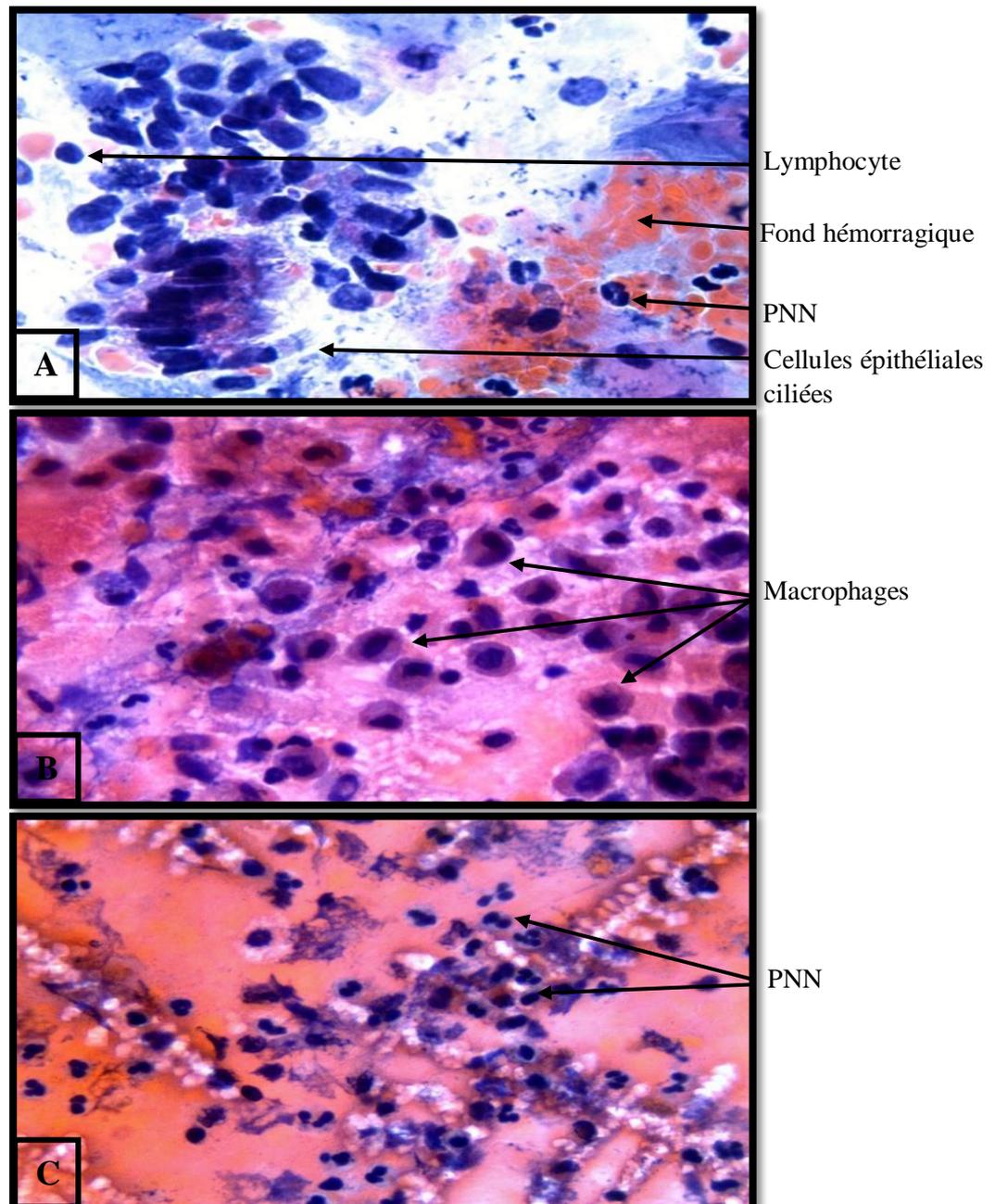


Figure 21 : Cytologies inflammatoires des liquides bronchiques colorées par PAP

(Gx 400) (PNN : polynucléaire neutrophile)

L'examen cytologique d'aspiration ou de brossage bronchique d'aspect inflammatoire n'élimine pas un processus tumoral. Certaines réactions inflammatoires peuvent engendrer des altérations cellulaires stimulant la malignité.

La cytologie suspecte de malignité présentée dans la **figure 22** montre la présence de quelques cellules atypiques avec noyau hyper-chromatique et vésiculeux nucléole et rapport nucléocytoplasmique élevé, ainsi qu'une présence de cellules épithéliales bronchiques normales.

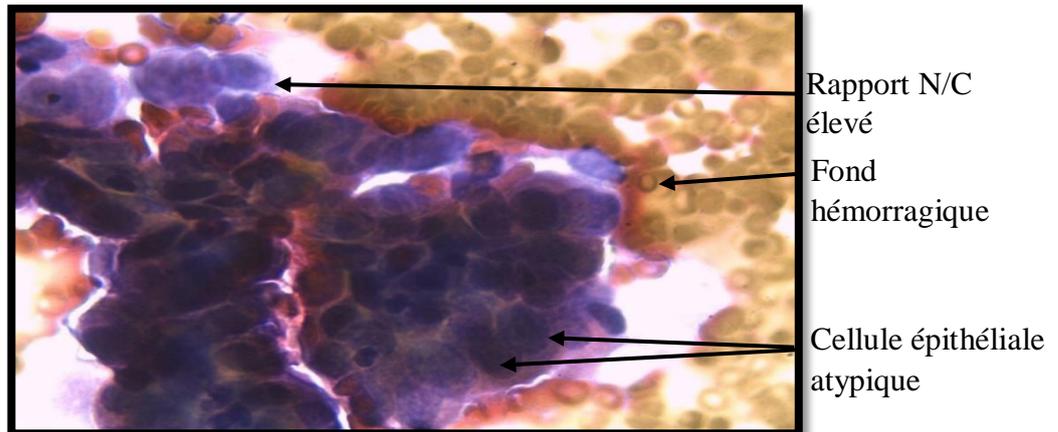


Figure 22 : Cytologie suspecte de malignité d'un liquide bronchique colorée par PAP (Gx400) (N/C : Nucléo /cytoplasmique).

La coupe de cytologie bronchique maligne colorée par PAP et présenté dans la **figure 23**, montre de nombreuses cellules atypiques agencées en amas à limites irrégulières, les noyaux sont augmentés de volume et hyper-chromatiques avec un cytoplasme parfois Orangéophile dans cette préparation.

Le diagnostic est assez facile si le nombre de cellules atypiques est suffisant ; c'est habituellement le cas des produits de brossage bronchique où la recherche d'éléments atypiques est longue et fastidieuse.

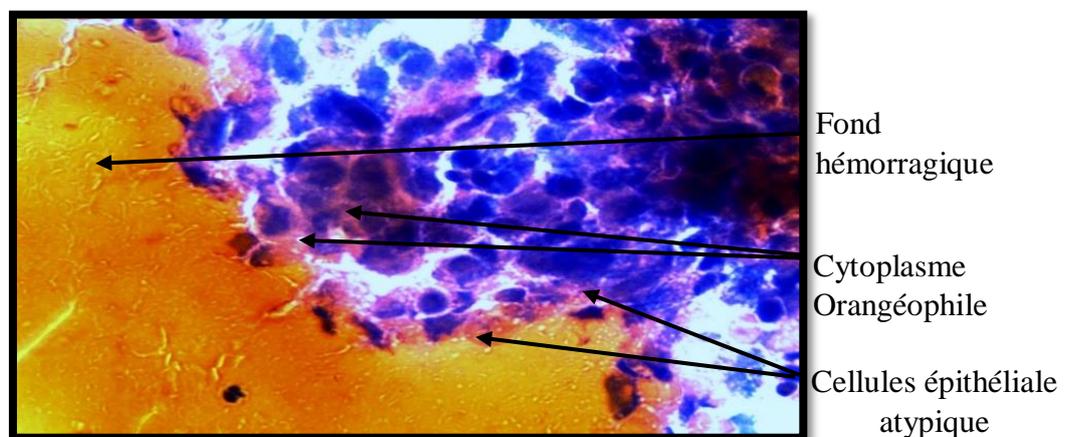


Figure 23 : Cytologie maligne d'un liquide bronchique colorée par PAP (Gx 400).

