



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة سعد دحلب البليدة 1

Université Saad Dahleb Blida 1



Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie

Département De Biologie et Physiologie Cellulaire

*Mémoire*

*En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique*

*Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire*

*Chef d'option : Dr. SAADI L.*

THEME

**L'apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic et  
la thérapie des carcinomes broncho pulmonaires**

*Présenté par :*

M<sup>elle</sup> Boukheadad Nesrine et M<sup>elle</sup> Melzi Lydia

*Soutenu publiquement le 11/09/2022. Devant le jury composé de :*

M <sup>me</sup> Hamzi.W	Maitre de conférences A	SNV, BLIDA 1	Président
M <sup>me</sup> Keskas.S	MAA	SNV, BLIDA 1	Examinatrice
M <sup>me</sup> Maloum.N	Maitre-assistante	CHU- Douéra	Promotrice
M <sup>me</sup> Kanane.A	Maitre de Conférence A	SNV, BLIDA1	Co-promotrice

Année Universitaire : 2021/2022

## Remerciements

Nous remercions Allah, le tout puissant, pour sa miséricorde, sa clémence et de nous avoir donné la force et la volonté pour terminer ce travail. Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et aider dans la rédaction de ce mémoire.

Tous d'abord, nous tenons à remercier notre encadreur **Dr. Maloum Nabila** de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Nous vifs remerciements pour ces conseils, son aide, sa disponibilité et son intérêt pour ce travail. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre profond respect et sincère reconnaissance.

A notre Co-promotrice **Dr. Kanane Amel** de nous avoir aidé durant toute cette étude, pour ces conseils pertinents et sa profonde gentillesse, c'était un réel plaisir de travailler avec elle.

Nous adressons nos remerciements aux membres de jury madame **Hanzi.W** et madame **Keskas. S**, de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Nos vifs remerciements vont, plus particulièrement, à **M<sup>me</sup> SAADI. L** de nous avoir bien formé et transmis son savoir et de réunir tous les moyens nécessaires pour le bon déroulement de notre cursus. Qu'elle trouve ici notre profonde gratitude.

Enfin, nous n'oublions pas de remercier le **professeure Belarbi** chef de service d'anatomie pathologique et monsieur **Kheroubi Hakim** du **CHU Douera** et l'ensemble du personnel du laboratoire pour leur accueil et aide afin de réaliser ce travail.



## DIDICACE

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

***A ma très chère mère***

*Quoi que je fasse, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

***A mon très cher père***

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.*

***A mes très chers frères Amine et Oussama et ma sœur Malak,***

*Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.*

***A mon binôme Lydia,** Pour ses efforts tout au long de cette période de travail et tout le temps que nous avons passé ensemble*

*A tous ceux qui m'ont soutenu dans mon cheminement de près ou de loin,  
Que Dieu vous bénisse et vous accorde la réussite.*

**NESRINE**





## DIDICACE

*Je dédie ce travail à mes chers parents que j'aime beaucoup, pour leur amour, soutien, et éducation. Que Dieu vous protège je vous remercie ;*

*Je le dédie aussi à mes sœurs Sihem et Naouel et à mon frère Oussama ;*

*Je remercie mon binôme Nesrine pour ces efforts, afin de réaliser ce travail, et pour tous les moments qu'on a vécus ensemble.*

*Je tiens à dédier et remercier mes chères amies Kaouther et Louisa pour leurs soutient à mon égard ;*

*Je dédie ce travail à tous mes amis que j'aime et tous ceux qui m'aiment et m'estiment, mes vifs remerciements pour leur soutien et encouragements ;*

*Je dédie ce travail à toute la promotion BMC 2022.*

## LYDIA

## Résumé

---

Ce travail a pour but d'étudier l'apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic et la stratégie thérapeutique des carcinomes broncho- pulmonaires.

Pour cela une étude rétrospective de **253 cas** de cancers broncho- pulmonaires diagnostiqués au Service Anatomie pathologique du **CHU (Douéra)** a été réalisée. Les paramètres épidémiologiques, anatomopathologiques et immunohistochimiques ont été relevés à partir des fiches de demande et des comptes rendus anatomopathologiques des patients.

Les résultats épidémiologiques ont montré une prédominance masculine avec un (sexeratio de **4,7**), un pic de fréquence entre **60 et 70 ans** avec un âge moyen de **65 ans**, ces résultats concordent avec les données de la littérature.

Les carcinomes bronchiques non à petites cellules (**89%** des cas) sont majoritaires par rapport aux carcinomes à petites cellules et les adénocarcinomes est le type histologique le plus fréquent.

Le nombre élevé des **CBNPC** peu différenciés (formes solides est de **40%**), d'où il est devenu indispensable de donner le sous type histologique précis. Le recours à l'IHC dans les adénocarcinomes bien différenciés a pour but de distinguer l'origine primitive ou métastatique de la prolifération et de confirmer la nature neuroendocrine des **CPC (Carcinomes à Petites Cellules)**.

Des anticorps sensibles et spécifiques sont utilisés notamment le **TTF1** et le **Napsin A** pour les adénocarcinomes, la **P63** et **P40** pour les carcinomes épidermoïdes et enfin les marqueurs neuroendocrines pour les **CPC**, conformément aux recommandations.

Dans ce travail, l'étude immunohistochimique est également employée dans le but de rechercher l'altération moléculaire **ALK** au niveau des adénocarcinomes, et l'expression du **PDL1** dans certains **CBNPC**. Ceci a pour objectif de bénéficier les patients d'une thérapie ciblée.

**Mots clés:** *Cancer broncho-pulmonaire, immunohistochimie, TTF1, Napsin A, P63, P40, adénocarcinome, carcinome épidermoïde.*

## Abstract

---

The purpose of this work is to study the contribution of immunohistochemistry in the diagnosis and therapeutic strategy of pulmonary carcinomas.

For this purpose a retrospective study of **253** cases of broncho-pulmonary cancers diagnosed at the Department of Pathological Anatomy **CHU (Douéra)** was carried out.

Epidemiological, anatomopathological and immunohistochemical parameters were identified from patient demand sheets and anatomopathological reports.

Epidemiological results showed a male predominance with one (**4.7 sex ration**), a peak frequency between **60** and **70** years with an average age of **65** years, these results are consistent with the data in the literature.

Non-small cell bronchial carcinomas (**89% of cases**) are the majority compared to small cell carcinomas and adenocarcinomas are the most common histological type.

The high number of slightly differentiated **CBNPC** (solid forms is **40%**), from which it has become essential to give the precise histological subtype. The use of **IHC** in well-differentiated adenocarcinoma is intended to distinguish the primary or metastatic origin of proliferation and to confirm the neuroendocrine nature of **CPC** (Small Cell Carcinomas ).

Sensitive and specific antibodies are used including **TTF1** and **Napsin A** for adenocarcinomas, **P63** and **P40** for squamous cell carcinomas and finally neuroendocrine markers for **CPC**, as recommended.

In this work, the immunohistochemical study is also used, in order to look for the molecular alteration **ALK** in adenocarcinomas, and the expression of **PDL1** in some **CBNPC**. This is intended to benefit patients from targeted therapy.

**Keywords:** *Broncho-pulmonary cancer, immunohistochemistry, TTF1, Napsin A, P63, P40, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma.*

## ملخص

الغرض من هذا العمل هو دراسة مساهمة الكيمياء النسيجية المناعية في التشخيص والإستراتيجية العلاجية للسرطانات الرئوية.

ولهذا الغرض أجريت دراسة بأثر رجعي لـ 253 حالة من حالات سرطان القصبات الرئوية تم تشخيصها في قسم التشريح المرضي بالمستشفى الجامعي بالدويرة .

تم تحديد البارامترات الوبائية والتشريحية والكيميائية النسيجية المناعية من صحائف طلب المريض والتقارير التشريحية المرضية.

أظهرت النتائج الوبائية هيمنة الذكور بواحد (4.7 حصة جنسية)، وهو ذروة تواتر بين 60 و 70 عامًا بمتوسط عمر 65 عامًا، وتتوافق هذه النتائج مع البيانات الواردة في الأدبيات.

الأورام السرطانية القصبية للخلايا غير الصغيرة (89% من الحالات) هي الغالبة مقارنة بسرطانات الخلايا الصغيرة والسرطانات الغدية هي النوع النسيجي الأكثر شيوعًا.

العدد الكبير من CBNPC المتباين قليلاً (الأشكال الصلبة هي 40%)، والتي أصبح من الضروري منها إعطاء النوع الفرعي النسيجي الدقيق. يهدف استخدام IHC في سرطان الغدي المتمايز جيداً إلى التمييز بين المنشأ الأولي أو النقل للكتائر وتأكيد طبيعة الغدد الصماء العصبية لـ سرطان الخلايا الصغيرة

تُستخدم الأجسام المضادة الحساسة والمحددة بما في ذلك TTF1 و Napsine A للأورام الغدية السرطانية P63 و P40 لسرطانات الخلايا الحرشفية وأخيراً علامات الغدد الصماء العصبية لـ CPC ، على النحو الموصى به.

في هذا العمل، يتم استخدام الدراسة الكيميائية الهستوكيميائية المناعية أيضاً، من أجل البحث عن التغيير الجزيئي ALK في الأورام الغدية السرطانية، والتعبير عن PDL1 في بعض CBNPC. يهدف هذا إلى إفادة المرضى من العلاج الموجه.

**الكلمات الرئيسية:** سرطان القصبات الرئوية، الكيمياء الهستولوجية المناعية، TTF1 ، Napsine A ، P63 ، P40، سرطان الغدي، سرطان الخلايا الحرشفية.

## Sommaire

## Remerciements

## Didicaces

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## Liste des abréviations

## Introduction ..... 1

### Chapitre I: Rappels Bibliographiques

#### I. Anatomie du poumon : ..... 3

#### II. Tissu pulmonaire ..... 4

II.1 Bronchioles terminales : ..... 5

II.2 Bronchioles intralobulaires : ..... 5

II.3 Bronches interlobaires : ..... 5

#### III. Cancer du poumon ..... 6

III.1 Epidémiologie ..... 6

III.1.1 Etude descriptive ..... 6

III.1.2 Etude analytique ..... 6

#### IV. Carcinogénèse ..... 9

IV.1 Altération moléculaires d'intérêt dans le cancer broncho-pulmonaire ..... 11

IV.1.1 **EGFR** (Epidermal Growth Factor Receptor ) ..... 11

IV.1.2 **KRAS** (Gene Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) ..... 13

IV.1.3 **ALK** (Activin Receptor-Like Kinase) ..... 14

IV.1.4 **BRAF** (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) ..... 15

IV.1.5 **ROS 1** (c-ros proto-oncogene 1) ..... 15

#### V. Diagnostic ..... 16



V.1	Clinique .....	16
V.2	Paraclinique : .....	16
V.2.1	Imagerie.....	16
V.2.2	Anatomie pathologique .....	16
<b>VI.</b>	<b>Immunohistochimie (IHC) .....</b>	<b>19</b>
VI.1	Rôle de l'immunohistochimie dans le cancer du poumon.....	20
VI.2	Immunomarqueurs de diagnostic .....	20
VI.3	Marqueurs à but thérapeutique.....	24
<b>VII.</b>	<b>Traitement.....</b>	<b>25</b>
VII.1	Clinique : Chirurgie .....	26
VII.2	Radiothérapie .....	26
VII.3	Chimiothérapie.....	26
VII.4	Thérapies ciblées et l'immunothérapie .....	26

## **Chapitre II: Matériel & Méthodes**

<b>I.</b>	<b>Matériel .....</b>	<b>27</b>
I.1	Matériel biologique.....	27
I.2	Matériel non biologique.....	27
<b>II.</b>	<b>Méthodes .....</b>	<b>27</b>
II.1	Recueil des données et analyse statistique: .....	27
II.2	Etude anatomopathologique .....	28
II.2.1	Technique anatomopathologique .....	28
II.3	Immunohistochimie (IHC).....	31

## **Chapitre III: Résultats & Discussion**

<b>I.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>34</b>
I.1	Échantillonnage .....	34
I.2	Répartition selon l'âge.....	35

I.3	Répartition selon le sexe.....	36
I.4	Répartition des carcinomes bronchique selon le type histologiques .....	36
I.5	Répartition des carcinomes bronchiques non à petites cellules selon les types histologiques.....	37
I.6	Cas déficitaires d'étude immunohistochimique .....	41
<b>II.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>47</b>
II.1	Approche méthodologique .....	47
II.2	Données statistiques : .....	47
II.2.1	Prédominance du <b>CBP</b> selon l'âge.....	47
II.2.2	Prédominance du <b>CBP</b> selon le sexe.....	48
II.3	Étude histologiques : .....	48
II.4	Etude Immunohistochimique :.....	50
	<b>Conclusion.....</b>	<b>52</b>

## Références bibliographiques

## Annexes

## Liste des figures

---

<b>Figure 1:</b> Anatomie du poumon .....	3
<b>Figure 2:</b> Histologie du poumon et ces bronchioles .....	5
<b>Figure 3:</b> Poumons d'un fumeur et non fumeur.....	7
<b>Figure 4:</b> Altérations moléculaires communes dans les carcinomes broncho-pulmonaires. ..	10
<b>Figure 5:</b> Principales voies de signalisations activées par l'EGFR .....	12
<b>Figure 6:</b> Mutations du gène de récepteur EGFR dans le cancer bronchique .....	13
<b>Figure 7:</b> Voie de signalisation d' <b>ALK</b> .....	14
<b>Figure 8:</b> Voie de signalisation <b>ROS1</b> .....	15
<b>Figure 9:</b> Classification histologique du cancer broncho-pulmonaire .....	19
<b>Figure 10:</b> Répartition des patients atteints de <b>CBP</b> selon l'âge.....	35
<b>Figure 11:</b> Répartition des patients atteints du <b>CBP</b> selon le sexe. ....	36
<b>Figure 12:</b> Répartition des carcinomes bronchique selon le type histologique.....	36
<b>Figure 13:</b> Carcinome à petites cellules ( <b>CPC</b> ). ....	37
<b>Figure 14:</b> Répartition des <b>CBNPC</b> selon les sous types histologiques. ....	38
<b>Figure 15:</b> Répartition des adénocarcinomes selon les sous types.....	39
<b>Figure 16:</b> Adénocarcinome à prédominance acinaire.....	39
<b>Figure 17:</b> Adénocarcinome à prédominance solide .....	40
<b>Figure 18:</b> Adénocarcinome solide .....	40
<b>Figure 19:</b> Carcinome épidermoïde réunies par des ponts d'unions.....	41
<b>Figure 20:</b> Carcinome épidermoïde centrés par des globes cornés de kératine (Gx20) .....	41
<b>Figure 21:</b> Adénocarcinome acinaire après immunomarquage au <b>TTF1</b> et à la <b>Napsine A</b> ..	43
<b>Figure 22:</b> Adénocarcinome d'architecture solide exprimant le <b>TTF1</b> ( <i>Gx40</i> ). ....	43
<b>Figure 23:</b> Expression immunohistochimique de la Napsine A.....	43
<b>Figure 24:</b> Carcinome épidermoïde peu différencié (A), <b>P40</b> (B). ....	44
<b>Figure 25:</b> Carcinome non à petites cellules de type <b>NOS</b> avec absence d'expression de <b>TTF1</b> et <b>P40</b> .....	44
<b>Figure 26:</b> Carcinome à petites cellules exprimant synaptophysine (A) ; <b>TTF1</b> (B), <b>Ki 67</b> (C) .....	45
<b>Figure 27:</b> Adénocarcinome primitif du poumon à prédominance acinaire (A), exprimant <b>TTF1</b> (B), <b>ALK</b> positif (C).....	46
<b>Figure 28:</b> Adénocarcinome pulmonaire, <b>PDL1</b> positif. ....	46

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 1 :</b> Distribution du <b>TTF-1</b> , <b>p63</b> , et <b>p40</b> dans le cancer du poumon.....	22
<b>Tableau 2 :</b> Immunomarqueurs communs.....	24
<b>Tableau 3:</b> Répartition des patients atteints de <b>CBP</b> selon les tranches d'âge de 10 ans. ....	37
<b>Tableau 4:</b> Répartition selon l'étude immunohistochimique .....	40
<b>Tableau 5:</b> Classification TNM du cancer du poumon.	
<b>Tableau 6:</b> Classification du cancer du poumon par stade.	
<b>Tableau 7:</b> 8 ème classification TNM du cancer du poumon.	



## Liste des abréviations

---

**ADC:** Adénocarcinome

**ALK:** Anaplastic Lymphoma Kinas

**BRAF:** v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B

**CBNPC :** Cancer Bronchique Non à Petite Cellule.

**CBP :** Cancer Broncho-Pulmonaire

**CBPC :** Cancer Bronchique à Petite Cellule.

**CE :** Carcinome Epidermoïde

**CGC :** Carcinome à Grandes Cellules

**CH :** Chirurgie

**CT:** Chimiothérapie

**DAB:** Di-Amino Benzidine

**EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor

**EML4:** Echinoderm Microtubule associated protein Like 4

**Erb1:** Eukaryotic ribosome biogenesis protein 1

**H2O2:** Peroxydase d'hydrogène

**HE:** Hématéine Eosine

**HER:** Hormonal Epidermal Growth Factor Receptor

**HRP:** Horseradishe peroxidase

**IGF:** Insulin-Like Growth Factor

**IHC:** Immunohistochimie

**KRAS:** Gene kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

**MAPK:** Mitogene Activated Protein Kinas

**NAPSIN A:** Novel aspartic proteinase of the pepsin family A

**NCAM:** Neural Cell Adhesion Molecule

**NOS :** Not otherwise specified

**P40:** Protéine 40

**P63:** Protéine 63

**PBS:** Phosphate Buffered Sline

**PD-1:** Programmed Cell Death 1

**PD-L1:** Programmed Cell Death Ligand 1

**PI3K :** Phosphatidyl Inositol 3 Kinase

**RT:** Radiothérapie

**STAT:** Signal transducers and activators of transcription

**TBS :** Tris Bufferd Saline

**TDM :** Tomodensométrie

## Introduction

---

Le cancer du poumon est dominé par les carcinomes bronchiques, définis comme étant toute prolifération tumorale maligne développée à partir de l'épithélium du poumon ou de l'arbre bronchique.

C'est un véritable problème de santé publique, sa fréquence et en nette augmentation et il constitue la première cause de mortalité dans le monde et en Algérie.

Selon **Globocan., (2020)**, le cancer du poumon en Algérie occupe la première place chez les hommes, soit **15,2%** des cancers masculins, suivi des cancers de la prostate et de la vessie.

Par ailleurs, le diagnostic du cancer pulmonaire repose sur un faisceau d'arguments, cliniques non spécifiques, radiologiques mais surtout anatomopathologique afin d'apporter un diagnostic précis à travers un matériel biopsiques et cytologique.

Selon la taille des cellules, le cancer du poumon est classé en deux grandes catégories :

- Les carcinomes dits « *non-à petites cellules* » (*Non-Small Cell Lung Carcinomas, NSCLC*), sont majoritaires et représentent **80%** des carcinomes bronchiques. Ils dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire. Ils présentent selon les caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et ultra structurales, plusieurs sous types histologiques, entre autres les adénocarcinomes les plus fréquents, suivis des carcinomes épidermoïdes.
- Les carcinomes dits à « *petites cellule* » (*Small Cell Lung Carcinoma : SCLC*), de nature neuroendocrine, dont la taille est inférieure de **3 fois** la taille des lymphocytes (**Antoine, M et al ., 2018**)

Au départ, du fait que la thérapie est peu développée, il n'était pas nécessaire de sous typer les carcinomes bronchiques non à petites cellules. Le pathologiste devait juste faire la part des choses entre **CBNPC** et **CPC**. Plus récemment, avec le développement thérapeutique et une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la carcinogénèse, il est devenu indispensable pour les **CBNPC** de distinguer les adénocarcinomes des carcinomes épidermoïdes. A cet effet, l'étude immunohistochimique (**IHC**) est introduite par l'organisation mondiale de la santé en **2015**, particulièrement pour les formes peu différenciées et devenue un outil de diagnostic incontournable.

Ainsi, les deux marqueurs les plus utilisés sont le **TTF1** et la **P40** pour les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes respectivement (**Lantuejoul. S, 2014**).

Outre son rôle diagnostique, l'**IHC** a un intérêt thérapeutique par la mise en évidence de certaines altérations moléculaires pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée ou pour la recherche d'expression de **PDL1** pour l'immunothérapie.

Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic des cancers broncho-pulmonaires reste sombre, du fait d'un diagnostic tardif avec une survie globale tous stades confondus à **5 ans** toujours faible (**El-Bouhali A, 2016**).

L'objectif de cette étude rétrospective sur **3 ans**, à partir de l'année **2019** jusqu'à **2021**, est de déterminer le nombre des cas de carcinomes bronchiques ayant bénéficié d'étude immunohistochimique à but diagnostique et thérapeutique.

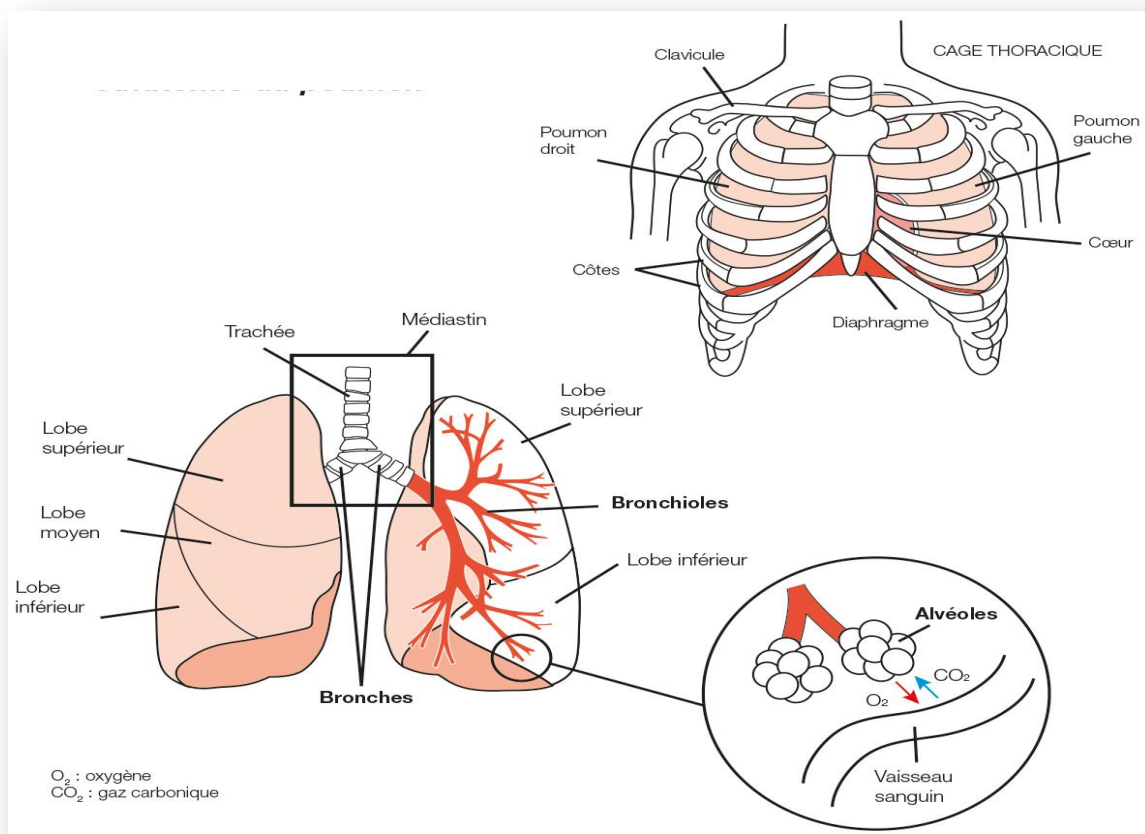


**Chapitre I:**  
**Rappels bibliographiques**

## I. Anatomie du poumon :

Les poumons sont des organes de respiration. Ils transmettent l'oxygène dans le sang et éliminent le gaz carbonique. L'être humain en possède deux, ils sont logés dans la cage thoracique et protégés par les côtes. Ils reposent sur une vaste nappe musculaire, le diaphragme, qui sépare le thorax de la cavité abdominale. Le poumon droit comprend trois lobes alors que le gauche deux et ils sont entourés de deux feuillets appelés plèvres.

