

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

Université BLIDA I  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et de Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études  
En vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Bio signalisation cellulaire et moléculaire: Génétique du cancer

Thème

**Intérêt de l'immun marquage par l'anticorps anti-TTF-1 dans les Carcinomes Broncho-pulmonaires Non à Petites Cellules**

*Présenté par :*  
**SMAHI NUMIDIA**

*le jury composé de :*

M <sup>me</sup> CHAKHMA.A	Maitre assistante A	l'Université de Blida	Présidente
M <sup>me</sup> BENAZOUZ .F	Maitre assistante A	l'Université de Blida	Examinatrice
M <sup>me</sup> HANNACHIL	Maitre de conférences A	CHU Mustapha	promotrice
M <sup>me</sup> NADJLS	Maitre de stage A	CHU Mustapha	Co-Promotrice

Promotion **2015-2016**

Avant tous nous remercions ALLAH tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir cette étude.

*Je tiens, à exprimer ma gratitude,*

*A Pr HANNACHI.L, ma promoteur, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses précieux conseils, et surtout pour son soutien tout le long de mon travail.*

A ma co-promotrice M<sup>em</sup> **Nadji .S** pour sa disponibilité, ses conseils, ces orientations.

les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance

J'exprime tout d'abord ma gratitude envers madame benazouz, et madame chakhma qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury.

Je voudrais également exprimer mes remerciements à l'ensemble de l'équipe de service d'anatomo-pathologie et à toutes les personnes qui la composent.

Enfin, je remercie ma famille qui m'a donné toute l'aide et tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation d'étude. Ainsi que l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation.

## DEDICACES

*A ma très chère mère **Kaci Oulhadj Nouara** Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mon père **Smafi Djaffar** l'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que Dieu te préserve et te procure santé et longue vie.*

*A la mémoire de mon grand père maternelle **Kaci Oulhadj Mohand***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*A la mémoire de mon grand père **Mouloud**, ma grand-mère **Nouara**, ma grand-mère **Yamina** qui ont été dans mon esprits et dans mon cœur.*

*A la mémoire de mon chère oncle **Kaci Oulhadj Rafik**; que je souhaite que Dieu ait pitié.*

*A Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats ma sœur **Faroudja Inès**.*

*A mes chères frères **Amazigh, Micipsa**.*

*A mes chères oncles **Mocrane** et sa femme **Noura**, **Djamel** et sa femme **Faroudja**, **Rabah** et sa femme **Djouhar**, a mon oncle **Nacer**.*

*A ma tante **Zahra** les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.*

*A ma chère tante **Ouisa** et son mari **Said**, ainsi a mes chères cousins et a mes chères cousines chacun à son nom.*

*A ma belle famille **Smafi** grands et petits.*

*A tous mes amis pour leur sympathie, leur humeur et leur solidarité envers moi. Ainsi qu'a tous ceux qui me sont chers.*



## Sommaire

### **Introduction**

### **Chapitre 1 : Généralités**

1. Définition
2. Epidémiologie
3. Etiologie
4. Anatomie et Histologie de l'appareil respiratoire
5. classification histologique des cancers bronchiques
  - 5.1. Adénocarcinome
  - 5.2. Carcinome épidermoïde
  - 5.3. Carcinome a grande cellules
6. Intérêt de TTF1 (thyroïd transcription factor 1)
7. Différencier un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde
8. Carcinogénèse des carcinomes bronchiques non à petites cellules
  - 7.1. Facteurs de croissance et récepteurs tyrosine kinase aux facteurs de croissance
  - 7.2. Altération de la régulation de la transition G1/s du cycle cellulaire
  - 7.3. Régulation de l'apoptose
  - 7.4. Potentiel répliatif illimité
  - 7.5. Phénotype invasif et métastasant Métalloprotéases de la matrice extra cellulaire (MMP) : métalloprotéase de la matrice extra -cellulaire ( MMP)
  - 7.6. Angiogenèse : VEGF
9. Classification TNM

### **Chapitre II : Matériel et Méthodes**

#### **II-1 Matériel**

II 1-1 Echantillonnage

II 1-2 Appareillages et réactifs

#### **II -2. Méthode**

II-2.1 Etude épidémiologique des patients atteint des carcinomes pulmonaire non a petites cellules

## II-2.2 Identification des types histologiques :

### II-2.2.1 Histopathologie

### II-2.2.2 Immuno-histochimie

## Chapitre III : Résultats

### 1. Paramètres épidémiologiques

A. Age

B. Sexe

### 2. Paramètres cliniques

A. Répartition du CBPNPC selon le type

B. Evaluation du CBPNPC durant 6 ans

C. Répartition des types de CBPNPC selon le sexe

D. Répartition des types de CBPNPC selon l'âge

E. Répartition des types de CBPNPC selon fumeurs et non fumeurs

### 3- Etude Immuno-histochimique

## Chapitre IV : Discussions

## Conclusion

## Références bibliographiques

## Annexe

### *Liste Des Figures*

figures	titres
1	Appareil respiratoire
2	Alvéoles dont les septums sont tapissés par pneumocytes de type I et II
3	Répartition des malades selon le sexe
4	Répartition des patients selon l'âge
5	Répartition selon les différents types
6	Evaluation du CBPNPC durant 6 ans
7	Répartition des types de CBPNPC selon le sexe
8	Répartition des types de CBPNPC selon l'âge
9	Répartition des patients fumeurs et non fumeurs dans différents type de CBPNPC
10	Expression nucléaire de TTF1 dans adénocarcinome pulmonaire

### *Liste Des Tableaux*

tableaux	titres
1	Répartition des malades selon le sexe
2	Répartition selon les différents types
3	Evaluation du CBPNPC durant 6 ans
4	Répartition des type de CBPNPC selon le sexe
5	Répartition des patients fumeurs et non fumeurs dans différents type de CBPNPC
6	Expression de TTF1 dans différents types de carcinome pulmonaire non a petites cellules

## Liste des abréviations

**ACE** : Antigène carcino embryonnaire

**ADN** :Acide Désoxyribo Nucléique

**ADK**: adénocarcinome

**AIS** : adénocarcinome in situ

**AIM** : adénocarcinome avec invasion minimale

**ATS** : American Thoracic Society

**CBNPC** : Carcinomes Broncho-pulmonaires Non à Petites Cellules

**CBPC** :Carcinomes Broncho-pulmonaires à Petites Cellules

**CE**: carcinome épidermoïde

**EGF**: Epidermal Growth Factor

**EGF-R** : Epidermal growth factor receptor

**ERS** : European Respiratory Society

**ERK**: Extracellular signal-Regulated Kinase

**ESMO**: European Society for Medical Oncology

**FISH**: Fluorescence In Situ Hybridization

**GC** : carcinome grande cellules

**IASLC**: International Association for the Study of Lung Cancer

**INC** :Institut National du Cancer

**IHC**: Immuno Histo Chimie

**IP3** :Inositol tris Phosphate

**KIF5B** :Kinesin Family member 5B

**KLC1** :Kinesin Light Chain 1

**KRAS**: *V-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog*

**MAPK**:Mitogen Activated Protein Kinase

**OMS** :*Organisation Mondiale de la Santé*

**PCR** :polymerase chain reaction

**PI3K** :Phosphatidyl Inositol 3-Kinase



**PLC  $\gamma$**  :Phospho-Lipase C  $\gamma$

**RB** :La protéine du rétinoblastome

**STAT** :Signal Transducers and Activators of Transcription

**TTF1** : thyroid transcription factor 1

**TGF $\beta$** :Transforming Growth Factor

**VEGF**:Vascular endothelial growth factor

## Résumé

### **Introduction :**

Les cancers broncho-pulmonaires représentent la première cause de décès chez l'homme dans le monde, et, depuis bien des années, les chercheurs peinent à enrayer sa progression et améliorer son pronostic.

### **Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une analyse rétrospective et prospective respectivement entre 2011 et 2014 et 2015 et 2016, d'une série de 338 cas, atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, Cette étude a été menée sur des prélèvements colligés au laboratoire d'anatomopathologie du Centre hospitalo-universitaire, Mustapha Bacha (Alger).

Cette analyse descriptive a porté sur les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire, et une étude immuno histochimique on utilisant l'anticorps anti-TTF-1.

### **Résultats:**

L'âge moyen des patients varie entre 25 et 90 ans, en moyenne de 57.5 avec prédominance du sexe masculin dans 84,32 des cas (sexe ratio=5,37). 245 patients avaient un adénocarcinome, 89 patients ont présenté un Carcinome épidermoïde, 4 patients ont présenté un carcinome à grandes cellules. Les adénocarcinomes en 1<sup>er</sup> Position sur tous dans les 3 ans de 2012, 2013 et 2014 en 2<sup>eme</sup> position on a le carcinome épidermoïde qui est moyennement élevé avec 89 cas en totale et avec 26 cas en 2012 par contre concernant le carcinome à grande cellules qui est très rare on signale que 4 cas durant 6 ans. La majorité des patients ayant un adénocarcinome était des fumeurs. 192 cas ont bénéficié d'un marquage de TTF1, La positivité de ce facteur est intense dans les ADK avec positivité de 106 cas sur 165.

### **Conclusion :**

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects cliniques, anatomopathologiques, de cancer pulmonaire non à petites cellules et une étude immuno histochimique (un marquage de TTF1 qui est un bon marqueur diagnostique dans les cancers pulmonaires) à travers une étude rétrospective et prospective respectivement entre 2011 et 2014 et 2015 et 2016.

**Mots clés :** carcinome non à petites cellules, poumon, adénocarcinome, TTF1, diagnostic.



## **ABSTRACT**

### **Introduction:**

Lung cancer are the leading cause of death in men worldwide, and, for many years, researchers are struggling to stop its progression and improve prognosis.

### **Materials and methods :**

This is a retrospective and prospective analysis, between 2011 and 2014 and 2015 and 2016, of a series of 338 cases with non-small cell lung cancer. This study was conducted on collected samples In the anatomopathology laboratory of the University Hospital Center, Mustapha Bacha (Algiers).

This descriptive analysis examined the clinical, histopathological characteristics of patients with bronchopulmonary cancer, and an immuno-histochemical study using anti-TTF-1 antibody.

### **Results:**

The mean age of patients varies between 25 and 90 years, with an average of 57.5 with a male predominance in 84.32 of the cases (sex ratio =5.37). 245 patients had adenocarcinoma, 89 patients had epidermoid carcinoma, 4 patients had large cell carcinoma. The adenocarcinomas in 1st position on all in the 3 years of 2012, 2013 and 2014 in 2nd position one has the epidermoid carcinoma which is moderately high with 89 cases in total and with 26 cases in 2012 by cons concerning big cell carcinoma which is Very rare it is reported that 4 cases during 6 years. The majority of people who had adenocarcinoma were smokers. 192 cases were marked with TTF1, the positivity of this factor was intense in the ADK with positivity of 106 cases out of 165.

### **Conclusion:**

The objective of our work is to study the clinical, pathological aspects of non-small cell lung cancer and an immuno-histochemical study (a marker of TTF1 which is a good diagnostic marker in lung cancers) through a retrospective and prospective study Respectively between 2011 and 2014 and 2015 and 2016

**Keywords:** non-small cell carcinoma , lung adenocarcinoma, TTF1 , diagnosis

## ملخص

مقدمة

السرطانات الرئوية ذو الخلايا غير الصغيرة هي السبب الرئيسي للوفاة بين الرجال في جميع أنحاء العالم، ولسنوات عديدة والباحثون يكافحون من أجل وقف تطورها وتحسينه

المواد والطرق

كانت لنا دراسة مرجعية بين 2011- 2014، و دراسة حديثة 2015-2016 ل 338 حالة تعاني من سرطان الرئة ذو الخلايا غير لصغيرة تمت هذه الدراسة في مخبر التشريح المرضي ا بالمستشفى الجامعي مصطفى باشا(الجزائر العاصمة).

الهدف من عملنا هو دراسة الجوانب المرضية السريرية، الجزيئية لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة, كانت لنا دراسة مرجعية بين 2011- 2014، و دراسة حديثة 2015- 2016.

أجريت هذه الدراسة على عينات جمعت في مختبر علم الأمراض في مستشفى مصطفى باشا الجامعي(الجزائر العاصمة). عمر المريض يتراوح بين 25 و 80 عاما، حيث بلغ متوسطها 57.5 الأغلبية سجلت لدى الذكور.

وقد استخدمنا TTF1 لتشخيص سرطان الرئة و بحثنا عن طفرة في ALK باستعمال تقنية FISH

وجدنا ان

السرطانة الغدية هي الاكثر انتشارا بالمقارنة مع الانواع الاخرى لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة مع نسبة تصل الى

72,5 %

كلمات مفتاحية سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة  
الرئة السرطانة الغدية



## Introduction

Selon l'OMS, le cancer pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes (OMS 2012). Il est la cause de 1,3 million de décès par an dans le monde. Les symptômes les plus fréquents sont la dyspnée, la toux, douleur thoracique, l'hémoptysie et l'altération de l'état général. (Benheddi.M ,2016).

Traditionnellement le cancer broncho-pulmonaire est divisé en deux grand types histologique Le cancer bronchique non à petites cellules (80%) qui se développent aux dépend de l'épithélium de revêtement des bronches, des glandes bronchiques et des cellules bronchio-alvéolaires et le cancer bronchique a petite cellules (20%) qui se développent aux dépend des cellules du système neuroendocrine associé aux muqueuses.(Ngo.C ,2015)

Le cancer bronchique non à petites cellules représente la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques. On décrit différents sous-types histologiques: les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à grandes cellules, ces cancers peuvent être divisé en d'autres sous-groupes pertinents sur la base des altérations moléculaires. (Rothschild .S et al ,2011)

Selon la ligue nationale de France contre le cancer, le tabac est le facteur responsable de la très grande majorité des cancers du poumon. Le risque de cancer augmente notamment en fonction de la quantité de tabac fumé (dose de tabac) ainsi que de l'ancienneté du tabagisme (durée). Le nombre de paquets-années est un moyen d'évaluer cette consommation tabagique, il se calcule en multipliant le nombre de paquets de cigarettes fumées par jour par le nombre d'années, mais d'autres facteurs sont importants notamment l'âge de début du tabagisme. Le tabac est toujours nocif, il n'existe pas de seuil en dessous duquel le tabac n'est pas cancérigène (Wirth et al., 2009). Un bénéfice significatif de l'arrêt du tabac, augmentant avec la durée de l'abstinence, a été observé pour tous les cancers associés au tabagisme. On observe un gain d'espérance de vie de 3 ans chez un fumeur s'arrêtant à 60 ans, ce gain atteint 6 ans si l'arrêt a lieu à l'âge de 50 ans, 9 ans à 40 ans et serait proche de celui des non-fumeurs avant 35 ans (Doll et al., 2004). Néanmoins, les anciens fumeurs conservent un risque plus élevé de cancer du poumon comparé aux personnes du même âge n'ayant jamais fumé, même après une longue période d'abstinence. Enfin, l'arrêt du tabac après un cancer du poumon améliore le pronostic de survie à 5 ans et diminue le risque de récurrence et le risque de développer un second cancer (Parsons et al., 2010). Le tabagisme passif est également un facteur de risque. Il est lié à l'inhalation de manière involontaire de la fumée dégagée par un fumeur. Il a été démontré qu'une



personne en situation de tabagisme passif voit son risque de développer un cancer du poumon augmenté de 26% par rapport à un non-fumeur (Couraud et al., 2012).

Dans la classification IASLC/ATS/ERS des adénocarcinomes, il est recommandé d'utiliser un panel de 2 marqueurs immunohistochimiques le TTF1 et la protéine P63 pour aboutir à un diagnostic précis lorsqu'on est en présence d'un carcinome non à petites cellules peu différencié sur une biopsie ou lorsqu'il s'agit d'un examen cytologique.

L'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-TTF1 permet généralement de différencier les adénocarcinomes primitifs des métastases pulmonaires d'adénocarcinomes (Thivolet.F ,2003) .L'antigène TTF1 est un facteur de transcription, d'où son marquage nucléaire en immunohistochimie, il est exprimé dans le poumon normal par les pneumocytes de type II et par les cellules épithéliales normales de la thyroïde. (Yatabe et al., 2002)

La recherche de mutation génétique prend une place de plus en plus importante dans la caractérisation de ces tumeurs, notamment au niveau des adénocarcinomes.

Au cours de ces dernières années, la découverte de mutations dans les tumeurs pulmonaires de patients a permis l'établissement d'une nouvelle classification dite moléculaire des cancers bronchiques. Les principales mutations découvertes à ce jour concernent des récepteurs membranaires présents à la surface des cellules, comme des mutations de l'egfr (10 %), des mutations de kras (24 %), un remaniement alk (< 5 %), une amplification de met (< 5 %), une mutation de her2 (< 5 %) ou des mutations de braf (< 5 %). Pour certaines de ces mutations, une thérapie ciblée est déjà disponible. Pour les autres, des essais cliniques sont en cours avec de nombreuses nouvelles molécules. La prise en charge thérapeutique a notamment été améliorée par l'apparition des thérapies ciblées, qui ont été développées grâce à la mise en évidence d'altérations moléculaires au sein des tumeurs pulmonaires.(Roche ,2016)

Malgré d'importantes avancées, tant dans le domaine de la prise en charge thérapeutique que dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la carcinogénèse, la survie dans le cancer de poumon reste médiocre(NGO.C et al 2015).