II.4 Confrontation cyto-histologique des prélèvements bronchiques

Sur l'ensemble des cytologies bronchiques suspectes de malignité et malignes collectées dans notre étude, la confrontation histologique a pu être réalisée sur 18 cas (12 cytologies suspectes de malignité et 6 malignes).

La confrontation histologique de 12 cas de cytologies suspectes de malignité a montré que dans 8 (66%) des cas, la malignité était confirmée sur les biopsies et 4 (34%) des cas étaient inflammatoires. Pour ces derniers, ces résultats pourraient être dû au fait que le prélèvement soit superficiel et ne touche qu'une muqueuse bronchique inflammatoire sans évidence de lésion tumorale ou encore que la biopsie n'ait pas ciblé la lésion. Il se pourrait également que sur les prélèvements cytologiques, les cellules épithéliales ont subi des modifications due à une inflammation broncho-pulmonaire. Ces résultats corroborent ceux d'**Ouedragoo et al. (2001)** où ils ont noté une inflammation diffuse de la muqueuse bronchique chez 21 patients.

Concernant les 8 (66%) biopsies malignes, nous avons constaté 2 cas d'adénocarcinomes (ADK), 3 cas de carcinomes épidermoïde (CE), 1 cas de carcinomes neuroendocrine (CNE), 1 cas de carcinomes à petites cellules (CPC) et un cas de carcinomes non à petites cellules NOS (CBNPC NOS).

Sur les 11 cas de cytologies malignes, nous avons procédé une confrontation histologique des résultats des 6 cas présentant une biopsie et retrouvé sur toutes les biopsies correspondantes à ces cytologies des lésions malignes distinguée par, 3 cas d'adénocarcinome (ADK), 2 cas de carcinome épidermoïde (CE), et un seul cas où nous n'avons retrouvé que de la nécrose tumorale sans pouvoir préciser le type histologique (**Tableau 2**).

Tableau 3 : Répartition des cytologies suspectes de malignité et malignes après la confrontation.

Cytologie	Suspectes de malignité		Malignes	
	Malignes 8 /12 (66%)	Inflammatoires 4/12 (24%)	Malignes 6/6 (100%)	Inflammatoires 0
Biopsie				
	ADK	2/8	ADK	3/6
	CE	3/8	CE	2/6
	CNE	1/8	Nécrose tumorale	1/6
	CPC	1/8		
	CNPC NOS	1/8		

Notre étude avait pour principal objectif d'évaluer le rôle de la cytologie dans le diagnostic des lésions pulmonaires avec une confrontation avec l'histologie.

De nombreux travaux de recherche comparant les performances de la cytologie ont montré la fiabilité de la cytologie dans le diagnostic de cancer bronchique dans 98% des cas (**Rivera et Mehta, 2007**).

Dans notre étude, l'ensemble des cytologies suspectes et malignes (les 18 cas retrouvés), après la confrontation histologique, ont confirmé le diagnostic de malignité dans 78% des cas dominée par l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde. Le reste c'est-à-dire 22% sont des biopsies inflammatoire (**Tableau 4**).

Dans de nombreuses études (**Mak et al., 1990 ; Schwartz et al., 2013 ; Brevet et al., 2014**), la malignité a été observé dans 52% des cas, et dans l'étude de **Chandra et al. (2014)** la malignité était de 51.5% du total des cas. Nos résultats sont légèrement supérieurs aux données de la littérature où : L'adénocarcinome représente 36% des cas. Ce type histologique est caractérisé par des organisations cellulaires faite de glandes, pseudo papilles ou en vraies papilles autour d'un axe vasculaire. Les cellules pouvant être polarisées avec ou sans mucosécrétions, avec un nucléole est habituellement proéminent.

Le carcinome épidermoïde a été retrouvé dans 36% des cas. Ce dernier est caractérisé par une prolifération cellulaire comportant des agrégats cohésifs habituellement en couches monocellulaires avec des cellules aplaties aux noyaux allongés, évocatrices de cellules malpighiennes pouvant présenter ou non une kératinisation. Les anomalies cytogénétiques sont fréquentes avec des noyaux hyperromantiques irréguliers, la kératinisation est aisément reconnaissable en cytologie, les cellules ayant un noyau pycnotique et un cytoplasme réfringent avec un fond de nécrose est quasi constant (**Fleury et Bernaudin, 2011**).

Les carcinomes neuroendocrine (CNE), les carcinomes à petites cellules (CPC), les carcinomes non à petite cellule NOS (CBNPC NOS) sont estimés à 7%.

Dans l'étude de **Girard et al. (2016)**, l'adénocarcinome est estimé à 43.9% et le carcinome épidermoïde à 25.2%. Il n'a pas été observé d'autres types histologiques dans leurs études. Cependant, nos résultats sont en accord avec l'étude de **virally et al. (2003)** où le carcinome à petite cellules est estimé à 15%, le carcinome à grande cellules à 12% et le carcinome neuroendocrine à 4%.

Tableau 4 : Répartition de la totalité des cytologies suspectes de malignité et maligne après la confrontation

Biopsies malignes		Biopsies inflammatoires
14/18 (78%)		4/18 (22%)
ADK	5/14	
CE	5/14	
CNE	1/14	
CPC	1/14	
CNPC NOS	1/14	
Nécrose tumoral	1/14	

(ADK : adénocarcinome, CE : carcinome épidermoïde, CPC : carcinome à petite cellules, CNE : carcinome neuroendocrine, CNPC NOS : carcinome non à petite cellules sans autre spécificité)

II.5 Profil immunohistochimique des biopsies bronchiques

Sur les 18 cas de cytologies ayant un résultat immunohistochimique, nous avons retrouvé 14 biopsies malignes ; 5 sont représentés par des ADK dont le TTF1 est positif dans 80 % des cas et négatif dans 20% des cas ; 5 cas sont représentés par des CE avec une P63 positive dans tous les cas, et un cas de carcinome neuroendocrine à petites cellules positif à la synaptophysine et un seul cas de carcinome neuroendocrine avec une synaptophysine et une chromogranine positive (**Figure 24**).