L'air inspiré arrive aux poumons par des voies de conduction. Elles sont composées de la trachée à laquelle fait suite les bronches souches droite et gauche qui se subdivisent en bronches lobaires puis segmentaire et ainsi de suite jusqu'à arriver aux bronchioles, débouchant dans les alvéoles (**Figure 1**) (Benlahouès, 2013).



**Figure 1: Anatomie du poumon (Benlahouès, 2013).**

## II. Tissu pulmonaire

La coupe histologique du poumon montre des bronches, des bronchioles, des alvéoles, avec une surface externe formée de plèvre (**Kierszenbaum, 2006**).

Le revêtement respiratoire pseudostratifié cilié renferme trois principaux types cellulaires :

- Cellules épithéliales ciliées,
- Cellules muco-sécrétantes,
- Cellules basales.

Néanmoins, la muqueuse bronchique est composée de rares cellules neuroendocrines où on trouve des granules de type neuro-sécrétoire.

Au niveau du bronchiole terminale, de rares cellules non ciliées appelées cellules de **Clara**. Ces dernières constituent le type cellulaire capital de l'épithélium des bronchioles respiratoires (**Alan et James, 2006**).

Dans chaque poumon il existe **150 à 400** millions d'alvéoles et chaque paroi alvéolaire est faite d'un :

- Tissu conjonctif, riche en vaisseaux très fins, appelés capillaires, dont elle est séparée par une membrane, dont l'oxygène est transféré de l'air vers le sang, et en sens inverse, le gaz carbonique est éliminé (**Elaine, 2008**).
- L'épithélium alvéolaire, est formé d'une couche continue de cellules, constitué de deux principaux types :

### a) Pneumocytes de type I

Elles sont majoritaires et tapissent **95%** de la surface alvéolaire, elles sont nommés **pneumocytes membraneux** ou **cellules de Clara**. Elles interviennent dans les échanges gazeux entre l'air intra-alvéolaire et les compartiments sanguins du poumon.

### b) Pneumocytes de type II

Elles ne couvrent que **5 %** environ de la surface épithéliale, de forme cubique à arrondie, plus volumineuses et ne présentant pas d'extension cytoplasmique. Ces cellules synthétisent le surfactant pulmonaire qui fluidifie le mucus et facilite les échanges gazeux (**Witherden et Tetley, 2001**).

### II.1 Bronchioles terminales :

Elles sont limitées par un épithélium cubique simple, formé de quelques cellules ciliées et de cellules de Clara, sans cellules caliciformes.

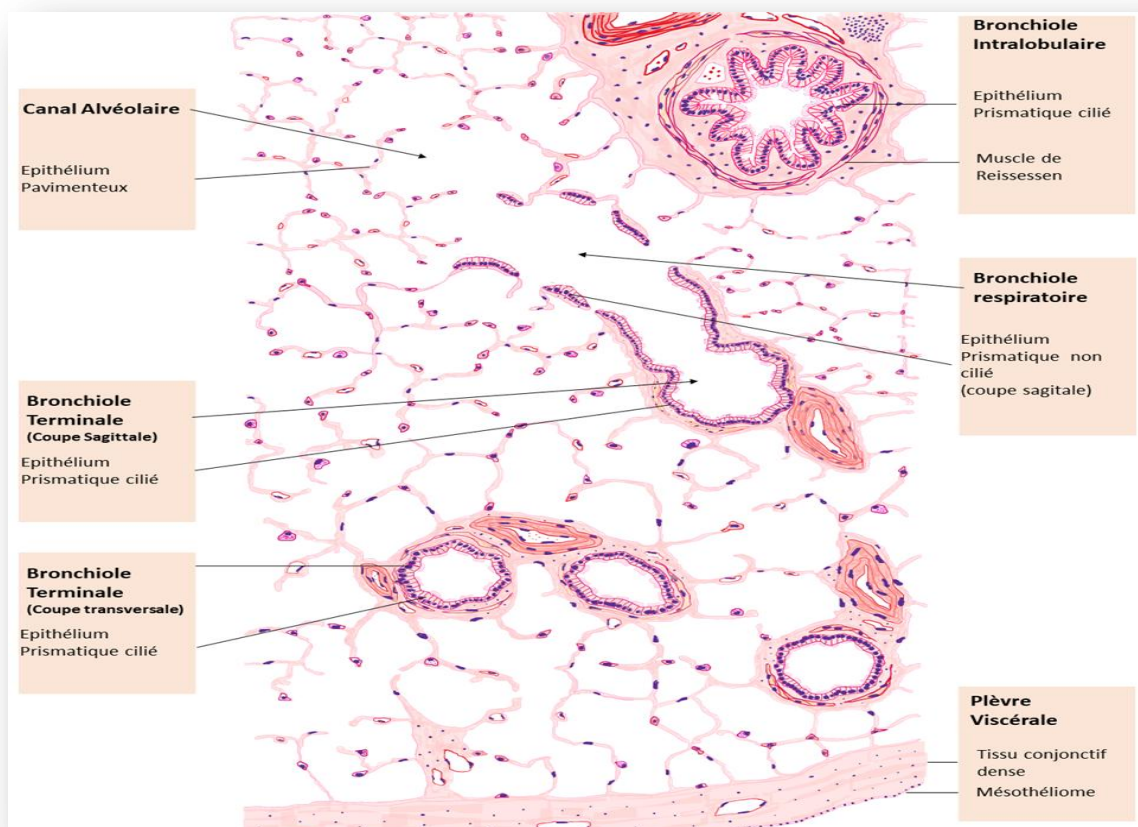
### II.2 Bronchioles intra lobulaires :

Elles ont une lumière étoilée, un épithélium prismatique cilié avec des cellules caliciformes, et un tissu conjonctif adventitial. Elles sont accompagnées par une artériole (pédoncule bronchiolo-artériel) et des lymphatiques. Les veines, suivent les cloisons conjonctives qui séparent les lobules. (Lacour et Belon, 2015).

### II.3 Bronches interlobulaires :

Elles sont de moyen calibre, avec un épithélium pseudo-stratifié cilié, reposant sur un chorion (Lacour et Belon, 2015).

La **Figure 2** illustre l'histologie du poumon et bronchiole.



**Figure 2: Histologie du poumon et bronchioles (Alan et James, 2006).**



### III. Cancer du poumon

Le cancer broncho-pulmonaire est une tumeur maligne qui se développe à partir d'une cellule initialement normale, subit des modifications sous l'effet de différents facteurs qui induisent sa multiplication de façon anarchique. Le site de développement des cancers broncho-pulmonaires est très diversifié, il peut être localisé dans les alvéoles pulmonaires, dans des bronches, à la jonction entre les bronches principales ou à la périphérie (**Chater, 2014**).

#### III.1 Epidémiologie

##### III.1.1 Etude descriptive

###### a) Incidence- mortalité dans le monde

Selon **Globocan (2020)**, le cancer pulmonaire est le deuxième cancer diagnostiqué dans le monde avec **2 206 771** nouveaux cas chaque année. Il constitue **11.4%** des cancers après le cancer du sein. Il est la première cause de mortalité, avec un taux de **18%** de décès, attribués au cancer broncho pulmonaire.

###### b) Incidence et mortalité en Algérie

En **Algérie**, le cancer du poumon occupe le troisième rang des cancers après le cancer du sein et colo rectal, avec **4774** nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Cependant, il est la première cause de mortalité par cancer, avec un nombre de **4333** décès par ans.

Chez l'homme, il vient en tête des cancers avec un taux de **15,2%** environ **4159** cas diagnostiqués, alors que chez la femme, il est loin après les cancers du sein, colorectal et les cancers gynécologiques **Globocan (2020)**.

##### III.1.2 Etude analytique

###### III.1.2.1 Facteurs de risques :

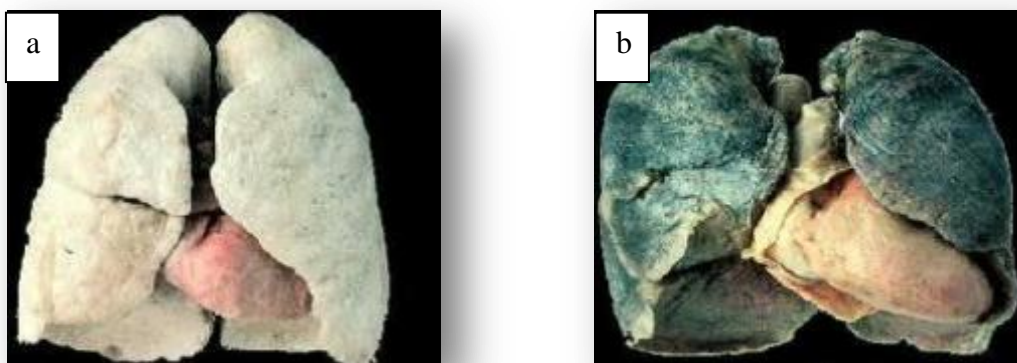
###### A. Tabac

C'est le facteur de risque le plus important, et le mieux connu.

Environ **83 %** des cancers du poumon sont attribués au tabac chez les hommes et **69,2 %** chez les femmes. Le risque relatif d'avoir un cancer de poumon pour un fumeur par rapport à un non-fumeur est de **9,9**. Ce risque dépend aussi bien du nombre de cigarette consommé que de la durée d'exposition (**Schabath et Cote, 2019**).

Le risque de cancer est diminué de **5 fois** chez les personnes ayant arrêté de fumer depuis plus de dix ans. Néanmoins, les anciens fumeurs ont toujours un risque plus élevé par rapport à ceux qui n'ont jamais fumé.

L'exposition passive au tabac constitue un facteur de risque, même si celui-ci est nettement moindre par rapport à l'exposition active (**Doll et al., 2010**).



**Figure 3:** les poumons d'un fumeur (b) et non fumeur (a). (**Doll et al., 2010**).

## **B. Facteurs de risques professionnels et environnementaux**

### **a) Exposition à l'amiante**

L'amiante a connu de multiples utilisations industrielles. De nombreux ouvriers sont exposés à l'amiante (production de garniture de frein, extraction de minerais, installation de matériel friable à base d'amiante, électriciens, plombiers, maçons...). L'exposition à la poussière d'amiante augmente de **5 fois** le risque d'avoir un cancer bronchique. Il existe par ailleurs un effet synergique du tabac et de l'amiante, le risque de cancer bronchique est **50 fois** plus importantes (**Frusch et al., 2007**).

### **b) Radioactivité**

L'exposition à la radioactivité naturelle est due pour **59%** au radon et l'exposition individuelle à cette radioactivité est en fonction de la localisation géographique, des

caractéristiques de l'habitat et des conditions météorologiques. Le radon et ses descendants radioactifs peuvent irradier les cellules de l'épithélium bronchique et ainsi contribuer au développement d'un cancer du poumon (**Abratt et al., 1995**).

### c) Pollution atmosphérique

Le cancer du poumon est plus important en milieu urbain qu'en milieu rural. Les hydrocarbures polycycliques aromatiques provenant de la combustion du fuel fossile et des émissions du diesel plus abondant dans l'air urbain pourraient expliquer cette observation (**Hemminki et Pershagen, 1994**).

### d) Alimentation

La plupart des recherches dans ce domaine se sont basées sur le rôle antioxydant de certains aliments. L'étude de (**Samia et Ali, 2020**) a démontré, qu'une consommation de fruits a réduit de **16 à 23 %** le cancer bronchique. L'effet protecteur de la consommation de légumes est moins important.

Il a été démontré récemment à travers l'étude de (**Melkonian et al., 2016**), que l'alimentation riche en glucides pourrait augmenter le risque de développer un cancer du poumon, même chez les non-fumeurs. Un index glycémique élevé entraîne la libération d'une grande quantité d'insuline dans le sang. Ce qui augmente le niveau de certains types d'hormones de croissance, notamment "IGF" ou "IGF-1" ("Insulin-like Growth Factor") qui favorisent le risque de cancer du poumon.

## C. Autres facteurs de risques

### a. L'âge

L'âge de survenue est variable, généralement après **40 ans**, l'incidence du **CB** augmente avec l'âge à partir de **35 ans** jusqu'à **75 ans** de façon linéaire (**Skuladottir et Olsen, 2001**).

### b. Sexe

Suite aux campagnes anti-tabac, un net affaïssement de la pente de l'augmentation de l'incidence des cancers broncho-pulmonaires depuis quelques années chez le sexe masculin par rapport au féminin ; Cependant, une augmentation de cette pathologie est observée récemment chez les femmes (**Abratt et al., 1995**).

### c. Facteurs hormonaux

Plusieurs études rétrospectives retrouvent des facteurs de risque du cancer bronchique liés aux hormones (ménopause précoce, des cycles menstruels courts, la prise de substituts oestrogéniques et des antécédents familiaux de cancer hormonaux dépendants). Ce facteur a été suggéré qu'il pourrait contribuer à la pathogénèse de l'adénocarcinome pulmonaire chez la femme et pourrait même expliquer l'augmentation de son incidence (**Brinton et al., 2011**).

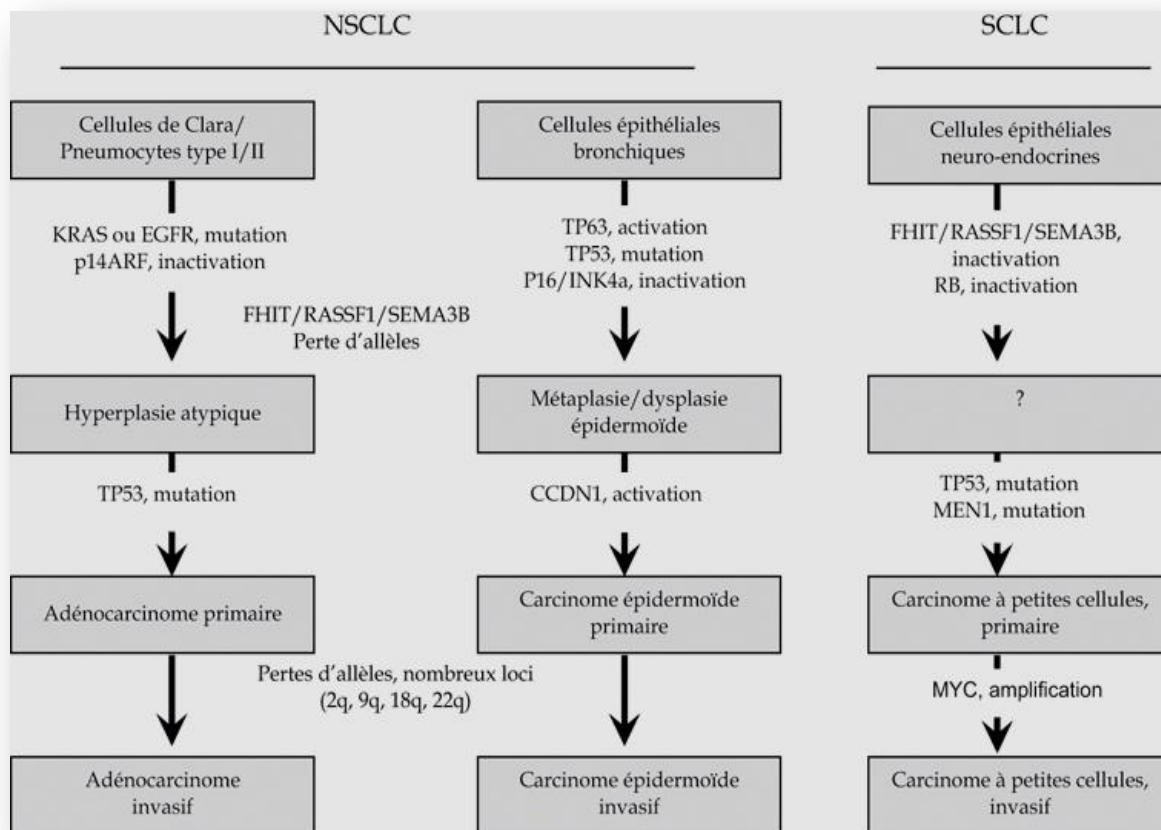
## IV. Carcinogénèse

Les cancers broncho-pulmonaires se développent selon un processus multi-étapes, caractérisé par une progression vers le phénotype invasif d'une ou d'un petit nombre de cellules « initiées » par l'acquisition d'altérations génétiques sous l'influence de cancérogènes environnementaux leur conférant un avantage prolifératif.

Ce phénomène est décrit sous le nom de « cancérogenèse de champ » (**Field Carcinogenesis**).

Comme dans la plupart des cancers, les carcinomes broncho-pulmonaires acquièrent au cours de leur développement une variété d'altérations génétiques (mutations, amplifications géniques, pertes d'allèles, et instabilités chromosomiques) et épigénétiques (surexpression des gènes, extinction de l'expression par hyperméthylation des promoteurs) (**Mounawar et al., 2001**).

Par ailleurs, la fréquence et le type des altérations diffèrent d'un type histologique à l'autre (**Figure 04**).



**Figure 4: Altérations moléculaires des carcinomes broncho-pulmonaires (Yokota et Kohno, 2004).**

En effet, quel que soit le type histologique, les mêmes voies sont souvent affectées par des mécanismes différents. Ces voies jouent un rôle fondamental dans la morphogénèse, les réponses au stress et la régénération après lésion de l'épithélium broncho-pulmonaire normal, définissant aussi un « carrefour régulateur », qui intègre la prolifération, l'apoptose, la différenciation et les réponses aux lésions de l'ADN (Yokota et Kohno, 2004).

La conséquence biologique principale de ces altérations est de découpler ces mécanismes les uns des autres. Dès lors, la cellule affectée devient capable de proliférer au-delà de sa limite répliquative normale, de se maintenir en vie dans des conditions où la physiologie normale entraîne une mort cellulaire, d'éviter l'engagement dans les voies de différenciation terminale, et de se développer selon des schémas de différenciation altérés (Baldi *al.*, 2008).

- ✓ La particularité des carcinomes broncho-pulmonaires tient à une double caractéristique : la plasticité histologique de l'épithélium broncho-pulmonaire, qui lui confère une forme d'instabilité tissulaire s'exprimant par la formation fréquente de métaplasies,
- ✓ Le poids particulier des facteurs de risque environnementaux, notamment la fumée du tabac, qui agit non seulement comme mutagène mais aussi comme facteurs de remodelage de l'épithélium bronchique (**Baldi *al.*, 2008**).

#### **IV.1 Altération moléculaires dans le cancer broncho-pulmonaire**

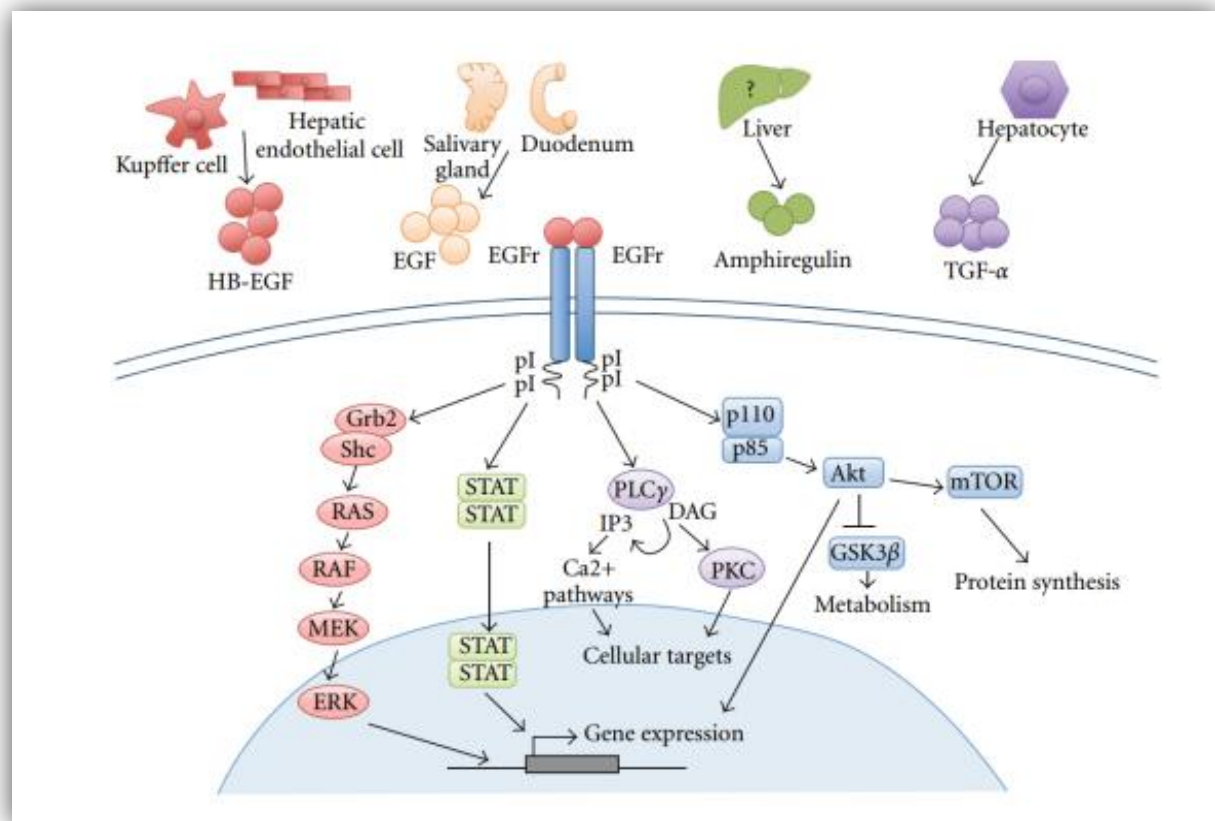
Les altérations moléculaires les plus importantes dans les cancers broncho pulmonaire, particulièrement dans les adénocarcinomes pulmonaires sont :

##### **IV.1.1 EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)**

C'est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase de la famille des **récepteur HER**, il appartient plus précisément au type **HER1/Erb1**.

Les récepteurs **HER** sont caractérisés par leur structure en trois parties, un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire siège de l'activité tyrosine-kinase (**Baselga et Swain, 2009**).

