



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière Science Biologiques

Option : Biochimie

Thème

**Apport de l'immunohistochimie dans le
diagnostic des carcinomes pulmonaires non à
petites cellules avec morphologie solide**

Présenter par :

LANGUAR Omar

BELABDELOUAHAB Yousra

Date de soutenance :

04/07/2022

Devant le jury composé de :

Mme Saidi F.

Mme Touaibia M.

Mme Bennoui R.

Mme Hamzi W.

Pr.

MCA

MCA

MCA

U.S.D.B.1

U.S.D.B.1

U.S.D.B.1

U.S.D.B.1

Présidente.

Examinatrice

Promotrice

Co-Promotrice

Promotion 2021/2022



Remerciements

Nous aimerions en premier lieu remercier notre "Dieu" le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la volonté, la force, le courage et surtout la patience pour la réalisation de ce travail

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance et gratitude.

Nous remercions infiniment **Dr. BENNOUI R.** pour son accueil, sa disponibilité, son aide dans la réalisation de ce travail, pour le temps qu'elle a consacré pour nous orienter sur les grands titres de notre stage. Nous lui adressons tous nos remerciements pour sa compréhension, son respect, et surtout pour son encouragement.

Nos sincères reconnaissances à toute l'équipe de laboratoire du service Anatomie Pathologique (anapath) de CHU Blida, et l'ensemble de personnels de CHU et du service.

Nos remerciements s'adressent également à **madame HAMZI W.** pour nous avoir guidées et conseillées et pour ses précieux conseils qui nous ont été tout le temps fructueux.

Nous adressons nos sincères remerciements à **Pr SAIDI. F** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury examinant ce travail.

Nous tenons à adresser nos vifs remerciements à **Dr TOUAIBIA M.** pour l'honneur d'examiner ce travail.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos amis et collègues qui nous ont apporté leur support moral et intellectuel tout au long de ce travail. Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont également à nos parents qui ont été toujours là pour nous et pour leurs encouragements.

Nous tenons à remercier vivement tous les enseignants et les professeurs du département de biologie de l'université de Blida 1 pour leurs efforts fournis durant toute la période d'étude qui doivent voir dans ce travail la fierté d'un bien acquis, ainsi qu'à tous ceux qui ont collaboré d'une façon ou d'une autre à notre formation.

Nous remercions aussi tout ce qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



Dédicace

A DIEU le Tout puissant, Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux. Je me prosterne devant ta Grandeur pour te remercier de m'avoir comblée de ta grâce et de m'avoir assistée tout au long de ce travail dans le jardin du savoir.

A ma très chère mère, Qui n'as jamais cessé, de formulé des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Tu m'as donnée la vie et ensuite tu m'as permis d'aimer cette vie Maman chérie je te dois un grand merci et des mots d'amour de mon cœur joyeux, que Dieu te protège, ma mère.

Moi qui t'es aimé qui t'aime et qui t'aimerais.


A mon très cher père, Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité et ta compréhension. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Maman, Papa Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime maman je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A ma chère Nacera, j'aimerais te remercier. Te remercier de tout cet amour que tu me portes, de toute cette patience dont tu fais preuve depuis ma plus tendre enfance.

Je voulais te remercier pour tout cet amour que tu nous portes, à moi et à ma famille, sans jamais rien demander en retour. Tu es pour moi le modèle de l'amour éternel. Merci pour les bénédictions et les prières qui m'ont toujours accompagnée. Je te dédie ce travail en témoignage de toute mon affection. Que Dieu te garde encore longtemps pour moi.

A ma très chère Pr Fairouz ; Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur.

Omar



A ma très chère Pr Atika ; merci infiniment pour votre soutien et support
A mon cher frère Nour Eddine et ma cousine Mounira A tous les moments d'enfance passés avec vous, en gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apporté. Vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

A ma deuxième famille Bouama ; Ahmed , Baya , Hamida , Faiza , Sihem , Nesrine et Mouhamed, Merci d'être toujours à mes côtés, je vous souhaite une vie pleine de succès, de joie et de bonheur.