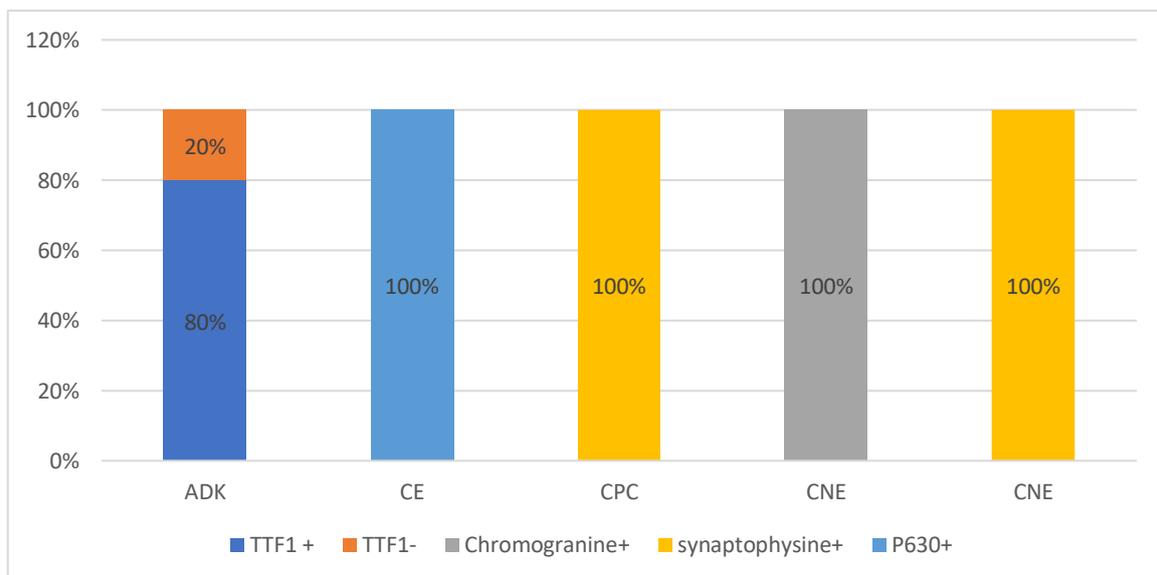


Figure 24 : Profil immunohistochimique des biopsies bronchique.

(ADK : adénocarcinome, CE : carcinome épidermoïde, CPC : carcinome a petite cellules, CNE : carcinome neuroendocrine)

Dans notre série, 80% des ADK sont TTF1 positive. Dans l'étude de **Lantuejoul, (2014)** les mêmes résultats ont été observés. De plus, une étude réalisée par **Kim et al. (2013)** a permis de mettre en évidence une positivité de 80% des TTF1 dans les adénocarcinomes étudiés. Ces résultats supposeraient une association de ce marqueur aux adénocarcinomes de poumon ce qui confirme que l'immunomarquage en utilisant ce marqueur TTF-1 est une méthode très sensible et très spécifique qui doit être utilisée en pratique clinique. Les mêmes conclusions ont été rapportées précédemment (**Moldvay, 2004**). En revanche, le carcinome épidermoïde a exprimé dans tous les cas la p63, comme dans l'étude de **Zalcman et al. (2013)**.

Le diagnostic des tumeurs neuroendocrine repose sur les critères architecturaux et cytologiques de la prolifération et sur la mise en évidence de graines neurosécrétrices dans le cytoplasme des cellules tumorales. Les critères histo-morphologiques de prolifération neuroendocrine sont en pratique facilement reconnus par le pathologiste. La mise en évidence des graines neurosécrétrices dans les cellules tumorales a été grandement facilitée par l'immunomarquage de réalisation rapide et fiable. L'immunohistochimie ne permet pas de distinguer les sous-types histologiques de tumeurs neuroendocrines. Elle sert cependant à distinguer les TNE d'autres tumeurs morphologiquement comparables. Le diagnostic de TNEP requiert la positivité d'au moins l'un des marqueurs neuroendocrines validés en pratique courante (chromogranine, synaptophysine, CD56/ N CAM). Conjuguée à la négativité des marqueurs de tumeurs non neuroendocrines (**Pelosi, 2016**).

II.6 Iconographies

La lecture des lames de cytologie bronchique suspecte de malignité et maligne avec les lames d'histologie des biopsies correspondante et les lames d'immunohistochimie permet de confirmer le diagnostic cytologique.

Les figures suivantes fournissent des images microscopiques des cytologies suspectes de malignité et maligne et la confrontation histologique et immunohistochimique de ces cytologies bronchiques :

L'examen microscopique de la cytologie bronchique présenté sur **la figure 28 (A et B)** montre des amas de cellules munis de noyaux hyperromantiques, parfois vésiculeux fortement nucléés. Cela nous a conduit au diagnostic de cytologies suspectes de malignité, car il n'y avait pas assez de cellules pour déterminer la malignité.

En effet, Les prélèvements biopsiques présenté dans **la figure 28 (B et C)** correspondant à ce malade ont permis d'observer une muqueuse bronchique infiltrée par une prolifération épithéliale maligne agencée en amas et de rares travées de cellules atypiques. Dans cette micrographie, il ne nous a pas été possible de déterminer le type histologique morphologiquement car le carcinome est peu différencié, Une étude immunohistochimique est nécessaire pour répondre à cette problématique.

La figure 28 (E) Montre une expression nucléaire intense de TTF11 dans les cellules tumorale (flèche) qui permet de dire que nous sommes en présence d'un adénocarcinome.

L'étalement de liquide de brossage montre de nombreux amas, de placards et de cellules isolées au noyaux monstrueux hyper-chromatique avec un rapport nucléocytoplasmique élevé montré dans **la figure 29 (A et B)**.

L'examen microscopique des prélèvements biopsiques présenté dans **figure 29 (B et C)**, montre des cellules atypiques irrégulières nécessitant une étude immunohistochimique pour un diagnostic plus précis.

L'étude immunohistochimique a montré une marquage nucléaire intense de P63 représentée dans **la figure 29 (E)** ce qui permettant le diagnostic de carcinome épidermoïde.