La liaison d'un ligand au domaine extracellulaire entraîne un changement conformationnel permettant l'homodimérisation ou l'hétérodimérisation du récepteur. Ce mécanisme entraîne la phosphorylation de la tyrosine-kinase à l'origine de l'activation des voies de signalisations sous-jacentes fortement impliquées dans la survie, la résistance à l'apoptose, la différenciation, l'angiogenèse, la migration et la prolifération cellulaire (**Figure 5**) (**Collin et *al.*, 2012**).



**Figure 5: Principales voies de signalisations activées par l'EGFR (Collin de l'Hortet et al, 2012).**

Le gène de l'**EGFR** est situé au niveau du chromosome **7**, il est surexprimé dans **40 à 80%** des cancers bronchiques non à petites cellules.

De nombreuses mutations de la région codant pour la tyrosine-kinase ont été identifiées. Elles entraînent une activation constitutionnelle de la tyrosine-kinase intracellulaire et des voies de signalisations sous-jacentes indépendante de l'activation par les ligands. Ce mécanisme abouti à la survie et à la prolifération incontrôlée de la cellule tumorale.

Les mutations les plus fréquentes siègent au niveau de l'exon **21** (mutations ponctuelles) et de l'exon **19** (délétions) (**Figure 06**) (**Sharma et al., 2007**).



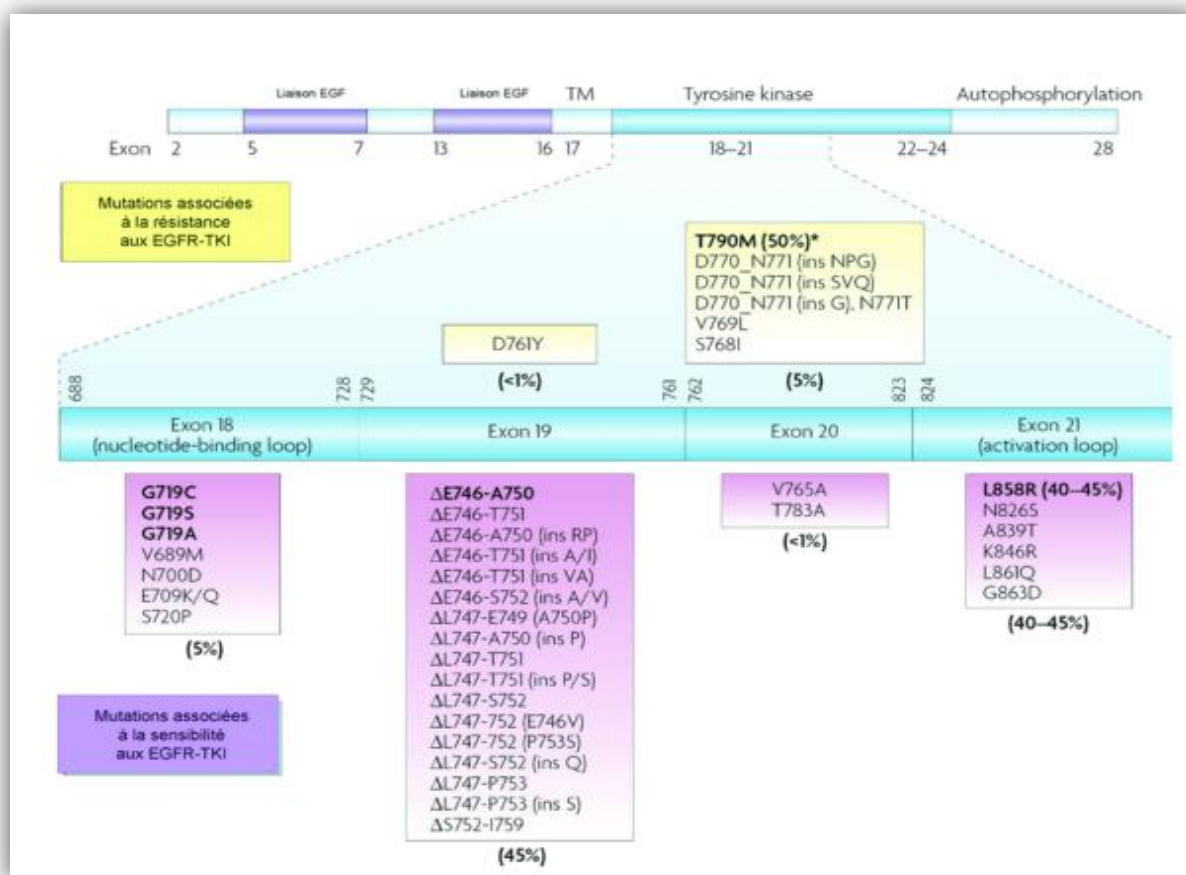


Figure 6: Mutations du gène récepteur EGFR dans le cancer bronchique (Sharma *et al.*, 2007).

#### IV.1.1 KRAS (Gene Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog)

C'est une des mutations driver parmi les plus fréquemment rencontrées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, notamment les adénocarcinomes. Elle est associée au tabagisme et à l'origine caucasienne.

La protéine **RAS** a un rôle important dans la croissance, la différenciation et l'apoptose cellulaire, elle est au centre d'une voie de signalisation activée par l'**EGFR**. Toutes fois, elle peut interagir avec d'autres voies d'aval tels que l'**EGFR** (**MAPK**, **STAT**, **PI3K**, etc.) franchissant ainsi son activation. De plus, cette protéine est active lorsqu'elle est liée au **GTP** (Guanosine triphosphate).

Par ailleurs, les altérations moléculaires au niveau du gène **KRAS**, altère l'activité GTPase intrinsèque de la protéine **KRAS** ce qui induit une activation permanente (Mascaux *et al.*, 2005).

#### IV.1.2 ALK (Activin Receptor-Like Kinase)

Il s'agit d'un récepteur à activité tyrosine-kinase initialement décrit dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. L'altération moléculaire est une fusion du gène de la tyrosine-kinase (sur le chromosome 2) avec le gène de la nucléo-plasmine.

Il s'agit d'une altération driver oncogénique retrouvée dans 3 à 5% des adénocarcinomes pulmonaires, avec un statut sauvage de l'EGFR et de KRAS. Les patients sont généralement non-fumeurs (Figure7) (Soda et al., 2007).

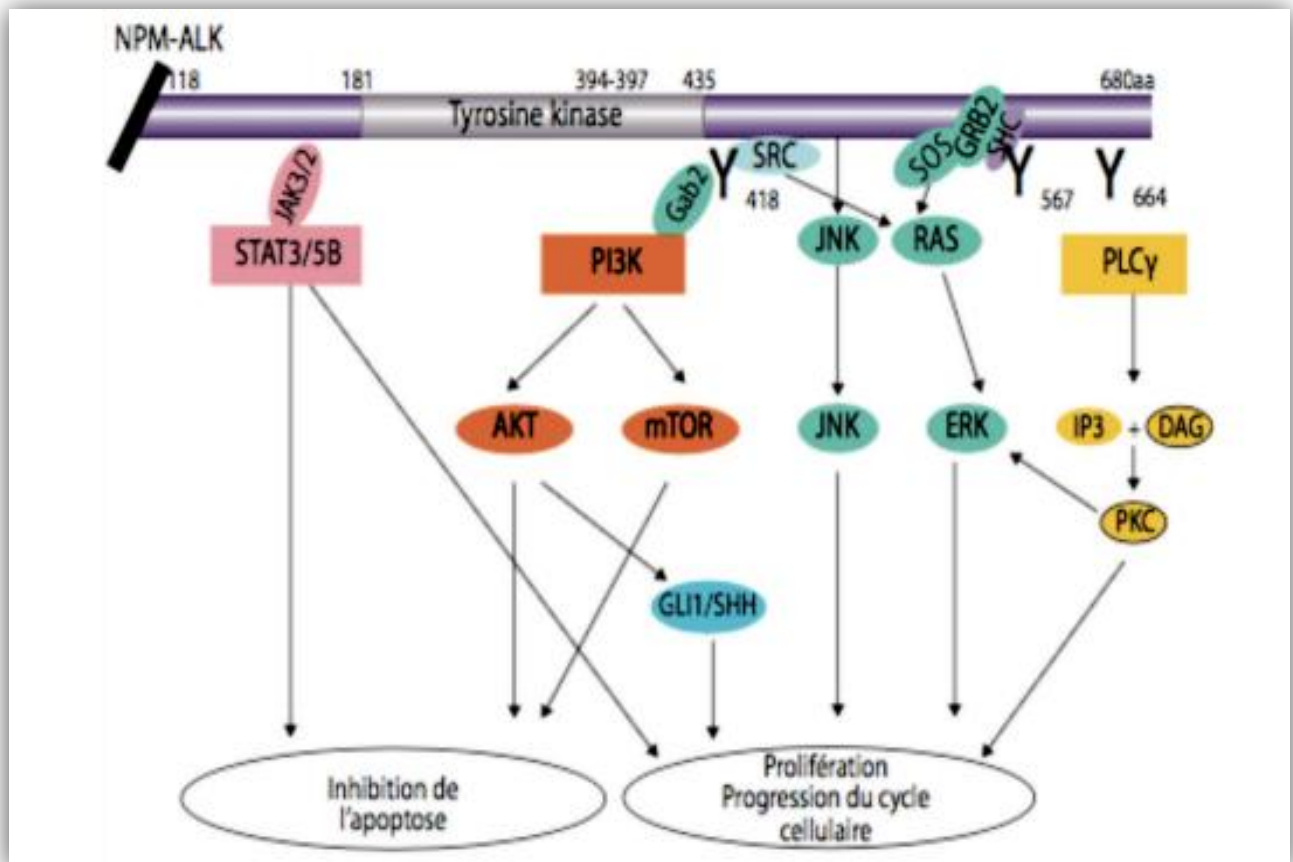


Figure 7: Voie de signalisation d'ALK (Takeuchi et al., 2009).

#### IV.1.1 BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B)

Les mutations de cette sérine-thréonine kinase ont été décrites en premier dans le mélanome malin où elles sont retrouvées dans plus de **50%** des cas et près de **90%** sont de type **V600E**.

Dans le cancer broncho-pulmonaire primitif, on les retrouve également dans une moindre mesure (**1,6 à 1,8%** des cancers bronchiques non à petites cellules), surtout dans les adénocarcinomes des patients non-fumeurs, où l'altération **V600E** est très majoritairement présente (Planchard et al., 2016).

#### IV.1.2 ROS 1 (c-ros proto-oncogene 1)

Le gène **ROS1** code pour un récepteur transmembranaire de type tyrosine kinase, dont l'activité et la structure sont proches de **ALK**.

Le réarrangement de ce gène est à l'origine de la production d'une protéine chimérique, dont l'activité tyrosine kinase est active de façon constitutive, conduisant à la prolifération et à la survie cellulaire. Ce réarrangement concerne environ **1 %** des patients présentant un adénocarcinome bronchique et les populations jeunes peu ou non fumeuses. Par ailleurs, les cellules bronchiques saines n'expriment pas **ROS1** (Figure 8) (Tharin et Kaderbhai, 2018).

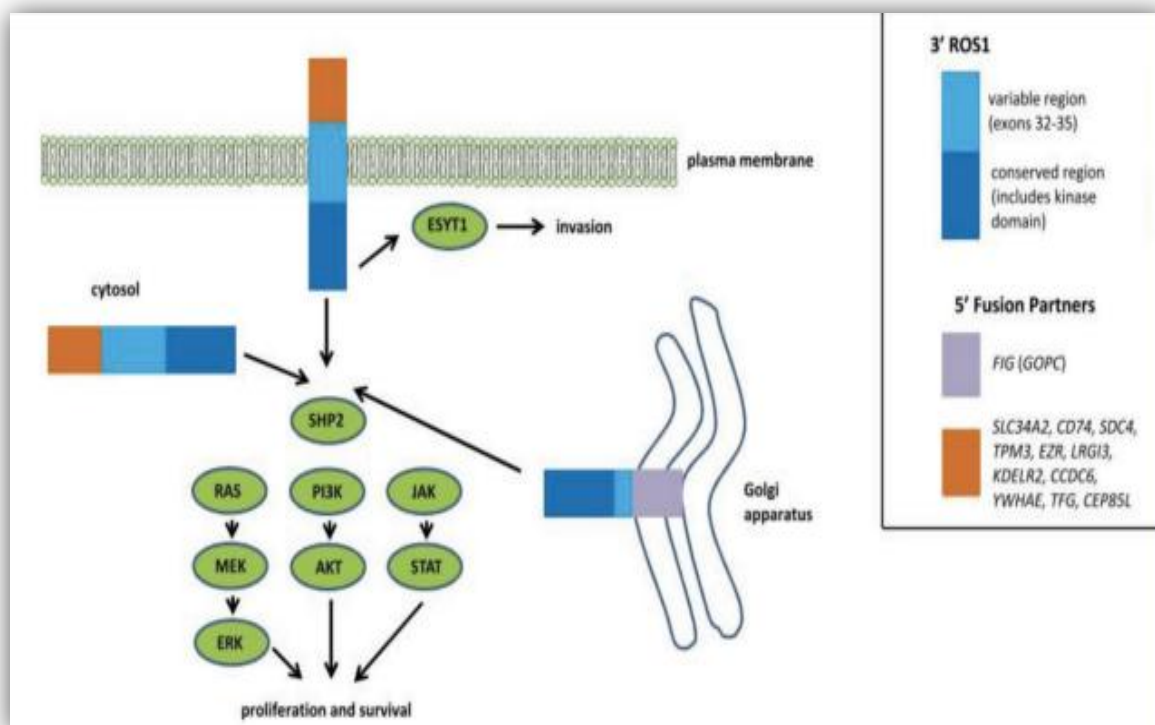


Figure 8: Voie de signalisation ROS1 (Kurtis , 2013).

## V. Diagnostic

### V.1 Clinique

Selon (Naruke *et al.*, 1993), les symptômes qui peuvent amener le patient à consulter sont non spécifique, ce qui peut retarder le diagnostic. Ils peuvent être de type :

- **Respiratoires** : Toux sèche résistante persistante, essoufflement (Bailey *et al.*, 1998), hémoptysie (Sang dans les expectorations, crachats striés de sang), infections pulmonaires à répétition, dyspnée lors d'activités légères et des douleurs thoraciques (Hasegawa *et al.*, 2000).
- **Généraux** : Fatigue anormale, perte d'appétit, amaigrissement et Fièvre prolongée sans raison évidente.
- **Extension locale** : Des douleurs persistantes dans la poitrine et les bras, gonflement progressif de l'extrémité des doigts, du cou et du modification de la voix, et des difficultés à avaler.
- **Extension à distance** : cérébrale, hépatique, osseuse et surrénalienne (Revel *et al.*, 2004).

### V.2 Paraclinique :

#### V.2.1 Imagerie

- Radiographie thoracique
- Tomodensitométrie (TDM) (imagerie par résonance magnétique (IRM))
- Tomographie par émission de positons (TEP)

#### V.2.2 Anatomie pathologique

L'anatomie pathologie apporte le diagnostic de certitude d'un cancer broncho pulmonaire. Celui-ci se fait par un matériel biopsique dont le type dépend du siège de la tumeur :

- Biopsie sous fibroscopie bronchique et lavage par aspiration bronchique,
- Par ponction échoguidée ou sous contrôle scanographique d'un nodule pulmonaire périphérique,
- Par ponction et/ou biopsie pleurale en cas d'épanchement pleural,
- Par ponction-biopsie d'une éventuelle adénopathie sous-claviculaire.

L'examen anatomopathologique permet de confirmer la malignité, et de classer la tumeur selon la classification histologique des cancers bronchiques à travers l'analyse morphologique et histochimique. Cette classification est indispensable à l'attitude thérapeutique (Antoine *et al.*, 2018).

### V.2.2.1 Classification OMS des carcinomes bronchiques 2021 (Annexe 1)

Tous les cancers quel que soit l'organe sont classés selon des classifications histologiques données par (l'OMS). Ces classifications sont révisées sans cesse.

Elle a intégré des données génétiques qui permettent une classification moléculaire particulièrement pour les adénocarcinomes, on distingue 2 grands types :

- Les carcinomes Broncho-pulmonaires à Petites Cellules (**CBPC**).
- Les Cancers Broncho-pulmonaires Non Petites Cellules (**CBPNPC**).

#### A.) Carcinomes broncho-pulmonaire à petite cellule (CBPC)

Il constitue **15%** de l'ensemble des carcinomes bronchiques et c'est le plus agressif, il donne rapidement des métastases (osseuse, hépatique, surrénalienne et cérébrale). Ce type est lié à **95%** à la consommation du tabac. (**Antoine et al., 2018**).

C'est une tumeur dite neuroendocrine. Elle s'installe au premier lieu dans les bronches retrouvées près du centre du thorax. Il est très sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie, mais malheureusement il est souvent diagnostiqué à un stade tardif (**Rudin et al., 2021**).

#### B.) Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC)

Les CBPNPC représentent environ **85 %** de l'ensemble des cancers bronchiques. Ils regroupent plusieurs sous types dont les principaux sont : **les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules**. D'autres sous-types histologiques moins fréquents comme : les carcinomes adéno-squameux et les carcinomes sarcomatoïdes (**Antoine al., 2018**) (**figure 9**).

##### B.1) Adénocarcinomes (ADC)

C'est des tumeurs épithéliales malignes, prenant naissance à partir des cellules de **Clara** ou **pneumocytes de type II** expliquant leur localisation périphérique. Ils sont définis par la différenciation glandulaire et/ou muco-sécrétion ou l'expression des marqueurs pneumocytaires (**TTF1, Napsine-A**).

Ils représentent environ **50%** des **CBPNPC**. Il sont divisés en plusieurs sous type en fonction de l'architecture prédominante : **lipidique, acineux, solide, papillaire** ou **micro papillaire** (**Antoine et al., 2018**).

**B.2) Carcinomes épidermoïdes (CE)**

Appelés aussi les carcinomes malpighiens, représentent **20 à 30 %** des **CBPNPC**. C'est un cancer fortement liée au tabac. Il se développe dans les parties proximales du poumon, à partir d'un épithélium malpighien bronchique métaplasique. Il est défini par une différenciation reconnue par les ponts d'union et/ou kératinisation ou par l'expression des marqueurs malpighiens (**P63, P40**).

Il existe **3 sous types** différents de CE : **kératinisant, non kératinisant et basaloïde** (**Antoine et al., 2018**).

**B.3) Carcinomes à grandes cellules (CGC)**

Les carcinomes à grandes cellules représentent environ **2%** des **CBPNPC**, et correspondent aux carcinomes à grandes cellules indifférenciés qui ne présentent aucune différenciation morphologique, histochimique ou immunohistochimique d'adénocarcinome ou de carcinome malpighien. (**Antoine et al., 2018**).

**B.4) Carcinome bronchiques non à petites cellules NOS**

Ils correspondent à des carcinomes bronchiques d'architecture solide ne présentant aucune différenciation (glandulaire ou malpighienne) morphologique ou immunohistochimique (**TTF1 négatif, Napsine A négatif, P63 négatif et P40 négatif**) (**Schabath et al., 2019**).

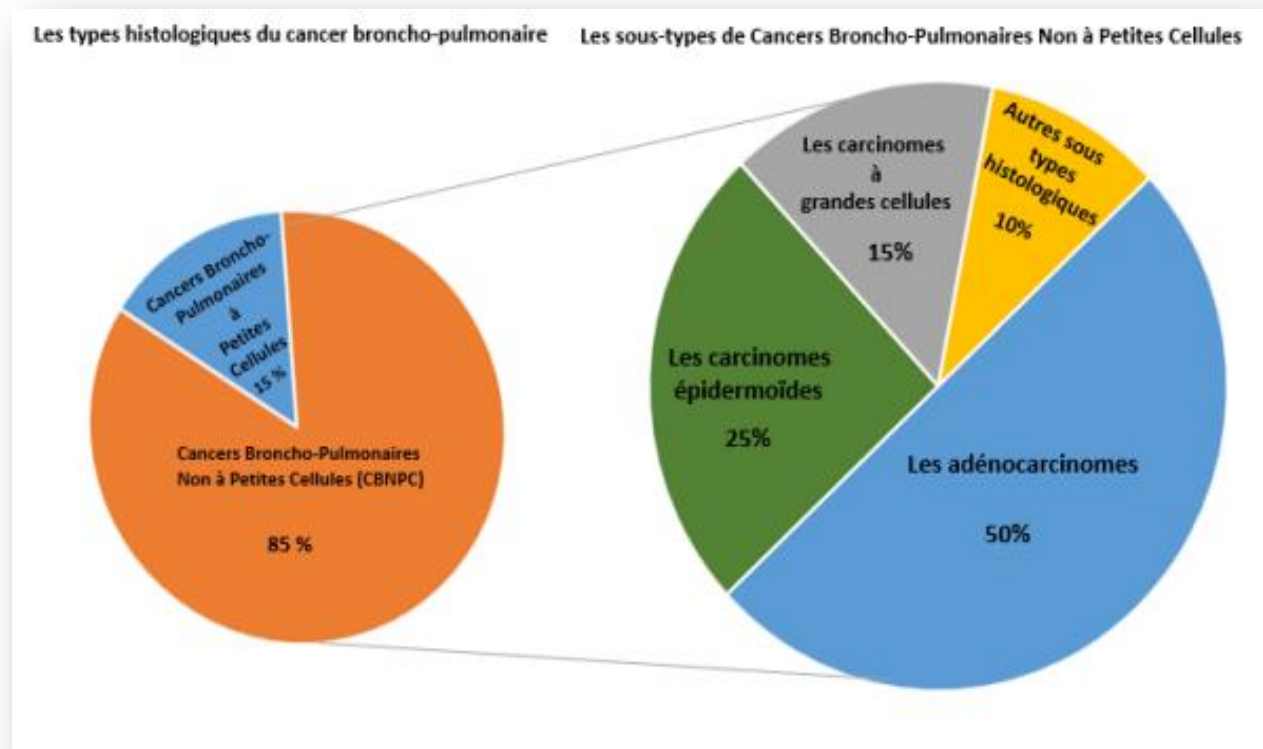


Figure 9: Classification histologique du cancer broncho-pulmonaire Schabath, et *al.*, 2019).

## VI. Immunohistochimie (IHC)

L'immunohistochimie (**IHC**) est une technique histologique de localisation des protéines dans des cellules d'un tissu donné. Elle fournit des données semi-quantitatives sur l'expression, la distribution et localisation in situ des protéines cibles dans les cellules (**Jagirdar , 2008**).

Elle est basée sur une réaction spécifique immunologique de type antigène-anticorps permettant la détection des protéines (antigène) par des anticorps monoclonaux ou polyclonaux. Le couple anticorps-antigène (anticorps primaire) peut être visualisé par un anticorps secondaire conjugué à une enzyme (peroxydase). Celle-ci catalyse une réaction de production de couleur visualisable en lumière blanche du microscope optique. En outre, plusieurs systèmes de révélation/ amplification sont utilisés en **IHC** (**Thunnissen et al., 2018**).



Elle est largement utilisée pour le diagnostic des cancers, car des antigènes tumoraux spécifiques sont exprimés de novo et régulés positivement dans certains cancers y compris le cancer du poumon (**Woo et al., 2017**).