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects cliniques, anatomo- pathologiques, des carcinomes pulmonaires non a petites cellules à travers une étude rétrospective et prospective respectivement entre 2011 – 2014 et 2015- 2016. Cette étude à été menée sur des prélèvements colligés au Service d'Anatomie Pathologique du C HU, Mustapha (Alger).

# *Chapitre I : Généralités*

# Chapitre I : Généralités

---

## 1-Définition

Le cancer du poumon est responsable de la plus grande mortalité par cancer dans le monde. Parmi ces cancers, on distingue les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) (80%) et des carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC) (20%). Parmi les CBNPC, on décrit différents sous-types histologiques: les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à grandes cellules et des entités plus rares (adénosquameux, carcinome sarcomatoïde...). (OMS 2004 et IASLC 2012). En fonction de l'analyse pathologique, chaque type de cancer pulmonaire peut être divisé en sous type. La recherche de mutation génétique prend une place de plus en plus importante dans la caractérisation de ces tumeurs, notamment au niveau des adénocarcinomes (Travis et al, 2013)

Selon la ligue nationale de France contre le cancer, le tabac est le facteur responsable de la très grande majorité des cancers du poumon. Chez l'Homme, 85% des cancers du poumon sont dus au tabac. Près de 20% de tous les décès par cancer sont attribuables au cancer du poumon, qui de ce fait, est la cause de décès lié au cancer la plus fréquente (Ferlay et al, 2015). Chez l'homme, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire est stable tandis qu'elle ne cesse d'augmenter chez la femme, cela est dû au fait que il y avait une diminution du tabagisme masculin et une entrée plus récente des femmes dans le tabagisme (Trédaniel .J et al,2011).

L'émergence de thérapeutiques ciblées visant des anomalies moléculaires spécifiques des cellules cancéreuses a modifié le rôle du pathologiste, ajoutant à ses missions diagnostiques et pronostiques, un défi thérapeutique pour identifier des mutations oncogéniques «driver» accessibles à une thérapie ciblée. Les thérapies ciblées pour les patients qui peuvent en bénéficier, améliorent significativement la qualité et la durée de la survie.(C. Ngo et al .2015)

## 2-Epidémiologie

En 2012, le fardeau mondial du cancer s'est élevé à 14,1 millions de nouveaux cas et à 8,2 millions de décès. Avec 1,9 millions de cas enregistrés (soit 13%), le cancer de poumon s'est classé au premier rang parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués, (Annexe1).

**(Lyagoub.A , 2015)**

Le cancer de poumon s'est classé à la première position en mortalité avec 1,6 millions de décès (soit 19,4%) (Annexe 2).

Le taux de mortalité normalisés selon l'âge varient de 80 fois à l'échelle internationale, les taux les plus élevés sont retrouvés en Amérique du Nord, Europe

## Chapitre I : Généralités

---

et Asie de l'Est ,et ont tendance à être encore relativement faible dans de nombreux pays africains et certains pays asiatiques .

### **\*Incidence**

En Algérie, l'incidence du cancer de poumon (2.707cas /an soit 7.1%) et classé en troisième position après le cancer de sein et cancer colorectal (annexe 3)  
**(Lyagoub.A , 2015)**

Il est le premier cancer chez les hommes (2.201cas soit 13.4%) (Annexe 4)**(Lyagoub.A, 2015)**

### **\*Mortalité**

Dans le monde, le cancer va toucher près de 22 millions de nouveaux cas, l'horizon 2030, prévient un rapport de l'OMS. En matière de causes de mortalité, certaines études le classent en **troisième** position, après les affections cardiovas-culaires et les atteintes périnatales. **(Ramzy .C, 2014)**  
(Annexe 5)

OMS note que la moitié des cancers pouvaient être évités, si les protocoles et les connaissances actuelles étaient bien appliqués. le "World Cancer Report 2014"avance que le cancer du poumon arrive en tête des tumeurs les plus fréquemment diagnostiquées (1,8 millions de cas; soit, 13% de l'ensemble des cancers), devant le cancer du sein (1,7million; soit, 11,9%) et le cancer du côlon (1,4million; soit, 9,7%). (annexe 6)

Le cancer du poumon est, également, de loin, le plus meurtrier, avec 1,6 million de décès, en 2012 (19,4% de tous les décès, par cancer), devant le cancer du foie (800.000; soit, 9,1%) et le cancer de l'estomac (700.000; soit 8,8%). **(OMS .,2012).**

**Selon le professeur Bouzid** du CPMC (août 2005), l'Algérie a enregistré, en 2004, 30 000 nouveaux cas (sein féminin : 4 000 à 7 000 cas, **cancer du poumon**: 3 000 à 5 000 cas, le colo rectum:2500 à 4 000 cas, la vessie: 1 800 à 3 000 cas, la prostate:1 200 à 2 000 cas.).**Le ministre de la Santé** avait avancé (22 décembre 2005) le chiffre de 250 000 cas de cancéreux recensés en Algérie. Il y a 80 000 cas qui sont annuellement enregistrés dont **5000 personnes** atteintes du cancer du poumon dû au tabac (ici, la moyenne d'âge qui était de 60 ans a baissé pour atteindre 55 ans actuellement).

**Jeudi 2 avril 2009**, le chargé de la prévention au ministère de la Santé déclarait que 30 000 nouveaux cas de cancer sont dépistés chaque année en Algérie.

**Selon le Pr Doudja Hamouda (5 février 2011, INSP)**, près de 40 000 nouveaux cas de cancer sont enregistrés chaque année en Algérie (2009: 20 800 nouveaux cas chez les femmes et 18 600 chez les hommes. Durant ces dernières années, la prévalence est passée de 80 cas pour 100 000 habitants en 1993 à 120 cas en 2007.

**Pour sa part, le ministère de la Santé estime (13 février 2011) qu'en 2012 :**

# Chapitre I : Généralités

---

43 295 nouveaux cas de cancers seront enregistrés dont 19 880 chez les hommes et 23 415 cas chez les femmes. **Le samedi 2 avril 2011**, lors de l'ouverture, à Alger, d'un colloque sur l'oncologie, le ministre le ministère de la sante, avançait le chiffre de 44 000 cas de cancers tous types confondus, en 2011 (40 000 en 2010).

**Selon les dernières données disponibles de l'Organisation mondiale de la santé (2013, début 2014)** : le cancer représentait 21% des causes de mortalité en Algérie et un tiers des décès causés par des maladies non-transmissibles dans la tranche d'âge 30-70 ans. Le taux de prévalence, qui est passé de 80 cas pour 100.000 personnes dans les années 1990 à 120 cas en 2010, devrait atteindre 300 cas pour 100.000 personnes en 2020 et enregistrer un taux comparable à ceux que l'on retrouve dans les pays développés tels que les Etats-Unis.

### 3-Etiologie :

De nombreux facteurs augmentent le risque de développer un cancer de poumon (Annexe 7)( **K. Achour,et al 2016**)

Selon la ligue nationale de France contre le cancer, le tabac est le facteur responsable de la très grande majorité des cancers du poumon .Chez l'Homme, 85% des cancers du poumon sont dus au tabac.

### 4-Anatomie et Histologie de l'appareil respiratoire

La respiration est un processus par lequel les structures assurant cette fonction, permettent un échange gazeux nécessaire pour le maintien de la respiration à l'échelle cellulaire.

L'appareil respiratoire se divise en deux parties séparées par le pharynx :

**\*Les voies aériennes supérieures** comprennent une série de cavités communicantes: le nez, les sinus, le rhinopharynx.

**\*L'appareil broncho-pulmonaire** commence par le larynx, et se continue par la trachée dans le thorax, pour se diviser en deux bronches primaires ou principales. Ces dernières se divisent en branchements (une vingtaine) pour se terminer dans les alvéoles. (Annexe 8)

### Les poumons

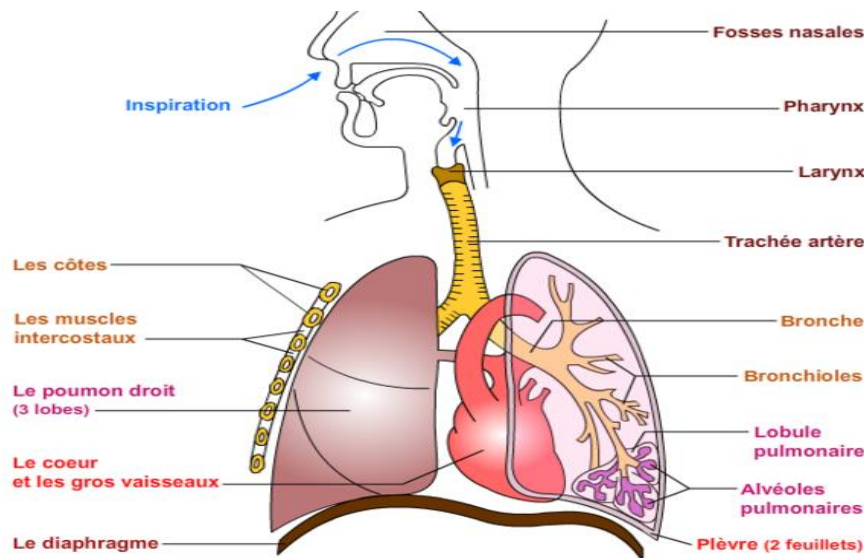
Situés dans la cage thoracique, ils sont séparés par le médiastin..

Ils sont constitués de deux lobes à gauche et trois à droite, séparés par des scissures. Au niveau des hiles pulmonaires, les structures bronchiques et vasculaires pénètrent dans le tissu pulmonaire et s'effectue la réflexion de la séreuse pleurale.

Des voies aériennes de conduction rigides-les bronches-mettent les poumons en relation avec la voie aérienne principale, la trachée

**Les poumons** constituent la majeure partie de l'appareil respiratoire.

# Chapitre I : Généralités



**Figure 1:** Appareil respiratoire (Michel Heller. 2011)

Dans les poumons, les **plus petites bronches** se divisent pour devenir des **bronchioles**, petites voies qui peuvent être comprimées et dont la paroi est faite de muscle lisse. Les bronchioles continuent de se diviser jusqu'aux **bronchioles respiratoires** qui font la transition entre les voies aériennes et l'épithélium d'échange du poumon.

## Le tissu pulmonaire

Il est macroscopiquement homogène spongieux.

La teinte rose habituellement due à la perfusion du tissu, est modifiée par la fixation de la pièce, et le taux d'exposition aux agents polluants divers.

La partie distale terminale des voies de conduction est la bronchiole terminale. Cette dernière se divise en ramifications courtes appelées bronchioles respiratoires car leur paroi contient des alvéoles. Chaque bronchiole respiratoire se divise en segments appelés canaux alvéolaires sur lesquels s'ouvrent des sacs alvéolaires et des alvéoles. Les parois alvéolaires (cloisons ou septums alvéolaires) sont constituées, en allant du sang vers l'air alvéolaire, des éléments suivants: **L'endothélium capillaire, une membrane basale, le tissu conjonctif et l'épithélium alvéolaire.**

**L'épithélium alvéolaire** est formé d'une couche continue de cellules, de deux principaux types: **les pneumocytes de type I** (ou pneumocytes membraneux ou cellules de Clara) aplatis, tapissant 95% de la surface alvéolaire et **les pneumocytes de type II** responsables de la synthèse de surfactant (un agent tensio-actif).

Le pneumocyte de type II possède un noyau volumineux nucléolé, et un cytoplasme éosinophile abondant avec de fines vacuoles claires

## 5-La classification histologique des cancers bronchiques

Un cancer du poumon, appelé aussi cancer bronchique, est une maladie des cellules des bronches ou, rarement des cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie

# Chapitre I : Généralités

---

de façon anarchique pour devenir une cellule cancéreuse. (**L'Institut National du Cancer ,2010**)

Sur le plan histologique on a les carcinomes bronchiques à petites cellules (environ 20% des cancers pulmonaires) qui se développent aux dépend des cellules du système neuroendocrine associé aux muqueuses et les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (80% des cancers bronchiques), qui se développent aux dépend de l'épithélium de revêtement des bronches, des glandes bronchiques et des cellules bronchio-alvéolaires. (**OMS et l'IASLC .2012**)

## **Vers une classification moléculaire**

Au cours de ces dernières années, la découverte de mutations dans les tumeurs pulmonaires de patients a permis l'établissement d'une nouvelle classification dite moléculaire des cancers bronchiques.

Les principales mutations découvertes à ce jour concernent des récepteurs membranaires présents à la surface des cellules, comme des mutations de l'EGFR (10 %), des mutations de KRAS (24 %), un remaniement ALK (< 5 %), une amplification de MET (< 5 %), une mutation de HER2 (< 5 %) ou des mutations de BRAF (< 5 %). (Annexe 9)

Pour certaines de ces mutations, une thérapie ciblée est déjà disponible. Pour les autres, des essais cliniques sont en cours avec de nombreuses nouvelles molécules. (**Roche 2014**)  
(Annexe 10 )

## **Le cancer du poumon non à petites cellules**

Il s'agit d'un groupe de cancers du poumon dont les cellules n'apparaissent pas « petites » au microscope, au contraire du cancer du poumon à petites cellules.

Les trois principaux types de cancers du poumon non à petites cellules sont les carcinomes épidermoïdes , les adénocarcinomes et les carcinomes du poumon à grandes cellules.

Le diagnostic de ces cancers repose sur les mêmes principes, mais le traitement peut différer selon le type de maladie. (**Les recommandations de l'ESMO .2014.**)

### **1-Adénocarcinome :**

Ils représentent environ 40% de l'ensemble des CBNPC. (**Joobeur.Set al 2015**), ils se développent dans les voies aériennes périphériques (épithélium glandulaire)•Ils sont la résultante de plusieurs événements successifs (mutations, amplifications) conduisant à l'Hyperplasie Adénomateuse Atypique(HAA), puis à l'Adénocarcinome In Situ (bronchioloalvéolaire), et finalement à l'Adénocarcinome Invasif. (**Yasushi .Y,2010**).L'adénocarcinome primitif représente actuellement, le type histologique le plus fréquent des cancers broncho-pulmonaires primitifs .Son incidence est en augmentation depuis une vingtaine d'années .Près de 20% des patients ayant un adénocarcinome ne sont pas des fumeurs. (**S.Joobeur et al 2015**) .IL est le type le plus courant détecté chez les femmes et les jeunes gens.(**canadian cancer society 2014**).

## Chapitre I : Généralités

---

Les adénocarcinomes sont des tumeurs qui possèdent des architectures variées qui sont à la base de **la classification histopronostique IASLC/ATS/ERS décrite en 2011**

\*La nouvelle classification a été développée par un panel d'experts internationaux comprenant des pathologistes, des chirurgiens, des oncologues, des biologistes moléculaires et des radiologues, représentants de l'IASLC ,de l'ATS et de l'ERS (Travis et al, 2011)

Cette classification ne peut s'appliquer que sur des tumeurs pulmonaires ayant bénéficiées d'une résection chirurgicale emportant la totalité de la lésion, elle ne s'applique pas aux prélèvements biopsiques .

De nombreux changements sont apportés par cette classification IASLC/ATS/ERS (Tableau 4). Le plus marquant est la disparition de l'entité « carcinome bronchiolo alvéolaire » car il regroupe désormais plusieurs entités différentes :

-1- **les adénocarcinomes in situ**, -2- **les adénocarcinomes avec invasion minime**, -3- **les adénocarcinomes infiltrants à prédominance lépidique** .

\*L'adénocarcinome in situ(AIS)

\*L'adénocarcinome avec invasion minime (AIM)

\*Les adénocarcinomes infiltrants : Ils représentent la majorité des adénocarcinomes car les AIS et AIM sont extrêmement rares.

Ces tumeurs sont hétérogènes morphologiquement car elles sont constituées de plusieurs types architecturaux d'où leur dénomination mixte dans la classification OMS 2004.

Dans la classification révisée par l'IASLC/ATS/ERS, les adénocarcinomes infiltrants sont classés selon leur architecture prédominante.

Chacun des types architecturaux est quantifié en pourcentage, le sous-type prédominant est celui qui possède le pourcentage le plus élevé, chacun des sous-types doit représenter au moins 5% de la surface tumorale.

-L'adénocarcinome à prédominance lépidique

-L'adénocarcinome à prédominance tubulaire (ou acinaire)

-L'adénocarcinome à prédominance papillaire

-L'adénocarcinome à prédominance micropapillaire

-L'adénocarcinome à prédominance solide (ou compacte)

-L'adénocarcinome mucineux

-L'adénocarcinome de type colloïde muqueux

-L'adénocarcinome avec contingent de cellules en « bague à chaton»

: ces tumeurs doivent être classées comme les autres selon leur type architectural qui est le plus souvent compact.



# Chapitre I : Généralités

---

Ces tumeurs sont assez rares et seraient selon certains auteurs associées à un réarrangement EML4-ALK (**Rodig et al., 2009**). (Annexe 11,12, 13)

\*Dans la classification IASLC/ATS/ERS des adénocarcinomes, il est recommandé d'utiliser un panel de 2 marqueurs immunohistochimiques pour aboutir à un diagnostic précis lorsqu'on est en présence d'un carcinome non à petites cellules peu différencié sur une biopsie ou lorsqu'il s'agit d'un examen cytologique (**Rekhtman et al., 2011**) (annexe 14).