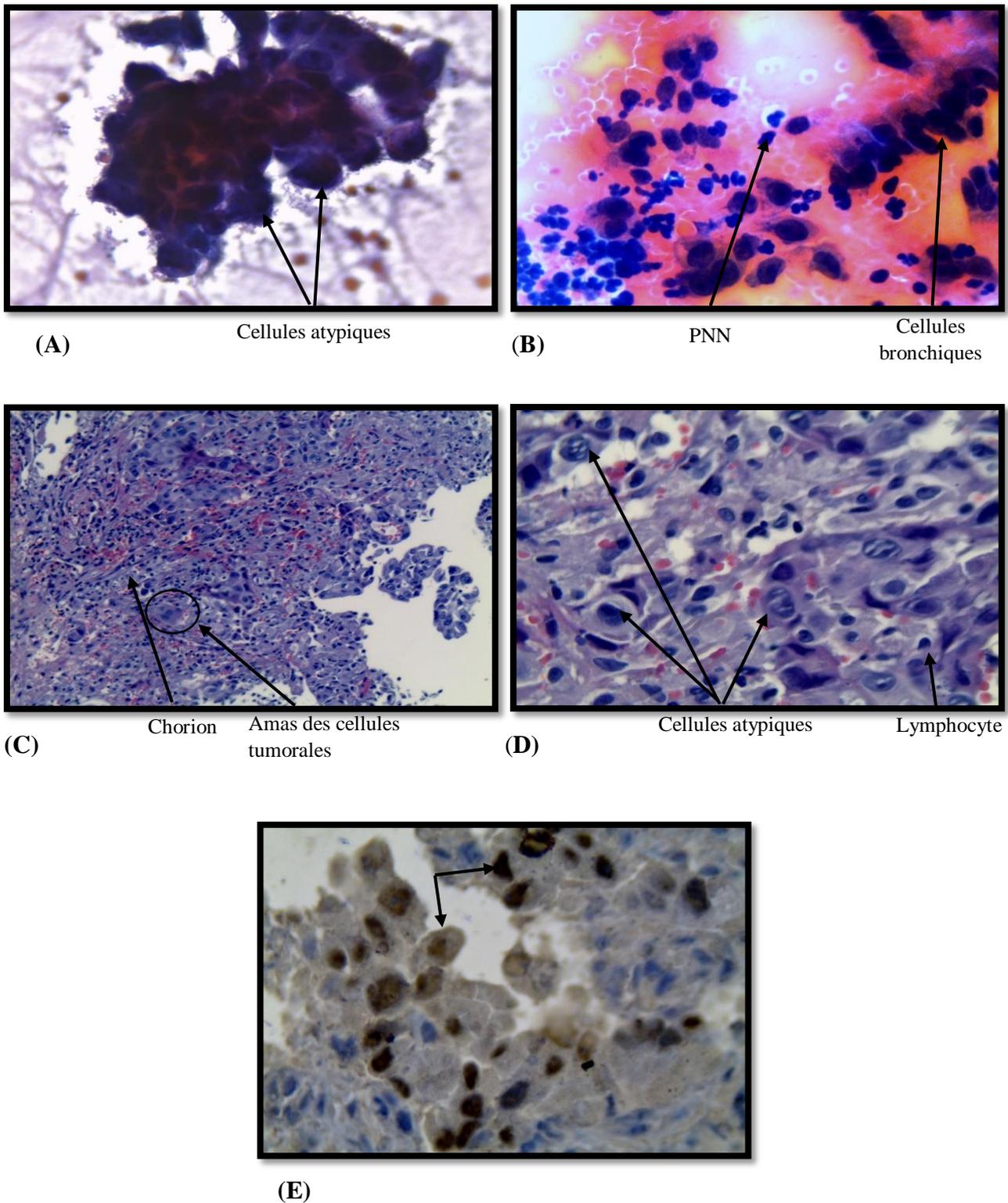
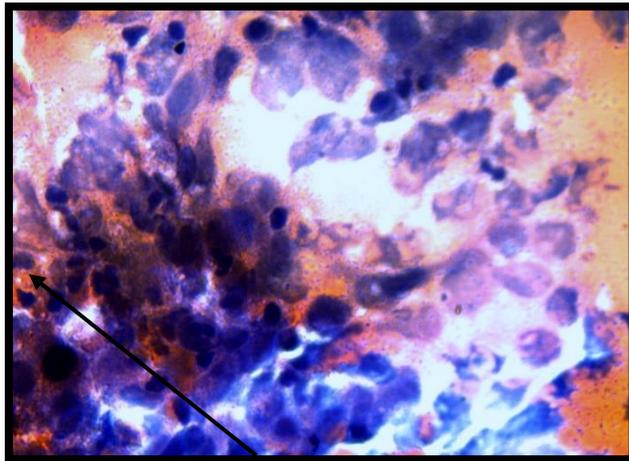
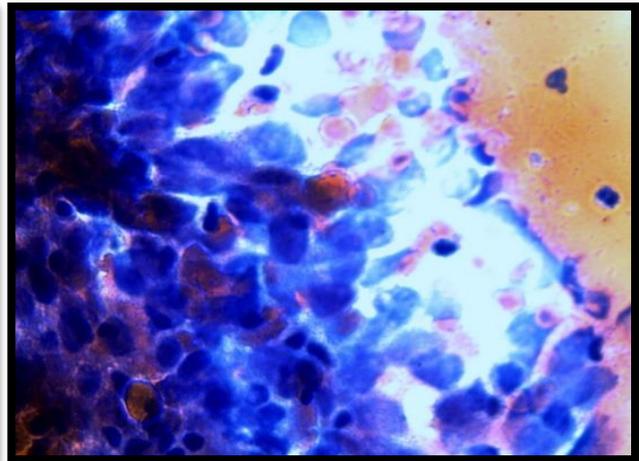


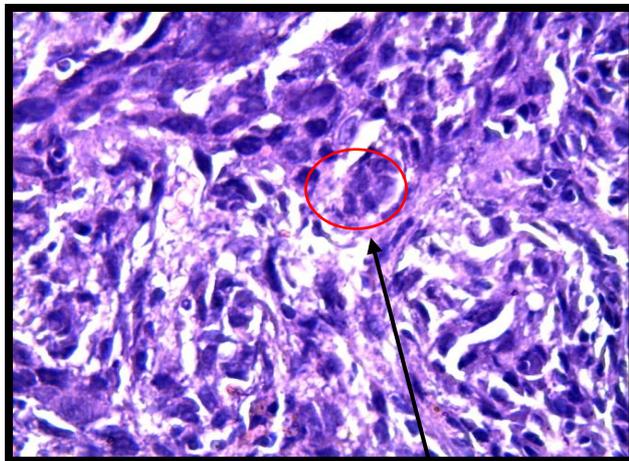
Figure 28 : Cytologie suspecte de malignité d'un liquide bronchique (A et B ; PAP Gx 400) ; et adénocarcinome peu différencié (C ; HES Gx 100 et D ; HES Gx 400) et immunomarquage par TTF1(E, Gx 400%), (PNN : polynucléaire neutrophile).



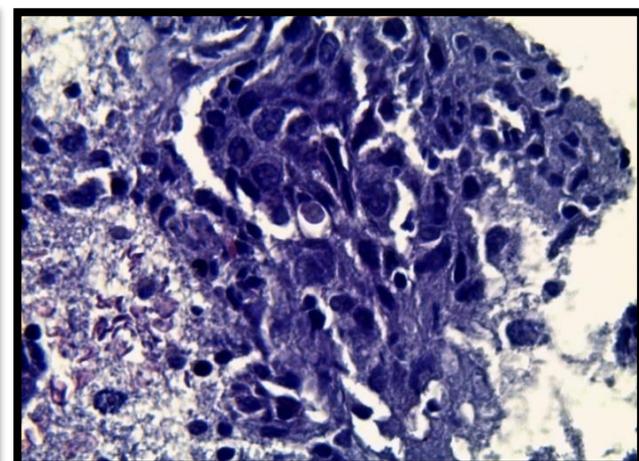
(A) Cytoplasme Orangéophile



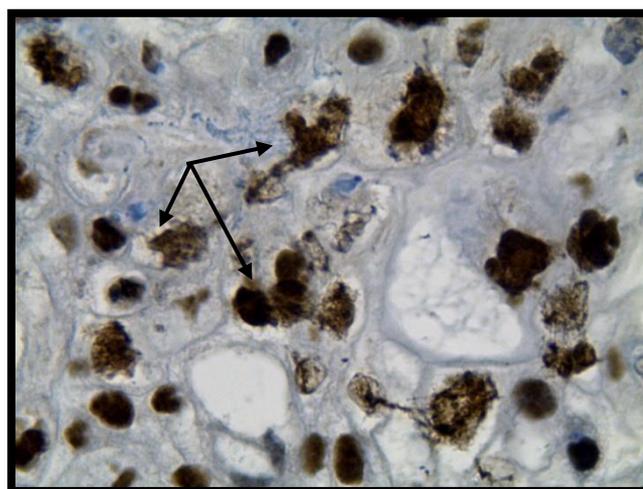
(B)



(C) Amas de cellules tumorales



(D)



(E)

Figure 2 : cytologie maligne d'un liquide bronchique (A et B) (PAP, Gx 400), et carcinome épidermoïde peu différencié (C et D), (HES, Gx 400), et marquage immunohistochimie par P63 (E ; Gx400).

Le carcinome neuroendocrine est une tumeur assez peu différenciée, comportant des massifs, nécrosés en leur centre. L'activité mitotique est très élevée. La définition OMS impose pour le diagnostic la positivité de deux marqueurs neuroendocrines (la chromogranine et la synaptophysine). L'interprétation des marqueurs neuroendocrines ne doit se faire qu'après avoir évoqué le diagnostic de carcinome neuroendocrine à petites cellules morphologiquement. Ce diagnostic différentiel peut être très difficile sur des fragments biopsiques bronchiques (pas d'argument architectural possible) et tiendra compte de l'ensemble des marqueurs IHC (**Antoine, 2007**).