À Ma chère binôme YOUSRA Ma douce amie, ma boîte noire qui a partagé tout le parcours de l'université avec moi, qui

a eu la patience de me supporter durant ce mémoire, et qui m'a soutenu et encouragé pendant tous les moments difficiles vécus, Je suis si fier de t'avoir dans ma vie et tellement heureux d'être la personne avec qui j'ai partagé ce mémoire.

A ma meilleure amie LINA, je t'aime du fond du cœur, merci d'avoir été présente dans les moments les plus difficiles de ma vie et quoi qu'il arrive je t'ai toujours trouvé près de moi et que dieu te bénisse ma chère.

A mon meilleur ami CHARAF, Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes amis Fifi, Ferial, Yasmine, Katia, Rania, Salima, Sabrina, Chanez, Nassim, Housseem, Sofiane, Nidhal, Hayet, Imene, Imene, Rahil, Farid et Fouzia. Mes plus beaux souvenirs de ma vie viennent de ces années avec vous.

Vous êtes pour moi des sœurs et des frères sur qui je peux compter. Que dieu vous bénisse et vous procure santé et bonheur.

Omar



Dédicace

À moi-même, qui n'a jamais baissé les bras. Merci de rester brillante dans tous les états. Je suis fière de moi, je suis fière de la femme dont je suis devenue aujourd'hui.

À mes chers parents, Maman et Papa, aucune phrase ne saurait exprimer à sa juste valeur mon amour pour vous. Je serais toujours reconnaissante pour le soutien, les principes et l'amour que vous m'avez donné ainsi que pour tous vos sacrifices pour que j'arrive à ce que j'en suis arrivé aujourd'hui.

A mes chères Sœurs Ryma et Sirine et à mon cher frère Mohamed Wassim, pour leur appui et leur encouragement durant tout mon parcours. Merci pour votre énergie et votre enthousiasme, merci d'être toujours là pour moi. Je vous adore.

À ma chère grand-mère Salima, qui nous a quittés cette année mais qui ne nous quittera jamais du cœur, on n'oubliera jamais ta tendresse, ta douceur et l'amour que tu nous as toujours donné.

À mon cher grand-père Mourad qui aurait été fier de moi aujourd'hui s'il était là parmi nous. Je vous aime énormément et je ne cesserais jamais de vous prier.


À mes chers grand parents Salima et Messaoud que j'aime beaucoup, merci pour votre amour votre douceur et tous les plats délicieux irremplaçables que je mange chez vous. Merci pour toutes vos prières pour moi tout au long de mes études. Que Dieu vous préserve en bonne santé et vous accorde une longue vie.

À mes tentes et oncles, pour leurs vœux, leur encouragement et leur amour.

En particulier
Nedjma, Faiza et Nadia.

À tous mes cousines et cousins, en particulier Manel, Ines, Imane, Amine, Saby, Maria, Hanna et Nouzha, qui m'ont toujours soutenu moralement et qui m'ont toujours offert ces petits moments de joie, de bonne humeur et de bonheur.

Youssra



À ma meilleure amie d'enfance Yousra, à ma bestie Meryem, à mes chers amis depuis le lycée Rayane, Yasser, Wissal et Wiam. Merci pour leur soutien, amour et fidélité.

À mon binome et mon ami Omar Languar, pour sa patience durant l'exécution de ce travail, son sérieux, son encouragement et surtout son sens de l'humour particulier même durant les moments difficiles. Merci pour tous tes efforts.

À tous mes amis et à tous ceux qui comptent pour moi ; merci pour votre soutien et sympathie

Au groupe « ANNULATION DES SORTIES », pour leur sympathie, leur sens de l'humour et pour tous leurs plans qui tombent à l'eau.

À mes chats de compagnie, Tigro, Bina et Ninou et Zéna qui sont une source de bonheur et une sorte d'antistress pour moi.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infallible. Merci d'être là pour moi.