-Le TTF1 est présent dans 75 à 85 % des adénocarcinomes d'origine pulmonaire (**Yatabe et al., 2002 ; Lau et al., 2002**)

-La protéine P63 est positive dans les carcinomes épidermoïdes avec la cytokératine CK5/6, mais plus d'un tiers des adénocarcinomes peut être positif pour la P63, la protéine P40 serait plus spécifique (**Au et al, 2004 ; Nicholson et al, 2010**)

La classification IASLC/ATS/ERS des adénocarcinomes n'est pas applicable sur les prélèvements biopsiques ou sur les prélèvements cytologiques car ils ne sont pas représentatifs de la totalité de la tumeur.

De même, le terme de carcinome à grandes cellules ne doit être retenu que sur les prélèvements d'exérèse chirurgicale car l'examen de la totalité de la tumeur est nécessaire pour exclure un contingent bien différencié. (**MANSUET-LUPO ,A.2014**)

## 2-Le carcinome épidermoïde

Il représente environ 40% de l'ensemble des CBNPC.

Il se développe habituellement dans les grosses bronches situées dans la partie centrale du poumon, il est fortement lié au tabac.

## 3-carcinome a grande cellules

- Histologie : aspect indifférencié avec de grandes cellules atypiques et absence de mucosécrétion ou de différenciation épidermoïde.
- Association avec le tabac.
- Localisation périphérique. Tumeur très invasive, notamment pour les structures adjacentes.

### Le cancer du poumon à petites cellules

Le cancer bronchique à petites cellules aussi appelé carcinome à cellules en grains d'avoine ou carcinome indifférencié à petites cellules représente actuellement 15 à 20 % des tumeurs bronchiques primitives. (**INCa ,2015**). Il prend habituellement naissance dans les bronches situées au centre des poumons. Il est le plus agressif de tous les types de cancer du poumon. Dans de nombreux cas, il s'est propagé à d'autres parties du corps au moment où il est diagnostiqué..ces principaux types sont *le carcinome à petites cellules* et *le carcinome mixte à petites cellules* (tumeur mixte formée entre autres de cellules malpighiennes ou glandulaires).(canadian cancer society,2016).Son incidence est en baisse progressive ces dernières années (**Jemal et al.,2011**)

### .Remarque

# Chapitre I : Généralités

---

D'autres types de cancers peuvent se propager au poumon, mais il s'agit alors d'une maladie différente du cancer primitif du poumon. Métastase pulmonaire; celle-ci est traitée différemment du cancer primitif du poumon. Un type rare de cancer, le mésothéliome pleural, est souvent appelé à tort cancer du poumon. Bien que le mésothéliome se forme dans la plèvre il est très différent d'un cancer qui prend naissance dans le poumon. **(canadian cancer society.2016)**

## **6-Intérêt de TTF1 (thyroid transcription factor 1)**

L'antigène TTF1 est un facteur de transcription, d'où son marquage nucléaire en immunohistochimie, il est exprimé dans le poumon normal par les pneumocytes de type II et par les cellules épithéliales normales de la thyroïde. L'expression immunohistochimique de TTF1 est corrélée au degré de différenciation cellulaire dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules. TTF1 est fortement exprimé dans les adénocarcinomes pulmonaires. Il est en revanche absent dans les adénocarcinomes développés dans d'autres organes **(Gilbert-Siriex.M,2011)**

Il est impliqué dans le développement pulmonaire et la différenciation du poumon distal. Environ 90% des adénocarcinomes pulmonaires non mucineux l'expriment **(Yatabe et al., 2002)** alors que les métastases ne l'expriment généralement pas sauf celles de la thyroïde.

Le poumon peut également être le siège d'invasion par des tumeurs malignes primitives de la plèvre ou mésothéliomes. Les mésothéliomes sont constitués de plusieurs sous-types histologiques (épithélioïde, sarcomatoïde, desmoplasique et biphasique). Le sous-type 28 épithélioïde ressemble morphologiquement aux carcinomes, il se distingue des carcinomes pulmonaires primitifs par l'étude immunohistochimique. Dans les mésothéliomes, les cellules tumorales sont marquées par les anticorps anti-calrétinine et anti-WT1 alors qu'elles ne sont pas marquées par le TTF1, l'ACE et le CD15, ce qui est l'inverse dans les adénocarcinomes pulmonaires.

Un panel de 4 marqueurs au minimum doit être utilisé pour le diagnostic de mésothéliome, 2 marqueurs positifs pour le mésothéliome (par exemple : calrétinine, cytokératine 5/6, WT-1) et 2 marqueurs positifs pour les adénocarcinomes mais négatifs pour les mésothéliomes (par exemple : TTF1, ACE et CD15) **(Husain et al., 2009)**

TTF-1 est donc un bon marqueur diagnostique dans les cancers pulmonaires, il permet de discriminer adénocarcinome bronchique primitif et d'autre origine(sein, colon, ....)

## **7-Différencier un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde**

Dans le cadre des CBNPC, le diagnostic carcinome épidermoïde versus adénocarcinome n'a pas de conséquence majeure pour le choix de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante dans ces tumeurs de prise en charge chirurgicale. Mais cette distinction aura toutefois son importance dans le raisonnement primitif versus secondaire chez un patient ayant des antécédents tumoraux, ou dans la décision d'une thérapie ciblée. Si différenciation architecturale glandulaire, mucosécrétion (colorations histochimiques PAS-PAS diastase) et kératinisation sont absentes,

## Chapitre I : Généralités

---

l'utilisation de cytokératines de bas ou haut poids moléculaires pourront apporter des arguments de même que l'utilisation du TTF1. (**Benheddi.M ,2016**)

Au total, les anticorps utiles dans cette première réflexion sont les marqueurs neuroendocrines, les cytokératines de bas et haut poids moléculaire, éventuellement l'antigène leucocytaire commun et le TTF1.(annexe 16)

### 8- Carcinogénèse des carcinomes bronchiques non à petites cellules

#### ETAPES DE LA CANCEROGENESE

**La carcinogénèse pulmonaire peut être divisée en quatre phases successives.** L'**initiation** résulte de mutations génétiques irréversibles de la cellule qui vont se transmettre aux cellules filles et persister dans l'organisme.

**La promotion** est l'expansion clonale des cellules initialisées qui manifestent en général un taux de croissance accru. Ainsi, la survenue de mutation étant directement proportionnelle au taux de division, cette étape contribue à l'augmentation du nombre de mutations génétiques de la cellule.

**La conversion**, est probablement l'étape la plus importante et correspond à la transformation proprement dite des cellules pré-néoplasiques en cellules malignes, dû à l'accumulation de nouvelles mutations.

Enfin, **la progression** désigne la phase où une cellule maligne sous l'influence de nouvelles mutations génétiques, va être capable d'envahir de nouveaux tissus pour former des métastases.

#### VOIES DE LA CARCINOGENESE BRONCHIQUE

##### 1- Les facteurs de croissance et récepteurs tyrosine kinase aux facteurs de croissance :

##### **Le gène erbB1/EGF-R (Epidermal growth factor receptor):**

: Le récepteur membranaire à l'EGF est surexprimé dans 60 à 80 % des CBNPC.

L'EGF est également un puissant agent pro angiogénique stimulant la prolifération des cellules endothéliales et la formation de néo vaisseaux. .

**Le gène erbB2/Her-2:** erbB2 est surexprimé dans 20 % des CBNPC..

##### **Le gène alk**

ALK est un récepteur TK à l'origine de la prolifération cellulaire. Dans 4-5 % des tumeurs bronchiques, on observe une translocation EML4-ALK avec la formation d'un gène de fusion qui conduit à l'activation constitutionnelle de la kinase ALK.

# Chapitre I : Généralités

---

## **Le gène ras**

Ras est un transducteur de signaux extracellulaire muté dans 10 à 30% des CBNPC. Le gène K-ras a un double rôle de proto-oncogène et de suppresseur de tumeur. .

### **2- altération de la régulation de la transition G1/s du cycle cellulaire**

#### **La voie de signalisation RB/p16/p15/cycline D1**

Le gène du rétinoblastome (RB) a été un des premiers gènes suppresseurs de tumeur identifié dans le cancer du poumon .La perte d'expression du gène RB résulte principalement de délétions chromosomiques.

#### **La voie de signalisation p53/p14ARF/MDM2**

P53 est un gène suppresseur de tumeur inactivé dans plus de 75% des CBNPC.

Des essais de thérapie génique réintroduisant le gène p53 sauvage ont permis d'inhiber la croissance de cancer du poumon. Ces thérapies ne sont pas encore bien mises au point.

### **3- régulation de l'apoptose**

**le gène PTEN :** PTEN est une protéine/lipide phosphatase impliquée dans la promotion du système anti- apoptotique Bad/Bcl2 qui n'a pas encore fait l'objet d'essais thérapeutiques. .

**La protéine kinase C(PKC) :**Elle semble impliquée dans la prolifération cellulaire, l'angiogénèse, l'apoptose et la résistance aux médicaments. .

### **4-Potentiel réplcatif illimité**

**Activation de la télomérase :** L'activité de la télomérase est augmentée dans 85% des cancers rendant les cellules capables de se reproduire presque indéfiniment. .

**5-Phénotype invasif et métastasant Métalloprotéases de la matrice extra-cellulaire (MMP) :**métalloprotéase de la matrice extra -cellulaire ( MMP) : sont des enzymes impliquées dans la dégradation de la membrane basale épithéliale permettant aux cellules tumorales d'infiltrer le chorion sous-jacent.

**6- angiogénèse :VEGF :**Le vascular endothelial growth factor est le principal facteur de croissance des cellules endothéliales dont il stimule la prolifération et la migration pour former de nouveaux bourgeons vasculaires.

La connaissance des principales voies de la cancérogenèse bronchique a permis l'identification de biomarqueurs, est basée sur des techniques génétiques (DNA

# Chapitre I : Généralités

---

arrays, PCR, Rt-PCR, séquençage, FISH), épi génétiques, protéomiques (spectrométrie de masse, ELISA, IHC), métabolomiques (acides aminés, peptides, lipides), radiologiques et cliniques.( **M. Mlika et al 2014**) (Annexe 15)

## **9-Classification TNM**

La 8<sup>ème</sup> édition de la classification internationale des cancers bronchiques de 2015 de IASLC.(Annexe 17,18,19)

Classification **OMS (2015)** des Tumeurs du poumon (Annexe 20 ) (**K. Achour ,et al 2016**)

# Chapitre I : Généralités

---

# Chapitre I : Généralités

---

## *Chapitre II : Matériel Et Méthodes*



### II. MATERIEL ET METHODE

Notre travail a été réalisé durant notre stage effectué au Service d'Anatomie Pathologique du CHU Mustapha sur une période de six (06) mois allant de janvier 2016 à juin 2016. Ce travail consiste en une étude rétrospective s'étendant sur 5 années (2011 – 2015) et prospective sur 1 année (2016) sur une série de patients Algériens venus de différentes régions du pays. Nous avons procédé à une réévaluation à partir des blocs de paraffine des prélèvements biopsiques, de biopsies exérèses, et de pièces chirurgicales de patients atteints de CBPNPC. Ces prélèvements sont fixés au formol avant d'être inclus en paraffine (FFPE)

Cette étude rassemble des prélèvements parvenus dans le service d'Anatomie Pathologique du CHU de Mustapha (Alger). Au totale 338 cas sélectionnés en fonction des formes anatomoclinique sont été retenus.

Les données cliniques (L'âge, le sexe, la localisation) des patients ont été recueillis à partir des fiches de renseignements cliniques. Tous les cas ont bénéficié d'une réévaluation histologique après coupes sériées.

#### II-1 Matériel

##### II 1-1 Echantillonnage

Notre échantillonnage est présenté par des fragments de lésions tumorales des CBPNPC inclus dans des blocs de paraffine archivés ou à partir des biopsies ou après exérèses chirurgicale, suivie d'un examen macroscopie et anatomopathologique en se référant aux fiches des malades. (Annexe 21)

##### II 1-2 Appareillages et réactifs

Plusieurs appareils et réactifs spécifique ont servi lors de la réalisation des technique histo-pathologique ; immuno-histochimie (l'anticorps anti-TTF-1)

##### Etude histologique (Annexe 22)

##### Kit d'immuno-histochimie (Annexes 23)

#### II -2. Méthode

##### II-2.1 Etude épidémiologique des patients atteint des carcinomes pulmonaire non a petites cellules :

###### II-2.1.1 Fiches d'études :

L'analyse épidémiologie est établie à partir des fiches médicales accompagnants les prélèvements dont les numéros de dossier sont puisés des registres d'anatomie pathologique .

Les paramètres étudiés sont :

- ✓ L'âge de malade
- ✓ Le sexe
- ✓ La localisation anatomique de lésion

### II-2.2 Identification des types histologiques :

La détermination des types histologique des carcinomes pulmonaire non a petites cellules est établie sur de 338 cas à partir des fragments tumoraux archivés et des prélèvements colligés au laboratoire d'anatomopathologie ; ces prélèvements sont traits par trois techniques macroscopiques et histo-pathologique.

#### II-2.2.1 Histopathologie

La lecture microscopie des lames nous permet de relever les caractéristiques de la masse tumorale étudiée :

- la qualité du prélèvement.
- le siège du prélèvement.
- la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Les étapes de la technique histo-pathologique sont :

#### 1-La fixation :

Consiste à immerger le tissu des qu'il prélevé dans une solution de formole a 10% environ 10 fois plus important que le volume de tissu à fixe :

- 4 à 6 h pour les biopsies
- 24 à 48 h pour les pièces opératoire

Le but de la fixation est d'immobilisation des structures des tissus et les composants dans un état semblable à l'état vivant.

En effet, le prélèvement des tissus provoque leur mort : les cellules déversent leurs enzymes, ce qui provoque une autodigestion du tissu. De plus, à l'air ambiant, les prélèvements peuvent être contaminés par des bactéries, ce qui entraîne une putréfaction des tissus.

### 2-La macroscopie :

- Il est basé sur l'examen à l'œil nu ou à l'aide d'une loupe ; après la fixation les biopsies sont mesurées et mises en cassettes en totalité ; par contre les pièces opératoire sont mesurées ; puis noter l'aspect ; la taille ; la couleur : la distance et la consistance des lésions tumorales ; ensuite chaque prélèvement est placé dans une cassette numéroté.

### 3- Déshydratation :

- Se fait par passages successifs dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 95°, 100°)
- Cette étape consiste à chasse l'eau qui existe dans le tissus.

### 4- Eclaircissement :

- Assure par un produit appeler xylène ; sa consiste a enlevé l'alcool et par conséquent préparé le tissu l'imprégnation.

### 5-Imprégnation et inclusion :

Après le passage successive dans les bains de paraffine entre 58 à 60°C ; les fragments sont inclus dans des moules on métal et des cassettes en plastique qu'on remplir de paraffine liquide ; ensuite on dépose les moules sur une plaque refroidissement au bout de quelque minute la paraffine ce solidifier ; on obtient un bloc ou prélèvement.

### 6- Coupage par le microtome :

Les blocs de la paraffine sont au réfrigérateur pour les refroidir afin de pouvoir effectuer

Les coupes fines 3 à 4µm.

L'opération consiste d'abord à débiter le bloc c'est dire enlever le sur plus de paraffine ; jusqu'à amener à la surface de prélèvement pour effectuer des coupes fine.

### 7-Etalement :

Les rubans de coupe effectuée en microtome sont ensuite étalés sur des lames qui portent le numéro de prélèvement.

### 8-Déparaffinage et réhydratation :

Les lames sont placées dans des paniers qu'on met dans une étuve 24h à 56 °c pour enlever la paraffine ; puis les plonger dans des bacs d'xylènes pendant 10 à 15 minutes (hydratation des coupes) ; et ensuite dans des bains d'alcool de degré décroissant.

### 9- Coloration Hématoxyline Eosine

Passage dans l'hématoxyline (10 à 15 min)

Rincer à l'eau courante 30s

Après le passage de la 1<sup>er</sup> différenciateur (l'acide hydro-chlorhydrique ) quelque seconde pour éliminé l'excès d'hématoxyline

Rincer à l'eau courante 30 s

Après le 2<sup>eme</sup> différenciateur (l'ammoniaque) passage quelque seconde

Rincer à l'eau courante 30 s

Passage dans l'éosine 2 à 3 min

Rincer à l'eau courante 30 s

### 10- Montage :

- Les lames sont ensuite parsemées de quelques gouttes d'Eukit et recouvertes de lamelles sans y laisser de bulles

### 11- L'observation microscopique :

L'observation microscopique réalisée à l'aide d'un microscope, aux différents grossissements (X40;X100;X200 ; X400).

#### II-2.2.2 L'Immuno-histochimie

La technique d'immuno-histochimie passe par différentes étapes aussi importantes les unes que les autres allant de la préparation de tissu à l'interprétation de la technique

1. la réalisation des coupes :

- Coupes au microtome de 3 à 4  $\mu\text{m}$  d'épaisseur fines et régulières
- Etalement des coupes sur des lames silanisées à l'aide d'un bain marie ou sur une plaque chauffante
- Évite les plis

2. Incubation 1 : les lames sont incubées à 55°C pendant 24 heures dans une étuve

3. Déparaffinage : 2 bains de xylène 5 min

4. Réhydratation : alcool 100° 2X 5 min

Alcool 95° 5 min

Alcool 70° 5 min ; Eau plusieurs bains quelques minutes

5. Démasquage des sites antigéniques (pré traitement) : Placer les lames dans une solution de pH préalablement préparée (pH 6.pH9) selon le type d'anti corps spécifique utilisée

6. Incubation 2 :

- mettre les lames enrobées dans la solution de pH dans un bain marie à 95°C pendant 40 minutes.
- plonger les lames dans l'eau distillée pendant 5 minutes
- Arranger les lames dans un plateau humidifié, et contourner le tissu à l'aide d'un dako pen.
- Ajouter quelque gouttes d'eau oxygénée (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 3%) à la zone sélectionnée, et laisser agir 30 minutes.