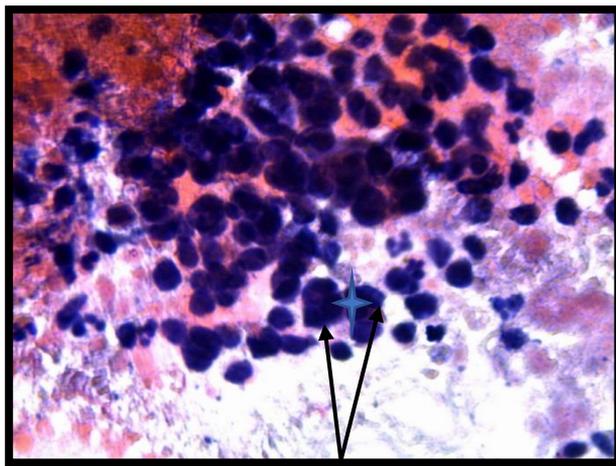
L'examen cytologique représenté dans la **figure 30 (A et B)** a montré des cellules rondes au noyau hyper-chromatique.

La **microphotographie 30 (B et C)** des prélèvements biopsiques représentés essentiellement par la nécrose avec présence de cellules parfois mal conservées, atypiques, irrégulières et exprimant les marqueurs neuroendocrines que sont la synaptophysine (**F**) et la chromogranine (**E**).

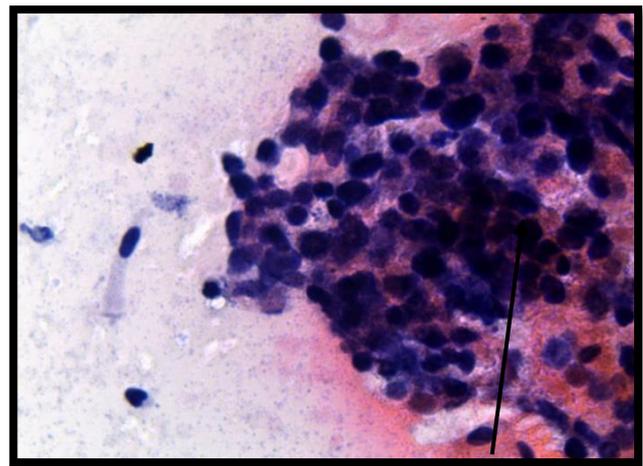
Dans le cas de carcinomes à petites cellules, le diagnostic cytologique se fait sur le monomorphisme des petites cellules. Ce sont des éléments en réalité assez volumineux de taille de trois ou quatre lymphocytes, mais beaucoup plus petits que les cellules adénocarcinomeuses, à noyaux anguleux ou arrondi, très colorable, opaque, à cytoplasme le plus souvent non visible, parfois identifiable, irrégulièrement répartie autour des noyaux. Ces cellules, particulièrement fragiles, sont le plus souvent altérées sur le prélèvement, donnant des aspects délavés évocateurs.

La **figure 31 (A et B)** de l'examen cytologique a montré un fond nécrotique grumeleux avec des cellules, siège d'une anisocaryose.

L'étude histologique du prélèvement biopsique correspondant présenté dans la **figure 31 (B et C)** montre une prolifération faite de petites cellules au rapport nucléocytoplasmique élevé, ces cellules sont parfois écrasées, cet aspect morphologique est évocateur du CPC. Néanmoins, l'étude immunohistochimique à la synaptophysine confirme ce diagnostic (**E**).

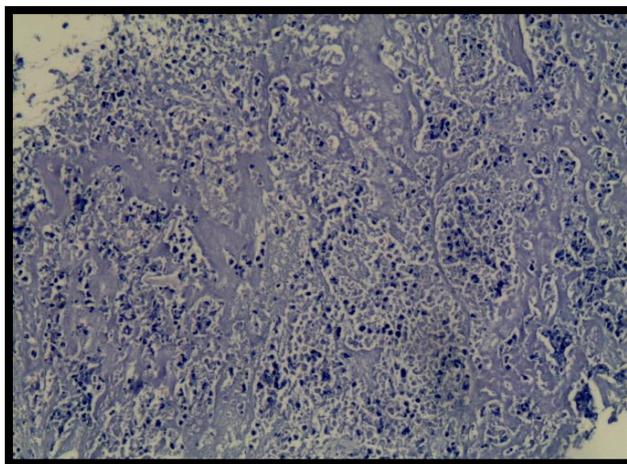


(A)

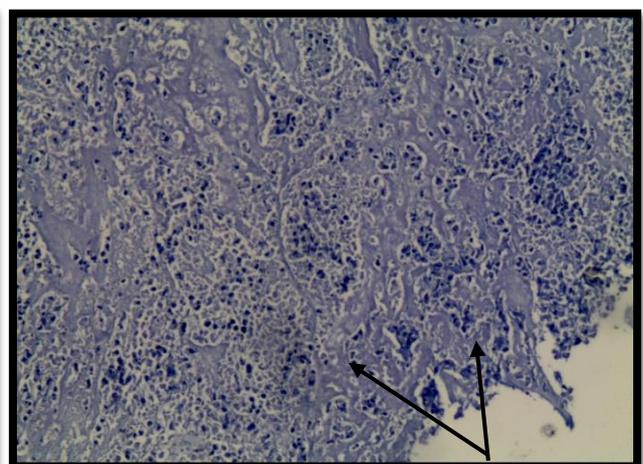


Placard de cellules atypiques

(B)

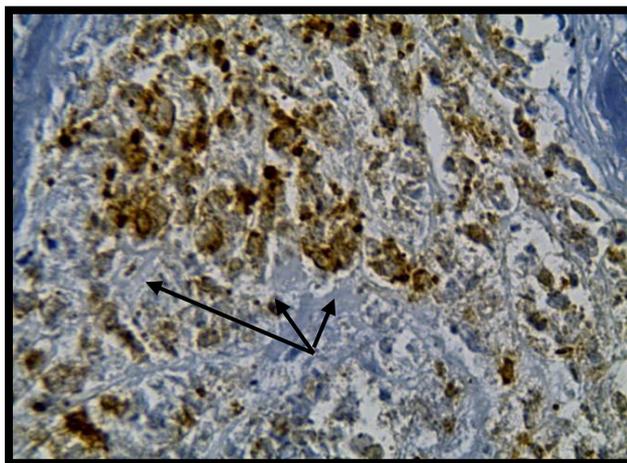


(C)

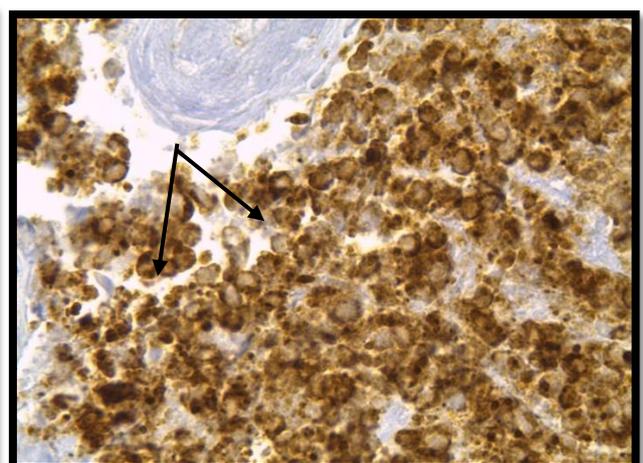


Plages nécrotiques

(D)