Yousra

Résumé

Selon l'OMS, le cancer pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès dans le monde entier. Presque tous les cancers du poumon sont des carcinomes dont le plus fréquent est le carcinome pulmonaire non à petites cellules (80% à 85 %). Il existe de nombreux sous-types qui prennent naissance dans les divers types de cellules et de tissus du poumon et qui peuvent être divisé en sous-groupes sur la base de leurs morphologie et différenciation.

Notre but de ce travail est d'effectuer une étude épidémiologique et anatomopathologique et répertorier les types et sous types histologiques du carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) à travers une étude descriptive rétrospective, tout en mettant en évidence l'intérêt et l'importance de l'IHC à visée diagnostique et théranostique et en mettant le point sur le déroulement de la technique histologique et immunohistochimique.

Notre étude s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur 257 cas de CPNPC colligés au service d'Anatomie Pathologique du CHU de Blida sur une période de 24 mois (du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2021). Cette analyse a porté sur les données cliniques et anatomopathologiques des patients atteints de CPNPC avec étude histologique et immunohistochimique.

La tranche d'âge la plus touchée que nous avons obtenue dans nos résultats, se situe entre (61-80 ans) correspondant à 142 cas, avec une prédominance masculine retrouvé dans 75% des cas. Le tabagisme n'a pu être étudié du fait du manque de renseignements fournis sur la fiche de demande d'examen anatomopathologique. Le type histologique prédominant était l'adénocarcinome (73%) suivi du carcinome épidermoïde (18%). L'étude immunohistochimique était pratiquée en fonction du type histologique, 73.93% des cas des ADC ont bénéficié d'un marquage immunohistochimique TTF1 et 78.26% des cas des CE d'un marquage P40. L'évaluation du statut PDL1 a été réalisée dans 100% des cas. Quant à l'immunohistochimie ALK, elle a été réalisée seulement dans 17 cas avec une positivité obtenue dans 5.88%. 46% des carcinomes non à petites cellules étaient à un stade avancé ou métastatique, 14% à un stade local et pour le reste l'extension de la maladie n'a pas été précisée.

L'incidence du cancer du poumon ne cesse d'augmenter. Grâce aux techniques immunohistochimiques, il est maintenant possible de mieux séparer les carcinomes épidermoïdes des adénocarcinomes lorsque la morphologie est solide, peu différenciée, par les anticorps TTF1 et P40. Cette technique permet aussi d'effectuer une recherche d'anomalie moléculaire ciblable par thérapie anti-ALK pour les adénocarcinomes et d'évaluer le statut PDL1 pour tous les CPNPC en vue d'une immunothérapie.

Mots clés : Carcinome pulmonaire non à petites cellules, IHC, TTF1, P40, ALK, PD-L1.

ملخص

وفقاً لمنظمة الصحة العالمية، فإن سرطان الرئة هو السبب الأكثر شيوعاً للوفيات في جميع أنحاء العالم. جميع سرطانات الرئة تقريباً هي من النوع "سرطانة" (بالإنجليزية: كارسينوما) حيث الأكثرها شيوعاً هو السرطانة ذو الخلايا غير الصغيرة (من 80% إلى 85%). هناك العديد من الأنواع الفرعية التي تنشأ في مختلف أنواع الخلايا والأنسجة في الرئة ويمكن تقسيمها إلى مجموعات فرعية بناءً على مورفولوجيتها وتمايزها.

هدفنا من هذا العمل هو إجراء دراسة احصائية مرضية وسرد الأنواع النسيجية والأنواع الفرعية لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة من خلال دراسة وصفية بأثر رجعي، مع إبراز أهمية الكيمياء المناعية للأغراض التشخيصية والعلاجية مع التركيز على كيفية تنفيذ هذه التقنية.