### **VI.1 Rôle de l'immunohistochimie dans le cancer du poumon**

Dans les carcinomes broncho pulmonaires, l'immunohistochimie est un outil incontournable, elle permet le diagnostic d'un sous typage histologique précis, indispensable à la décision thérapeutique particulièrement dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules peu différenciés. Aussi, elle permet de distinguer les carcinomes épidermoïdes des adénocarcinomes pulmonaire et de confirmer la nature neuroendocrine de la prolifération. .

C'est une technique thérapeutique, par la mise en évidence d'altérations moléculaires particulièrement dans les adénocarcinomes pulmonaires, prédictifs de réponse à la thérapie ciblées (**Capelozzi,2009**).

### **VI.2 Immun marqueurs de diagnostic**

À l'heure actuelle, les principaux marqueurs immunohistochimiques utilisés pour distinguer le carcinome épidermoïde (**CE**) de l'adénocarcinome pulmonaire (**ADC**), sont le **p63**, le **TTF-1** et la **Napsin-A** (**Rossi et al., 2003**).

Quant aux marqueurs neuroendocrines tels que la chromogranine, la synaptophysine et le **CD56**, permettent de confirmer la nature neuroendocrine de la prolifération (**Brambilla et Lantuejoul, 2009**).

#### **VI.2.1 TTF-1 (Facteur de transcription thyroïdienne-1)**

Dans les poumons, le **TTF-1** est un des gènes de régulation du développement pulmonaire. C'est une protéine de transcription nucléaire les pneumocytes II où il régule l'expression du gène impliqué dans la production du surfactant.

Il est utilisé dans le diagnostic et la détermination de l'origine pulmonaire des adénocarcinomes. Sa spécificité est de **100%**, sa sensibilité est variables comprises entre **75 et 95%** car son expression est corrélée au degré de différenciation tumorale (**Katoh et al., 2000**).

### VI.2.2 Napsin A

La **Napsine-A** est une protéinase aspartique fonctionnelle exprimée par les pneumocytes de type II. Elle est fortement positive dans **80 %** des adénocarcinomes pulmonaires. La **Napsine-A** a montré une expression plus forte, plus diffuse et plus sensible que le **TTF-1**. Elle est exprimée dans **11 %** de plus des adénocarcinomes pulmonaires que le **TTF-1**. Cet anticorps est négatif dans les carcinomes épidermoïdes et le carcinome à petites cellules du poumon (**Ito et al., 2003**).

### VI.2.3 P63

La protéine **p63** est codée par un gène situé sur le chromosome 3q27-29 (**Gurda et al., 2015**). Cet anticorps est exprimé par les cellules de l'épithélium à différenciation malpighienne, par les cellules de réserve bronchique (**Koster et al., 2004**).

Les anomalies génomiques et plus particulièrement l'amplification de la région chromosomique qui code pour cette protéine, représentent une signature majeure de la transformation néoplasique dans le cancer du poumon. La séquence génomique **p63** est cartographiée dans cet amplicon.

Ainsi, la **p63** peut être un acteur important lors du développement et de la transformation des épithéliums pulmonaires en épithélium squameux, à partir duquel le carcinome épidermoïde (**CE**) prend naissance. Dans le contexte néoplasique, le **CE** exprime la **p63** alors que l'**ADC** et les **CPC** sont presque tous négatifs pour la **p63** (**Westfall et Pietenpol, 2004**).

### VI.2.4 P40

Elle présente une plus grande spécificité avec une sensibilité comparable à celle de l'anticorps anti-**P63** dans le diagnostic des carcinomes épidermoïdes (**Thunnissen et al., 2018**).

Le **tableau 1** montre une distribution du **TTF-1**, **p63**, et **p40** dans le cancer du poumon

**Tableau 2 : Distribution du TTF-1, p63, et p40 dans le cancer du poumon (Righi et al., 2011).**

	Histological diagnosis					SE	SP	PPV	NPV	Ref.	
	ADC	SCC	LCC/SC	ADSC	LCL						
TTF-1	115/150 (77)	0/50 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	0.77	1.00	1.00	0.59	45	
p63	27/150 (18)	50/50 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	1.00	0.82	0.65	1.00		
p40	0/150 (0)	50/50 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	1.00	1.00	1.00	1.00		
TTF-1+/p63+	26/180 (14)	0/50 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	0.14	1.00	1.00	0.25		
TTF-1+/p63-	115/180 (64)	0/50 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	0.64	1.00	1.00	0.43		
TTF-1-/p63+	4/180 (2)	50/50 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	1.00	0.98	0.93	1.00		
TTF-1-/p63-	35/180 (19)	0/50 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	0.19	1.00	1.00	0.26		
TTF-1+/p40+	0/180 (0)	0/50 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	0.00	1.00	0.00	0.22		
TTF-1+/p40-	141/180 (78)	0/50 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	0.78	1.00	1.00	0.56		
TTF-1-/p40+	0/180 (0)	50/50 (100)	n.a.	n.a.	n.a.	1.00	1.00	1.00	1.00		
TTF-1-/p40-	39/180 (22)	0/50 (0)	n.a.	n.a.	n.a.	0.00	0.78	0.00	0.74		
TTF-1	28/30 (93)	0/10 (0)	0/1 (0)	3/5 (60)	n.a.	0.93	1.00	1.00	0.83		46
p63	9/30 (30)	10/10 (100)	1/1 (100)	5/5 (100)	n.a.	1.00	0.70	0.53	1.00		
p40	5/30 (17)	10/10 (100)	0/1 (0)	5/5 (100)	n.a.	1.00	0.83	0.67	1.00		
TTF-1+/p63+	8/30 (27)	0/10 (0)	0/1 (0)	3/5 (60)	n.a.	0.27	1.00	1.00	0.31		
TTF-1+/p63-	20/30 (67)	0/10 (0)	0/1 (0)	0/5 (0)	n.a.	0.67	1.00	1.00	0.50		
TTF-1-/p63+	1/30 (3)	10/10 (100)	1/1 (100)	2/5 (40)	n.a.	1.00	0.97	0.91	1.00		
TTF-1-/p63-	1/30 (3)	0/10 (0)	0/1 (0)	0/5 (0)	n.a.	0.00	0.97	0.00	0.74		
TTF-1+/p40+	4/30 (14)	0/10 (0)	0/1 (0)	3/5 (60)	n.a.	0.13	1.00	1.00	0.28		
TTF-1+/p40-	24/30 (80)	0/10 (0)	0/1 (0)	0/5 (0)	n.a.	0.80	1.00	1.00	0.63		
TTF-1-/p40+	1/30 (3)	10/10 (100)	0/1 (0)	2/5 (40)	n.a.	0.53	0.97	0.91	0.76		
TTF-1-/p40-	1/30 (3)	0/10 (0)	1/1 (100)	0/5 (0)	n.a.	0.00	0.97	0.00	0.74		
p63	74/237 (31)	81/81 (100)	n.a.	n.a.	82/152 (54)	1.00	0.69	0.52	1.00	47	
p40	7/205 (3)	81/81 (100)	n.a.	n.a.	0/152 (0)	1.00	0.97	0.92	1.00		
TTF-1	51/66 (77)	0/24	3/12	0/1	n.a.	0.77	1.00	1.00	0.62	49	
p63	13/66 (20)	24/24 (100)	7/12	1/1 (100)	n.a.	1.00	0.80	0.65	1.00		
p40	1/29 (3)	15/15 (100)	3/12 (25)	1/1 (100)	n.a.	1.00	0.97	0.94	1.00		
Napsin-A	11/29 (38)	0/15 (0)	1/12 (8)	0/1 (0)	n.a.	0.38	1.00	1.00	0.45		

### VI.2.5 Immun marqueurs neuroendocriniens

Ce sont des marqueurs recommandés pour confirmer la nature neuroendocrine de la prolifération. Ils comprennent **la chromogranine A, la synaptophysine et la molécule d'adhésion cellulaire neurale CD56 (Aslan et al., 2005).**

#### a) Chromogranine A (CgA)

C'est une protéine présente dans les granules sécrétoires des cellules neuroendocrines, elles sécrètent des hormones, en réponse à un signal du système nerveux et existe partout dans l'organisme dont les poumons. Elles peuvent servir de marqueur tissulaire et sérique pour une variété de tumeurs chez les patients atteints d'un cancer du poumon à différenciation neuroendocrine (Kaltas et al., 2004).

**b) Synaptophysine**

Son expression est indépendante de l'expression d'autres marqueurs neuronaux, elle existe dans plusieurs cellules neuroendocrines et dans de nombreuses tumeurs de types neuro-épithéliaux. Actuellement, elle est considérée comme fournier de marqueurs les plus spécifiques d'origine neuroendocrinienne, offrant une sensibilité beaucoup plus élevée que la *chromogranine A* dans le diagnostic des tumeurs pulmonaires neuroendocrines (**Harada et al., 2002**).

**c) CD56**

La molécule d'adhésion cellulaire neurale (**NCAM**) est connue sous le nom de **CD56**, elle est considérée comme un marqueur de l'engagement de la lignée neuronale en raison de son site de découverte.

D'autre part, une expression aberrante de **CD56** est observée dans les tumeurs solides, y'compris le cancer du poumon. De ce fait, si ce marqueur est considéré beaucoup plus sensible que la chromogranine A et la synaptophysine dans le diagnostic des carcinomes neuroendocrines peu différenciés, sa spécificité est moindre (**Sakakibara et al., 2020**).

**Tableau 3 : Immunomarqueurs communs : Indications et corrélation prédominante des sous-types histologiques (Gould et al., 1988).**

Indication	Immunomarker	Predominant histology correlation (positive immunoreactivity)
Establishing malignancy	p53 p63 Ki-67	preinvasive dysplastic lesions, e.g. autofluorescence bronchoscopic specimens
Determination of primary site of origin	TTF-1 napsin A CK7 CK5/6 CK20 34βE12 p63 chromogranin A synaptophysin NCAM vimentin desmin	ADC and nonmucinous BAC ADC ADC Sq-CC Non-pulmonary tumour Sq-CC Sq-CC NE, SCC and LCNEC NE, SCC and LCNEC NE, SCC and LCNEC Mesenchymal origin Mesenchymal origin
Determination of targeted therapy and prognosis	EGFR exon mutational antibodies Ki-67	ADC (better outcome) NSCLC stages I-III (poor prognosis)

### VI.3 Marqueurs à but thérapeutique

L'**IHC** permet de mettre en évidence certaines altérations moléculaires impliquées dans l'histogénèse de certains cancers primitifs du poumon (**ADC**). Il s'agit de la translocation **ALK**, mettant le patient candidat à une thérapie ciblée. D'autre part, les **CBNPC** exprimant la **protéine PD-L1** peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée (**Ota et al., 2015**).

#### 1) Gène **ALK** (Anaplastic Lymphoma Kinase)

La mise en évidence de la surexpression du gène **ALK**, constitue un enjeu thérapeutique important, car elle permet de poser l'indication d'un inhibiteur tyrosine-kinase (**ITK**) anti-**ALK** comme le *Crizotinib* chez les patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire. La détection immunohistochimique du réarrangement **ALK** semble être une technique alternative beaucoup plus abordable et efficace, surtout avec l'utilisation du clone **D5F3 CDx** qui fait preuve d'une grande sensibilité et spécificité (**Ota et al., 2015**).

## 2) PD1 & PD-L1 (Programmed Cell Death Protein 1)

La voie du (**PD1**) est un rétrocontrôle négatif impliqué dans le processus d'activation des lymphocytes, au niveau des tissus périphériques et du microenvironnement tumoral. Le récepteur **PD1** exprimé au niveau des lymphocytes **T CD4+** (helper-auxiliaires) et **CD8+** (cytotoxiques) et des lymphocytes **TReg** (régulateurs) active le lymphocyte T lors de sa phase effectrice au contact de la tumeur.

La voie **PD1/PD-L1** est souvent utilisée par les tumeurs pour échapper au système immunitaire, le rendant inopérant pour éliminer les cellules tumorales qui expriment souvent le ligand **PD-L1** à leur surface. La protéine **PDL-1** est exprimée dans certains carcinomes non à petites cellules du poumon (CBNPC) et représente une cible thérapeutique intéressante. L'expression de **PD-L1** par **IHC**, est le premier biomarqueur prédictif de l'immunothérapie bloquant les points de contrôle. **PD-L1** est exprimé sur les cellules dendritiques, les macrophages, les mastocytes, les lymphocytes T et B, les cellules endothéliales et tumorales (**Bellesoeur, 2016**).

## VII. Traitement

La prise en charge des cancers bronchiques dépend de différents paramètres. Tout d'abord de l'extension de la maladie, caractérisée par la classification **TNM** de la tumeur (**Annexe 2**). Celle-ci va permettre de déterminer si le traitement sera curatif ou bien palliatif. Ensuite, du diagnostic histologique et moléculaire et enfin, de l'état général du patient qui sera à évaluer avant la mise en route du traitement (**Gridelli et al., 2015**).

Il existe trois axes thérapeutiques spécifiques pour le traitement du cancer broncho-pulmonaire :

- La chirurgie,
- La radiothérapie,
- Les traitements systémiques (ou généraux) comme la chimiothérapie,
- les thérapies ciblées ou l'immunothérapie.

Ces traitements peuvent être réalisés soit de manière isolée, séquentielle ou combinée (**Moreau, 2006 ; Depierre, 2006**).

### **VII.1 Chirurgie**

C'est le traitement de référence des cancers bronchiques non à petites cellules. Elle est réalisable quand le cancer est encore localisé dans le poumon (non métastatique). Celle-ci n'est malheureusement possible que dans moins de **25%** des cas. Sa mise en place dépend également de l'aptitude physique du patient à supporter une intervention chirurgicale (**Gridelli et al., 2015**).

### **VII.2 Radiothérapie**

Elle est utilisée en cas d'une tumeur primaire peu étendue, qui ne sont pas traitables par chirurgie. Une radiothérapie post-opératoire peut être réalisée chez les patients présentant des tumeurs moyennement étendues afin d'éliminer les tumeurs satellites éventuelles (**Giraud et al., 2016**).

### **VII.3 Chimiothérapie**

La chimiothérapie consiste à injecter un ou plusieurs médicaments toxiques pour détruire les cellules cancéreuses. Elle peut être couplée à la radiothérapie (**Garassino et al., 2018**).

### **VII.4 Thérapies ciblées et l'immunothérapie**

Elle agit en bloquant l'action de certains oncogènes agissant sur la prolifération et la survie cellulaires (**EGFR, ALK,...**) ou encore l'angiogenèse tumorale.

La deuxième intervient en bloquant au niveau des cellules tumorales des **CBNPC**, Dans ce type de traitement seul les cellules tumorales sont ciblées, les cellules saines sont épargnées.

Ces traitements sont proposés aux stades localement avancés et métastatiques (**Garassino et al., 2018**).



**Chapitre II :**  
**Matériel & méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective établie d'une série de **253** cas de cancer broncho-pulmonaire (CBP) diagnostiqués sur une période de **3** années (**2019-2021**), au Service d'Anatomie Pathologique **CHU à Douéra**.

A partir de cette série nous avons relevé les cas ayant bénéficié d'une étude immunohistochimique à but diagnostique et thérapeutique.

## I. Matériel

### I.1 Matériel biologique

- Biopsies bronchiques.
- Biopsies scano-guidées transpariétales.
- Biopsies pleurales.
- Cytoblocs.
- Blocs communiqués.

Ces prélèvements ont bénéficié des techniques suivantes :

- Technique de coloration usuelle **HE**.
- Technique immunohistochimique.

### I.2 Matériel non biologique

Le matériel non biologique utilisé pour réaliser cette étude histologique est illustré dans l'**annexe 3**.

## II. Méthodes

### II.1 Recueil des données:

Pour la réalisation de ce travail, nous avons consulté les fiches des **253 Cas** de **CBP** (cancer broncho-pulmonaire) archivées au service Anatomie Pathologique **CHU Douera d'Alger**.

A partir de ces fiches, nous avons recueilli les informations liées au numéro d'identification, le nom, l'âge, le sexe des patients, le type de prélèvement biologique, le diagnostic histologique, et les résultats de l'immunohistochimie. Toutes ces données sont colligées dans une base de données Excel et le résultat est exprimé en pourcentage.

## II.2 Etude anatomopathologique

Nous avons suivi les différentes étapes de prise en charge des prélèvements biopsiques au service d'anatomie pathologique, depuis leur réception jusqu'à l'examen microscopique et l'étude immunohistochimique.

Le diagnostic anatomo-pathologique des carcinomes bronchiques est réalisé sur un prélèvement biopsique ou cytologique étiquetés, accompagnée d'une fiche de renseignements personnels et clinique (nom, prénom, âge, antécédents médico-chirurgicaux, symptomatologie, aspect radiologique, ...).

### II.2.1 Technique anatomopathologique

#### A. Fixation

Les fragments biopsiques sont mis dans le formol tamponné à **10%**. Cette étape est indispensable, car elle permet de :

- S'opposer à la déshydratation prématurée des cellules et la putréfaction des tissus.
- Conserver la morphologie cellulaire, tissulaire et moléculaire aussi proche que possible de l'état physiologique.
- Durcissement des prélèvements et la préparation de l'inclusion en paraffine.

#### B. Examen macroscopique

Les fragments biopsiques sont dénombrés, mesurés, mis dans du papier joseph, puis déposés dans des cassettes numéroté (**Annexe 4, Figure 31**).

#### C. Etape microscopique

##### 1. Circulation des tissus

Elle comporte **03** étapes essentielles :

##### a) Déshydratation

Elle consiste à débarrasser le tissu de l'eau par l'éthanol. Les prélèvements ainsi sont placés dans **3** bains successifs d'éthanol de degrés croissants : **70, 95, 100%** (**2 hr** pour chacun) jusqu'à ce qu'à l'élimination totale d'eau tissulaire.

### b) Eclaircissement

L'alcool est ensuite remplacé par le xylène. Un agent miscible à la paraffine et à l'éthanol, il rend le tissu transparent, cette étape est réalisée dans **3** bains de xylène (**2 hr** dans chaque bain).

### c) Imprégnation

Elle consiste à remplacer le xylène par la paraffine liquide. Les prélèvements sont ainsi placés dans trois bains successifs de paraffine en fusion à **60°** afin de garantir l'imprégnation totale du tissu.

Ces trois étapes sont réalisées dans un automate et après **24 h**, les prélèvements sont récupérés et introduit au niveau de la station d'enrobage (**Annexe 4, Figure 32**).

## 2. Enrobage

### Inclusion en paraffine chauffée

Cette étape est réalisée par un automate d'inclusion Elle consiste à immerger les échantillons dans de la paraffine chauffée entre **55** et **65°** puis refroidie et solidifier.

Les prélèvements sont mis dans un moule en acier inoxydable déposé sous un robinet qui verse de la paraffine chaude sur une plaque froide à **0°C** afin de la solidifier rapidement (**Annexe 4, Figure 33 (A)**).

Les prélèvements sont fixés au fond du moule et complètement couverts de paraffine (**Annexe 4, Figure 33. (B)**). Le couvert de la cassette est mis sur le moule, avant que la paraffine ne soit complètement refroidie (**Annexe 4, Figure 33. (C)**).

### Refroidissement

Le refroidissement est réalisé dans un congélateur à **-60°C** pour quelques minutes (**Annexe 4, Figure 34**).

## 3. Réalisation des coupes

Après refroidissement et démoulage des blocs de paraffine, on réalise des coupes de **4 à 5 µm** d'épaisseur par un microtome. Ces coupes s'attachent les unes aux autres pour former un ruban.

Les rubans sont mis dans un bain mari puis étalés sur les lames préalablement numérotées (**Annexe 4, Figure 35**). Les lames sont déposées sur une plaque chauffante pour éliminer la paraffine.

#### 4. Coloration des coupes par Hématoxyline-Eosine (HE)

La coloration utilisée est hématoxyline/éosine (**HE**). L'hématoxyline est une substance basique, qui colore les noyaux en violet. L'éosine est une substance acide, qui colore les cytoplasmes en rose (**Fischer et al., 2008**).

##### ➤ Réhydratation

La réhydratation et la coloration sont réalisées dans un automate de coloration (**Annexe 4, Figure.37**) selon les étapes suivantes :

- Les lames sont placées dans un bain de xylène pur pendant **18min**;
- Puis dans l'éthanol à degré décroissant : **100°, 95°, 90°, 80°, 75°C** durant **18 min** ;
- Lavage avec l'eau distillée ;
- Ensuite dans l'hématoxyline **06 min** ;
- Lavage avec l'eau distillée ;
- Puis dans l'éosine **02 min** ;
- Lavage avec l'eau distillée ;
- Enfin mettre dans l'éthanol pendant **06min** ensuite dans le xylène **15 min**.

#### 5. Coloration au Bleu Alcian

C'est une coloration histochimique dite « spéciale », elle permet de mettre en évidence la sécrétion de mucines, à travers la coloration des muco-substances en bleu.

Elle se déroule en plusieurs étapes :

- Déparaffinage et hydratation des coupes par l'eau de robinet
- Rinçage à l'eau distillée ;
- Coloration au **bleu Alcian** à **0.1%** et **pH 2.5**, pendant **30min**
- Lavage à l'eau courante pendant **10 min** puis rinçages à l'eau distillée.
- Coloration au **Krenehctrot** à **0.1%** durant **6 à 15min** et rinçages à l'eau distillée.

En dernier lieu, les lames subissent une déshydratation et un éclaircissement (**André et al, 2008**).

### **6. Montage**

Elle est réalisée sous une hotte et consiste à fixer une lamelle couvre objet sur la lame préalablement traitée avec quelques gouttes de résine synthétique **l'Eukitt**.

Ces lames numérotées et colorées sont observées au microscope optique aux différents grossissements (**Gr× 4, × 20, × 40**) (**Annexe 4, Figure.38**).

### **7. Observation microscopique**

L'observation est effectuée à l'aide d'un microscope optique aux différents grossissements (**Gr× 4, × 20, × 40**).

Au terme de cette étude morphologique, l'examen histopathologique conventionnel permet de poser le diagnostic de malignité et de typer le carcinome bronchique.

En cas de sous typage difficile à l'examen morphologique, une colorations spéciale histochimique et immunohistochimique s'avèrent nécessaires.

## **II.3 Immunohistochimie (IHC)**

L'étude immunohistochimique est réalisée selon la methode de (**schacht et kern., 2015**) elle a pour but :

- De diagnostiquer le sous typage des CBP et les anticorps utilisés sont : **Anti- TTF1, Anti-P63, Anti-P40, Anti-chromogranine, synaptophysine, CD56 et Ki 67**.
- Thérapeutique en utilisant les anticorps **anti-ALK** et **Anti-PD-L1**.

Pour réaliser la technique d'immunohistochimie, on doit passer par les mêmes étapes histologiques, sauf que les coupes sont de taille de **1,5µm** d'épaisseur.

Les lames silanisées sont séchées toute une nuit à **37°C**.

Avant les étapes immunohistochimiques proprement dites, les lames sont déparaffinées et réhydratées comme suit :

- ✓ Elles sont mises dans le xylène pur pendant **15 min** pour éliminer la paraffine en excès.

- ✓ Les lames sont placées dans **6** bains d'alcool à raison de **5 min** chacun pour la réhydratation.
- ✓ Rinçage à l'eau distillée durant **10 min**.