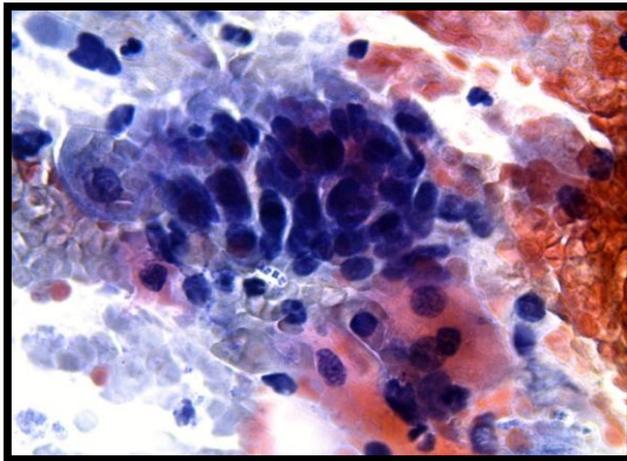


(E)

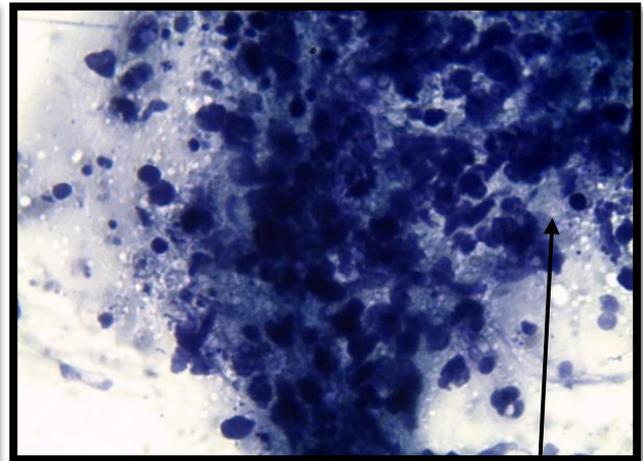


(F)

Figure 30 : cytologie suspecte de malignité d'un liquide bronchique (A et B) (PAP, Gx400), et carcinome neuroendocrine (C et D) (HES, Gx400), et immunomarquage par synaptophysine (E, Gx 400) et chromogranine (F, Gx 400)

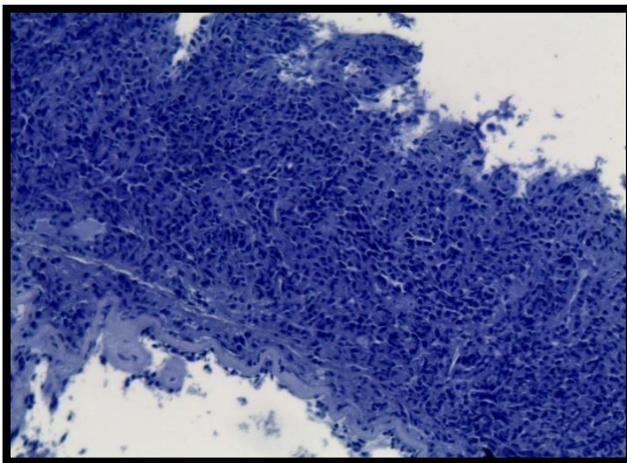


(A)

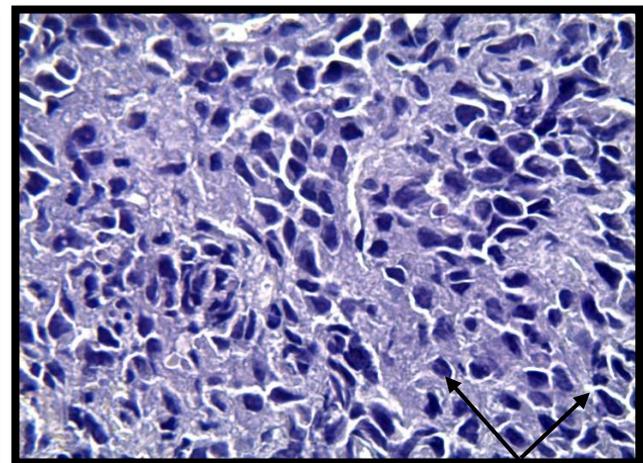


(B)

Fond nécrotique grumeleux

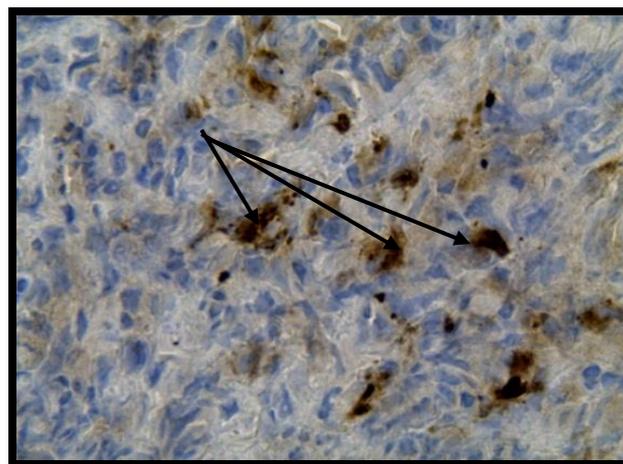


(C)



(D)

Petites cellules avec rapport N/C élevé



(E)

Figure 31 : Cytologie suspecte de malignité d'un liquide bronchique (A et B) (PAP, Gx400), carcinome neuroendocrine à petite cellule (B et C) (HE, Gx 400, Gx 100) et immunomarquage par synaptophysine (E, 400%).

Conclusion

La cytologie bronchique est une méthode validée et reconnue comme un moyen de diagnostic en pathologie broncho-pulmonaire au même titre que l'étude des prélèvements biopsiques. Elle reste l'examen le moins invasif.

Plusieurs études ont été réalisées sur la cytologie bronchique avec confrontation à l'histologie montrant une augmentation significative de la sensibilité du diagnostic cytologique. Nos résultats montrent que l'ensemble des cytologies suspectes de malignité et malignes, après une confrontation avec leurs prélèvements biopsiques confirment le diagnostic de malignité dont 78% des cas.

Aux vues de ces résultats, nous constatons l'importance et ainsi la fiabilité des cytologies bronchiques dans le diagnostic de lésions broncho-pulmonaires malignes puisqu'elles apportent une aide majeure au clinicien pour affiner les explorations et permettre une prise en charge spécialisée.

Le développement de cette technique et l'application de nouvelles méthodes de traitement de ces cytologies par la confection de cytobloc à partir des liquides bronchiques recueillis, donnent à ces échantillons la possibilité de réaliser d'autres techniques telles que l'immunocytochimie et les techniques de biologie moléculaire.

Toutes ces nouvelles méthodes ont révolutionné la prise en charge de ces patients par la recherche d'anomalie génétique afin d'administrer une thérapie ciblée.

*Références
bibliographiques*

Alonso, J-M. (2008). Immunité et physiopathologie des infections de l'arbre respiratoire. Médecine et maladies infectieuses ; 38, 433–437

Adam, D., Perotin, J., Lebargy, F., Birembaut, P., Deslée, G. (2013). Régénération de l'épithélium des voies aériennes. 3.

Albain, S., Rusch, W., Rice, W. (1998). Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer : mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol ; 13 : 1880-1892.

Alan, S., James, L. (2006). Histologie humaine. (3éd) :181-199.

Antoine, M. (2007). Qu'apporte l'immunohistochimie à la prise en charge du cancer bronchique ? De la morphologie au diagnostic et au traitement. Elsevier Masson SAS ; 63, 183-192.

Bailey-Wilson, J., Amos, CI., Pinney, SM., Petersen, GM., de Andrade, M., Wiest, JS. (2004). A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25. Am J Hum Genet ; 20, 75 :460-474.

Barlesi, F., Tomasini, P., Fournier, C., Greillier, L. (2014). Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. Maladies Respiratoires, 6, 341-345.