لقد اعتمدنا على دراسة وصفية بأثر رجعي على 257 حالة من سرطان الرئة ذو خلايا غير صغيرة التي تم جمعها في قسم التشريح المرضي في مستشفى جامعة البليدة على مدار 24 شهرًا (من 1 يناير 2020 إلى 31 ديسمبر 2021). ركز هذا التحليل على البيانات التشريحية المرضية للمرضى مع دراسة نسيجية كيميائية مناعية.

الفئة العمرية الأكثر تضرراً التي تحصلنا عليها تتراوح ما بين (61-80 سنة) لدى 142 حالة، مع غلبة فئة الذكور في 75% من الحالات. لم تتمكن من دراسة عامل التدخين بسبب نقص المعلومات المقدمة في استمارة طلب الفحص التشريحي المرضي. كان النوع النسيجي السائد (73%) يليه سرطان الخلايا الحرشفية (18%). تم إجراء الدراسة الكيميائية المناعية وفقاً للنوع النسيجي، حيث استفاد 73.93% من حالات الأورام الغدية من وسم لمناعي كيميائي لعامل نسخ الغدة الدرقية-1 و استفادت 78.26% من حالات سرطان الخلايا الحرشفية لوسم البروتين 40. تم تقييم حالة بي دي ال في 100% من الحالات. أما بالنسبة للكيمياء الهستولوجية المناعية «ال ل ك»، فقد تم إجراؤها في 17 حالة فقط بإيجابية تم الحصول عليها في 5.88%. علماً أننا حصلنا على 46% من سرطانات الخلايا غير صغيرة التي كانت متقدمة أو نقلية، 14% كانت محلية، وبالنسبة للباقي لم يتم تحديد امتداد المرض.

تستمر حالات الإصابة بسرطان الرئة في الارتفاع. بفضل التقنيات المناعية الكيميائية، أصبح من الممكن الآن فصل سرطانات الخلايا الحرشفية عن الأورام الغدية عندما يكون التشكل صلباً، أي وجود سوء التميز، وذلك عن طريق الأجسام المضادة لعامل نسخ الغدة الدرقية-1 والبروتين 40. تتيح هذه التقنية أيضاً إمكانية إجراء بحث عن شذوذ جزيئي يمكن استهدافه بواسطة العلاج المضاد ل «ال ل ك» بهدف علاج الأورام الغدية و تقييم بي دي ال لجميع هو السرطانات ذو الخلايا غير الصغيرة بهدف طرح إمكانية استخدام العلاج المناعي.

المفتاحية الكلمات: سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة، TTF، PD-L1، ALK، P40، IHC.

Abstract

According to the WHO, lung cancer is the most common cause of death worldwide. Almost all lung cancers are carcinomas of which the most frequent is non-small cell lung carcinoma (80% to 85%). There are many subtypes that originate in the various cell and tissue types of the lung and can be divided into subgroups based on their morphology and differentiation.

Our aim of this work is to carry out an epidemiological and anatomopathological study and to list the histological types and subtypes of non-small cell lung carcinoma (NSCLC) through a retrospective descriptive study, while highlighting the interest and the importance of IHC for diagnostic and theranostic purposes and updating the histological and immunohistochemical technique.

Our work consists on a retrospective descriptive study of 257 cases of NSCLC collected in the Department of Pathological Anatomy of the University Hospital of Blida over a period of 24 months (from January 1, 2020 to December 31, 2021). This analysis focused on clinical and anatomopathological data of NSCLC patients with histological and immunohistochemical study.

The most affected age group that we had in our results is between (61-80 years) corresponding to 142 cases, with a male predominance found in 75% of cases. Smoking could not be studied because of the lack of information provided on the anatomopathological examination request form. The predominant histological type was adenocarcinoma (73%) followed by squamous cell carcinoma (18%). The immunohistochemical study was performed according to the histological type, 73.93% of the cases of ADC had TTF1 immunohistochemical labelling and 78.26% of the cases of EC had P40 labelling. PDL1 status evaluation was performed in 100% of cases. ALK immunohistochemistry was performed in only 17 cases with a positivity obtained in 5.88%. 46% of the non-small cell carcinomas were advanced or metastatic, 14% were local and for the rest the extension of the disease was not specified.