Les étapes de l'immunohistochimie proprement dite sont:

- Le démasquage des sites antigénique (**TTF1, Napsine A, P40,...**) pour assurer la reconnaissance de ces antigènes par les anticorps correspondants et pour se faire :
  - Une solution de démasquage (diluée à **1/10** dans l'eau distillée) est préparée dans des bacs.
  - Les bacs sont mis dans un bain marie à **92-98°** pendant **10 min**.
  - Déposer le panier de lames dans les bacs pendant **40-45 mn (Annexe 4, Figure. 40)**.
  - Les bacs sont refroidis (**10 min**) à l'eau distillée froide.
  - Les lames sont déposées et rangées dans une chambre humide.
  - Un cercle est dessiné autour de la zone fixée sur la lame avec un crayon hydrophobe (**Dako Pen**) pour faciliter le dépôt de l'**AC primaire**.
  - Blocage des peroxydases endogènes par une solution de **Peroxide Block**
  - Ajouter le **Peroxide Block peroxydase + eau oxygénée** sur la zone limitée par le **Dako Pen** pendant (**10 à 15min**)
  - Rinçage des lames avec l'eau distillée **5 min**.
  - Application de l'**AC primaire (Anti- TTF1, Anti -P63, Anti - P40 et Anti -PD-L1)** à raison de **50 µl** laisser agir **30 min (Annexe 3, Figure.42)**.
  - Rinçage par l'eau distillée puis ajouter le **TBS** et laisser **5min**.
  - Dépôt de l'**AC secondaire** couplé à la **peroxydase (01 goutte de l'HRP rabbit/mouse (peroxydase de raifort)** ensuite rincer à l'eau distillée et ajouter le **TBS** laisser **5min (Annexe 4, Figure 43)**.
  - Préparation de la solution **DAB** composée de **1 ml** du diluant **Substrat Buffer** avec **20µl** du concentré **Chromogène DAB**.
  - **Révélation** : ajouter une goutte du chromogène de la **peroxydase (DAB)** à chaque lame et laisser agir **5 à 8min**, puis rincer à l'eau distillée. L'activation enzymatique du chromogène, génère un produit de réaction visible sous forme de taches marrons au niveau du site antigénique (**Annexe 4, Figure 44**).



- **Contre coloration** : Elle est réalisée par l'hématoxyline qui colore le cytoplasme après **2 à 5min** de réaction, puis rincer à l'eau distillée.
- **Montage** : **1 goutte de Dako faramount aqueous mounting medium** est déposé sur la lame, ensuite une observation microscopique au grossissement **X 4** et **X 40** est réalisée.

**Chapitre III :**  
**Résultats & Discussion**

## I. Résultats

### I.1 Échantillonnage

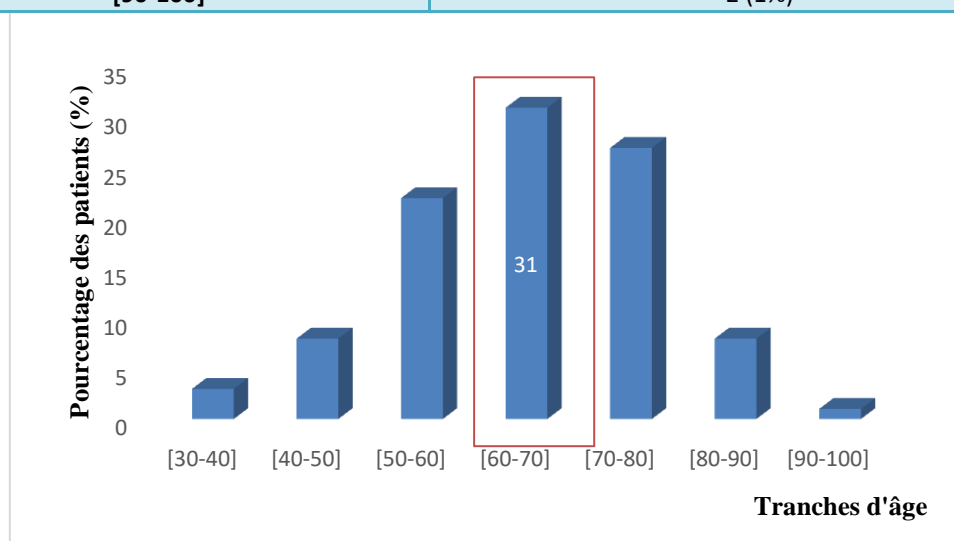
Ce travail, est une étude rétrospective sur une période de **3 années (2019-2021)**, où nous avons recensés **253 cas** (hommes & femmes) atteints de cancer bronchique, diagnostiqués au niveau-du service *Anatomie Pathologique CHU (Douéra)*.

### I.2 Répartition selon l'âge

La répartition des patients atteints de CBP selon l'âge est illustrée dans le **tableau 3** et **figure 10**.

**Tableau 3: Répartition des patients selon l'âge.**

Tranches d'âge	Nombre des cas (%)
[30-40]	7 (3%)
[40-50]	20 (8%)
[50-60]	53 (22%)
[60-70]	76 (31%)
[70-80]	66 (27%)
[80-90]	19 (8%)
[90-100]	2 (1%)

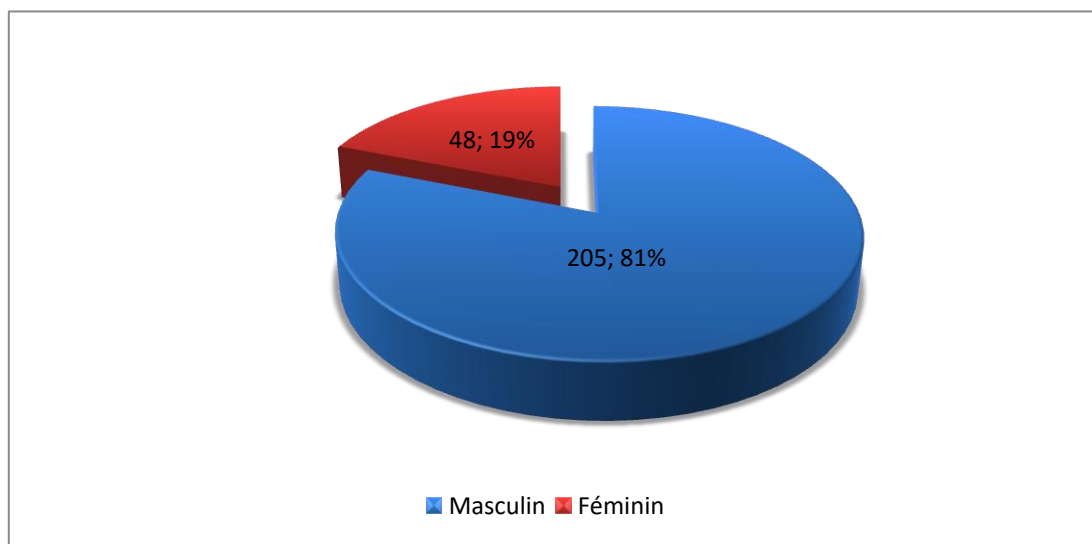


**Figure 10: Répartition des patients atteints de CBP selon l'âge.**

Selon nos résultats, l'âge varie entre **31** et **95 ans** avec une moyenne d'âge de **65 ans**. D'après la **figure 11**, les carcinomes broncho-pulmonaires sont majoritaires entre **[60-70] ans** avec un taux de **31%**.

### I.3 Répartition selon le sexe

La répartition des patients atteints du CBP selon le sexe est représentée par la **figure 11**.

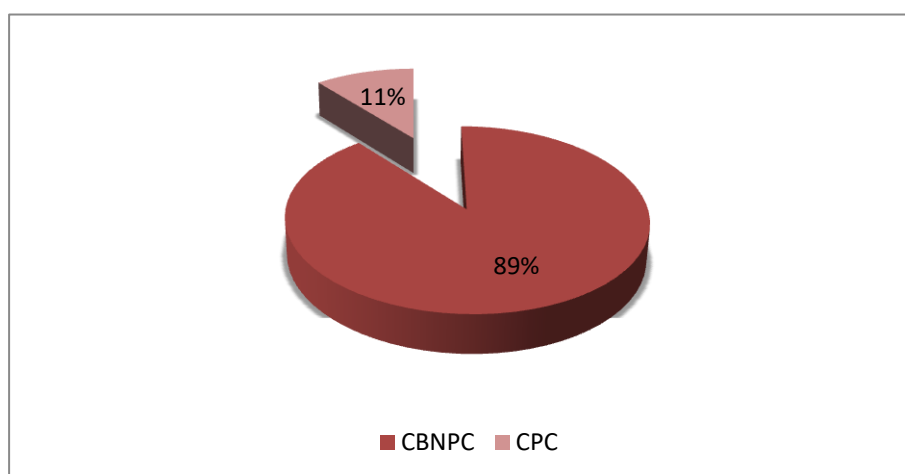


**Figure 11:** Répartition des patients atteints du CBP selon le sexe.

Nos résultats ont révélé que sur **253 cas** de CBP, une prédominance masculine de **81%** contre **19%** chez les femmes, avec un sexe ratio :  $M/F=205/48 = 4.27$ .

### I.4 Répartition des carcinomes bronchique selon le type histologiques

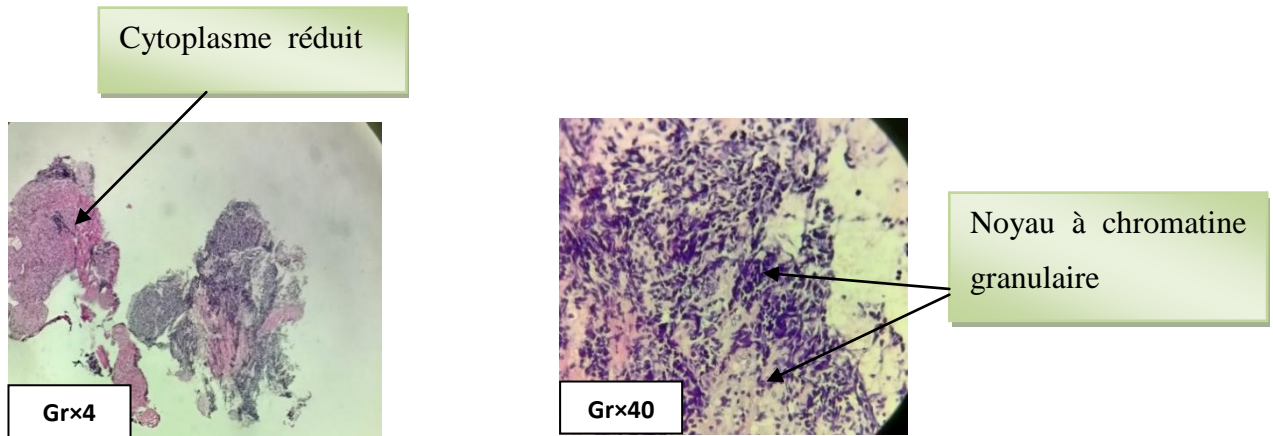
La **figure 12**, indique que sur **253 cas** de carcinomes bronchiques, il ya **226 cas (89%)** de carcinomes bronchiques non à petites cellules et **27 cas (11%)** environ sont des carcinomes à petites cellules.



**Figure 12:** Répartition des carcinomes bronchique selon le type histologique.

### I.4.1 Carcinome à petites cellules

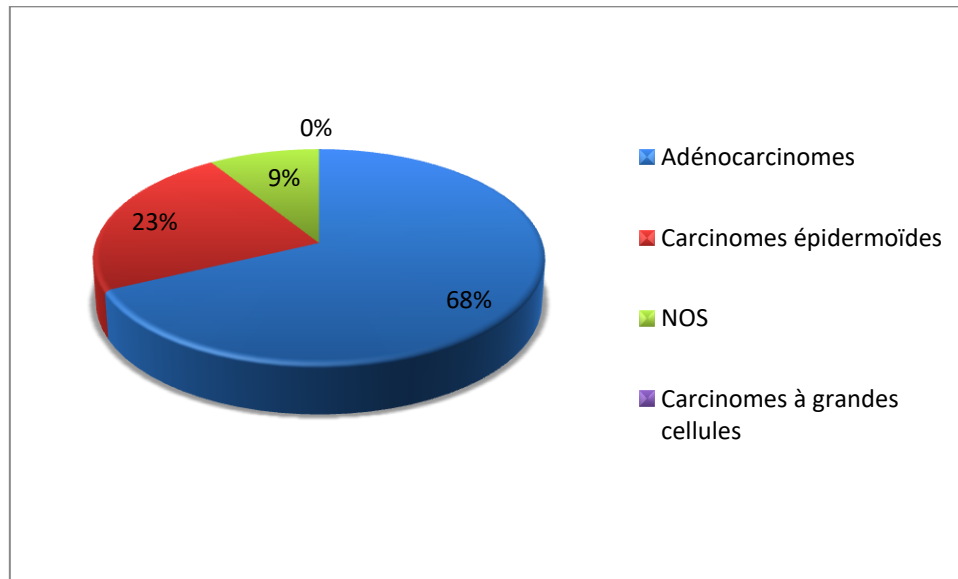
Ce sont des Tumeurs épithéliales malignes, composés de cellules de petite taille (< 3x taille d'un lymphocyte). La **figure 13** montre un cytoplasme réduit et un noyau à chromatine granulaire.



**Figure 13:** *Carcinome à petites cellules (CPC) (Grx4) et (Grx40)*

### I.5 Répartition des carcinomes bronchiques non à petites cellules selon les types histologiques

D'après la **figure 14**, nous constatons que sur **226 CBNPC**, **153 cas** l'équivalent de **(68%)** sont des adénocarcinomes, **51 cas (23%)** sont des carcinomes épidermoïdes, **21 cas (9%)** sont des carcinomes bronchiques non à petites cellules non spécifique (**NOS**) et **1 seul cas (0%)** du type carcinome neuroendocrine à grandes cellules.



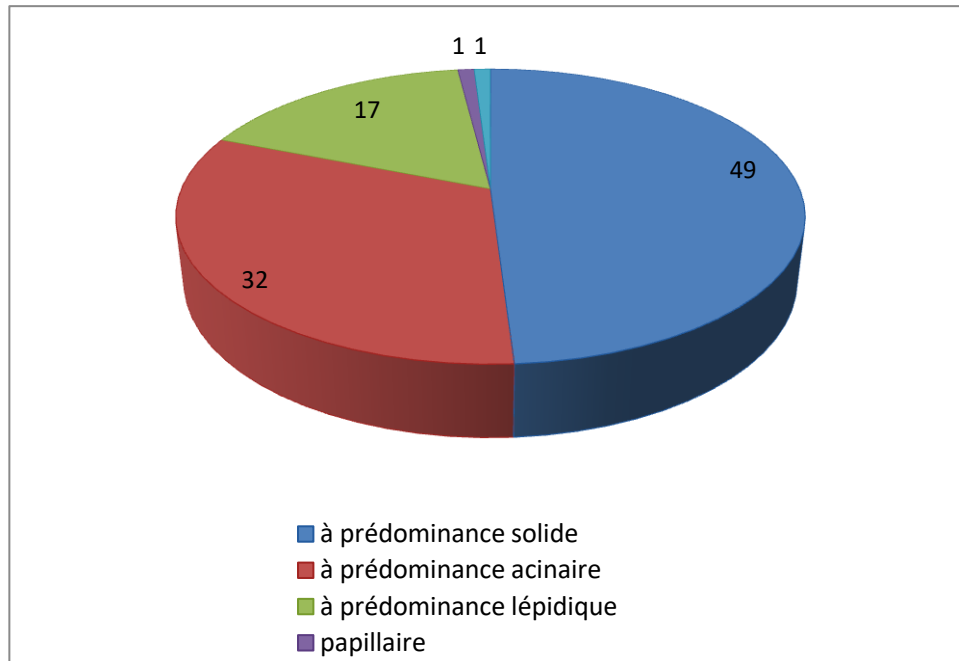
**Figure 14:** Répartition des CBNPC selon les sous types histologiques.

En effet, chaque type histologique est représenté à part, ainsi on distingue :

### I.5.1 Adénocarcinomes

Dans notre étude, le sous type histologique est précisé pour **107 cas** sur un total de **153** adénocarcinomes (**Figure 15**), dont on a :

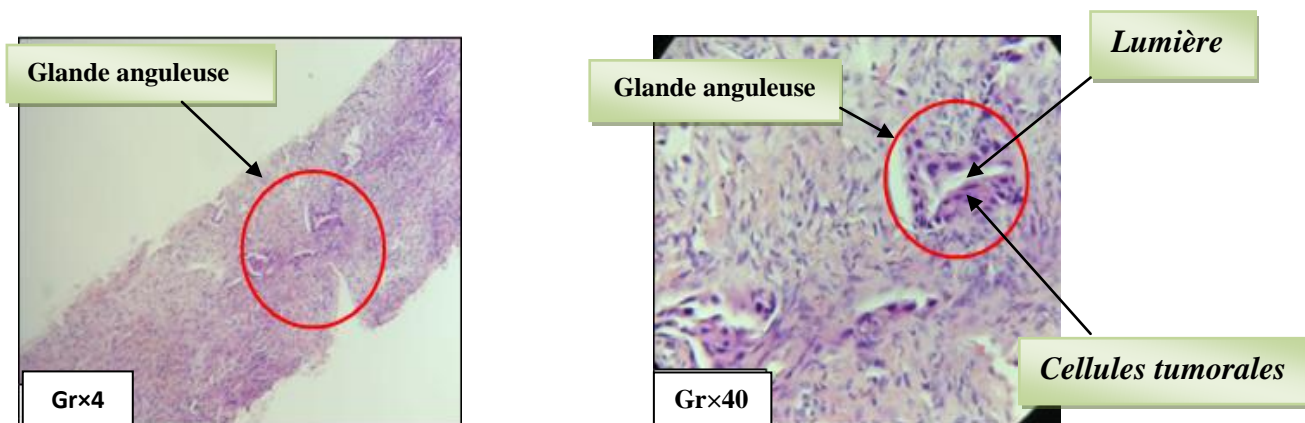
- **53 cas (49%)** à prédominance solide,
- **34 cas (32%)** à prédominance acinaire
- **18 cas (17%)** à prédominance lipidique
- **1 cas (1%)** à prédominance papillaire
- **1 cas (1%)** à prédominance micro papillaire.



**Figure 15:** Répartition des adénocarcinomes selon les sous types.

#### a) Adénocarcinomes acinaires

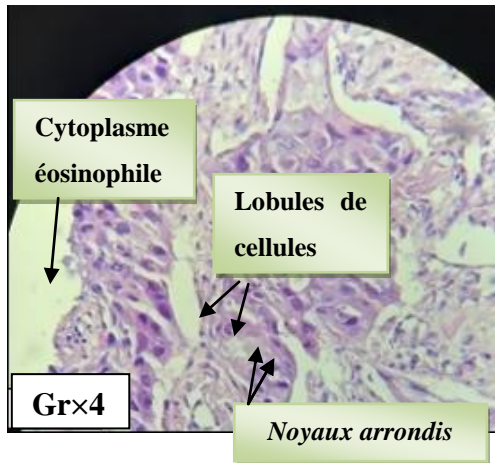
La **figure 16** illustre un adénocarcinome pulmonaire infiltrant primitif à prédominance acinaire. Cette variante est faite de structures glandulaires prédominantes de forme variable, centrées de lumières et bordées de cellules tumorales.



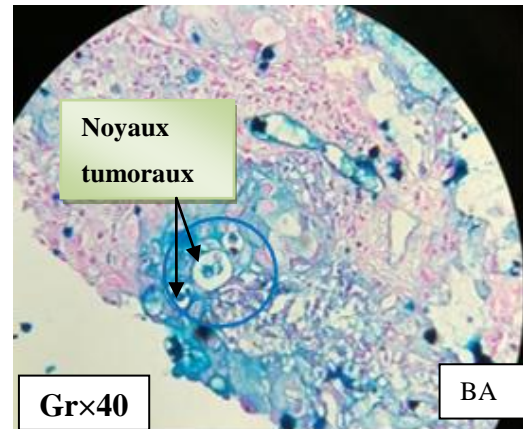
**Figure 16:** Adénocarcinome à prédominance acinaire (Gx4) et (Gx40)

b) *Adénocarcinome à solide*

La **figure 17** montre un adénocarcinome pulmonaire infiltrant primitif à prédominance solide ; Cette variante est formée de lobules et de massifs cellulaires tumoraux qui sécrètent du mucus, ce dernier est mis en évidence par la coloration au bleu alcian (**figure 18**).



**Figure 17: Adénocarcinome à Prédominance solide (Gr×40)**

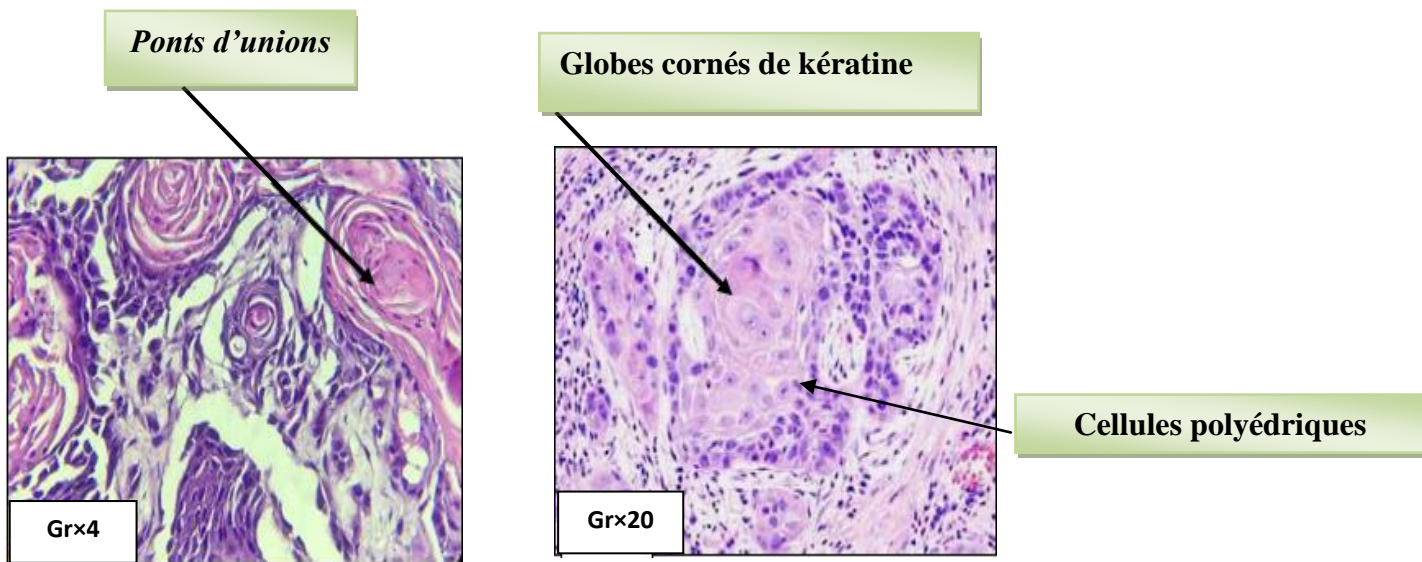


**Figure 18: Adénocarcinome solide (Gr×40)**

### I.5.2 Carcinomes épidermoïdes

Les **Figure 19 et 20** indiquent des carcinomes épidermoïdes avec la présence de ponts d'union inter cellulaire, qui détermine la différenciation et/ou la kératinisation en faveur d'une maturation, ou encore par l'expression de marqueurs, en faveur d'une différenciation malpighienne (**P63 ou P40**). De plus, nous constatons des globules cornés de kératine avec des cellules polyédriques en figure **20** ce qui détermine le carcinome épidermoïde à lobule solide.