–

7. Introduction d'AC I : AC anti-TTF1

- Ajouter 100  $\mu\text{l}$  de solution contenant l'AC couvrir le plateau et laisser agir pendant une 30 minutes
- passage des lames dans 2 bains contenant du PBS.

8. Introduction d'AC II : polymérase d'enzyme couplé avec la peroxydase

- Ajouter l'AC II commun pour toutes les lames et laisser agir 30 minutes.
- Lavage dans du PBS 5 minutes.

### 9. Révélation :

- Se fait par le chromogène-substrat DAB et rincer avec l'eau distillé

### 10. Contre coloration :

- Immerger les lames 2 à 3 minutes dans l'hématoxyline de Mayer
- rincer a l'eau courant (5 minutes)
- plonger les lames dans un bain d'eau ammoniacuée pour donner une coloration bleu au tissu,
- puis déshydrater et éclaircir.

### 11. Montage :

Les lamelles sont déposées sur les lames.

### 12. Observation à la microscopie optique

Le Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) est une protéine qui régule la transcription de gènes spécifiques à la thyroïde, au poumon et au diencéphale. Elle est aussi connue comme *thyroid specific enhancer binding protein*. Son gène est le *NKX2-1* situé sur le chromosome 14 humain.

On s'en sert en anatomo-pathologie comme marqueur pour déterminer si une tumeur provient des poumons ou de la thyroïde.

Les cellules TTF-1 positives se trouvent dans les pneumocytes de type II et dans les cellules de Clara dans le poumon. Dans la thyroïde, les cellules folliculaires et para folliculaires sont positives.

Pour les cancers du poumon, les adénocarcinomes sont habituellement positifs, alors que les carcinomes à cellules squameuses et à grandes cellules le sont rarement. Les carcinomes à petites cellules (de n'importe quel site primaire) sont habituellement positifs.

## *Chapitre III : Résultats*

### 1. Paramètres épidémiologiques.

#### A. Sexe

Dans notre série on a révélé une prédominance masculine avec 285 hommes et 53 femmes soit un sexe ratio M/F de 5,37.

Tableau 1 : Répartition des malades selon le sexe

sexe	homme	femme	total
nombre	285	53	338
%	84,32	15,68	

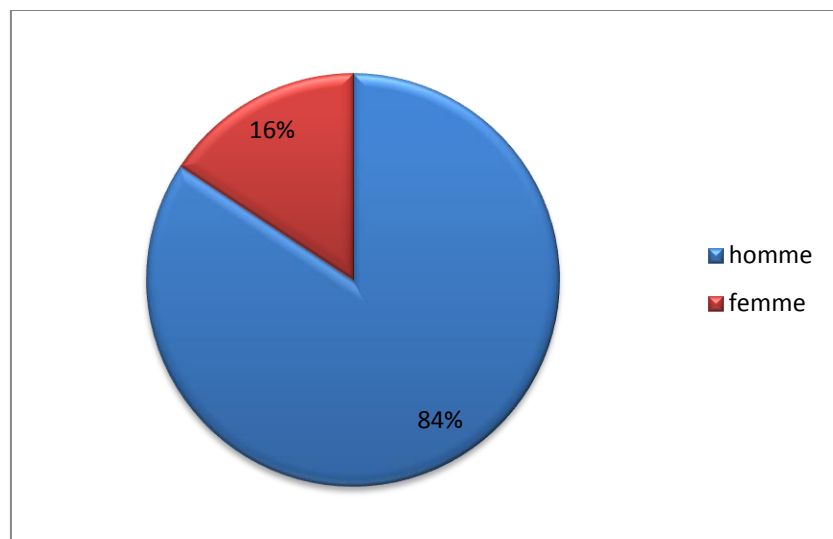


Figure7 : Répartition des malades selon le sexe

#### B.Age

L'âge des patients de notre série varie entre 25 et 90 ans, avec un âge moyen de 57,50 ans et un âge médian de 60 ans.



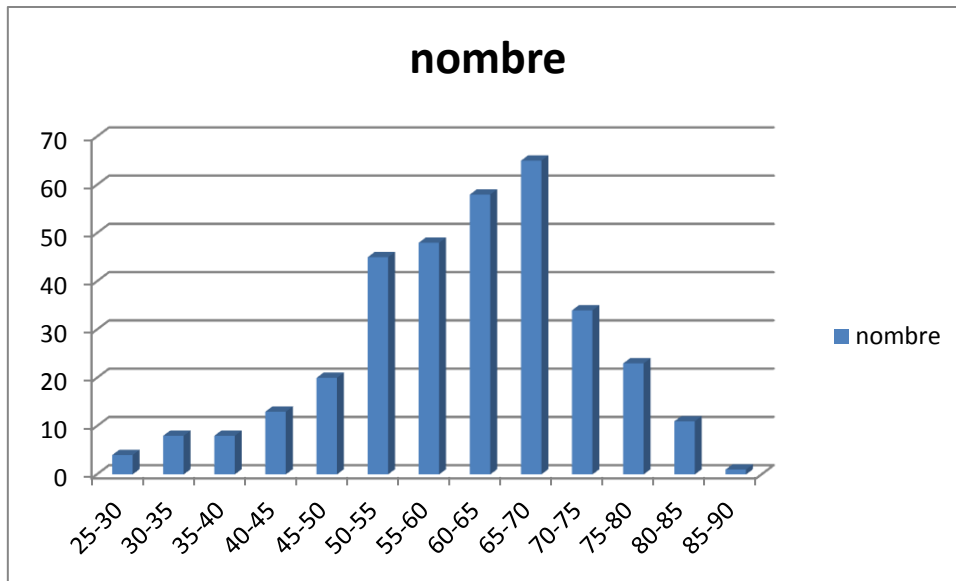


Figure 8: Répartition des patients selon l'âge

**2. Paramètres cliniques**

A. Répartition du CBPNPC selon le type

Dans notre série, 245 patients avaient un ADK, 89 patients ont présenté un Carcinome épidermoïde, 4 patients ont présenté un carcinome a grandes cellules.

Tableau 2: Répartition selon les différents types

types	ADK	carcinome epidermoïde	carcinome a grandes cellules	total
nombre	245	89	4	338
%	72,5	26,3	1,2	

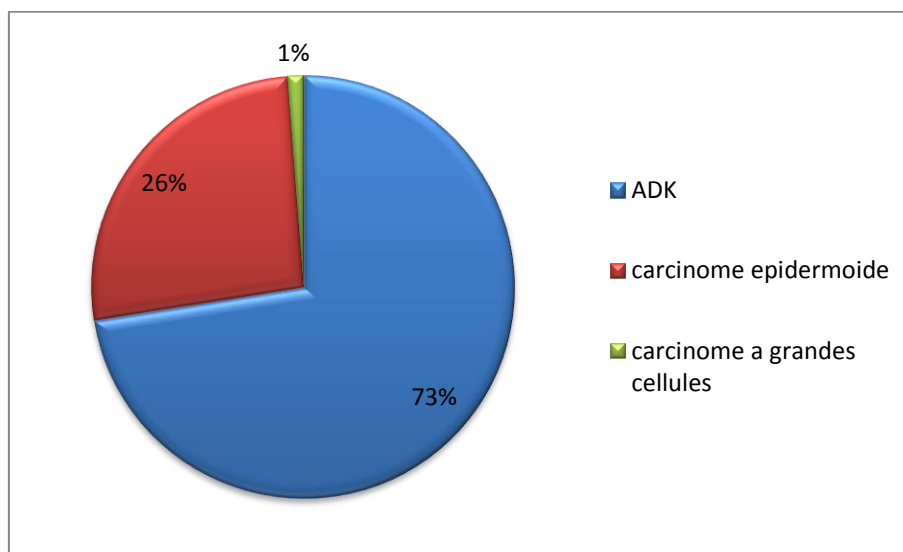


Figure 9: Répartition selon les différents types

## B. Evaluation du CBPNPC durant 6 ans :

Dans cette série on trouve que les ADK en 1<sup>er</sup> Position sur tous dans les 3 ans de 2012, 2013 et 2014 en 2<sup>ème</sup> position on a le carcinome épidermoïde qui est moyennement élevé avec 89 cas en totale et avec 26 cas en 2012 par contre concernant le carcinome à grande cellules qui est très rare on signale que 4 cas durant 6 ans.

Tableau 3: Evaluation du CBPNPC durant 6 ans

Année	ADK	carcinome épidermoïde	carcinome à grande cellules	totale
2011	17	9	0	26
2012	64	26	0	90
2013	72	15	3	90
2014	44	14	0	58
2015	29	19	0	48
2016	19	6	1	27
<b>totale</b>	<b>245</b>	<b>89</b>	<b>4</b>	<b>338</b>

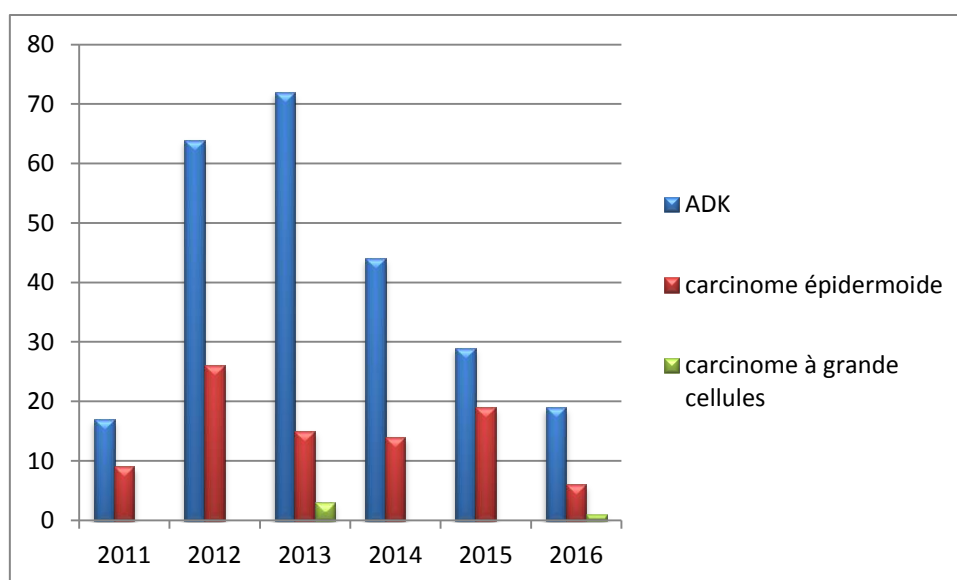


Figure10: Evaluation du CBPNPC durant 6 ans

## C. Répartition des types de CBPNPC selon le sexe:

Dans notre série le % des hommes est très élevé dans les différents types de CBPNPC.

Tableau 4 : répartition des types de CBPNPC selon le sexe

type	homme	femme	total
<b>ADK</b>	196	49	245
<b>C E</b>	82	7	89
<b>CGC</b>	4	0	4

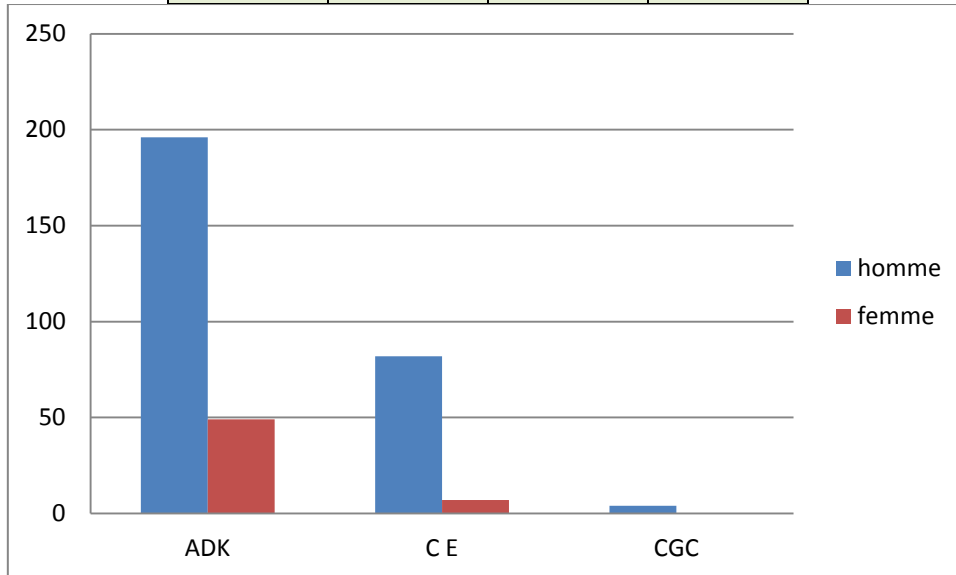


Figure11 : répartition des types de CBPNPC selon le sexe

D. Répartition des types de CBPNPC selon l'âge:

On signale un pic de presque 50 cas dans la tranche d'âge entre 60-65 pour les ADK

Et un pic de plus de 25 cas dans la tranche d'âge 65-70 pour les CE

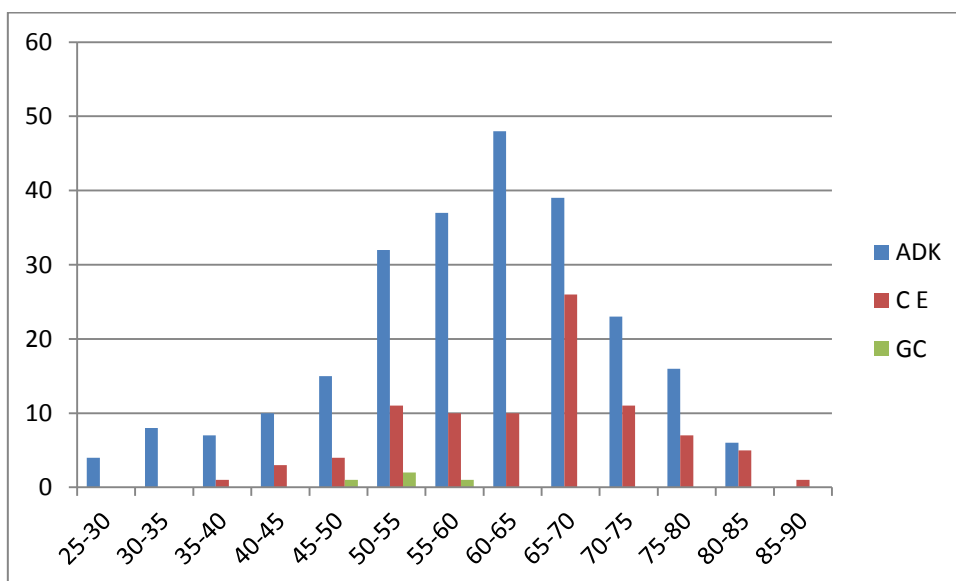


Figure12 : répartition des types de CBPNPC selon l'âge

## E. Répartition des types de CBPNPC selon fumeurs et non fumeurs :

Dans les données clinique de 78 malades on a signalé 64 fumeurs dont 29 ADK et 35 CE et 14 non fumeur dont 8 ADK et 6 CE

Tableau 5: répartition des patients fumeurs et non fumeurs dans différents type de CBPNPC

	nombre des fumeurs	nombre non fumeur	T
<b>ADK</b>	29	8	37
<b>C E</b>	35	6	41
<b>GC</b>	0	0	0
<b>total</b>	64	14	78

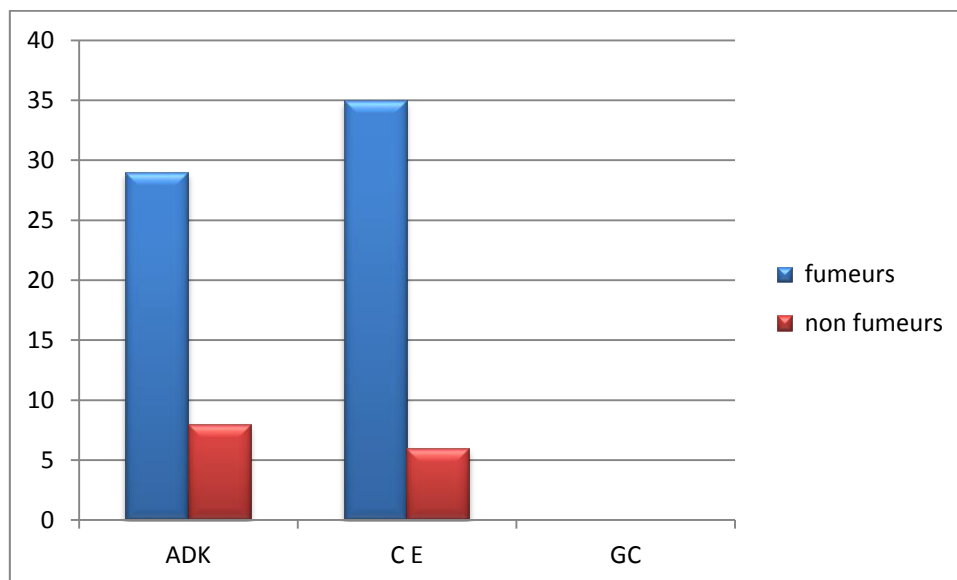


Figure 13 : répartition des patients fumeurs et non fumeurs dans différents type de CBPNPC

## 3- Etudes immuno-histochimique :

L'étude immuno-histochimique avec l'anticorps anti-TTF1 permet généralement de différencier les adénocarcinomes primitifs des métastases pulmonaires d'adénocarcinomes.