The incidence of lung cancer is increasing. Thanks to immunohistochemical techniques, it is now possible to better separate squamous cell carcinomas from adenocarcinomas by TTF1 and P40 antibodies when the morphology is solid, poorly differentiated. This technique also allows to search for molecular abnormality by anti-ALK therapy for adenocarcinomas and to evaluate PD-L1 status for all NSCLC in view of immunotherapy.

Key words: non-small cell lung carcinoma, IHC, TTF1, P40, ALK, PD-L1.

Liste des tableaux

Tableau 1 Typage immunohistochimique des CPNPC solide (OMS 2021).....	21
Tableau 2 : Grading proposé de l'adénocarcinome pulmonaire non mucineux invasif (OMS, 2021)	25
Tableau 3 : Les inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés pour le traitement du CPNPC (Lin et Shaw, 2016)	28
Tableau 4 Expression de TTF-1 dans les adénocarcinomes	49
Tableau 5 : Expression de la P40 dans les carcinomes épidermoïdes	50
Tableau 6 : Expression de P40 dans les carcinomes de types CGC, NOS et carcinome adénoquameux.....	50
Tableau 7 : Expression du TTF-1 dans les carcinomes de types CGC, NOS et carcinome adénoquameux.....	51
Tableau 8 : Recherche du réarrangement ALK par étude immunohistochimique	51
Tableau 9 : Evaluation de l'expression de PDL-1 dans les différents types de CPNPC	52
Tableau 10 : Facteurs de risque du cancer bronchique pulmonaire (Achour et <i>al.</i> , 2016) ..	88
Tableau 11 : répartition selon le sexe	90
Tableau 12 : répartition selon l'âge	90
Tableau 13 : répartition selon l'extension de la maladie	90
Tableau 14 : répartition des CPNPC selon le type histologique.....	90
Tableau 15 : Répartition de l'extension de la maladie selon les différents types histologiques	91
Tableau 16 : répartition des ADC selon le sous type histologique	91
Tableau 17 : Répartition des carcinomes épidermoïdes selon le sous type histologique	91
Tableau 18 : Répartition des patients atteints d'un CPNPC en fonction du sexe.....	92
Tableau 19 : Répartition des patients atteints d'un CPNPC selon l'exposition au tabagisme	92
Tableau 20 : La répartition du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules selon le type de prélèvements anatomopathologiques	92
Tableau 21 : Répartition des CPNPC selon les différents types histologiques	92
Tableau 22 : Répartition des CPNPC selon la morphologie.....	92