**Figure 19 : Carcinome épidermoïde (Grx4)**

**Figure 20 : Carcinome épidermoïde à lobules solides (Grx20)**

**I.6 Cas bénéficié d'étude immunohistochimique**

Le **tableau 4** exprime la répartition des carcinomes bronchiques bénéficié d'étude immunohistochimique à but diagnostique et thérapeutique.

**Tableau 4: Répartition des carcinomes bronchiques bénéficié d'étude immunohistochimique à but diagnostique et thérapeutique.**

Type histologique /	Technique		
	HE	IHC à but diagnostique	IHC à but thérapeutique
Adénocarcinome	67	86	36
Carcinome épidermoïde	43	8	2
NOS	/	21	2
Carcinome à grandes cellules	/	1	/
CPC	/	27	/
Total	110	143	40

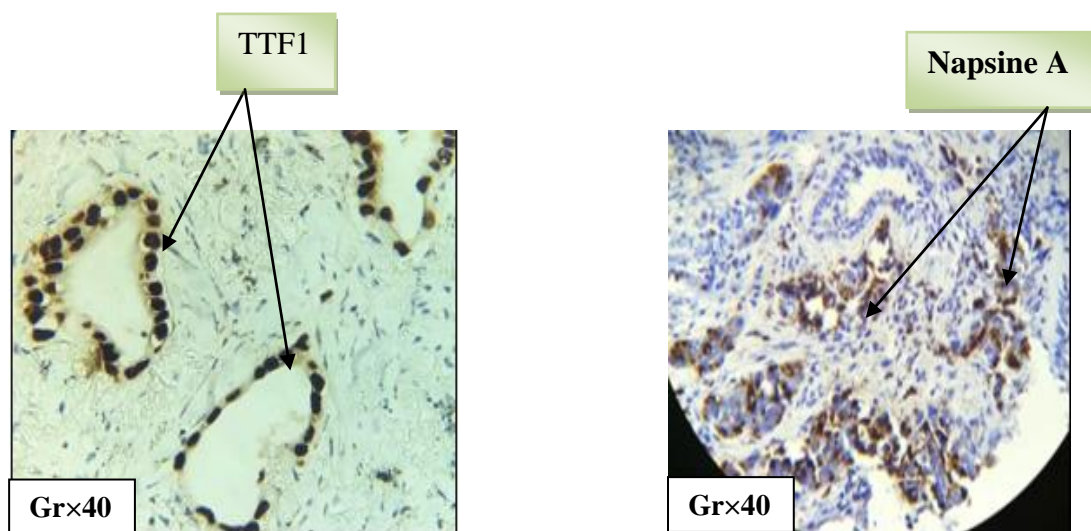
L'analyse du **tableau 5** indique que sur **253** carcinomes bronchiques, **143 cas** ont bénéficié d'une étude immunohistochimique à but **diagnostic**. Il s'agit de :

### I.6.1 Adénocarcinomes

- **86** adénocarcinome dont on a dénombré :
  - **53 ADK peu différenciés** d'architecture solide et
  - **33 ADK bien différenciés** ;

#### a) Adénocarcinome acinaire au TTF1 et napsine A

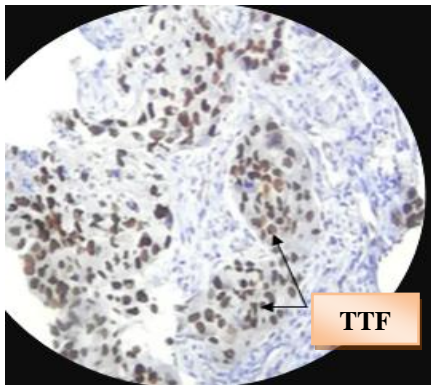
La **figure 21** met en évidence un adénocarcinome, dont l'expression de **TTF1** nucléaire et de la **napsine A** cytoplasmique confirme l'origine pulmonaire de cette prolifération



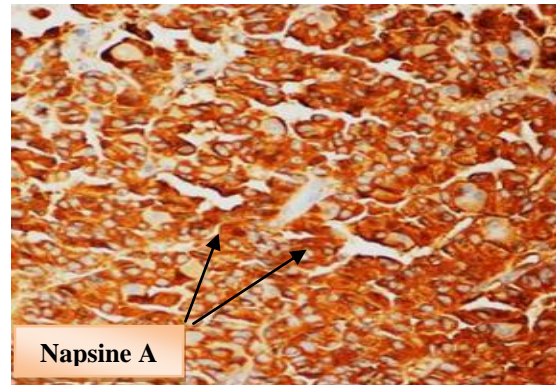
**Figure 21: Adénocarcinome acinaire après immunomarquage au TTF1 et à la Napsine A (Grx40)**

#### b) Adénocarcinome solide au TTF1 et Napsine A

Les carcinomes bronchiques non à petites cellules et d'architecture solide prédominante sont illustrés dans les **figures 22 et 23**. En effet, c'est l'expression de **TTF1** nucléaire et de la **napsine A** cytoplasmique qui sont en faveur de la nature adéno-carcinomateuse de la prolifération et de l'origine primitive pulmonaire.



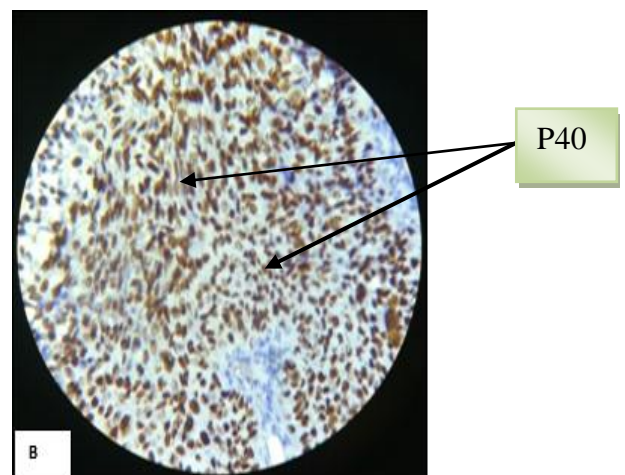
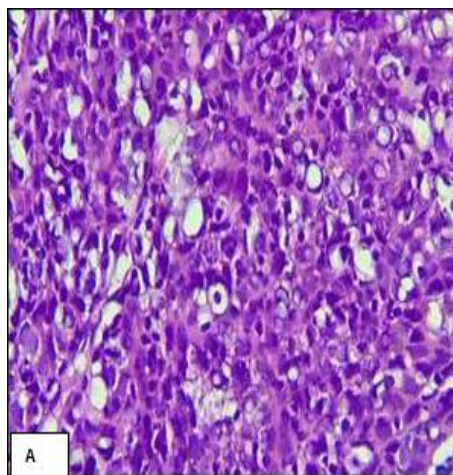
**Figure 22:** Adénocarcinome d'architecture solide exprimant le *TTF1* (Grx40).



**Figure 23:** Expression immunohistochimique de la Napsine A par un adénocarcinome solide (Grx4)

### I.6.2 Carcinome épidermoïde

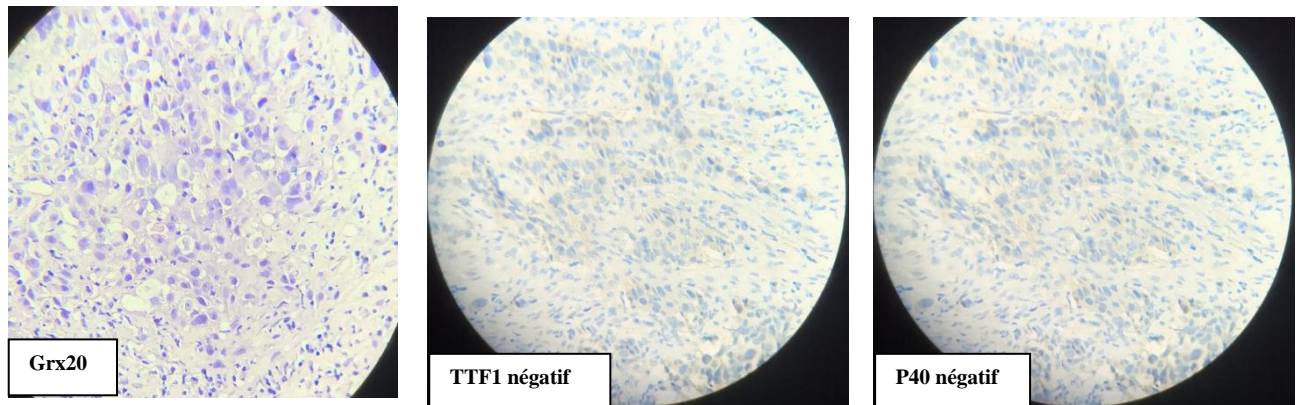
La **figure 24** révèle un carcinome bronchique non à petites cellules d'architecture solide (**figure A**) avec l'expression de **P40** qui est en faveur d'un diagnostic du carcinome épidermoïde (**8 cas**) (**figure B**).



**Figure 24:** Carcinome épidermoïde peu différencié (A), exprimant P40 à l'immunohistochimie (B) (Grx40)

### I.6.3 Carcinome bronchique non à petites cellules NOS

L'analyse de nos résultats a détecté **21** carcinomes bronchiques non à petites cellules **NOS (21cas)**. Ainsi, la **figure 25** confirme un carcinome bronchique non à petites cellules sans architecture glandulaire ou malpighienne et n'exprime pas de **TTF1** ni **P40**

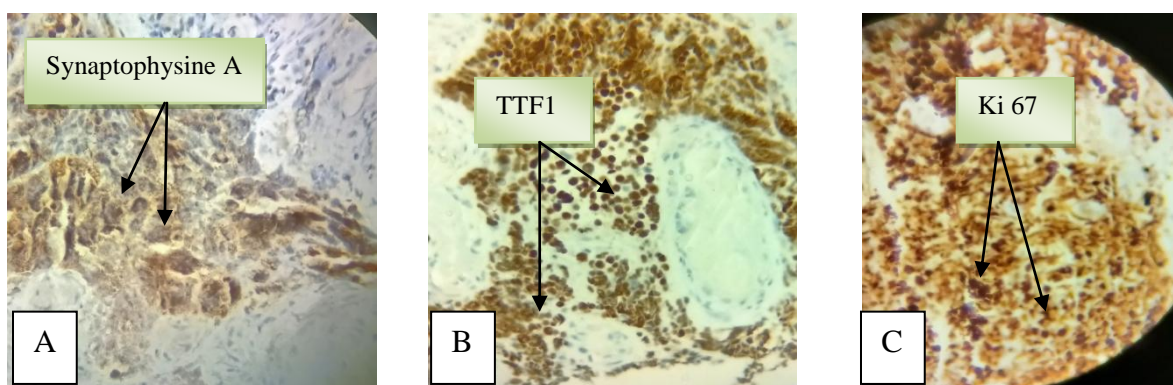


**Figure 25:** *Carcinome non à petites cellules de type NOS avec absence d'expression de TTF1 et P40 (Grx20)*

### I.6.4 Carcinomes à petites cellules (CPC)

Les résultats illustrés dans la **figure 26** indiquent un carcinome à petites cellules (**27cas**) exprimant des marqueurs neuroendocrines notamment, la synaptophysine (**fig A**), le **TTF1 (fig B)** et un index de prolifération (**Ki67**) très élevé avoisinant les **100%** (**fig C**).





**Figure 26:** *Carcinome à petites cellules exprimant synaptophysine de façon cytoplasmique (A) ; nucléaire TTF1 (B), Ki 67 (C) (Gr×40)*

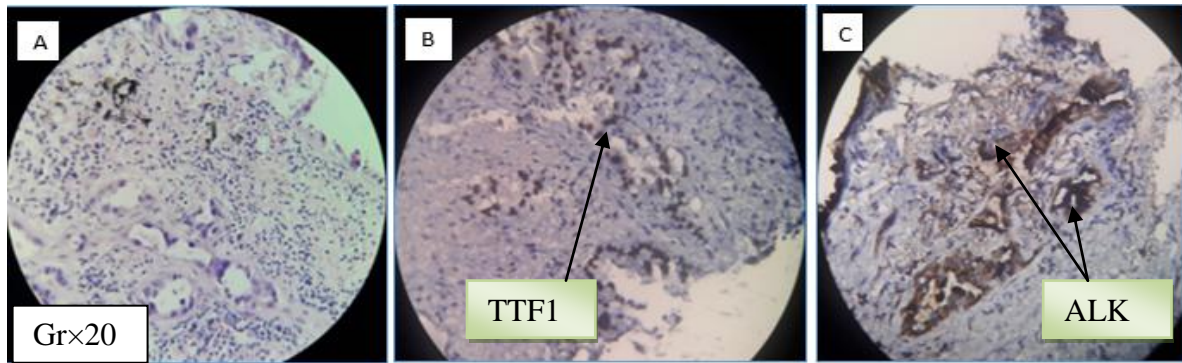
Par ailleurs, un seul cas de type **carcinome neuroendocrine à grandes cellules** est détecté et bénéficié d'une étude immunohistochimique à but diagnostique. Cependant, nous ne nous disposons pas de figure pour ce type de carcinome qui se fait très rare

De plus, les carcinomes bronchiques bénéficiés d'une étude immunohistochimique à but thérapeutique sont évaluée à **40 cas** sur un totale de **253 (tableau 4)**. Il s'agit de :

- **36 adénocarcinomes**, dont **12** sont d'architecture solide, et **24** bien différenciés
- **2 Carcinomes épidermoïdes** ;
- **2 Carcinomes bronchiques non à petites cellules**,

### **1. Adénocarcinome acinaire, TTF1 et ALK**

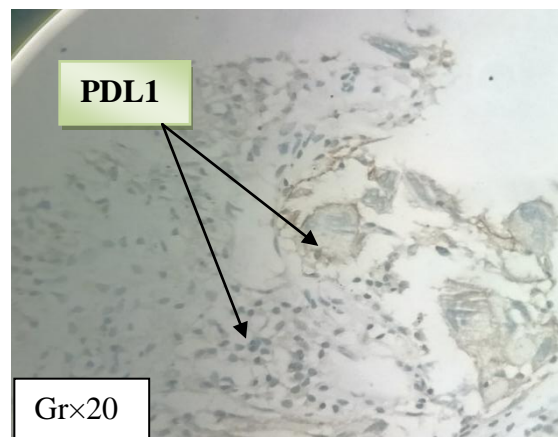
D'autre part, nos résultats ont montré un adénocarcinome d'architecture glandulaire prédominante (**fig 27**), avec une variante acinaire (**fig A**), **TTF1** positif (**fig B**). Cet adénocarcinome présente une altération moléculaire **ALK** (**fig C**),



**Figure 27:** Adénocarcinome primitif du poumon à prédominance acinaire (A), exprimant TTF1 (B), ALK positif score 3 avec expression cytoplasmique granulaire intense et diffuse (C) (Gr×20)

## 2. Adénocarcinome à PDL1

Sur **40** cas de CBNPC, **36 ADC** ont bénéficié d'étude immunohistochimique en utilisant **ALK**, les résultats ont montré un cas positif **score 3**. Parallèlement 16 cas sur **40** ont bénéficié d'étude immunohistochimique en utilisant **PD-L1**. Cette étude a révélé **5** cas positifs dont (**2 adénocarcinomes (figure 28)**, **2 NOS**, et **1 carcinome épidermoïde**).



**Figure 28:** Adénocarcinome pulmonaire, PDL1 positif (Gr×20)

## II. Discussion

### II.1 Approche méthodologique

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur **253 cas** de carcinomes broncho-pulmonaires diagnostiqués entre les années **2019 et 2021**, au niveau du service Anatomie et Pathologiques du **CHU (Douera)**.

L'étude consiste au recueil des données histologiques et immunohistochimique des patients à partir des comptes rendus histopathologiques disponibles dans le service.

### II.2 Données statistiques :

#### II.2.1 Prédominance du CBP selon l'âge

L'analyse de nos résultats a révélé que la tranche d'âge comprise entre **(60 à 70) ans** est la plus représentée, avec une fréquence de **30%**, environ **(76 cas)** et une moyenne d'âge de **65 ans**.

Le plus jeune patient est âgé de **31 ans** et le plus âgé est de **95 ans**. Ces données sont en accord avec les résultats des différentes études, notamment celle de **Quoix et Lemarié, (2011)** chez une population américaine où deux tiers (**2/3**) des patients ont **65 ans**.

D'autre part, **Leprieur et al., (2012)** ont trouvé chez une population française, un âge moyen de **65 ans**, avec des valeurs extrêmes entre **27 et 95 ans**.

De même l'étude de **INCA, (2013)** a révélé un âge moyen de **65,1 ans** avec des taux max entre **23 et 97ans**.

Par ailleurs, les travaux de **Ouarssani, (2016)** chez une population marocaine, a démontré un âge moyen de **60 ans**, avec des taux extrêmes entre **40 et 85 ans**.

Contrairement à nos résultats, **Ndiaye et al.,(2015)**, ont rapporté une moyenne d'âge de **54,5 ans** chez une population sénégalienne, cette valeur est inférieure à la nôtre.

En effet, l'âge médian de diagnostic du **CBP** varie selon les pays, le niveau des soins et les habitudes tabagiques des populations.

Ainsi, l'âge avancé des patients, s'explique par l'importance de la durée d'exposition aux différents agents carcinogènes, durant laquelle vont s'accumuler certains nombres d'anomalies génétiques responsable de l'apparition du cancer broncho-pulmonaire (**Quoix, 2000**).

### II.2.2 Prédominance du CBP selon le sexe

Dans notre étude, **81%** des patients sont de sexe masculin avec un sexe ratio de **4.27**. Ce résultat concorde avec ceux de **Moussoki, (2014)** chez une population tunisienne avec un taux de **75%**. Même résultat est trouvé par **Ndiaye et al., (2015)** chez une population sénégalaise avec un pourcentage de **86,5%**.

De plus, l'étude de **Salia et Talphi, (2015)** portée sur **155** Algériennes présentant un cancer broncho-pulmonaire, **100%** des patients sont de sexe masculin. Ce taux est plus élevé par rapport à la valeur trouvée dans notre étude.

Selon **Tahiri, (2017)**, la prédominance masculine dans toutes les études peut être expliquée par les habitudes tabagiques, l'âge précoce de début du tabagisme, la consommation excessive et les professions à risque chez les hommes.

### II.3 Étude histologique :

Nous avons reparti les cas du **CBP**, selon les types histologiques, comme indiqué par ***l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)***. Cette répartition nous a permis de constater que **89%** environ (**226 cas**) des tumeurs broncho-pulmonaires sont des carcinomes bronchiques non a petite cellules (**CBNPC**), seules **11%** l'équivalent de (**27 cas**) sont des carcinomes à petites cellules (**CPC**).

L'**ADC** est le type histologique le plus représenté avec **68%** des cas, ainsi que le carcinome épidermoïde avec un taux de **23%**.

La prédominance des adénocarcinomes dans le **CBP** chez les populations japonaises, françaises et marocaines sont respectivement de **68%**, **61%** et **59%**. Cependant, les carcinomes épidermoïdes représentent le deuxième type histologique dans le **CBP** avec des pourcentages de **26,5%**, **28%** et **25%** respectivement (**Yamagishi et al.,2014 ; Ourassani, 2016 ; Costantini et al., 2018**).



Contrairement, **Elouazzani, (2010)** a trouvé plus de carcinomes épidermoïdes avec une valeur de **(67%)**, suivis des adénocarcinomes avec **(26%)** chez une population marocaine.

De même, pour les travaux de **Harir et al.,(2015)** chez une population Algérienne, qui a révélé une prédominance des carcinomes épidermoïdes avec un taux de **(52,7%)** suivis des adénocarcinomes avec un pourcentage de **(21,1%)**.

En effet, la distribution des différents types histologiques du cancer bronchique primitif, a nettement changé ces dernières années. Elle est marquée par une incidence de plus en plus élevée d'adénocarcinomes aux dépens d'un déclin des carcinomes épidermoïdes (**Cadelis et al., 2013**). Cette augmentation pourrait être attribuée à plusieurs facteurs dont :

- Les modifications des habitudes tabagiques, l'utilisation du tabac blond avec le filtre et l'augmentation des nitrosamines dans les cigarettes. Ceci entraîne une inhalation plus profonde des carcinogènes de la fumée du tabac et par conséquent le passage d'un dépôt plus central de la fumée à un dépôt plus périphérique, ce qui augmente le risque accru d'adénocarcinome (**Cadelis et al., 2013 ; Travis et al., 2015**).
- L'amélioration des techniques de diagnostic des tumeurs périphériques qui sont souvent des adénocarcinomes et les progrès importants des techniques anatomopathologiques faisant intégrer les données immunohistochimies, pourrait expliquer aussi l'augmentation du nombre de personnes diagnostiquées pour ce type de cancer (**Joobeur et al., 2015**).
- ❖ En effet, d'après nos résultats nous avons obtenue **5** sous types histologique d'adénocarcinomes :
  - **53 cas (49%)** à prédominance solide,
  - **34 cas (32%)** à prédominance acinaire
  - **18 cas (17%)** à prédominance lipidique
  - **1 cas (1%)** à prédominance papillaire
  - **1 cas (1%)** à prédominance micro papillaire.

#### II.4 ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE :

Dans notre étude, **83** cas de **CBNPC** tous types histologiques confondus, notamment (**ADC** et **C. épidermoïdes**) sont peu différenciées (architecture solide), appuyant l'importance de l'étude immunohistochimique. En effet, dans ces formes-là, l'HE est insuffisante pour préciser le sous-type histologique (adénocarcinomes versus carcinome épidermoïde). Cette distinction est importante, car la thérapie est différente. Pour cela des marqueurs de différenciation malpighienne tels que (**P63**, **P40**) et de différenciation glandulaire comme (**TTF1** et **Napsine A**) sont utilisés.

L'analyse de nos résultats ont montré que sur les **83 cas de CBNPC** d'architecture solide, **53** cas l'équivalent de (**64%**) sont classés en faveur d'adénocarcinome par l'expression de **TTF1** et/ ou **Napsine A** et **08** cas près de (**10%**) sont classés en faveur de carcinome épidermoïde sur la base d'expression de **P63** ou **P40**.

Cependant, **21 cas** ne présentent aucun critère morphologiques, histochimique, immunohistochimique de différenciation malpighienne ou glandulaire et ils sont classés (**NOS**).

De plus, le sous typage précis a pu être réalisé dans près de (**75%**) des **CBNPC** grâce à l'**IHC**. En effet, cette dernière n'est pas utilisée uniquement dans les formes solides des adénocarcinomes, mais également dans les formes bien et moyennement différencié (**Lantuéjoul et al., 2011**). Ainsi, **37** cas de type (acinaire, papillaire et micro papillaire), ont permis de confirmer l'origine primitive de l'adénocarcinome par l'expression de ces marqueurs pneumocytaire et d'éliminer d'autres origines.