192 cas ont bénéficié d'un marquage de TTF1 :

La positivité de ce facteur est intense dans les ADK avec positivité de 106 cas sur 165.

Tableau 6 : expression de TTF1 dans différents types de carcinome pulmonaire non a petites cellules

Types	TTF1 +	TTF1 -	non contributif	Total
-------	--------	--------	-----------------	-------

<b>ADK</b>	106	28	31	165
<b>C E</b>	0	20	4	24
<b>GC</b>	0	1	2	3

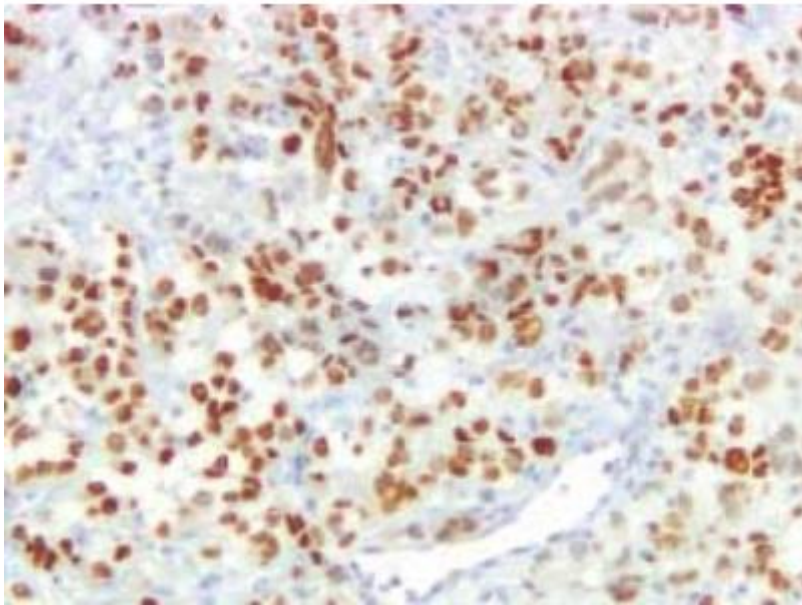


Figure 14: Expression nucléaire de TTF1 dans Adénocarcinome primitif pulmonaire

Marquage nucléaire de la plupart des cellules tumorales par l'anticorps anti-TTF1

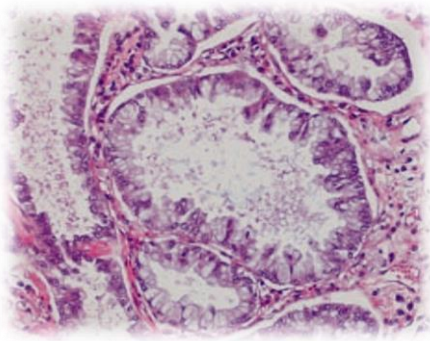


Figure 15 : Adénocarcinome Grx20

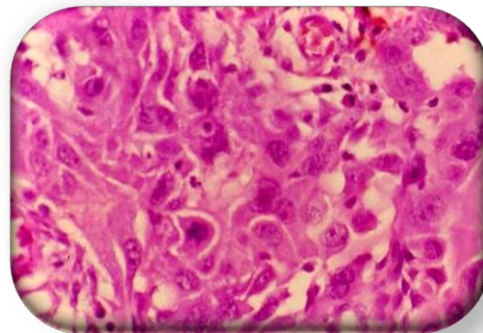


Figure 16 : Carcinome épidermoïde HE

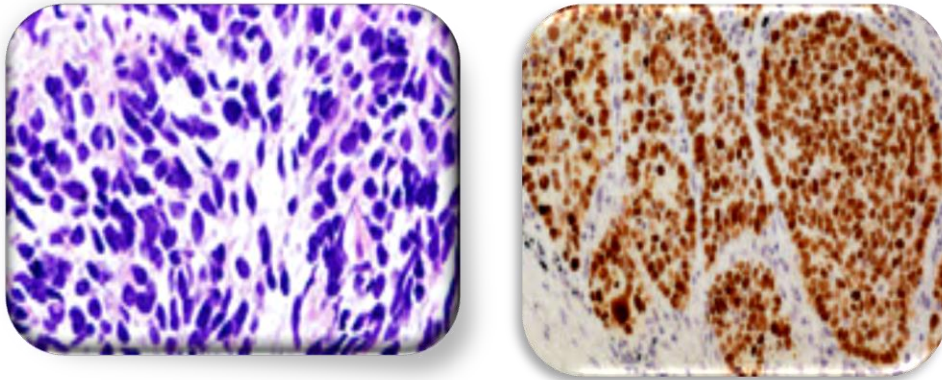


Figure 17 : Carcinome non à Petites Cellules.

## *Chapitre IV : Discussion*

## Chapitre IV : Discussion

---

Notre travail a été réalisé durant notre stage effectué au Service d'Anatomie Pathologique du CHU Mustapha sur une période de six (06) mois allant de janvier 2016 à juin 2016. Ce travail consiste en une étude rétrospective s'étendant sur 5 années (2011 – 2015) et prospective sur 1 année (2016) sur une série de patients Algériens venus de différentes régions du pays. Nous avons procédé à une réévaluation à partir des blocs de paraffine des prélèvements biopsiques, de biopsies exérèses, et de pièces chirurgicales de 338 patients atteints de CBNPC. Ces prélèvements sont fixés au formol avant d'être inclus en paraffine (FFPE)

Les patients sont de sexe masculin dans 285 cas (84%) et féminin dans 53 cas (16 %) ; il y a presque autant d'hommes que de femmes, le sexe ratio M/F est de 5,37. Dans la littérature ces données varient en fonction des séries : en France selon (Debieuvre.D et al), au Tunisie selon (Joobeur.S et al), au India selon (Sanjay et al), et selon (Singh et al). Au Maroc selon (Lachgar .A) l'incidence du cancer de poumon est plus élevée chez l'homme que chez la femme. Au United States selon (Anish,T et al) l'incidence de cancer de poumon avait une prédominance masculine chez les patient moins de 40 ans et une prédominance féminine chez les patients plus âgés. NSCLC encore reste majoritairement une maladie des personnes âgées.

En France Selon (Chouaid.C 2015) Le cancer du poumon est en forte augmentation chez les femmes alors que les cas de cancers du poumon chez les hommes sont en diminution. L'épidémie de cancer du poumon chez les femmes va encore augmenter dans les 30 prochaines années dans de nombreux pays d'Europe, dont la France, en lien avec l'historique du tabagisme féminin.

En France aussi Selon (D. Debieuvre2010) et al Le pourcentage de femmes avec un CBNPC a augmenté les principales différences entre hommes et femmes persistent, mais s'atténuent avec l'augmentation du pourcentage de non-fumeurs et d'adénocarcinomes chez l'homme.

L'âge moyen de nos patients 58,50 ans. Ce résultat rejoint les résultats de

(Joobeur,S et al et Lachgar,A. 2015) .Contrairement au France ou L'âge moyen est 65,5 ans. (Locher.C,2010)



## Chapitre IV : Discussion

---

En France Selon (VANDENHOVE .L 2014) Les patients avaient en moyenne 61,44, l'âge de la population s'étalant de 36 à 85 ans

Dans notre étude le nombre des patient est élevé dans l'intervalle 60-70.Au maroc selon (Lachgar,A. 2015 et al) avec des extrêmes allant de 36 à 91 ans.

On signal un pic de presque 50 cas dans la tranche d'âge entre 60-65 pour les ADK

Et un pic de plus de 25 cas dans la tranche d'âge 65-70 pour les CE

Selon (Oukabli.M), les carcinomes non a petites cellules représentent 60,8% avec une large prédominance du carcinome épidermoïde (37,4%) avec un âge moyen de 54 ans ,suivi par l'adénocarcinome (21,4%)avec un age moyen de 48 ans ,puis le carcinome a grandes cellules (2 %) avec un age moyen de 53 ans .

Dans notre série, 245 patients avaient un ADK, 89 patients ont présenté un Carcinome épidermoïde, 4patients ont présenté un carcinome a grandes cellules.

Selon (Travis et al, 2013) l'incidence de carcinome à grande cellules est en diminution au profit des adénocarcinomes

en Inde selon Singh et al Les types les plus courants histologiques étaient épidermoïde ( 34,8 % ) , l'adénocarcinome ( 26,0% ) et à petites cellules ( 18,4% )

Dans la partie orientale de l'Inde Selon Dey A et al le sous-types histologiques le plus prédominant de cancer broncho-pulmonaire primaire était carcinome épidermoïde.

en France selon (Locher.C,2010 ,VANDENHOVE .L 2014) adénocarcinome est le sous-types histologique le plus dominant.

en Tunisie selon (Joobeur,S et al ) L'incidence d'adénocarcinome est en augmentation peut être attribuée à plusieurs facteurs: modifications des habitudes tabagiques, l'exposition au tabagisme passif, l'existence d'autres facteurs de risque (nutritionnels, professionnels, environnementaux et génétiques) et les progrès des

## Chapitre IV : Discussion

---

techniques anatomopathologiques. Malgré les progrès thérapeutiques, il reste de mauvais pronostic.

Sur un nombre de 78 patients on a 64 patients fumeurs et 14 patients non fumeurs

Donc le cancer de poumon augmente avec l'augmentation de la consommation de tabac

En France selon (Simonato et al 2010 Barlesi F 2013 Selon VANDENHOVE .L 2014) le nombre de patients fumeurs est supérieur de patients non fumeurs

En France selon Audrey MANSUET-LUPO 2014 Les fumeurs (> 15 PA) représentaient 81% des patients étudiés ; en Tunisie selon (Joobeur,S et al) .81,7% des patients étaient tabagiques ;en France Selon (Chouaid.C 2015) Le risque de cancer du poumon est multiplié par 10 chez le fumeur par rapport au non-fumeur. Le tabac est le facteur de risque majeur

Selon ( Jemal et al., 2011) la plupart des cas soient rencontrés chez les fumeurs, il s'agit du type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les non-fumeurs et notamment chez la femme

En France selon (Audrey MANSUET-LUPO 2014) Le carcinome épidermoïde est fortement lié au tabac, plus de 90% des patients sont fumeurs.

L'étude immunohistochimique utilisant TTF 1 marqueur spécifique thyroïdien et pulmonaires non à petites cellules montre que TTF 1 était positif dans 106 cas ayant un adénocarcinome, absence d'expression de TTF1 pour carcinome épidermoïde et le carcinome à grande cellules. Le TTF1 était négatif dans 28 cas ayant un adénocarcinome, et dans 20 cas ayant un carcinome épidermoïde , et un cas ayant un carcinome à grande cellules.

Le TTF1 est revenu non contributif dans 31 cas ayant un adénocarcinome, et dans 4 cas ayant un carcinome épidermoïde et 2 cas ayant un carcinome à grande cellules .

En France Selon ( Debieuvre. D 2010) Le CBNPC était plus souvent un adénocarcinome chez

## Chapitre IV : Discussion

---

Les femmes que chez les hommes (64,6vs 48,7%) Lorsque ces recherches étaient réalisées, les femmes présentaient plus souvent que les hommes un test TTF-1 positif (68,3vs 53,7).

En France (MANSUET-LUPO.2014) A L'expression du TTF1 était retrouvée dans 368 tumeurs (90%).

En Tunisie selon (Joobeur,S et al) TTF1 positif 64,6% des cas. En inde (solon Shravasti Ret al 2015) dans les adénocarcinomes le TTF 1 est positif dans 62 % des adénocarcinomes et dans 25 % des carcinomes épidermoïde

Selon (Lantuéjoul.S 2011) En pratique, les cas de carcinomes non à petites cellules positifs pour TTF1 et/ou les mucines et négatifs pour les marqueurs épidermoïdes P63 et/ou CK5-6 sont proposés comme "carcinomes non à petites cellules dont le phénotype est en faveur d'un adénocarcinome".

TTF1 s'impose comme le meilleur marqueur des adénocarcinomes, avec la mise en évidence de mucines

En France selon (Gilbert-Sirieix.MTTF.2011) est spécifiquement exprimé dans les adénocarcinomes pulmonaires et dans les 3 formes acinaire, papillaire et bronchio alvéolaire Il est en revanche absent dans les adénocarcinomes développés dans d'autres organes. Il est très fortement exprimé dans les adénocarcinomes. Ainsi, son expression aberrante participerait à la carcinogenèse et à la progression tumorale. TTF-1 est donc un bon marqueur diagnostique dans les cancers pulmonaires, il permet de discriminer une tumeur pulmonaire primaire de celle d'une métastase dans le poumon.

## *Chapitre III : conclusion*

## Conclusion

---

L'incidence de cancer de poumon non petites cellules est en augmentation depuis une vingtaine d'année. Cette augmentation peut être attribuée à plusieurs facteurs: modifications des habitudes tabagiques, l'exposition au tabagisme passif, l'existence d'autres facteurs de risque (nutritionnels, professionnels, environnementaux et génétiques) et les progrès des techniques anatomopathologiques. Malgré les progrès thérapeutiques, il reste de mauvais pronostic. En l'absence de traitement réellement efficace, la meilleure stratégie actuelle reste la prévention par le renforcement des programmes de lutte anti-tabac et d'aide au sevrage tabagique.

A l'heure actuelle, l'histologie reste le principal critère décisionnel pour l'initiation d'un traitement en cas de cancer bronchique métastatique. La distinction entre carcinome épidermoïde et adénocarcinome est particulièrement importante.

L'expression immuno histochimique de TTF1 est corrélée au degré de différenciation cellulaire dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules, TTF1 est fortement exprimé dans les adénocarcinomes pulmonaires. Il est en revanche absent dans les adénocarcinomes développés dans d'autres organes. TTF-1 est donc un bon marqueur diagnostique dans les cancers pulmonaires, il permet de discriminer adénocarcinome bronchique primitif et d'autre origine(sein, colon, ....)

Plusieurs perspectives sont à entrevoir. Une analyse épidémiologique plus poussée pourrait être menée sur différents paramètres. Une analyse au niveau moléculaire est également à envisager afin d'identifier les mécanismes de carcinogénèse et les particularités biologiques, moléculaires et génétiques du cancer du poumon selon le tabagisme et le sexe.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ❖ Au, N.H.C., Gown, A.M, Cheang, M, Huntsman, D, Yorida, E, Elliott, W.M, Flint, J, English, J, Gilks, C.B Grimes, H.L (2004) P63 expression in lung carcinoma: a tissue microarray study of 408 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 12:240-247.
- ❖ Achour,K.Ait Mahieddine,Z. Amrane,R. Belarif,A. Bough rarou,R.. Zine Charaf, A. Djami - Temmim,N. Dib,A. Fissah,A. Hamzi,L. Haouichat,H . Ilimi,F. L’hadj,M. Oukrif,S. Souilah - Karoun,S. Manuel de Prise en charge Du Cancer Broncho – Pulmonaire(2016).
- ❖ Anish T, Yuanbin C, Tinghui Y, Marko J ,Giuseppe G.(2015) Trends and characteristics of young non-small cell lung cancer patients in the United States. *Front. Oncol.*,
- ❖ Barlesi, F. Blons,H. Beau-Faller, M. Rouquette,I. Ouafik, H. , Mosser, J. , Merlio,J. , Bringuier, P , Jonveaux, P Le Marechal,C. , Marc G. Denis, F, Debieuvre, D. , Soria,J. , Cadranel, Julien Mazieres,J. , Missy, P. , Morin,F., Nowak,F. , Zalcman,G (2013) Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts).*J Clin Oncol* 31
- ❖ Choi, Y.L., Takeuchi, K, Soda, M, Inamura, K,Togashi, Y, Hatano, S, Enomoto, M, Hamada, T, Haruta, H, Watanabe, H, Kurashina, K, Hatanaka, H, Ueno, T, Takada, S, Yamashita, Y, Sugiyama, Y, Ishikawa, Y Mano, H (2008) Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 68:4971-4976.
- ❖ Chen, Z., Cheng, K, Walton, Z, Wang, Y, Ebi, H, Shimamura, T, Liu, Y, Tupper, T, Ouyang, J, Li, J, Gao, P, Woo, M.S, Xu, C, Yanagita, M, Altabef, A, Wang, S, Lee, C, Nakada, Y, Peña, C.G, Sun, Y, Franchetti, Y, Yao, C, Saur, A, Cameron, M.D, Nishino, M, Hayes, D.N, Wilkerson, M.D, Roberts, P.J, Lee, C.B, Bardeesy, N, Butaney, M, Chirieac, L.R, Costa, D.B, Jackman, D, Sharpless, N.E, Castrillon, D.H, Demetri, G.D, Jänne, P.A, Pandolfi, P.P, Cantley, L.C, Kung, A.L, Engelman, J.A Wong, K (2011) A murine lung cancer co-clinical trial identifies genetic modifiers of therapeutic response. *Nature* 483:613-617.
- ❖ Debelenko, L.V., Raimondi, S.C, Daw, N, Shivakumar, B.R, Huang, D, Nelson, M Bridge, J.A (2011) Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol* 24:430-442
- ❖ Doebele, R.C., Pilling, A.B, Aisner, D.L, Kutateladze, T.G, Le, A.T, Weickhardt, A.J, Kondo, K.L, Linderman, D.J, Heasley, L.E, Franklin, W.A, Varella-Garcia, M Camidge, D.R (2012) Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 18:1472-1482.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ❖ Debieuvre,D. Locher C. Neidhardt,A-C, Goupil.F, Lemaire.B , Blanchet-Legens A.-S. Renault. D , Tavernier J.-Y. Tagu P. Mahmoud, H, Figueredo M.Grivaux M.(2014) Évolution en 10ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe.Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux Revue des Maladies Respiratoires 31, 805—816
  
- ❖ Dey A, Biswas D, Saha SK, Kundu S, Kundu S, Sengupta A. Comparison study of clinicoradiological profile of primary lung cancer cases: An Eastern India experience. *Indian J Cancer*. 2012;49:89–95.
  