Liste des figures

Figure 1 : L'arbre bronchique (Smeltzer et <i>al.</i> , 2022)	3
Figure 2 : L'histologie de l'arbre respiratoire et les alvéoles (Zhou et <i>al.</i> , 2022).....	5
Figure 3 : Mutations, amplifications et réarrangement dans les adénocarcinomes (Poon et <i>al.</i> , 2022).....	8
Figure 4 : Adénocarcinome invasive A) Hyperplasie adénomateuse atypique g x40, B) Adénocarcinome in situ g x40 (Ojima et <i>al.</i> , 2022)	12
Figure 5 : Les cinq sous-types d'adénocarcinome pulmonaire g x40 (Pilotto et <i>al.</i> , 2022)	13
Figure 6 Adénocarcinome à invasion minime g x40(Long et <i>al.</i> , 2021)	14
Figure 7 : Les différentes variantes de l'adénocarcinome pulmonaire g x40(Long et <i>al.</i> , 2021)	15
Figure 8 Carcinome épidermoïde a) CE bien différencié b) CE peu différencié c) CE basaloïde d) carcinome lympho- epithelial g x40 (OMS 2021)	16
Figure 9 : Proposition d'arbre décisionnel pour les carcinomes indifférenciés (Couraud et <i>al.</i> , 2019).....	20
Figure 10 : Exemple d'expression du TTF1 dans un ADC (à gauche) et P40 dans un CE (à droite) (Rodriguez-Canales et <i>al.</i> , 2016).....	22
Figure 11 : Expression des anticorps Napsine A, TTF1 et P63 en fonction du type histologique des CPNPC. (Pankova et <i>al.</i> , 2021)	23
Figure 12 : Expression de CTLA-4 et de PD-1 sur les LT activés et fonctions (Dubois et <i>al.</i> , 2019).....	29
Figure 13 : Répartition des patients atteints d'un CPNPC en fonction du sexe.....	42
Figure 14 : Répartition des patients selon l'âge	43
Figure 15 : Répartition des patients atteints d'un CPNPC selon l'exposition au tabagisme ...	43
Figure 16 : Répartition du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules selon le type de prélèvement anatomopathologiques	44
Figure 17 : Répartition selon l'extension de la maladie	44
Figure 18 : Répartition des CPNPC selon les différents types histologiques	45
Figure 19 : Répartition des CPNPC selon la morphologie.....	45
Figure 20 : Répartition selon l'état du CBNPC.....	46
Figure 21 : la répartition de l'extention de la maladie selon les différents types histologique	47
Figure 22 : Répartition des ADC selon le type	48

Liste des figures

Figure 23 : Répartition des carcinomes épidermoïdes selon le sous type	48
Figure 24 : Carcinome épidermoïde bien différencié sur biopsie. a : faible grossissement x40 b,c,d : Différenciation malpighienne et présence d'enroulement et perles de kératine g x100.	53
Figure 25 : Carcinome pulmonaire non à petites cellules sur des carottes biopsiques avec morphologie solide, l'IHC est en faveur d'un adénocarcinome. a : Tumeur d'aspect solide pure, sans aucun signe de différenciation glandulaire ou malpighienne g x40. b : Marquage immunohistochimique positif intense par TTF1 g x100.	54
Figure 26 : Adénocarcinome de morphologie acinaire, sur prélèvement chirurgical, présentant des aspects glandulaires, observés par microscope optique à faible grossissement x 40.....	54
Figure 27 : Adénocarcinome mucineux, sur biopsie. Les cellules tumorales ont un aspect de cellules en Goblet avec des petits noyaux en situation basale g x100.	55
Figure 28 : Carcinome pulmonaire non à petites cellules dont l'IHC est en faveur d'un adénocarcinome, sur une biopsie bronchique. a : tumeur à aspect solide, sans aucun signe de différenciation glandulaire ou malpighienne g x40. b : marquage immunohistochimique P40 négative g x40. c : marquage immunohistochimique TTF1 positif g x40	56
Figure 29 : Adénocarcinome lépidique. La morphologie lépidique présente des parois alvéolaires tapissée par une prolifération de pneumocytes atypiques g x40.....	57
Figure 30 : Contingent lépidique d'un adénocarcinome lépidique et acinaire. L'aspect présente une morphologie lépidique et également des structures glandulaires g x40.	57
Figure 31 : Immunomarquage d'un adénocarcinome d'aspect solide, sur carottes biopsique. a : tumeur à aspect solide à faible grossissement g x40. b : marquage intense par TTF1 g x40. c : immunohistochimie par PDL-1 montre un marquage membranaire positif intense g x40. d : marquage immunohistochimique ALK cytoplasmique positive g x40.....	58
Figure 32 : CPNPC sans autre spécificité NOS, sur biopsie bronchique. a; absence d'expression immunohistochimique à la P40 g x40, b : absence d'expression au TTF1 g x40.....	58
Figure 33 : CPNPC sans autre spécificité NOS avec phénotype discordant, sur biopsie, a : Aspect solide sans aucun signe de différenciation glandulaire ou malpighienne g x40. b : présence d'expression immunohistochimique au TTF1 g x40. c : présence d'expression immunohistochimique à la P40 g x40.	59
Figure 34 : Adénocarcinome papillaire à aspect bien différencié, sur biopsie bronchique g x40.	60
Figure 35 : Les 5 types de cancer chez l'homme selon le Réseau National des Registres Du Cancer de l'année 2017	60