Dans cette étude, **27 cas CPC** ont bénéficié d'étude **IHC** en utilisant les anticorps anti chromogranine, synaptophysine et **CD56** pour confirmer la nature neuroendocrine de la prolifération. La sensibilité de ces différents marqueurs est variable et le **CD56** est considéré comme le plus sensible, mais le moins spécifique.

En plus de la taille des cellules, les autres critères de diagnostic d'un **CPC** sont la présence de la nécrose tumorale et le nombre de mitose **>10**. Seulement sur les fragments biopsiques de petite taille, la nécrose peut manquer et le **CPC** souffre souvent d'artefact d'écrasement rendant le compte mitotique difficile voire impossible. Ainsi, le diagnostic différentiel avec les carcinoïdes (tumeur neuroendocrine de meilleur pronostic) peut se poser.

Dans ces cas-là, on fait appel au **Ki67** (index de prolifération), celui-ci est très élevé dans les **CPC** et parfois supérieur à **80%**, alors qu'il est très bas en cas de carcinoïdes.

L'immunohistochimie est aussi utilisée dans les adénocarcinomes pulmonaires, afin de rechercher les altérations moléculaires tels que le réarrangement **ALK** et pouvant faire bénéficier d'une thérapie ciblée. Ceci confirme l'intérêt thérapeutique de l'étude immunohistochimique.

Trente-six **36 cas** d'adénocarcinomes pulmonaires ont bénéficié de recherche de réarrangement **ALK**. Nous avons utilisé le clone **D5F3** qui a montré selon plusieurs études une grande sensibilité et spécificité

Par contre un seul cas trouvé positif de **score 3**, il s'agit d'un adénocarcinome à prédominance acinaire.

Les réarrangements **ALK** sont rares, leur taux est de **3 à 5%** des **ADC** pulmonaire et ils sont le plus souvent associés aux adénocarcinomes acinaires (**Yoshizawa, 2013**).

L'immunothérapie fait également partie des méthodes thérapeutiques des **CBNPC** au stade avancé (**Reck et al., 2016**).

D'autre part, la recherche d'expression de **PDL1** dans cette étude, n'est pas faite de façon systématique, seulement dans **16 cas** des **CBNPC**, dont **5 cas** sont positifs, car nous ne disposons pas de traitement spécifique.

Par ailleurs, qu'elle que soit le but ciblé diagnostic ou thérapeutique, la réussite de l'étude immunohistochimique ne peut se faire sans le strict respect des différentes étapes de la technique aussi bien prés analytiques, (type, volume du fixateur et durée de fixation), que de la technique proprement dite, en respectant les paramètres suivants :

- ✓ L'utilisation des mêmes kits contenant tous les réactifs pour IHC sans mélanger les réactifs de différents lots
- Le démasquage des sites antigénique.
- ⊖ Le choix du clone de l'anticorps primaire.
- Le respect de la dilution et du temps d'incubation de l'anticorps primaires.
- L'utilisation des chambres humides pendant les temps d'incubation afin d'éviter le dessèchement du tissu.

Pour s'assurer de la réussite de la technique d'immunohistochimie, elle doit être validée en utilisant des témoins positifs et des témoins négatifs (**Kabiraj et al., 2015**).

**Témoin positif** : il peut être interne ou externe. Il est défini comme un tissu contenant l'antigène identique à celui recherché dans le diagnostic. Exemple : si le témoin de l'anticorps **anti TTF1** (marqueur pneumocytaire) est positif, il n'exprime pas le **TTF1**, et la technique et à refaire.

**Témoins négatifs** : il est défini comme un tissu connu dépourvu de l'antigène recherché dans le diagnostic. Il est censé être négatif à l'anticorps. Le cas contraire signifie une réactivité croisée de l'anticorps primaire ou une liaison non spécifique du système de détection (**Kabiraj et al., 2015**).

D'autre part, nos résultats ont enregistré un taux bas d'adénocarcinomes papillaires et micro-papillaires (**1%**) et selon nos recherches bibliographiques, aucune étude n'a mentionné ces sous types histologiques ; ceci est probablement dû à leur très faible présence au sein des patients atteint de cancer du poumon.

## Conclusion

---

Notre travail a été réalisé dans le but d'étudier l'apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire pour une meilleure stratégie thérapeutique.

Cette étude a révélé une prédominance du **CBP** chez les hommes comparés aux femmes, avec un taux de **81%** vs **19%** respectivement. Cette prédominance pourrait être liée à la grande consommation tabagique.

Les résultats anatomopathologiques ont montré une prédominance du **CBNPC** dans **89%** des cas, dont le sous-type majoritaire est l'adénocarcinome dans **68%** des cas, suivie par le carcinome épidermoïde avec un taux de **23%**.

L'immunohistochimie (**IHC**) est basée sur l'utilisation d'anticorps spécifique, elle constitue une technique de choix en termes de précision du diagnostic dans le sous-typage du **CBNPC**.

Néanmoins, l'immunohistochimie pourrait avoir certaines limites représentées par des résultats faux positifs ou faux négatifs, conduisant à un mauvais diagnostic. Ces erreurs sont purement pratiques ou peuvent être liées à une mauvaise interprétation des résultats ; d'où l'importance cruciale d'une formation adéquate dans la manipulation des anticorps par les techniciens d'une part, et d'une expérience minimale dans l'interprétation des résultats par les pathologistes d'autre part.

Cependant, la recherche de nouveaux marqueurs moléculaires et l'utilisation des techniques de biologie moléculaire telles que (la **PCR** et le **séquençage**), pourraient améliorer le diagnostic, afin de développer des thérapies ciblées et personnalisées.

## Références Bibliographiques

---

1. Antoine, M., Moroch, J., Kebir, F., Georges, M., Ruppert, A. M., Wislez, M., et Cadranet, J. (2018). Classification histomoléculaire des cancers pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 10(3), 236-247.
2. Alan S, et James L, (2006). Histologie humaine. *Elsevier Masson* 2(3), 181-199.7
3. Abratt, R. P., Shepherd, L. J., and Salton, D. M. (1995). Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer: a prospective study of two moderately high dose regimens. *Lung Cancer* ; 13(2), 137-143.
4. Aslan, D. L., Gulbahce, H. E., Pambuccian, S. E., Manivel, J. C., et Jessurun, J. (2005). Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *American journal of clinical pathology*, 123(6), 874-878.
5. André, J. M., Catala, M., Morère, J. J., Escudier, E., Katsanis, G., & Poirier, J. (2008). Histologie: les tissus. *Faculté de Médecine, Université Pierre et Marie Curie, PAES*.
6. Brinton, L. A., Gierach, G. L., Andaya, A., Park, Y., Schatzkin, A., Hollenbeck, A. R., & Spitz, M. R. (2011). Reproductive and Hormonal Factors and Lung Cancer Risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 20(5); 900-911.
7. Baldi, I., Bard, D., Barouki, R., Benhamou, S., Bénichou, J., Bernier, M. O., Bouchot, O., Carayon, P., Ceraline, J., Emmanuelle, C.J., Clavel, J., Françoise, C.C., Florent, D.V., Gerber, M., Gilg, A., Guenel, P., Guillouzo, A., Hainaut, P., Jaurand, M.C., Jouglu, E., Launoy, G., Laurier, D., Lévi, Y., Maynadie, M., Momas, I., Paireon, J.M., Paris, C., Parmentier, C., Sanson, M., Savouret, F., Stücker, I., Thonneau, P., et Walschaerts, M. (2008). Cancer et environnement : expertise collective. *Afsset-inserm*. 914.
8. Baselga, J., & Swain, S. M. (2009). Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nature Reviews Cancer*; 9(7), 463–475.

9. **Bailey, A. J., Parmar, M. K., et Stephens, R. J. (1998).** Patient-reported short-term and long-term physical and psychologic symptoms: results of the continuous hyperfractionated accelerated [correction of accelerated] radiotherapy (CHART) randomized trial in non-small-cell lung cancer. CHART Steering Committee.  
*Journal of clinical oncology, 16(9), 3082-3093.*
10. **Benlahouès, D. (2013).** Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire.  
*L'aide-soignante, 27(146), 10-12.*
11. **Brambilla, E., et Lantuejoul, S. (2009).** Pathology and immunohistochemistry of lung cancer. in Spiro SG, Huber RM, Janes SM (eds): Tho-racic Malignancies.  
*Eur Resp Monogr, 44(20), 15-35.*
12. **Bellesoeur, A. (2016).** Biomarqueurs des immunothérapies anti-PD-1/PD-L1: facteurs cliniques, histologiques et immunohistochimiques associés au statut PD-L1.  
*Thèse de doctorat Paris: Université Paris Descartes.*
13. **Chater, A. (2014).** Cancer broncho pulmonaire et thérapeutique.  
*Thèse de doctorat, université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen, Algérie; 129.*
14. **Collin de l'Hortet, A., Gilgenkrantz, H., & Guidotti, J. E. (2012).** EGFR: A Master Piece in G1/S Phase Transition of Liver Regeneration.  
*International Journal of Hepatology, 476-910.*
15. **Costantini, A., Corny, J., Fallet, V., Renet, S., Friard, S., Chouaid, C., Duchemann, B., Giroux-Leprieur, E., Taillade, L., Doucet, L., Zalcman, G., Jouveshomme, S., Wislez, M., Tredaniel, J., et Cadranet, J.(2018) .** Efficacité du nivolumab (Nivo) et du traitement reçu après progression sous Nivo chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé.  
*Congrès de pneumologie de langue français, A66.*
16. **Cadelis, G., Kaddah, S., Bhakkan, B., Quellery, M., et Deloumeaux, J. (2013).** Epidemiology and incidence of primary lung cancer in a region with low tobacco consumption: Guadeloupe (French West Indies). Data from the cancer registry 2008-2009.  
*Revue des maladies respiratoires, 30(7), 537-548.*
17. **Capelozzi, V. L. (2009).** Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer.  
*Jornal Brasileiro de Pneumologia, 35, 375-382.*
18. **Doll, R. (2010).** Evolution of knowledge of the smoking epidemic.  
*Tobacco: Science, policy, and public health, 1-13.*

- 19. Davies, K. D., et Doebele, R. C. (2013).** Molecular Pathways: ROS1 Fusion Proteins in Cancer. *Clinical cancer research, 19(15), 4040-4045.*
- 20. Depierre, A. (2006).** Cancers broncho-pulmonaires: mise au point. *John Libbey Eurotext; 212.*
- 21. El-Bouhali, A. (2016).** Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015. *Thèse de Médecine. Université CADI AYYAD.*
- 22. Elaine, M. (2008).** Biologie humaine, principe d'anatomie et de physiologie. *Pearson Education France. (8), 468-490.*
- 23. El Ouazzani, H., Menchafou, I., Achachi, L., El Ftouh, M., et El Fassy Fihry, M. T. (2010).** Retard diagnostique du cancer bronchique primitif. Étude réalisée dans le service de pneumologie du CHU Ibn Sina de Rabat (Maroc). *Rev Pneumol Clin; 66(6): 335-341.*
- 24. El-Guindy, D. M., Helal, D. S., Sabry, N. M., et El-Nasr, M. A. (2018).** Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression combined with CD8 tumor infiltrating lymphocytes density in non-small cell lung cancer patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute, 30(4), 125-131.*
- 25. Eberhardt, W. E., Mitchell, A., Crowley, J., Kondo, H., Kim, Y. T., Turrisi III, A., Goldstraw, P., & Rami-Porta, R. (2015).** The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of thoracic oncology, 10(11), 1515-1522.*
- 26. Frusch, N., Bosquee, L., et Louis, R. (2007).** Le cancer du poumon. Epidemiologie et facteurs etiologiques. *Revue Médicale de Liège, 62(9).*
- 27. Fischer, A. H., Jacobson, K. A., Rose, J., & Zeller, R. (2008).** Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *Cold spring harbor protocols, (5), pdb-prot4986.*
- 28. Gurda, G. T., Zhang, L., Wang, Y., Chen, L., Geddes, S., Cho, W. C., Askin, F., Gabrielson, E., et Li, Q. K. (2015).** Utility of five commonly used immunohistochemical markers TTF-1, Napsin A, CK7, CK5/6 and P63 in primary and metastatic



adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung: a retrospective study of 246 fine needle aspiration cases.

*Clinical and translational medicine*, 4(1), 1-13.

29. **Gould, V. E., Lee, I., et Warren, W. H. (1988).** Immunohistochemical evaluation of neuroendocrine cells and neoplasms of the lung.  
*Pathology-Research and Practice*, 183(2), 200-213.
30. **Gridelli, C., Rossi, A., Carbone, D. P., Guarize, J., Karachaliou, N., Mok, T., Petrella, F., Spaggiari, L., et Rosell, R. (2015).** Non-small-cell lung cancer.  
*Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-16.
31. **Garassino, M. C., Cho, B. C., Kim, J. H., Mazières, J., Vansteenkiste, J., Lena, H., Corral, J., EGray, J., Chouaid, C., Bidoli, P., et Overton, L. (2018).** Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study.  
*The Lancet Oncology*, 19(4), 521-536.
32. **Grivaux, M., Locher, C., Bombaron, P., Collon, T., Coëtmeur, D., Dayene, C., Debiuvre, D., Goupil, F., Le Treut, J., Martin, F., Molinier, O., Asselain, B., Zeureik, M., et Blanchon, F. (2010).** Etude KBP-2010-CPHG : recueil des nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire primitif diagnostiqués dans les services de pneumologie des centres hospitalier généraux du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2010.  
*Revue de pneumologie clinique*, 66, 375-382.
33. **Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., Nicholson, A.G., Groome, P., Mitchell, A., Bolejack, V., et Yokoi, K. (2016).** The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer.  
*Journal of Thoracic Oncology*, 11(1), 39-51.
34. **Gurda, G.T., Zhang, L., Wang, Y., Chen, L., Geddes, S., Cho, W.C., Askin, F., Gabrielson, E., Li, QK. (2015).** Utility of five commonly used immunohistochemical markers TTF-1, Napsin A, CK7, CK5/6 and P63 in primary and metastatic adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung: a retrospective study of 246 fine needle aspiration cases.  
*Gin Tram/ Mede* 16.
35. **Harir, N., Zeggai, S., et Maalem, A. (2015).** Epidemiological and pathological profile of lung cancer in West Algeria: About 772 cases.

*J Africain du Cancer / African J Cancer; 7: 22-26.*

36. Hemminki, K., and Pershagen, G. (1994). Cancer risk of air pollution : Epidemiological evidence.  
*Environmental Health Perspectives, 102(4), 187-192.*
37. Hasegawa, M., Sone, S., Takashima, S., Li, F., Yang, Z. G., Maruyama, Y., & Watanabe, T. (2000). Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening.  
*The British journal of radiology, 73(876), 1252-1259.*
38. Harada, M., Yokose, T., Yoshida, J., Nishiwaki, Y., et Nagai, K. (2002). Immunohistochemical neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in surgically resected large cell carcinoma of the lung.  
*Lung Cancer, 38(2), 177-184.*
39. International Agency for Research on Cancer, (2018). Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018.  
*Communiqué de presse N° 263.*
40. Ito, T., Udaka, N., Okudela, K., Yazawa, T., & Kitamura, H. (2003). Mechanisms of neuroendocrine differentiation in pulmonary neuroendocrine cells and small cell carcinoma.  
*Endocrine pathology, 14(2), 133-139.*
41. INCa, F. N. O. R. S. (2013). Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon.  
*Collection Etudes & expertises.*
42. IARC, (2021). WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO Classification of Thoracic Tumors.  
*5<sup>th</sup> ed. Lyons, France: International Agency for Research Cancer.*
43. Jagirdar, J. (2008). Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung.  
*Archives of pathology & laboratory medicine, 132(3), 384-396.*
44. Joobeur, S., Mribah, H., Saad, A. B., Mhamed, S. C., Mahou, H., Rouatbi, N., et Kamel, A. E. (2015). Adénocarcinome pulmonaire primitif: expérience d'un centre hospitalier tunisien.  
*Pan African Medical Journal, 21(1), 1-6.*
45. Kierszenbaum, A. L. (2006). Histologie et biologie cellulaire.

*De Boeck Supérieur. (1),340-361.*

46. **Katoh, R., Miyagi, E., Nakamura, N., Li, X., Suzuki, K., Kakudo, K., Kobayashi, M., & Kawaoi, A. (2000).** Expression of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in human C cells and medullary thyroid carcinomas.  
*Human pathology, 31(3), 386-393.*
47. **Koster, M. I., Kim, S., Mills, A. A., DeMayo, F. J., et Roop, D. R. (2004).** P63 is the molecular switch for initiation of an epithelial stratification program.  
*Genes & development, 18(2), 126-131.*
48. **Kaltsas, G. A., Besser, G. M., et Grossman, A. B. (2004).** The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors.  
*Endocrine reviews, 25(3), 458-511.*
49. **Kabiraj, A., Gupta, J., Khaitan, T., et Bhattacharya, P. T. (2015).** Principle and techniques of immunohistochemistry a review.  
*Int J Biol Med Res, 6(3), 5204-5210.*
50. **Lantuejoul. S, (2014).** Classification anatomopathologique des cancers pulmonaires et de leurs pré néoplasies.  
*Revue des Maladies Respiratoires, 6(4), 346-357.*
51. **Lacour B, et Belon JP, (2015).** Physiologie du système respiratoire. In: Physiologie. Issy-les-Moulineaux:  
*Elsevier Masson; 195–224.*
52. **Leprieur, E. G., Labrune, S., Giraud, V., Gendry, T., Cobarzan, D., et Chinet, T. (2012).** Delay between the initial symptoms, the diagnosis and the onset of specific treatment in elderly patients with lung cancer.  
*Clinical lung cancer, 13(5), 363-368.*
53. **Lantuéjoul. S., Salameire. D., & Brambilla. E. (s. d.). (2011).** Évolution de la classification histologique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules.  
*Lett Cancérologie, 20(6), 376-9.*
54. **Melkonian, S. C., Daniel, C. R., Ye, Y., Pierzynski, J. A., Roth, J. A., and Wu, X. (2016).** Glycemic Index, Glycemic Load, and Lung Cancer Risk in Non-Hispanic Whites.  
*Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 25(3), 532-539.*
55. **Mounawar, M., Mukeria, A., Le Calvez, F., Hung, R. J., Renard, H., Cortot, A., et Hainaut, P. (2007).** Patterns of EGFR, HER2, TP53, and KRAS mutations of p14arf expression in non-small cell lung cancers in relation to smoking history.

*Cancer research, 67(12), 5667-5672.*

- 56. Mascaux, C., Iannino, N., Martin, B., Paesmans, M., Berghmans, T., Dusart, M., Haller, A., Lothaire, P., Meert, A.P., Noel, S., Lafitte, J.J., et Sculier, J. P. (2005).** The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis.

*British journal of cancer, 92(1), 131–9.*

- 57. Moreau, D. (2006).** Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules pharmacomodulées par des substances originales naturelles et synthétiques.

*Thèse de doctorat. Université de Nantes ; 1-65.*

- 58. Moussoki, P. G. (2014).** Etude descriptive et comparative des 63 patients de l'année 2010 et des 45 patients de l'année 2000 atteints de cancer bronchique primitif au centre hospitalier de Périgueux.

*Thèse de médecine. Université de Bordeaux.*

- 59. Naruke, T., Kuroishi, T., Suzuki, T., et Ikeda, S. (1993).** Comparative study of survival of screen-detected compared with symptom-detected lung cancer cases.

*In Seminars in Surgical Oncology, 9(2), 80-84. New York: John Wiley & Sons, Inc.*

- 60. Ndiaye, E. M., Touré, N. O., Thiam, K., Cissé, M. F., et Diatta, A. (2015).** Difficultés diagnostiques et de prise en charge des cancers bronchopulmonaires primitifs (CBPP) dans le service de pneumologie du CHNU de Fann.

*Revue des Maladies Respiratoires, 32, A92.*

- 61. Ouarrssani, A., (2016).** Délai de prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire.

*Thèse Doctorat Médecine; n° 92.*

- 62. Ota, K., Azuma, K., Kawahara, A., Hattori, S., Iwama, E., Tanizaki, J., Harada, T., Matsumoto, K., Takayama, K., Takamori, S., Kage, M., Hoshino, T., Nakanishi, Y., et Okamoto, I. (2015).** Induction of PD-L1 Expression by the EML4–ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non–Small Cell Lung Cancer PD-L1 Expression in NSCLC Positive for EML4–ALK.

*Clinical cancer research, 21(17), 4014-4021.*

- 63. Planchard, D., Besse, B., Groen, H. J., Souquet, P. J., Quoix, E., Baik, C. S., Mazieres, J., Novello, S., Rigas, R. J., Uplawanna, A., Amelio, A., Zhang, P., Mookerjee, B., et Johnson, B. E. (2016).** Dabrafenib plus trametinib in patients with

previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial.

*The Lancet Oncology*, 17(7), 984-993.

64. **Quoix, E. (2000).** Cancers bronchiques primitifs.  
*Revue du Praticien. Paris, France.* 50, 2295-2301.
65. **Quoix, E., et Lemarié, E. (2011).** Épidémiologie du cancer bronchique primitif: aspects classiques et nouveautés.  
*Revue des maladies respiratoires*, 28(8), 1048-1058.
66. **Revel, M. P., Lefort, C., Bissery, A., Bienvenu, M., Aycard, L., Chatellier, G., & Frija, G. (2004).** Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation.  
*Radiology*, 231(2), 459-466.
67. **Rudin, C. M., Brambilla, E., Faivre-Finn, C., et Sage, J. (2021).** Small-cell lung cancer.  
*Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1-20.
68. **Rossi, G., Cavazza, A., Sturm, N., Migaldi, M., Facciolongo, N., Longo, L., Antonio, M., et Brambilla, E. (2003).** Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases.  
*The American journal of surgical pathology*, 27(3), 311-324.
69. **Righi, L., Graziano, P., Fornari, A., Rossi, G., Barbareschi, M., Cavazza, A., Pelosi, G., Scagliotti, G.V., et Papotti, M. (2011).** Immunohistochemical subtyping of nonsmall cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation.  
*Cancer*, 117(15), 3416-3423.
70. **Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., et Rao, S. (2016).** Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer.  
*N engl J med*, 375, 1823-1833.
71. **Schabath, M. B., and Cote, M. L, (2019).** Cancer progress and priorities: lung cancer.  
*Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 28(10), 1563-1579.
72. **Schacht, V., et Kern, J. S. (2015).** Basics of immunohistochemistry.  
*The Journal of investigative dermatology*, 135(3), e30.