- ❖ Espinos,E. Duplantier,M. Giuriato,S. Allouche,M. Sabourdy,F. Delsol,G. Laman,L.(2005) Anaplastic lymphoma kinase and lymphoma: physiopathological and clinical features. *Hématologie* 11 : 265-76
  
- ❖ Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F.(2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J of Cancer*. 136(5),:E359-86.
  
- ❖ Lyagoub,A .mutation de recepteur du facteur du croissance epidermoide (EGFR) dans le cancer bronchique:université Sidi Mohamed Ben Abbellah (Maroc).(2015),109p.
  
- ❖ Heller,M. Histologie de l'appareil respiratoire(2011).service d'histologie (France)
  
- ❖ Husain, A.N., Colby, T.V, Ordóñez, N.G, Krausz, T, Borczuk, A, Cagle, P.T, Chirieac, L.R, Churg, A, Galateau-Salle, F, Gibbs, A.R, Gown, A.M, Hammar, S.P, Litzky, L.A, Roggli, V.L, Travis, W.D Wick, M.R (2009) Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 133:1317-1331.
  
- ❖ Inamura, K., Takeuchi, K, Togashi, Y, Hatano, S, Ninomiya, H, Motoi, N, Mun, M, Sakao, Y, Okumura, S, Nakagawa, K, Soda, M, Choi, Y.L, Mano, H Ishikawa, Y (2009) EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 22:508-515.
  
- ❖ Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.(2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 61,:69–90.
  
- ❖ Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Delattre O. Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene*. 2010;29:1566–1579

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ❖ Joobeur,S. Mribah,H. Ben Saad,A. Cheikh Mhamed,S. Mahou,H. Rouatbi,H. Ali El Kamel,N(2015) Adénocarcinome pulmonaire primitif: expérience d'un centre hospitalier tunisien :Pan African Medical Journal.;21:216
  
- ❖ Kalai ,K., Auger,N. , Bess,B.(2012) ALK: a new predictive biomarker in non-small-cell lung cancer. Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. I - n° 3
  
- ❖ Koivunen, J.P., Mermel, C, Zejnullahu, K, Murphy, C, Lifshits, E, Holmes, A.J, Choi, H.G, Kim, J, Chiang, D, Thomas, R, Lee, J, Richards, W.G, Sugarbaker, D.J, Ducky, C, Lindeman, N, Marcoux, J.P, Engelman, J.A, Gray, N.S, Lee, C, Meyerson, M Jänne, P.A (2008) EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. Clin Cancer Res 14:4275-4283.
  
- ❖ Katayama, R., Shaw, A.T, Khan, T.M, Mino-Kenudson, M, Solomon, B.J, Halmos, B, Jessop, N.A, Wain, J.C, Yeo, A.T, Benes, C, Drew, L, Saeh, J.C, Crosby, K, Sequist, L.V, Iafrate, A.J Engelman, J.A (2012) Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. Sci Transl Med 4:120ra17.
  
- ❖ Lau, S.K., Luthringer, D.J Eisen, R.N (2002) Thyroid transcription factor-1: a review. Appl Immunohistochem Mol Morphol 10:97-102.
  
- ❖ Lin E, Li L, Guan Y, Soriano R, et al. Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers. Mol Cancer Res. 2009;7:1466–76
  
- ❖ Lachgar,A. Sahli,N. Toulba,A. Kebdani,T , Benjaafar ,N Pan Afr Med J. 21: 253.Simonato et al. Int J Cancer 2001;91:876-87
  
- ❖ Mlika,M. , Ayadi-Kaddour,A. , Boudaya,S., Laabidi,S. , Boussen,H. , El Mezni,F.(2014). La nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires proposée par la Société Thoracique Américaine et la Société Respiratoire Européenne: De nouvelles recommandations pour une meilleure prise en charge. La tunisie Medicale; Vol 91 ( n°05 ) : 293-299
  
- ❖ Mansuet-Lupo, A., Bobbio, A, Blons, H, Becht, E, Ouakrim, H, Didelot, A, Charpentier, M, Bain, S, Marmey, B, Bonjour, P, Biton, J, Cremer, I, Dieu-Nosjean, M, Sautès-Fridman, C, Régnard, J, Laurent-Puig, P, Alifano, M Damotte, D (2014) The new histological classification of lung primary adenocarcinoma subtypes is a reliable prognostic marker and identifies tumors with different mutation status: the experience of a French cohort.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ❖ Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D, et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol.* 2009;174:661–70
- ❖ Mribah, S. Ben Saad, H., A., Cheikh Mhamed, S., Mahou, H., Rouatbi, N., El Kamel, A. (2015) Primary lung adenocarcinoma: experience of a Tunisian hospital. *Pan Afr Med J.* 21: 216
- ❖ Murugan AK, Xing M. Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. *Cancer Res.* 2011;71:4403–11
- ❖ Nicholson, A.G., Gonzalez, D, Shah, P, Pynegar, M.J, Deshmukh, M, Rice, A Popat, S (2010) Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol* 5:436-441.
- ❖ Ngo, C., Duong-Quy S. (2015) Molecular abnormalities and target therapy for non-small cell lung cancers. *J Fran Viet Pneu* 17 :1-53
- ❖ Oukabli, M. Rharrassi I., A. Damiri, O. Qamouss, H. Chahdi, Y. Zoubir, A. Albouzidi (2011) cancers bronchopulmonaires : étude clinique et anatomopathologique. A propos de 163 cas. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer* Volume 3, Issue 1, pp 29–35
- ❖ Ramzy, C. Le cancer, en Algérie et dans le monde: Il va toucher près de 22 millions de nouveaux cas, à l'horizon 2030. (2014). *Santé-MAG.* N°27
- ❖ Rekhtman, N., Ang, D.C, Sima, C.S, Travis, W.D Moreira, A.L (2011) Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 24:1348- 1359.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ❖ Rodig, S.J., Mino-Kenudson, M, Dacic, S, Yeap, B.Y, Shaw, A, Barletta, J.A, Stubbs, H, Law, K, Lindeman, N, Mark, E, Janne, P.A, Lynch, T, Johnson, B.E, Iafrate, A.J Chirieac, L.R (2009) Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 15:5216-5223.
  
- ❖ Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, Nardone J, Lee K, Reeves C, Li Y, Hu Y, Tan Z, Stokes M, Sullivan L, Mitchell J, Wetzell R, Macneill J, Ren JM, Yuan J, Bakalarski CE, Villen J, Kornhauser JM, Smith B, Li D, Zhou X, Gygi SP, Gu TL, Polakiewicz RD, Rush J, Comb MJ. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007;131:1190–1203.
  
- ❖ Shaw, A.T., Yeap, B.Y, Solomon, B.J, Riely, G.J, Gainor, J, Engelman, J.A, Shapiro, G.I, Costa, D.B, Ou, S.I, Butaney, M, Salgia, R, Maki, R.G, Varella-Garcia, M, Doebele, R.C, Bang, Y, Kulig, K, Selaru, P, Tang, Y, Wilner, K.D, Kwak, E.L, Clark, J.W, Iafrate, A.J Camidge, D.R (2011) Effect of crizotinib on over all survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 12:1004-1012.
  
- ❖ Shaw, A. M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., Rane Mehra, M.D., Daniel S.W. Tan, M.B., B.S., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Laura Q.M. Chow, M.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Johan Vansteenkiste, M.D., Ph.D., Sunil Sharma, M.D., Tommaso De Pas, M.D., Gregory J. Riely, M.D., Ph.D., Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Juergen Wolf, M.D., Ph.D., Michael Thomas, M.D., Martin Schuler, M.D., Geoffrey Liu, M.D., Armando Santoro, M.D., Yvonne Y. Lau, Ph.D., Meredith Goldwasser, Sc.D., Anthony L. Borral, M.D., Ph.D., and Jeffrey A. Engelman, M.D., Ph.D (2014). Ceritinib in ALK-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*. vol.,370 no.,13
  
- ❖ Shaw, A.T., Yeap, B.Y, Mino-Kenudson, M, Digumarthy, S.R, Costa, D.B, Heist, R.S, Solomon, B, Stubbs, H, Admane, S, McDermott, U, Settleman, J, Kobayashi, S, Mark, E.J, Rodig, S.J, Chirieac, L.R, Kwak, E.L, Lynch, T.J Iafrate, A.J (2009) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27:4247-4253
  
- ❖ Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(50):19893–19897.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ❖ Soda, M., Choi, Y.L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y., Ishikawa, S., Fujiwara, S., Watanabe, H., Kurashina, K., Hatanaka, H., et al. (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448, 561-566.
- ❖ Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK.(2010) Unchanging clinico-epidemiological profile of lung cancer in north India over three decades :*Cancer Epidemiol.* 34:101-4
- ❖ Sanjay.Prasad,R .Verma,K(2009). Comparison between young and old patients with bronchogenic carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics, Vol. 5, No. 1, January-March, , pp. 31-35*
- ❖ Solomon B, Wilner KD ,Shaw AT.(2014)Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase –rearranged non –small cell lung cancer . *Clin Pharmacol Ther ;95:15-23*
- ❖ Takezawa K, Okamoto I, Nishio K, Janne PA, Nakagawa K. Role of ERK-BIM and STAT3-survivin signaling pathways in ALK inhibitor-induced apoptosis in EML4-ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:2140–2148.
- ❖ Takeuchi, K., Choi, Y.L, Soda, M, Inamura, K,Togashi, Y, Hatano, S, Enomoto, M, Takada, S, Yamashita, Y, Satoh, Y, Okumura, S,Nakagawa, K, Ishikawa, Y Mano, H (2008) Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 14:6618-6624.
- ❖ Takeuchi, K.Choi, Y.L, Togashi, Y, Soda, M,Hatano, S, Inamura, K,Takada, S, Ueno, T, Yamashita, Y, Satoh, Y, Okumura, S, Nakagawa, K, Ishikawa, Y Mano, H (2009) KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 15:3143-3149.
- ❖ Takahashi, T., Sonobe, M, Kobayashi, M, Yoshizawa, A, Menju, T, Nakayama, E, Mino, N, Iwakiri, S, Sato, K, Miyahara, R, Okubo, K,Manabe, T Date, H (2010) Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol* 17:889-897.
- ❖ Togashi, Y. Soda, M.Sakata, S.Sugawara, E. Hatano, S.Asaka, R.Nakajima, T.Mano, H .Takeuchi, K (2012) KLC1-ALK: a novel fusion in lung cancer identified using a formalin-fixed paraffin-embedded tissue only. *PLoS One* 7:e31323.
- ❖ Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW,

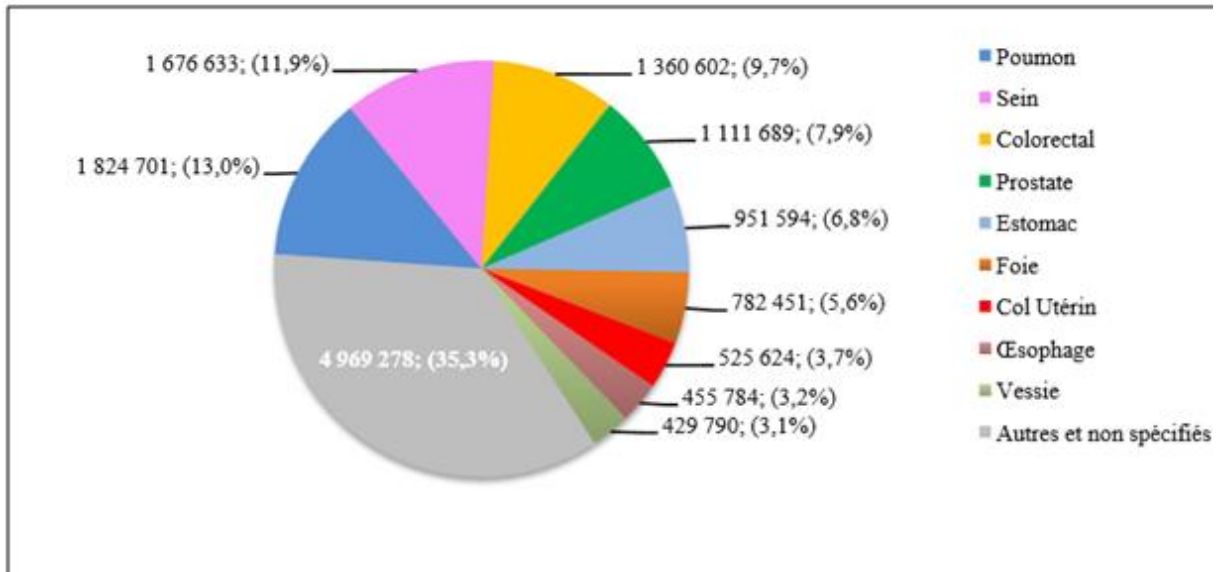
## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

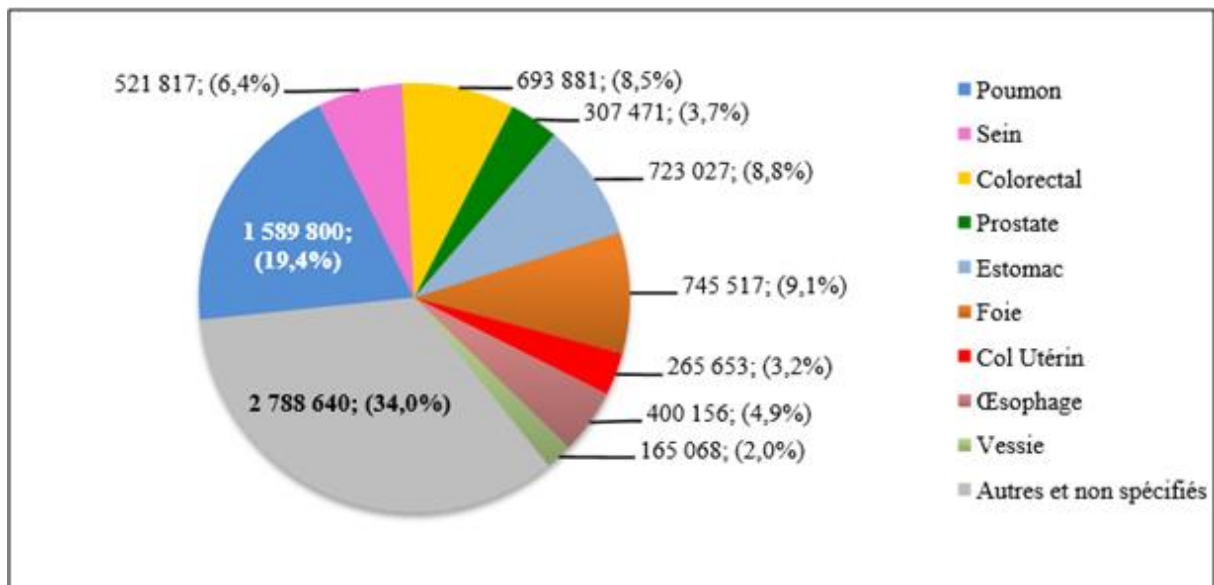
- Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. (2011) International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 6,:244–85.
- ❖ Travis WD, Brambilla E, Riely GJ.(2013) New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 31(8):992-1001.
  - ❖ WISSLER,M. Bilan de l'analyse de statut mutationnel EGFR de 1000 patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire du CHU-CAV de Nancy. dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée : Université de Lorraine,(2012),113p
  - ❖ Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS.*Cancer.* 2009;115:1723–33
  - ❖ Yatabe, Y., Matsuo, K Mitsudomi, T (2002) Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 29:2972-2977.