Liste des figures

Figure 36 : Kits d'anticorps TTF1	84
Figure 37 : Kits d'anticorps P40	84
Figure 38 : Microtome pour la confection de coupes fines	85
Figure 39 : Appareil d'enrobage	85
Figure 40 : Appareil de déshydratation	85
Figure 41 : Automate VENTANA	86
Figure 42 : Cassettes et moules métalliques.....	86
Figure 43 : Automate Leica BOND-III	86
Figure 44 : Nouveaux cas de cancer en Algérie de l'année 2020, chez les deux sexes, à tous les âges. (Source: Globocan 2020)	87
Figure 45 : Nouveaux cas de cancer en Algérie de l'année 2020, chez les mâles, à tous les âges.	87
Figure 46 : Classification OMS (2021) des Tumeurs du poumon	89

Liste des abréviations

- **CPNPC** : Carcinomes pulmonaires à non petites cellules
- **CPC** : Carcinomes pulmonaires à petites cellules
- **ADC** : Adénocarcinome
- **CE** : Carcinome épidermoïde
- **CGC** : Carcinome à grandes cellules
- **HER2** : Human epidermal growth factor receptor 2
- **EGFR** : Epidermal growth factor receptor
- **ROS1** : ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase
- **K-ras** : Kirsten rat sarcoma virus
- **ALK** : Anaplastic lymphoma kinase
- **B-raf** : B-Raf proto-oncogène
- **PI3K** : Phosphatidylinositol-3-Kinase
- **HAA** : L'hyperplasie adénomateuse atypique
- **AIS** : Adénocarcinome in situ
- **AIM** : Adénocarcinome avec invasion minime
- **CPNPC/NOS** : Carcinomes pulmonaires à non petites cellules non spécifique
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **IHC** : immuno-histochimie
- **TTF-1** : Thyroid Transcription Factor 1
- **CK5/6** : Cytokératines 5/6
- **P40** : Protéine 40
- **FISH** : fluorescence in situ hybridisation
- **PDL-1** : Programmed death-ligand 1

Sommaire

Introduction :..... 1

Synthèse bibliographique

1. Définition et généralités sur le cancer du poumon	3
2. Anatomie et histologie de l'arbre bronchique et du poumon	3
3. Données épidémiologiques et facteurs de risque	5
4. Carcinogénèse des carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) :	7
4.1. Les altérations génétiques :.....	8
5. Classification anatomopathologique du cancer du poumon	10
5.1. Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2021 des cancers pulmonaires	10
5.2. Variantes histologiques des carcinomes pulmonaires non à petites cellules :.....	11
5.2.1. Adénocarcinome :.....	11
5.2.2. Carcinome épidermoïde ou squameux :	15
5.2.3. Carcinome à grandes cellules/CPNPC de type NOS.....	17
5.2.4. Carcinomes adénosquameux	18
5.2.5. Carcinome sarcomatoïde	18
6. Diagnostic anatomopathologique des carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC)	18
6.1. Sur prélèvements biopsiques	18
6.2. Sur pièce opératoire	19
7. L'apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic d'un carcinome CPNPC avec morphologie solide	19
7.1. CPNPC de morphologie solide pure :.....	19
7.2. CPNPC avec contingent solide.....	20
7.3. Aspect particulier : les métastases	21
7.4. Les différents anticorps utilisés	22
7.4.1. Les marqueurs de différenciation glandulaire	22
7.4.2. Les marqueurs de différenciation malpighienne.....	23
8. Immunohistochimie à visée théranostique dans les CPNPC	24