- 73. Samia, A., et Ali, Z. (2020).** Rôle des facteurs alimentaires dans les maladies respiratoires. Algerian *Journal of Health Sciences*, 2(1), 76-82.
- 74. Salia, B., et Talphi, D. M. (2015).** Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'Est algérien. *Université des Frères Mentouri Constantine ; 78 :41-50.*
- 75. Skuladottir, H., et Olsen J, (2001).** Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Month; 17:1–12.*
- 76. Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J., & Haber, D. A. (2007).** Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), 169–181.
- 77. Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y., Ishikawa, S., Fujiwara, S.I., Watanabe, H., Kurashina, K., Hatanaka, H., Bando, M., Ohno, S., Ishikawa, Y., Aburatani, H., Niki, T., Sohara, Y., Sugiyama, Y., et Mano, H. (2007).** Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448(7153), 561-566.
- 78. Sakakibara, R., Kobayashi, M., Takahashi, N., Inamura, K., Ninomiya, H., Wakejima, R., Satoru, K., Noriko, Y., Atsushi, H., Junji, I., Yosuke, M., Masayuki, N., Mingyon, M., Makoto, N., Sakae, O., Noriko, M., Takaaki, I., Yasunari, M., Naohiko, I., et Ishikawa, Y. (2020).** Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a better marker for the diagnosis and prognosis estimation of small cell lung carcinoma than neuroendocrine phenotype markers such as chromogranin A, synaptophysin, and CD56. *The American Journal of Surgical Pathology*, 44(6), 757-764.
- 79. Takeuchi, K., Choi, Y. L., Togashi, Y., Soda, M., Hatano, S., Inamura, K., Takada, S., Ueno, T., Yamashita, Y., Satoh, Y., Kumura, S., Nakagawa, K., Ishikawa, Y., et Mano, H. (2009).** KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinin identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clinical Cancer Research*, 15(9), 3143-3149.
- 80. Tharin, Z., Kaderbhai, C., et Ghiringhelli, F. (2018).** Biologie moléculaire des carcinomes bronchiques: standards actuels et perspectives. *Revue Francophone des Laboratoires*, (506), 46-51.

- 81.** Thunnissen, E., Allen, T. C., Adam, J., Aisner, D. L., Beasley, M. B., Borczuk, A. C., Cagle, P.T., Capelozzi, V.L., Cooper, W., Hariri, L.P., Kern, I., Lntuejoul, S., Miler, R., Kenudson, M.M., Radonic, T., Raparia, K., Rekhtman, N., Roy-Chowdhuri, S., Russell, P., Schneider, F., Sholl, L.M., Tsao, M.S., Vivero, M., et Yatabe, Y. (2018). Immunohistochemistry of pulmonary biomarkers: a perspective from members of the pulmonary pathology society. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 142(3), 408-419.
- 82.** Tahiri Elousrouti L. (2017). Les carcinomes broncho-pulmonaires: aspects épidémiologiques, histologiques, immunohistochimiques et évolutifs au CHU Hassan II de Fès  
*Thèse de doctorat université Sidi Mohammed Ben Abdellah faculté de médecine et de pharmacie FES.*
- 83.** Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H., Beasley, M. B., Chirieac, L.R., Dacic, S., Duhig, E., Flieder, D.B., Geisinger, K., Hirsch, F.R., Ishikawa, Y., Kerr, K.M., Noguchi, M., Pelosi, G., Powell, C.A., Tsao, M.S., et Wistuba, I. (2015). The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*, 10(9), 1243-1260.
- 84.** Virally, J., Choudat, L., Chebbo, M., Sartene, R., Jagot, J. L., Elhadad, A., Brassier, D., Habib, E., Chalmin, B., Boiron, C., Bienvenu, L., Duperrin, V., et Mathieu, M. (2006). Épidémiologie et délais de prise en charge de 355 patients atteints de cancer bronchique. *Revue des maladies respiratoires*, 23(1), 43-48.
- 85.** Witherden, I. R., and Tetley, T. D. (2001). Isolation and Culture of Human Alveolar Type II Pneumocytes. *Methods Mol. Med.* (56), 137–146.
- 86.** Wissler, MP. (2012). Bilan de l'analyse du statut mutationnel EGFR de 1 patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire du CHU\_CAV de Nancy. Université de Lorraine.  
*Thèse de doctorat. Université de Nancy: 136.*
- 87.** Woo, J. S., Reddy, O. L., Koo, M., Xiong, Y., Li, F., et Xu, H. (2017). Application of immunohistochemistry in the diagnosis of pulmonary and pleural neoplasms. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(9), 1195-1213.

- 88. Westfall, M. D., et Pietenpol, J. A. (2004).** p63: Molecular complexity in development and cancer.  
*Carcinogenesis, 25(6), 857-864.*
- 89. Yokota, J., et Kohno, T. (2004).** Molecular footprints of human lung cancer progression.  
*Cancer science, 95(3), 197-204*
- 90. Yoshizawa. A. (2013).** The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM).  
*Science translational medicine, 5(209), 209ra153-209ra153.*
- 91. Yamagishi, T., Shimizu, K., Ochi, N., Yamane, H., Irei, I., Sadahira, Y., Takigawa, N., Oka, M., et Nakata, M. (2014).** Histological comparison between preoperative and surgical specimens of non-small cell lung cancer for distinguishing between "squamous" and "non-squamous" cell carcinoma.  
*Diagnostic Pathology, 9(1), 1-8.*



---

**Annexe 1 :****Classification OMS des carcinomes bronchiques 2021 (IARC, 2021).**

- ✚ TNM staging of lung, pleural, and thymic tumors
  - a. Lung carcinoma
  - b. Pleural mesothelioma
  - c. Thymus epithelial tumors
- ✚ TNM staging of soft tissue tumours
- ✚ Staging of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas
  - 1- Lung tumours
    - A. Small Samples Diagnosed
    - B. Epithelial tumors
      - 1) Papillomas**
        - o Bronchial papillomas
      - 2) Adenomas**
        - o Sclerosing pneumocytoma
        - o Alveolar adenoma
        - o Papillary adenoma
        - o Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumor
        - o Mucinous cystadenoma
        - o Mucous gland adenoma
      - 3) Precursor Glandular Lesions**
        - o Atypical adenomatous hyperplasia
        - o Adenocarcinoma in situ
      - 4) Adenocarcinomas**
        - o Minimally invasive adenocarcinoma
        - o Nonmucinous invasive adeno carcinoma
        - o Invasive mucinoid adenocarcinoma
        - o Colloid adenocarcinoma
        - o Enteric adenocarcinoma
      - 5) Squamous Precursor Lesions**
        - o Squamous dysplasia and carcinoma in situ
      - 6) Squamous cell carcinoma**
        - o Squamous carcinomas

o Lymphoepithelial carcinoma

**7) Large cell carcinomas**

o Large cell carcinomas

**8) Adenomatous carcinoma**

o Adenomatous carcinoma

**9) Sarcomatoid carcinomas**

o Pleomorphic carcinoma

o Pulmonary blastoma

o Carcinosarcoma

**10) Other epithelial tumours**

o Lung NUT Carcinoma

o Undifferentiated tumor deficient in thoracic SMARCA4

**11) Salivary gland type tumor**

o Pleomorphic adenoma

o Adenoid cystic carcinoma

o Epithelial-myoepithelial carcinoma

o Muco-squamous cell carcinoma

o Hyalizing clear cell carcinoma

o Myoepithelioma and myoepithelial carcinoma

**12) Pulmonary neuroendocrine tumours**

o Precursor injury

o Idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells

**13) Endocrine tumours**

o Carcinogenic tumor / neuroendocrine

**14) Neuroendocrine carcinoma**

o Small cell lung carcinoma

o Large cell neuroendocrine carcinoma

**15) Ectopic tissue tumours**

o Melanoma

o Meningioma

**16) Mesenchymal tumors**

o Pulmonary Hamartoma

o Chondroma pulmonary

- o Diffuse pulmonary lymphangiomatosis
- o Blastoma pleuropulmonary
- o Pleuro-pulmonary artery intimal sarcoma
- o Congenital perbronchial myofibroblastic tumor
- o Primary pulmonary myoxide sarcoma with EWSR1-CREB 1 leak

**17) Pecomatose tumors**

- o Lymphoangioliomyomatosis
- o Pecom

**18) Hematolymphoid tumors**

- o MALT LYMPHOMA
- o Diffuse large B cell lymphoma
- o Lymphomatid granulomatosis
- o Large B cell intravascular lymphoma
- o Langerhans Cell Pulmonary Histiocytosis
- o Herdheim-chester disease

2- Neoplasms of the pleura and peri-frame

A. Mesothelial tumors

1) Benign and preinvasive mesothelial tumours

- o Adenomatoid tumors
- o Well differentiated papillary mesothelial tumor
- o Mesothelioma in situ

2) Mesothelioma

- o Localized mesothelioma

- o Diffuse mesothelioma
- 3) Hematolymphoid tumors
  - o Primary effusion lymphoma
  - o Diffuse large B cell lymphoma associated with chronic inflammation

**Annexe 2 :****Classifications TNM des carcinomes bronchiques****Tableau 5: Classification TNM du cancer du poumon, 8<sup>ème</sup> édition (Goldstraw et al., 2016).**

<b>Taille (T)</b>	<b>TX</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome in situ
	<b>T1</b>	Diamètre de la tumeur ≤ 3 cm dans son diamètre le plus grand  Pas de signe d'invasion au-delà de la bronche lobaire  T1a (mi) : Adénocarcinome minimalement-invasif : ≤ 1cm  T1b : > 1 cm et ≤ 2 cm  T1c : > 2 cm et ≤ 3 cm
	<b>T2</b>	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire).  T2a > 3 cm mais ≤ 4 cm  T2b > 4 cm mais ≤ 5 cm
	<b>T3</b>	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un (des) nodule(s) tumoral (aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	<b>T4</b>	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un (des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :  -médiastin, cœur ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène, nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
	<b>NX</b>	Envahissement locorégional inconnu

<b>Ganglions</b>  (N)	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales
<b>Métastase</b>  s(M)	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	M1a : Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne  M1b : 1 seule métastase dans un seul site métastatique  M1c : Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

**T** : fait référence à la taille et à une éventuelle extension locale de la tumeur. **N** : indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques (*nodes en anglais*) proches de la tumeur primaire. **M** : fait référence à la présence de métastases dans d'autres parties du corps. Chaque lettre est suivie d'un chiffre ou d'une autre lettre : Les chiffres de **0** à **4** indiquent le degré d'extension ; La lettre **X** signifie "ne peut pas être évalué", car l'information n'est pas disponible ; Les lettres '**is**', signifiant "**in situ**", peuvent suivre le **T** et indiquent dans ce cas que la tumeur reste limitée à la couche cellulaire où elle est apparue.

**Tableau 6: Classification du cancer du poumon par stade (Eberhardt et al., 2015).**



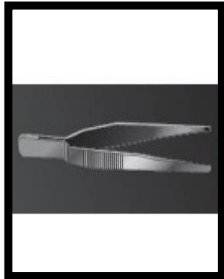

STADE		Classification TNM
<b>Carcinome occulte</b>		Tx N0 M0
<b>Stade 0</b>		Tis N0 M0
<b>Stade I</b>	IA	IA1 T1a (mi) N0 M0/T1a N0 M0
		IA2 T1b N0 M0
		IA3 T1c N0 M0
	IB	T2a N0 M0
<b>Stade II</b>	IIA	T2b N0 M0
	IIB	T1, 2 N1 M0/T3 N0 M0
<b>Stade III</b>	IIIA	T1, 2 N2, M0/T3 N1 M0/ T4 N0, 1 M0
	IIIB	T1, 2 N3 M0/T3, 4 N2 M0
	IIIC	T3, 4 N 3 M0
<b>Stade IV</b>	IV A	Tout M1a/Tout M1b
	IVB	Tout M1c

**Tableau 7 : 8- ème classification TNM du cancer du poumon : Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1 (Goldstraw et al., 2016).**

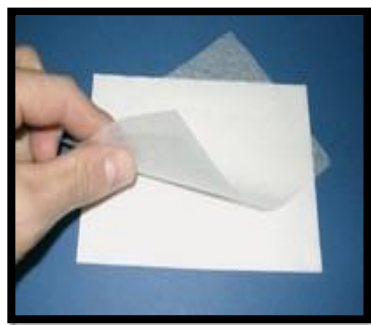
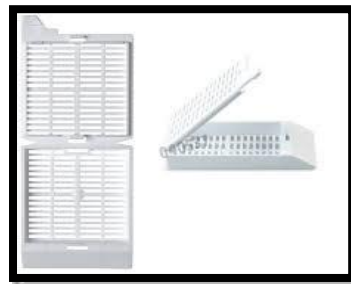
	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
<b>T1a</b>	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV -B
<b>T1b</b>	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV -B
<b>T1c</b>	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV -B
<b>T2a</b>	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV -B
<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV -B
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV -B
<b>T4</b>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV -B

### Annexe 3 :

#### Appareillages et Réactifs




Materiel de la macro	Image
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Gants</li> <li>✓ Planche</li> <li>✓ Pince</li> <li>✓ Règle</li> </ul>	   

- ✓ Cassettes
- ✓ Crayon.
- ✓ Papier JOSEPH










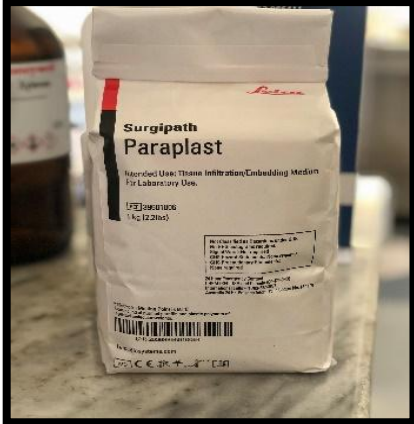



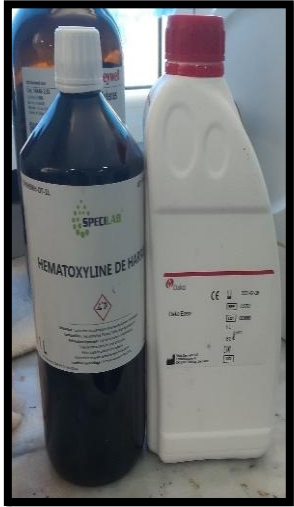

- ✓ La hotte.

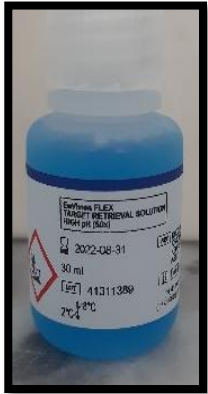









Matériel de la micro	Image
<p>✓ Automate de Circulation des tissus</p>	 A white Leica tissue circulation automaton. It features a circular top with a lid and a control panel on the front with several buttons and a small display. The top section contains several cylindrical chambers, some containing liquid.
<p>✓ Distributeur de paraffine Leica.</p>	 A white Leica paraffin distributor, model Accuda H. It has a control panel with a digital display showing '1:12' and a green indicator light. The front panel is open, revealing a tray with several small, rectangular paraffin blocks.
<p>✓ Automate de coloration Leica</p>	 A white Leica coloration automaton. It has a large, dark, cylindrical chamber. On top, there is a row of several white bottles containing reagents. To the right, there is a computer monitor and some cables.



<p>✓ Etuve</p>	
<p>✓ Lames. -Lamelles.</p> <p>✓ Moules d'inclusion en acier inoxydable.</p> <p>✓ Plaque refroidissante</p> <p>✓ Microtome</p> <p>✓ Bain Marie et Plaque chauffante</p>	    

Produits et réactifs	Image
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Formol 10%.</li> <li>➤ Paraffine poudre.</li> <li>➤ Ethanol</li> <li>➤ Bleu Alcian</li> </ul>	   
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Xylène.</li> <li>➤ Hématoxyline. - Eosine.</li> <li>➤ résine synthétique EUKITT</li> </ul>	  

	Kits	Photos
<b>Immunohistochimie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Solution de pH 9 (Tris/EDTA)</li> <li>➤ Eau oxygénée (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)</li> <li>➤ WASH BUFFER (K8000)</li> <li>➤ Diluant d'anticorps (REF: K8006).</li> <li>➤ Solution d'anticorps anti- TTF1</li> <li>➤ Solution d'anticorps anti-P40</li> <li>➤ Solution d'anticorps anti- Napsine A</li> <li>➤ Solution d'anticorps anti-P63</li> </ul>	       

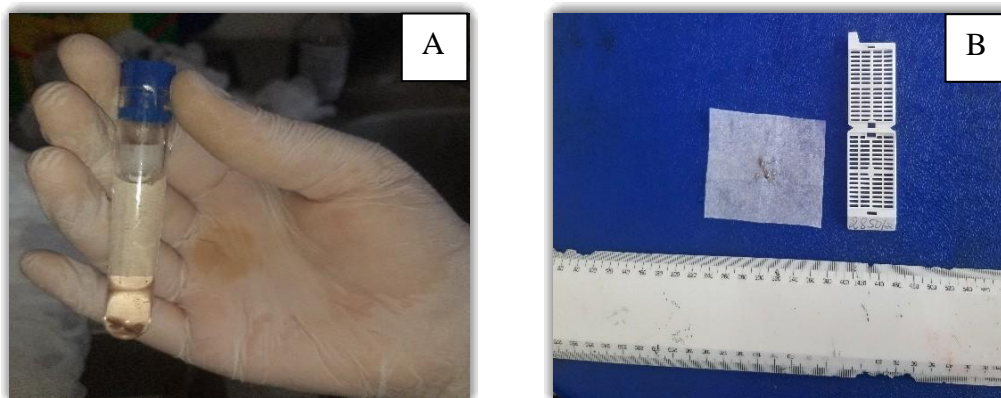
- Solution d'anticorps anti chromogranine
- Solution d'anticorps anti synaptophysine
- Solution d'anticorps anti CD56
- Solution d'anticorps Ki67
- Solution d'anticorps secondaire HRP (REF : 8000)
- Solution (DAB+chromogène) (REF : 8000)



**Annexe 4 :**

**Technique anatomopathologique (préparation des lames)**

*Examen macroscopique*



**Figure 31:** Fixation des biopsies dans le formole à 10 %. **A,** biopsie bronchique fixée au formol **.B,** biopsie mises dans une cassette

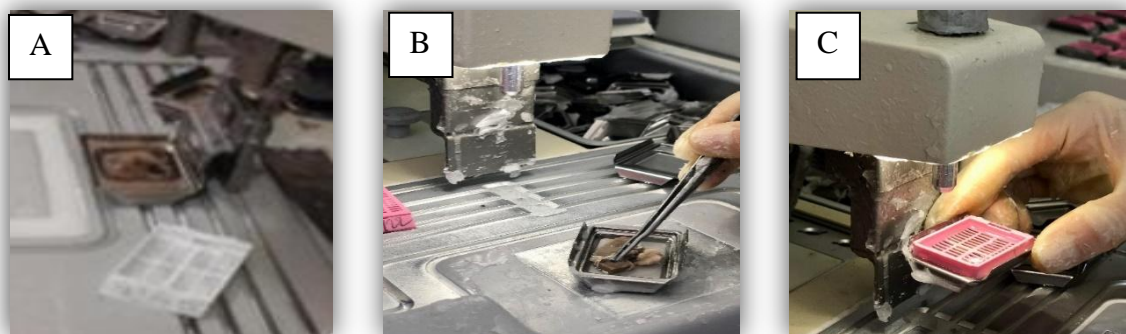
*Circulation des tissus*



**Figure 32:** Automate de circulation.



*Inclusion en paraffine chauffée*



**Figure 33:** Inclusion des moules par la paraffine chaude.

*Refroidissement*



**Figure 34:** Refroidissement des moules.

*Réalisation des coupes*



**Figure 35:** Obtention des coupes sous forme d'un ruban.



**Figure 36:** Etalement des coupes sur la lame.

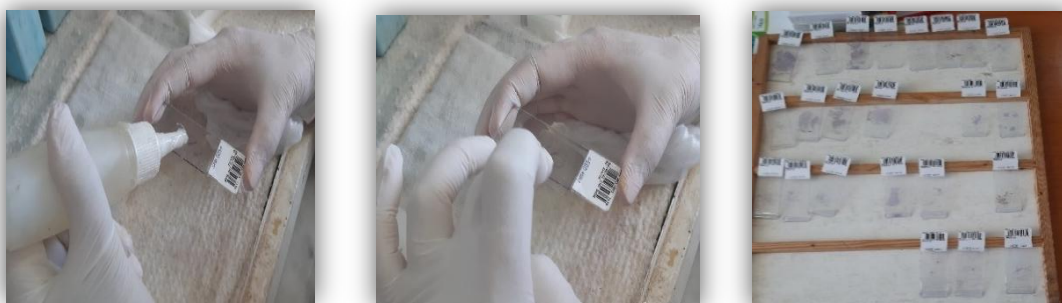
### Coloration des coupes par Hématoxyline-Eosine (HE)

#### *Réhydratation*



**Figure 37:** Automate de coloration.

#### *Montage*



**Figure 38:** Etapes de montage des lames.

*Observation microscopique*



**Figure 39:** Analyse des lames au microscope.

**Etude Immunohistochimique (IHC)**

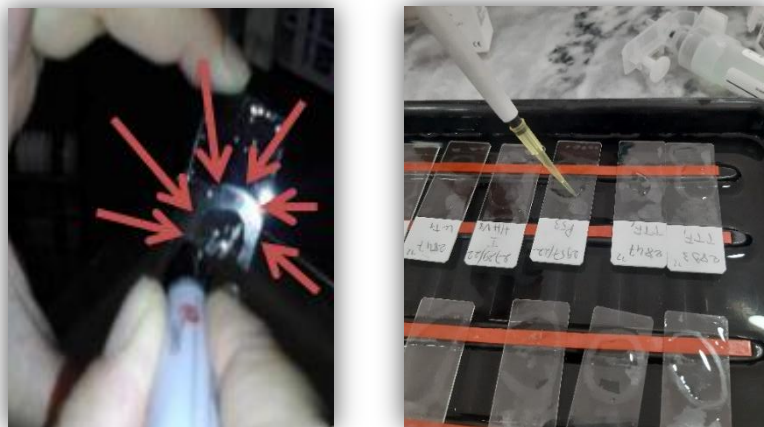


**Figure 40:** Lames dans les 03 bacs : xylène, alcool et eau distillée.



**Figure 41:** Bacs à solution de démasquage.

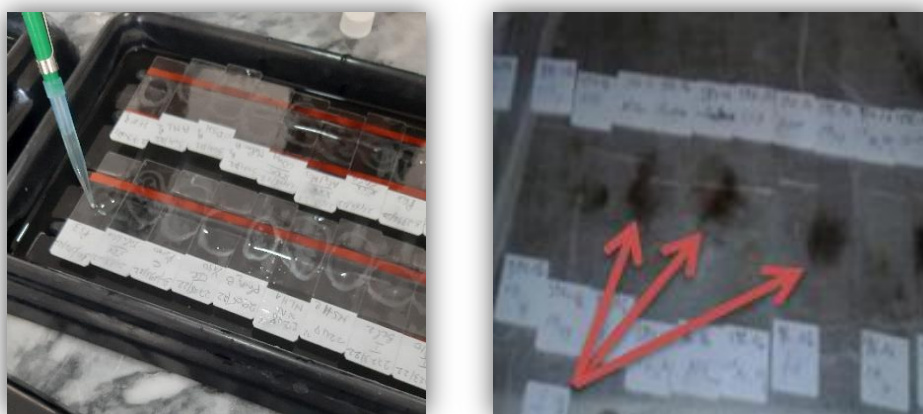




**Figure 42:** Traçage et dépôt de l'AC primaire.



**Figure 43:** Dépôt de l'AC secondaire couplé à la peroxydase (HRP rabbit/mouse).



**Figure 44:** Application du DAB et apparition des taches marron.