# *Annexes*

## Annexes

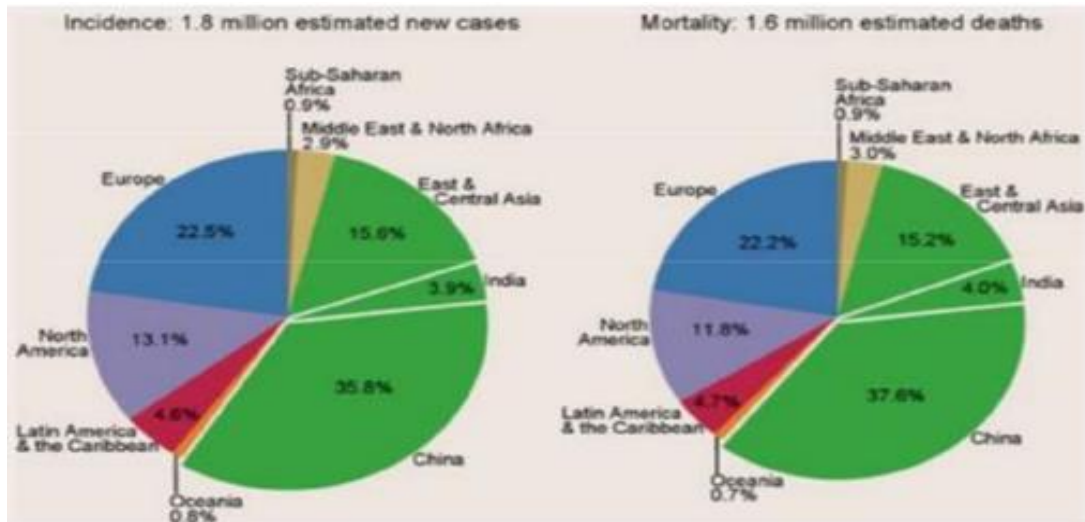


**Annexe 1** : estimation de l'incidence des cancers dans le monde en 2012

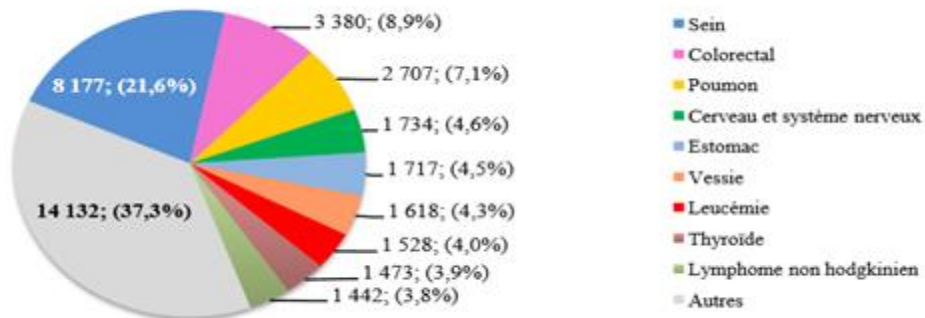


**Annexe 2** : estimation de la mortalité due aux cancers dans le monde en 2012

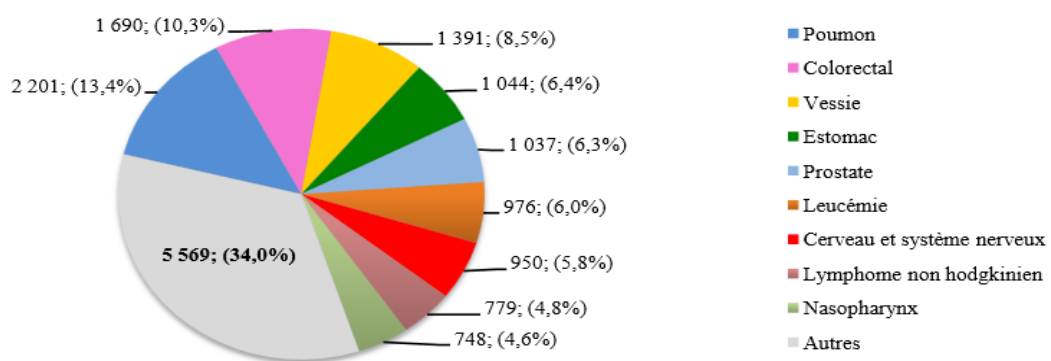
## Annexes



**Annexe 3:** nombre totale estimé de nouveaux cas et de décès avec des proportions selon les grandes régions du monde , pour le cancer du poumon chez les deux sexes confondus 2012

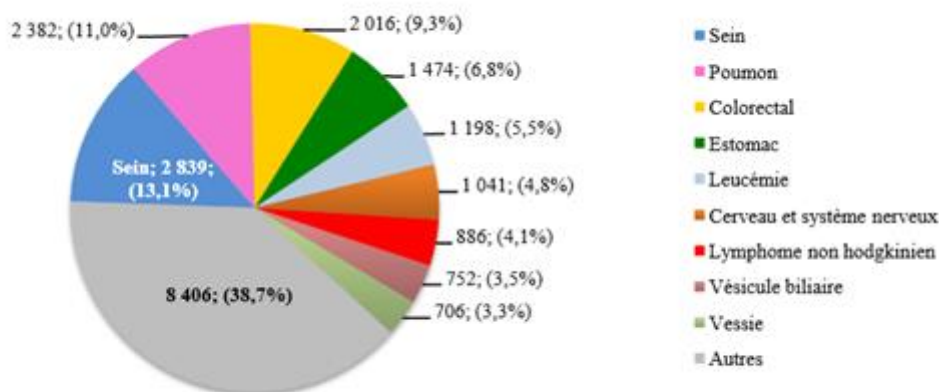


**Annexe 4:** Estimation de l'incidence des cancers en Algérie en 2012



**Annexe 5:** estimation d'incidence du cancer de poumon en Algérie en 2012.Hommes

## Annexes



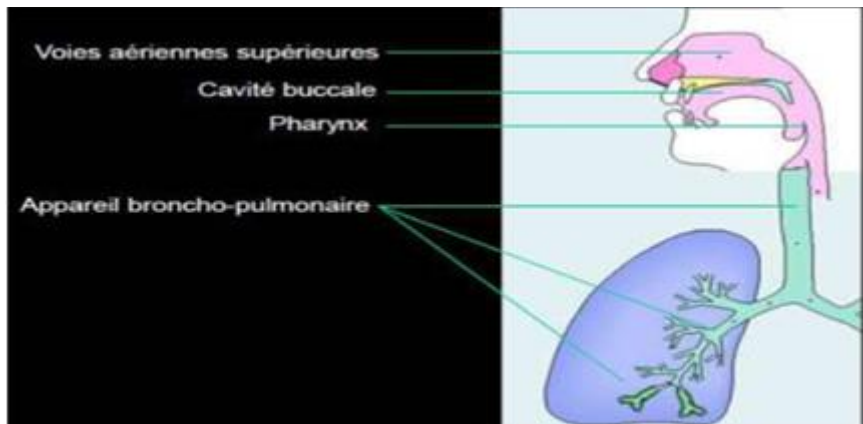
**Annexe 6 :** estimation de la mortalité due aux cancers en Algérie en 2012

<b>Facteurs de risque à rechercher pour déterminer la population à fort risque de CBP</b>	
<b>Tabagisme actif</b>	– Sujet fumeur ou ex fumeur de cigarette ou de "Chicha"
<b>Tabagisme passif</b>	– Résulte de l'inhalation du courant latéral gazeux – Plus concentré en toxiques que le courant primaire – A rechercher systématiquement surtout chez la femme
<b>Sujet fumeur de Cannabis</b>	– Le rôle du cannabis dans la survenue d'un cancer bronchique a été confirmé – Il est indispensable d'inclure la recherche de la consommation de cannabis dans l'interrogatoire des patients
<b>Sujets exposés à des cancérogènes professionnels</b>	– Le CBP est le cancer professionnel le plus fréquent. (15% des CBP professionnels chez l'homme et 5% chez la femme.) – Cancérogènes du poumon inscrits sur la liste CIRC (annexe 1 version intégrale)) dont : Amiante (multiplié par 53 fois chez le fumeur), silice, chrome, Fer, hydrocarbure, arsenic, Diesel...
<b>Autres facteurs de risques:</b>	– Pollution domestique : cuisine au feu de bois chez la femme, habitat avec toit en Eternit – Pollution atmosphérique : d'origine industrielle et véhicules de transports. – Facteurs alimentaires et endocriniens: alimentation sans fruits et légumes, obésité. – Facteurs pulmonaires locaux: séquelles de tuberculose, fibrose interstitielle diffuse... – Facteurs génétiques: cancers familiaux

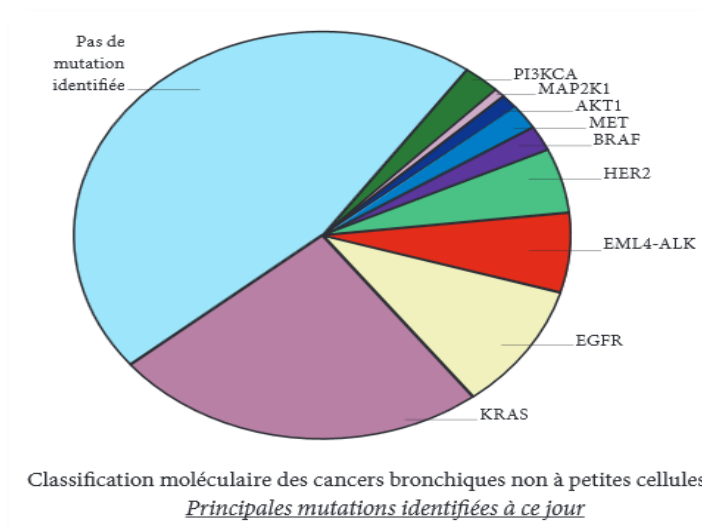
**Annexe 7:**facteurs de risques de cancer de poumon



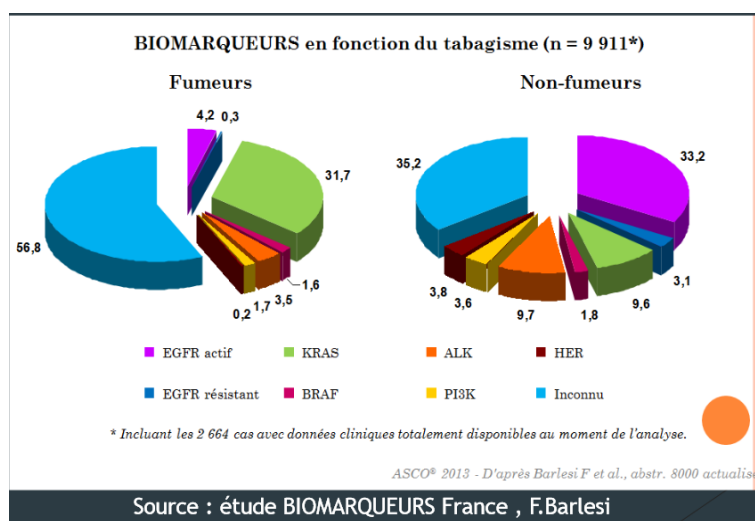
# Annexes



**Annexe 8:** anatomie de l'arbre respiratoire



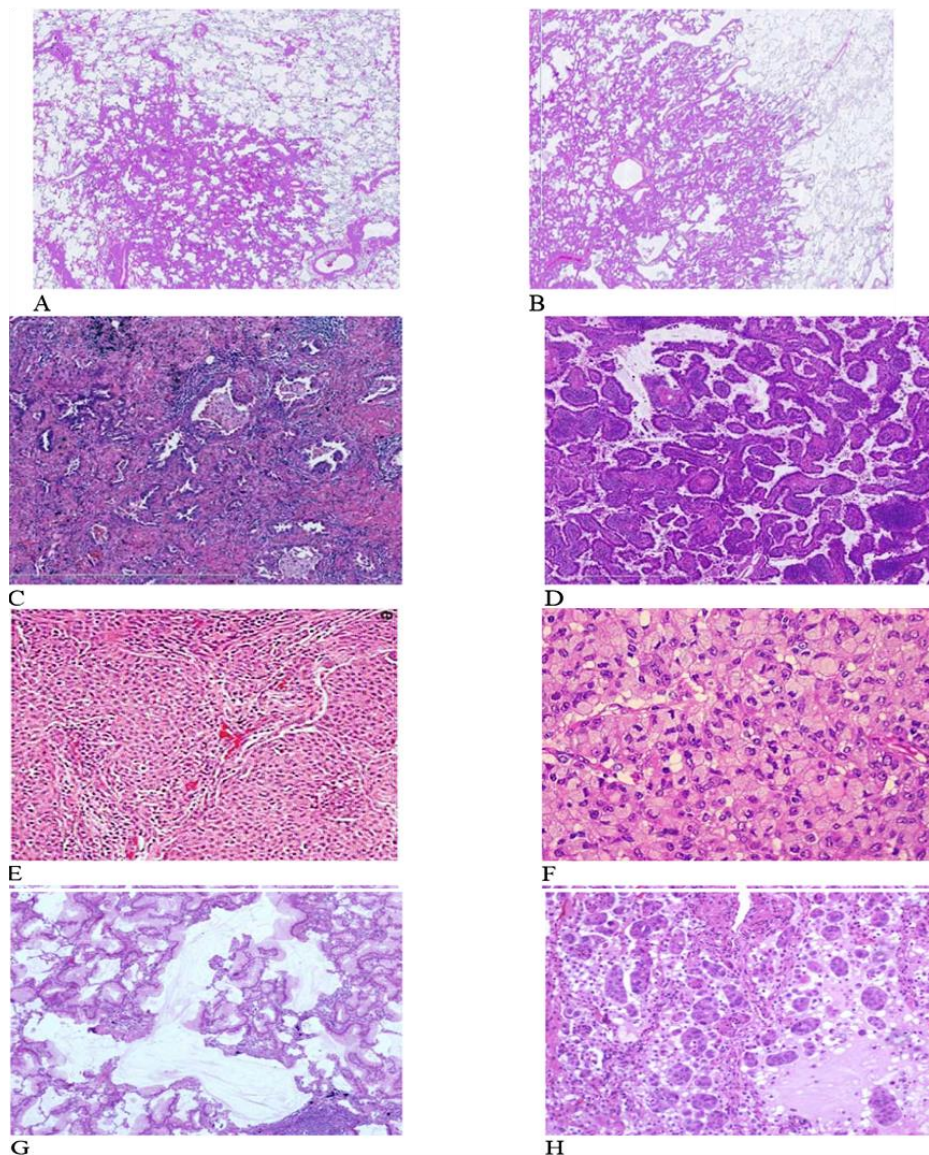
**Annexe 9 :** classification moléculaire des cancers bronchiques non a petite cellules



**Annexe10 :** biomarqueurs en fonction du tabagisme F, Barlesi.

## Annexes

---



- A : adénocarcinome avec invasion minime,
- B : adénocarcinome infiltrant à prédominance lépidique,
- C : adénocarcinome infiltrant à prédominance tubulaire,
- D : adénocarcinome infiltrant à prédominance papillaire,
- E : adénocarcinome infiltrant à prédominance solide ou compact,
- F : adénocarcinome infiltrant à prédominance solide avec contingent à cellules en bague à chaton,
- G : adénocarcinome mucineux,
- H : adénocarcinome infiltrant à prédominance micropapillaire.

**Annexe 11:** PHOTOS DE LAMES COLOREES A L'HES DES DIFFERENTS  
TYPES ARCHITECTURAUX D'ADENOCARCINOME PULMONAIRE SELON LA  
CLASSIFICATION IASLC/ATS/ERS 2011 (J. Zugazagoitia et al 2014)

## Annexes

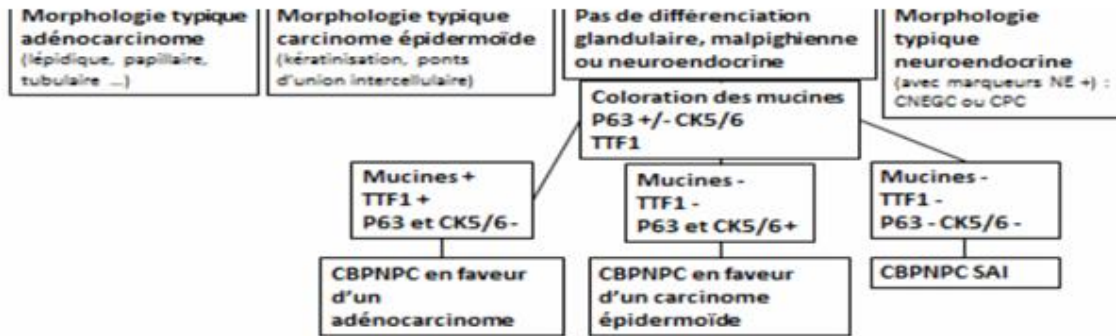
<p><b>Lésions pré-invasives</b>  Hyperplasie pneumocytaire atypique  Adénocarcinome <i>in situ</i> (≤3 cm, anciennement carcinome bronchiolo-alvéolaire) : mucineux, non mucineux ou mixte.</p>
<p><b>Adénocarcinome avec invasion minime</b> (≤3 cm avec invasion ≤5 mm) : mucineux, non mucineux ou mixte.</p>
<p><b>Adénocarcinome invasif</b>  prédominance lépidique (anciennement carcinome bronchiolo-alvéolaire)  prédominance tubulaire  prédominance papillaire  prédominance micropapillaire  prédominance solide  Autres variants des adénocarcinomes invasifs :  Adénocarcinome mucineux à prédominance lépidique  Cystadénocarcinome mucineux  Adénocarcinome colloïde  Adénocarcinome fœtal  Adénocarcinome entérique</p>

**Annexe 12** :classification IASLC/ATS/ERS 2011 des adénocarcinomes pulmonaires (Travis et al.,2011)

Classification OMS 2004	Classification IASLC/ATS/ERS 2011
Terme « bronchiolo-alvéolaire non mucineux »	Correspond à différentes catégories : Adénocarcinome <i>in situ</i> Adénocarcinome avec invasion minime Adénocarcinome infiltrant à prédominance lépidique
Terme « bronchiolo-alvéolaire mucineux »	Adénocarcinome infiltrant mucineux
Adénocarcinome infiltrant mixte	Adénocarcinome infiltrant à prédominance tubuleux, papillaire, solide, lépidique ou micropapillaire
Adénocarcinome à cellules claires	Adénocarcinome infiltrant à prédominance (type architectural décrit ci-dessus) avec contingent à cellules claires.
Adénocarcinome à cellules en bague à châton	Adénocarcinome infiltrant à prédominance (type architectural décrit ci-dessus) avec contingent à cellules en bague à châton.