Brevet, M., Chalabreysse, L., Bringuier, P., Thivolet-Beju, F. (2014). Place de la cytologie dans le diagnostic moléculaire en pathologie pulmonaire tumorale. Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. III - n° 4.

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

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

Bonnichon, E., Floch, H., Rivière, F. (2008) Dyspnea in lung cancer. Revue de pneumologie clinique ; 64 : 62-68.

Bizieux-Thaminy, A., Hureaux, J., Urban, T. (2004). Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement. Elsevier Masson ; 8–17.

Chandra, S., Chandra, H., Sindhvani, G. (2014) Role of rapid on-site evaluation with cyto-histopathological correlation in diagnosis of lung lesion. J Cytol; 31(4): 189–193.

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

Clément-Duchêne, C., Guillemin, F., Paris, C., Régent, D., Martinet, Y., (2010). Protocols for lung cancer screening: Limitations, and consequences. Maladies Respiratoires; 27:314-328.

Cherif, M-H., Bidoli, E., Birri, S. (2014). Cancer in Setif, Algeria, 1986–2010. Cancer : 1-8.

« Cancers non à petites cellules - Cancer du poumon-Les tumeurs du poumon - Les cancers », Institut National Du Cancer ACCELERONS LES PROGRES FACE AUX CANCERS.

Christophe, J., Syed, Z., Paul, E., Joyce, L., Morgan, L. (2018). Atlas of Pulmonary Cytopathology. Springer Publishing. New York, United States of America.

Couture, C. (2011). Marqueurs moléculaires : mise à jour en oncologie thoracique.

Diarra, A. (2015). Aspects Epidémiologiques et Histopathologiques Des Cancers Broncho-pulmonaires dans le service d'Anatomie et Cytologique Pathologiques du CHU du Pont G Thèse de doctorat en médecine : 4-20-21.

Doll, R., Petto, R. (1981). The causes of cancer : quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* ; 66 :1191-1308.

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

David, E. (2013). Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, (3 éd).

Eolyn, K. (2005). Problématique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le service de pneumologie de l'hôpital point G. Thèse de doctorat en médecine : 1-33.

Fleury-Feith, J., Bernaudina, J.-F. (2011). Les examens cytologiques en cancérologie Bronchopulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires* ;28, 254—265.

Fermas, D., Hamid, J. (2014). Le cancer bronchique non à petite cellule, Thèse pour le doctorat en médecine.

Fromentel, C., Aberdam, E., Aberdam D. (2012). Les deux visages de p63, Janus de la famille p53. *Med Sci* ; 28 : 381–387.

Ferretti, G., Jankowski, A., Calizzano, A., Moro-Sibilot, D., Vuillez, J. (2006). Imagerie radiologique et TEP Scanner dans les cancers du poumon. *Elsevier Masson J Radiol* ;89:387-402.

Girard, P., Caliandro, R., Seguin-Givelet, A., Lenoir, S., Gossot, D., Validire, G. (2011). Cytologie de l'aspiration ou lavage bronchique lors des fibroscopies pour suspicion de tumeur maligne : un examen surestimé.

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

Giulia, p., Frega, S., Dal Maso, A., Ferro, A., Bonanno, L., Conte, P. (2018). Heterogeneous tumor features and treatment outcome between males and females with lung cancer (LC): do gender and sex matter?.

Gilbert-Sirieix, M., Massade, L. (2011). TTF-1 : ni ange ni démon. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 183–186.

Hamarda, C., Mignardc, X., Pecuchetd, N., Mathiota, N., Blonsd, H., Laurent-Puigd, P., Leroyb, K. A. Lupob,E., Chaprona, J., Girauda, F., Arrondeauf, J., Goldwasserb, F., Alifanob,g, M., Damotteb, D., Wisleza M. (2018). IHC, FISH, CISH, NGS dans les cancers bronchiques non à petites cellules : quelles évolutions dans l'ère des biomarqueurs ?.

Hemminki, K. (1993). DNA adducts, mutations and cancer. *Carcinogenesis*. Oct ;14(10) :2007–12.

Hinsinger, J. (2008). Plateforme d'Histologie.

Kumar, V., Abbas, A. k., Aster, J. (2017). Neoplasia. *In Robbins Basic pathology*. Philadelphia : (10 éd); p: 189-190.

- Koss LG, (1992).** Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Philadelphia : JB Lippincott, (4) : 851-855.
- Khoor, A., Whitsett, JA., Stahlman, MT., Halter, SA. (1997).** Expression of surfactant protein B precursor and surfactant protein B mRNA in adenocarcinoma of the lung. *Mod Pathol* ; 10 : 62-67.
- Kim, M., Chan Shin, H., Cheol Shin, K. (2013).** Best immunohistochemical panel in distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma of lung: tissue microarray assay in resected lung cancer specimens. *ScienceDirect, Annals of Diagnostic Pathology* ;17, 85–90.
- Lantuejoul, S. (2014).** Histo-molecular classification of lung cancers and their preneoplasia. *Revue des maladies respiratoires* ; 6 : 346-357.
- Lantuejoul, S., Rouquette, I., Brambilla, E., Travis, D-W. (2016).** New WHO classification of lung adenocarcinoma and preneoplasia. *Annales de pathologie* ; 36 : 5-14.
- Lantuejoul, S., Moro, D., Michalides, R., Brambilla, C., Brambilla, E. (1998).** Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumors. *Am J Surg Pathol* ; 22 : 1267-1276.
- Les traitements des cancers du poumon, avril 2010, collection Guides de référence Cancer info, INCa : 21-41.**
- Moreau, D. (2006).** Etude de nouvelles cibles moléculaires de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules pharmaco modulées par des substances originales naturelles et synthétiques. Thèse de doctorat. Université de Nantes, Faculté de pharmacie ; 321p.
- Moldvay, J., Jackel, M., Bogos, K., Soltész, I., Agócs, L., Kovács, G., chaff, Z. (2004).** The Role of TTF-1 in Differentiating Primary and Metastatic Lung Adenocarcinomas. *Pathology oncology research* ; vol 10, N° 2.
- McKinley, M., O'Lon hlein, V., Bidle, T. (2014).** Le système respiratoire. *Anatomie et physiologie. Ed Maloine* ; 23 : 1025-1110.
- Mazières, J., Milia, J. (2012).** Lung cancer harbouring HER2 mutation: characteristics and therapeutic perspectives. *Revue des maladies respiratoires*; 4: 657- 661.
- Mazières, J. (2014).** Epidemiology of lung cancer: from general to molecular considerations. *Revue des maladies respiratoires* ; 6 : 305-310.
- Monge, M. (2006).** Cancer du poumon. *Cancérologie et Biologie. Elsevier Masson SAS* ; 14 : 283-298.
- Mascaux, C. (2014).** Aspect biologique des cancers bronchiques. *Maladie respiratoire* ; 6, 311-319
- Mascau, C. (2008).** Cancérogenèse bronchique. *Maladie Respiratoire*, 2 ; 25 : 3S32-3S39.
- Mak, V., Johnston, A., Hetzel, H., Grubb, C. (1990).** Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax*; 45:373-376.
- Mlika, M., Ayadi-Kaddour, A., Laabidi, S., Boudaya, S., Boussen, H., El Mezni, F. (2014).** Carcinogénèse des carcinomes bronchiques non à petites cellules et implications thérapeutique. *LA TUNISIE MEDICALE* ; Vol 92 (n°06) : 368-372.

Ouedraogo, M., Zigani A., Ouedraogo, S.-M, Zoubga, A.-Z., Birba, E., Badoum, G., Bambara, M., C. Ki., Ouedraogo, G., Drabo Y.-J. (2001). Apport de l'endoscopie bronchique dans un service de pneumologie d'un pays en développement. *Revue des Maladies Respiratoires*. Vol 18, N° 3.