**Annexe 13**:correspondance de la classification OMS 2004 avec la classification IASLC/ATS/ERS 2011(Travis et al )

## Annexes



### Annexe 14 : algorithme diagnostique pour les prélèvement de petites taille

Lorsque la morphologie n'est pas suffisante pour préciser le diagnostic et en particulier pour différencier un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde, la coloration mucines et l'utilisation de 2 marqueurs immunohistochimiques TTF1, P63(+/- CK5/6) peut aider pour classer la tumeur. CNEGC : carcinome neuro-endocrine à grandes cellules, CPC carcinome à petites cellules, CBPNPC : carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules, SAI : sans autre indication. Les marqueurs neuroendocrines (NE) sont la chromogranine A et la synaptophysine

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

### Annexe 15 : Principales anomalies moléculaires observées dans les carcinomes non à petites cellules

## Annexes

TTF1	P63	P40	CK5/6	Diagnostic (chirurgie)	Diagnostic (biopsie/cytologie)
Positif (focal ou diffus)	Négatif	Négatif	Négatif	Adénocarcinome	CBNPC, plutôt adénocarcinome
Positif (focal ou diffus)	Positif (focal ou diffus)	Négatif	Négatif	<b>Adénocarcinome</b>	
Positif (focal ou diffus)	Positif (focal ou diffus)	Positif focal	Négatif	Adénocarcinome	CBNPC, plutôt adénocarcinome
Positif (focal ou diffus)	Négatif	Négatif	Positif (focal)	Adénocarcinome	CBNPC, plutôt adénocarcinome
Négatif	Positif diffus pour chacun des anticorps ci-dessus			Carcinome épidermoïde	CBNPC, plutôt carcinome épidermoïde
Négatif	Positif focal pour chacun des anticorps ci-dessus			<b>Carcinome épidermoïde</b>	
Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	grandes cellules, néant	autre précision (NOS)
Pas de coloration	Pas de coloration	Pas de coloration	Pas de coloration	Carcinome à grandes cellules sans coloration additionnelle	CBNPC, sans autre précision (NOS) (pas de coloration disponible)

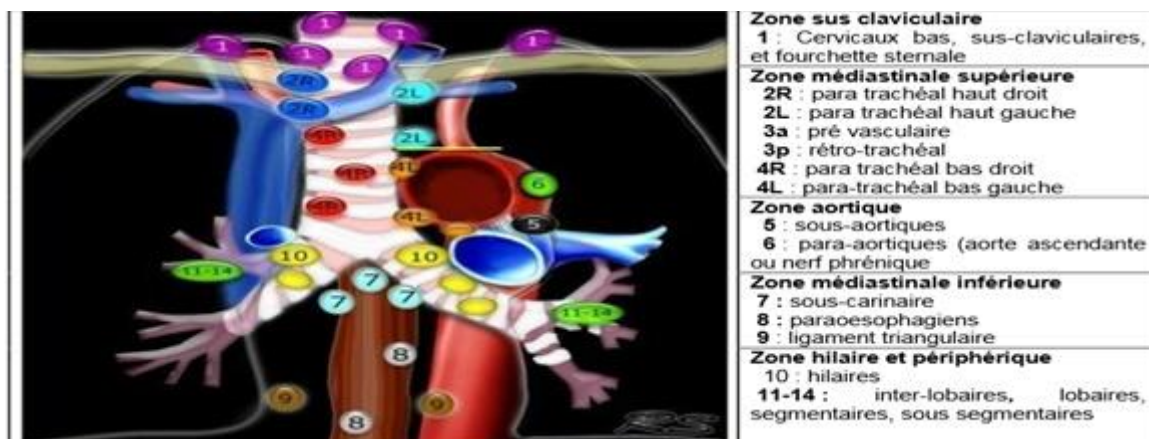
*D'après classification OMS 2015*

**Annexe16** : fréquence des altérations génétiques en fonction du type histologique

Tumeur : T	Ganglion (node) : N	Métastase : M
<b>T0</b> : pas de tumeur primitive retrouvée <b>Tis</b> : carcinome in situ <b>T1</b> - T1a < 1 cm - T1b 1 à 2 cm - T1c 2 à 3 cm <b>T2</b> - T2a 3 à 4 cm - T2b 4 à 5 cm - Bronche < 2 cm de la carène Atélectasie totale et/ou pneumopathie <b>T3</b> : 5 à 7 cm <b>T4</b> > 7 cm Invasion du diaphragme : T4	<b>N0</b> : aucune atteinte des ganglions régionaux <b>N1</b> : ganglions péri bronchiques ou hilaires homolatéraux, y compris par extension directe <b>N2</b> : ganglions médiastinaux homolatéraux ou sous-carinaires <b>N3</b> : ganglions médiastinaux controlatéraux, ganglions hilaires controlatéraux, ganglions scalènes homolatéraux ou controlatéraux ou ganglions sus claviculaires	<b>M0</b> : pas de métastases <b>M1a</b> : métastases dans la cavité thoracique <b>M1b</b> : métastase unique extra thoracique <b>M1c</b> : Métastases multiples extra thoracique

**Annexe 17**:classification TNM (8eme édition )

## Annexes



**Annexe 18:** Cartographie des ganglions interbronchiques et médiastinaux classés par «zone ganglionnaires» proposée par l'association internationale de lutte contre le cancer broncho-pulmonaire (IASLC. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009)

	N0	N1	N2	N3	M1a tout N	M1b tout N	M1c tout N
<b>T1a</b>	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<b>T1b</b>	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<b>T1c</b>	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<b>T2a</b>	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
<b>T4</b>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

**Annexe 19 :** stades TNM selon la classification de l'IASLC .2015

# Annexes

## Classification OMS 2015

### Tumeurs épithéliales

#### Adénocarcinomes

- Lépidic
- Acinaire
- Papillaire
- Micropapillaire
- Solide
- Mucineux invasif
  - o Invasif mixte mucineux et non mucineux
- Colloïde
- Fetal
- Entérique
- Adénocarcinomes à invasion minime
  - o Non mucineux
  - o mucineux
- Lésions préinvasives
  - o Hyperplasie atypique adénomateuse
  - o Adénocarcinome in situ
    - Non mucineux
    - Mucineux

#### Carcinomes épidermoïdes

- Kratinisant
- Non kratinisant
- Basaloïde
  - o Lésions préinvasives : Carcinome épidermoïde in situ

#### Tumeurs Neuroendocrines

- Carcinomes à petites cellules
  - o Carcinomes à petites cellules combiné
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
  - o Carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné
- Carcinoïdes
  - o Carcinoïde typique
  - o Carcinoïde atypique
    - o Lésions préinvasives : Hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique

#### Carcinomes à grandes cellules

#### Carcinomes adénosquameux

#### Carcinome pléomorphe

#### Carcinome à cellules fusiformes

#### Carcinome à cellules géantes

#### Carcinosarcome

#### Blastome pulmonaire

#### Autres carcinomes non classés

- Carcinome lymphoépithélioma-like
- Carcinomes NUT

#### Tumeurs de type glandes salivaires

- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome épithélial-myoépithélial
- Adénome pléomorphe

#### Papillomes

- Papillome épidermoïde
  - o Exophytique
  - o Inversé
- Papillome glandulaire
- Papillome mixte épidermoïde et glandulaire

#### Adénomes

- Pneumocytome sclérosant
- Adénome alvéolaire
- Adénome papillaire cystadénome mucineux
- Adénome des glandes muqueuses

### Tumeurs mésoenchymateuses

- Hamartome pulmonaire
- Chondrome
- Tumeurs pécomateuses
  - o Lymphangioliomyomatosis
  - o PEComa : tumeur bénigne à cellules claires
  - o PEComa , tumeur maligne
- Tumeur myofibroblastique peribronchique congénitale
- Lymphangiomatose pulmonaire diffuse
- Tumeur myofibroblastique inflammatoire
- Hémangioendothéliome épithélioïde
- Blastome pleuropulmonaire
- Sarcome synovial
- Sarcome de l'intima de l'artère pulmonaire
- Sarcome pulmonaire myxoïde avec translocation EWSR1 – CREB1
- Tumeurs myoépithéliales
  - o Myoépithéliale
  - o Carcinome myoépithéliale

### Tumeurs lymphohistiocytiques

- Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale de la zone lymphoïde associé aux muqueuses (Lymphome MALT)
- Lymphome B diffus à grandes cellules
- Granulomatose lymphomatoïde
- Lymphome intra vasculaire à grandes cellules B
- Histiocytose Langerhansienne pulmonaire
- Maladie d'Erdheim-Chester

### Tumeurs d'origine ectopique

- Tumeurs à cellules germinales
  - o Teratome mature
  - o Teratome immature
- Thymome intra-pulmonaire
- Mélanome
- Méningiome NOS

# Annexes

---

**Annexe 20** : Classification OMS (2015) des Tumeurs du poumon (Pr K. Achour ,et al 2016)



N°	sexe	age	sous types
1	M	81	ADK
2	M	78	ADK
3	M	60	ADK
4	M	63	ADK
5	M	65	ADK
6	M	62	ADK
7	M	56	ADK
8	M	27	ADK
9	M	72	ADK
10	M	67	ADK
11	M	48	ADK
12	M	32	ADK
13	M	50	ADK
14	M	66	ADK
15	M	46	ADK
16	M	54	ADK
17	M	48	ADK
18	M	78	ADK
19	M	75	ADK
20	M	66	ADK
21	M	65	ADK
22	M	60	ADK
23	M	60	ADK
24	M	57	ADK
25	M	51	ADK
26	M	54	ADK
27	M	45	ADK
28	M	65	ADK
29	M	56	ADK
30	M	57	ADK
31	M	76	ADK
32	M	51	ADK
33	M	55	ADK
34	M	65	ADK
35	M	63	ADK
36	M	68	ADK
37	M	64	ADK
38	M	75	ADK
39	M	61	ADK
40	M	62	ADK
41	M	54	ADK
42	M	71	ADK
43	M	70	ADK

44	M	61	ADK
45	M	71	ADK
46	M	53	ADK
47	M	50	ADK
48	M	67	ADK
49	M	64	ADK
50	M	56	ADK
51	M	63	ADK
52	M	60	ADK
53	M	58	ADK
54	M	70	ADK
55	M	35	ADK
56	M	54	ADK
57	M	52	ADK
58	M	56	ADK
59	M	69	ADK
60	M	72	ADK
61	M	55	ADK
62	M	61	ADK
63	M	69	ADK
64	M	69	ADK
65	M	67	ADK
66	M	58	ADK
67	M	47	ADK
68	M	65	ADK
69	M	72	ADK
70	M	63	ADK
71	M	60	ADK
72	M	49	ADK
73	M	73	ADK
74	M	55	ADK
75	M	73	ADK
76	M	51	ADK
77	M	68	ADK
78	M	51	ADK
79	M	47	ADK
80	M	48	ADK
81	M	78	ADK
82	M	55	ADK
83	M	78	ADK
84	M	63	ADK
85	M	55	ADK
86	M	47	ADK
87	M	59	ADK
88	M	39	ADK

89	M	59	ADK
90	M	57	ADK
91	M	68	ADK
92	M	60	ADK
93	M	55	ADK
94	M	60	ADK
95	M	82	ADK
96	M	67	ADK
97	M	40	ADK
98	M	64	ADK
99	M	62	ADK
100	M	45	ADK
101	M	65	ADK
102	M	72	ADK
103	M	75	ADK
104	M	74	ADK
105	M	58	ADK
106	M	40	ADK
107	M	61	ADK
108	M	53	ADK
109	M	51	ADK
110	M	45	ADK
111	M	53	ADK
112	M	63	ADK
113	M	41	ADK
114	M	65	ADK
115	M	67	ADK
116	M	69	ADK
117	M	73	ADK
118	M	55	ADK
119	M	67	ADK
120	M	46	ADK
121	M	68	ADK
122	M	55	ADK
123	M	72	ADK
124	M	74	ADK
125	M	81	ADK
126	M	66	ADK
127	M	60	ADK
128	M	59	ADK
129	M	67	ADK
130	M	74	ADK
131	M	52	ADK
132	M	31	ADK
133	M	70	ADK

134	M	64	ADK
135	M	52	ADK
136	M	64	ADK
137	M	66	ADK
138	M	44	ADK
139	M	48	ADK
140	M	66	ADK
141	M	63	ADK
142	M	65	ADK
143	M	28	ADK
144	M	73	ADK
145	M	56	ADK
146	M	71	ADK
147	M	60	ADK
148	M	56	ADK
149	M	75	ADK
150	M	71	ADK
151	M	46	ADK
152	M	64	ADK
153	M	55	ADK
154	M	64	ADK
155	M	53	ADK
156	M	66	ADK
157	M	57	ADK
158	M	68	ADK
159	M	68	ADK
160	M	76	ADK
161	M	65	ADK
162	M	54	ADK
163	M	45	ADK
164	M	71	ADK
165	M	68	ADK
166	M	70	ADK
167	M	64	ADK
168	M	67	ADK
169	M	57	ADK
170	M	54	ADK
171	M	72	ADK
172	M	62	ADK
173	M	53	ADK
174	M	48	ADK
175	M	52	ADK
176	M	58	ADK
177	M	67	ADK
178	M	84	ADK

179	M	56	ADK
180	M	39	ADK
181	M	59	ADK
182	M	52	ADK
183	M	56	ADK
184	M	65	ADK
185	M	54	ADK
186	M	60	ADK
187	M	47	ADK
188	M	62	ADK
189	M	49	ADK
190	M	53	ADK
191	M	66	ADK
192	M	79	ADK
193	M	69	ADK
194	M	53	ADK
195	M	59	ADK
196	M	70	ADK
197	F	53	ADK
198	F	63	ADK
199	F	63	ADK
200	F	65	ADK
201	F	42	ADK
202	F	62	ADK
203	F	81	ADK
204	F	53	ADK
205	F	59	ADK
206	F	54	ADK
207	F	41	ADK
208	F	52	ADK
209	F	50	ADK
210	F	58	ADK
211	F	58	ADK
212	F	34	ADK
213	F	64	ADK
214	F	56	ADK
215	F	32	ADK
216	F	61	ADK
217	F	78	ADK
218	F	25	ADK
219	F	76	ADK
220	F	60	ADK
221	F	81	ADK
222	F	57	ADK
223	F	47	ADK

224	F	52	ADK
225	F	55	ADK
226	F	79	ADK
227	F	52	ADK
228	F	60	ADK
229	F	57	ADK
230	F	65	ADK
231	F	60	ADK
232	F	27	ADK
233	F	63	ADK
234	F	72	ADK
235	F	76	ADK
236	F	39	ADK
237	F	44	ADK
238	F	32	ADK
239	F	68	ADK
240	F	60	ADK
241	F	55	ADK
242	F	60	ADK
243	F	63	ADK
244	F	75	ADK
245	F	30	ADK
246	M	73	CE
247	M	71	CE
248	M	75	CE
249	M	68	CE
250	M	53	CE
251	M	55	CE
252	M	68	CE
253	M	66	CE
254	M	70	CE
255	M	64	CE
256	M	62	CE
257	M	65	CE
258	M	48	CE
259	M	73	CE
260	M	55	CE
261	M	60	CE
262	M	53	CE
263	M	58	CE
264	M	67	CE
265	M	71	CE
266	M	67	CE
267	M	56	CE
268	M	64	CE

269	M	88	CE
270	M	67	CE
271	M	68	CE
272	M	71	CE
273	M	75	CE
274	M	65	CE
275	M	68	CE
276	M	68	CE
277	M	49	CE
278	M	63	CE
279	M	62	CE
280	M	67	CE
281	M	75	CE
282	M	78	CE
283	M	80	CE
284	M	67	CE
285	M	56	CE
286	M	63	CE
287	M	65	CE
288	M	61	CE
289	M	69	CE
290	M	71	CE
291	M	43	CE
292	M	68	CE
293	M	65	CE
294	M	45	CE
295	M	68	CE
296	M	54	CE
297	M	48	CE
298	M	50	CE
299	M	53	CE
300	M	56	CE
301	M	77	CE
302	M	55	CE
303	M	67	CE
304	M	80	CE
305	M	59	CE
306	M	66	CE
307	M	74	CE
308	M	56	CE
309	M	59	CE
310	M	72	CE
311	M	62	CE
312	M	60	CE
313	M	65	CE

314	M	69	CE
315	M	51	CE
316	M	63	CE
317	M	50	CE
318	M	55	CE
319	M	67	CE
320	M	70	CE
321	M	50	CE
322	M	65	CE
323	M	83	CE
324	M	52	CE
325	M	82	CE
326	M	43	CE
327	M	56	CE
328	F	76	CE
329	F	36	CE
330	F	80	CE
331	F	76	CE
332	F	42	CE
333	F	69	CE
334	F	56	CE
335	M	55	GC
336	M	53	GC
337	M	47	GC
338	M	57	GC

**Annexe 26** : résultats des carcinomes pulmonaires non a petites cellules