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

Pasche, Ph., Pellissier, S., Gloor, E., Monnier, Ph. (1991). Apport de la cytologie msopagienne et bronchique dans le suivi des cancéreux O.R.L. Volume 21 - N ~ 5.

Pelosi, G., Scarpa, A., Forest, F., Sonzogni, A. (2016). The impact of immunohistochemistry on the classification of lung tumors. *Maladies respiratoires*.

Peiffer, G., Underner, M., Perriot, J. (2013). Smoking cessation. *Revue des maladies respiratoire*; 5 : e5-e15.

Quoix, E., Lemarié, E. (2011). Epidemiological novelties in lung cancer. *Maladies respiratoires* ; 28 : 1048-1058.

Quoix, E., Menecier, B. (2005). Le cancer bronchique chez le sujet âgé. *Maladies respiratoires*, 22 : 8S63-8S69.

Ritchie, H., Roser, M. (2018). Causes of Death. Retrieved May 26, 2018, from <http://ourworldmata.Org/causes-of-death>.

Rouquette, L. (2016). Tumeurs neuroendocrines pulmonaire et lésion paranéoplasique. Elsevier Masson SAS.

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

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

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

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

Schweitzer, N., Cabarrot, E., Guimbaud, R., Moyal, E. (2003). Cancer broncho-pulmonaire. *Cancérologie clinique*. (2èd) Masson : 173-178.

Schwartz, LE., Aisner, DL., Baloch, ZW. (2013). The diagnostic efficacy of combining bronchoscopic tissue biopsy and endobronchial ultrasound- guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of malignant lesions in the lung. *Diagn Cytopathol* ;41(11) :929-35.

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

Trédaniel, J. (2004). Thérapeutique biologique des cancers bronchiques : 5-10.

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

Virally, J., Fouques Duparc, V., Lazzerini, C., Boiron C. (2003). M. Mathieu Chimiothérapie à domicile du cancer bronchique. Etude rétrospective sur cinq ans. *Revue des Maladies Respiratoires*. Vol 20, N° 5-C1 ; 683-689.

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

William, D., Bramiblla, E., Allen, P., Alexender, M., Andrew, G., Nicholson, A. (2015). WHO classification of tumours of the lung pleura, thymus and heart (3 éd). IARC, lyon, France.

Yatabe, Y., Mitsudomi, T., Takahashi, T. (2002). TTF-1 Expression in Pulmonary Adenocarcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology* 26(6): 767–773.

Zalcman G. , Reviron-Rabec L. , Madelaine J. , Bergot E. ., (2013). Nouvelles molécules dans les cancers bronchiques. *La Lettre du Cancérologue* • Vol. XXII - n° 5 - mai 2013., 167.

Annexe

Tableau 1 : Classification histologique OMS 2015 des tumeurs épithéliales pulmonaire.

TABLE 1. 2015 WHO Classification of Lung Tumors ^{a,b,c}		TABLE 1. (Continued)	
Histologic Type and Subtypes	ICDO Code	Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors		Papillomas	
Adenocarcinoma	8140/3	Squamous cell papilloma	8052/0
Lepidic adenocarcinoma ^a	8250/3 ^d	Exophytic	8052/0
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d	Inverted	8053/0
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Glandular papilloma	8260/0
Micropapillary adenocarcinoma ^a	8265/3	Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Solid adenocarcinoma	8230/3	Adenomas	
Invasive mucinous adenocarcinoma ^a	8253/3 ^d	Sclerosing pneumocytoma ^a	8832/0
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d	Alveolar adenoma	8251/0
Colloid adenocarcinoma	8480/3	Papillary adenoma	8260/0
Fetal adenocarcinoma	8333/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Enteric adenocarcinoma ^a	8144/3	Mucous gland adenoma	8480/0
Minimally invasive adenocarcinoma ^a		Mesenchymal tumors	
Nonmucinous	8256/3 ^d	Pulmonary hamartoma	8992/0 ^d
Mucinous	8257/3 ^d	Chondroma	9220/0
Preinvasive lesions		PEComatous tumors ^a	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d	Lymphangioliomyomatosis	9174/1
Adenocarcinoma in situ		PEComa, benign ^a	8714/0
Nonmucinous	8250/2 ^d	Clear cell tumor	8005/0
Mucinous	8253/2 ^d	PEComa, malignant ^a	8714/3
Squamous cell carcinoma	8070/3	Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Keratinizing squamous cell carcinoma ^a	8071/3	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma ^a	8072/3	Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Basaloid squamous cell carcinoma ^a	8083/3	Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Preinvasive lesion		Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2	Synovial sarcoma	9040/3
Neuroendocrine tumours		Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Small cell carcinoma	8041/3	Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation ^a	8842/3 ^d
Combined small cell carcinoma	8045/3	Myoepithelial tumors ^a	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelioma	8982/0
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelial carcinoma	8982/3
Carcinoid tumours		Lymphohistiocytic tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3	Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma	9699/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3	Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Preinvasive lesion		Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^d	Intravascular large B cell lymphoma ^a	9712/3
Large cell carcinoma	8012/3	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Sarcomatoid carcinomas		Tumors of ectopic origin	
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Germ cell tumors	
Spindle cell carcinoma	8032/3	Teratoma, mature	9080/0
Giant cell carcinoma	8031/3	Teratoma, immature	9080/1
Carcinosarcoma	8980/3	Intrapulmonary thymoma	8580/3
Pulmonary blastoma	8972/3	Melanoma	8270/3
Other and Unclassified carcinomas		Meningioma, NOS	9530/0
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3	Metastatic tumors	
NUT carcinoma ^a	8023/3 ^d		
Salivary gland-type tumors			
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3		
Adenoid cystic carcinoma	8200/3		
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3		
Pleomorphic adenoma	8940/0		

^aThe morphology codes are from the ICDO.² Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.

^bThe classification is modified from the previous WHO classification¹ taking into account changes in our understanding of these lesions.

^cThis table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.¹

^dThese new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

^eNew terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.³

Tableau 2 : Classification TNM et par stade de cancer broncho-pulmonaire (OMS 2015).

T (tumeur primitive)

Tx	Tumeur ne pouvant être évaluée ou être démontrée que par la présence de cellules malignes.
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur de 3cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale.
T1a	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.
T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur de plus de 3cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : • atteinte de la bronche de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène • invasion de la plèvre viscérale • présence d'une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.
T2a	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.
T2b	Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur de plus de 7 cm, ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

N (ganglions lymphatiques régionaux)

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

M (métastases à distance)

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

Classification TNM par stades

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

Matériel et appareillages

Appareil de circulation automatique « type LEICA »

Appareil d'inclusion en paraffine « type LEICA »

Bain marie « type naïve bath »

Microtome « type LEICA »

Centrifugeuse

Etuve thermostats.

Bacs en verre et les paniers.

Casette en plastique.

Stylo délimitant DAKO Pen.

Graveur (diamantine)

Porte lames.

Bacs de coloration.

Les lames simples.

Les lames silanisées.

Les lamelles

Les tubes secs

Pipettes pasteur

Plaque chauffante

Les réactives utilisée dans la technique d'immunohistochimies

Solution de lavage « Wash Buffer DAKO® »

Solution de démasquage antigénique « Target Retrieval solution DAKO ® »

Inhibiteur de peroxydase endogène « Peroxydase Blocking DAKO® »

Peroxydase de Raifort HRP DAKO®

Chromogène DAKO®

Anti-corp anti P63 DAKO®

Anti-corp anti chromogranine DAKO®

Anti-corp anti synaptophysine DAKO®

Anti-corp anti TTF1 DAKO ®