Sommaire

9. Corrélation histopronostique et moléculaire des CPNPC :	25
10. Prise en charge thérapeutique des CPNPC :	26
10.1. La chirurgie	26
10.2. La chimiothérapie	27
10.3. La radiothérapie	27
10.4. Thérapie ciblée :	27
10.5. Immunothérapie	28

Matériel et méthodes

I. Matériel :	32
I.1. Schéma de l'étude :	32
I.2. Population d'étude :	32
II. Méthodes :	33
II.1. Sources et recueil des données	33
II.2. Etude anatomopathologique :	33
II.3. Phase préanalytique :	34
3.1. Etude macroscopique :	34
a. Etape technique :	34
II.4. Phase analytique :	37
a. Etude histopathologique :	37
b. Etude immunohistochimique :	37
i. Les étapes de l'immunohistochimie :	37

Résultats et Discussion

I. Résultats	42
I.1. Paramètres épidémiologiques :	42
1.1. Sexe :	42
1.2. Age :	42
1.3. Répartition des patients selon l'exposition au tabagisme :	43
1.4. Répartition des CPNPC selon le type de prélèvement :	43
1.5. Répartition selon l'extension de la maladie :	44

Sommaire

I.2. Etude anatomopathologique :	45
2.1. Répartition des CPNPC selon le type histologique :	45
2.2. Répartition de l'extension de la maladie selon les différents types histologiques :	46
2.3. Répartition des adénocarcinomes selon le sous type histologique :	47
2.4. Répartition des carcinomes épidermoïdes selon le sous type :	48
2.5. Etude immunohistochimique :	49
2.5.1. Etude immunohistochimique avec l'anticorps anti - TTF1 dans les adénocarcinomes:	49
2.5.2. Etude immunohistochimique avec l'anticorps anti-P40 dans les CE :	49
2.5.3. Expression des anticorps TTF1/ P40 dans les carcinomes de type NOS, CGC et carcinome adénoquameux :	50
2.5.4. Recherche du réarrangement ALK par étude immunohistochimique :	51
2.5.5. Evaluation de l'expression de PDL-1 dans les différents types de CPNPC	51
2.6. Résultats de l'étude histopathologique et immunohistochimique :	52
II. Discussion	60
Conclusion	69
Bibliographie :	71
Annexes	



Introduction

Introduction :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé en 2021 (OMS), le cancer pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès dans le monde entier avec 2 millions de nouveaux cas et 1,76 millions de décès estimés dans le monde en 2018.

Selon Krishna *et al.*, (2021) et la ligue nationale de France contre le cancer, le tabac est considéré comme le facteur de risque majeur responsable de plus de 80% des cas des cancers du poumon.

Presque tous les cancers du poumon sont des carcinomes et ils sont divisés en deux grands types histologiques : le carcinome pulmonaire non à petites cellules (80% - 85 %) et le carcinome pulmonaire à petites cellules (15% – 20%) (OMS 2021).

Le carcinome pulmonaire non à petites cellules est le type le plus courant du cancer pulmonaire. Il existe de nombreux sous-types qui prennent naissance dans les divers types de cellules et de tissus du poumon. On distingue principalement : les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à grandes cellules, les carcinomes pulmonaires de type NOS et les carcinomes adénosquameux. Les 02 premiers types sont les plus fréquents et peuvent être divisé en sous-groupes sur la base de leurs morphologie et différenciation (Endo, 2020).

Ces 20 dernières années ont vu une évolution considérable de l'arsenal thérapeutique des cancers pulmonaires. En effet, dans les années 2000, la seule possibilité thérapeutique pour ces cancers était représentée par la chimiothérapie, associée ou non à de la radiothérapie. Il était seulement nécessaire de distinguer entre les carcinomes pulmonaires à petites cellules et non à petites cellules, le 1^{er} étant hautement agressif et nécessite des drogues puissantes. Les résultats obtenus concernant la survie des patients étaient très décevants (Dubois *et al.*, 2019).

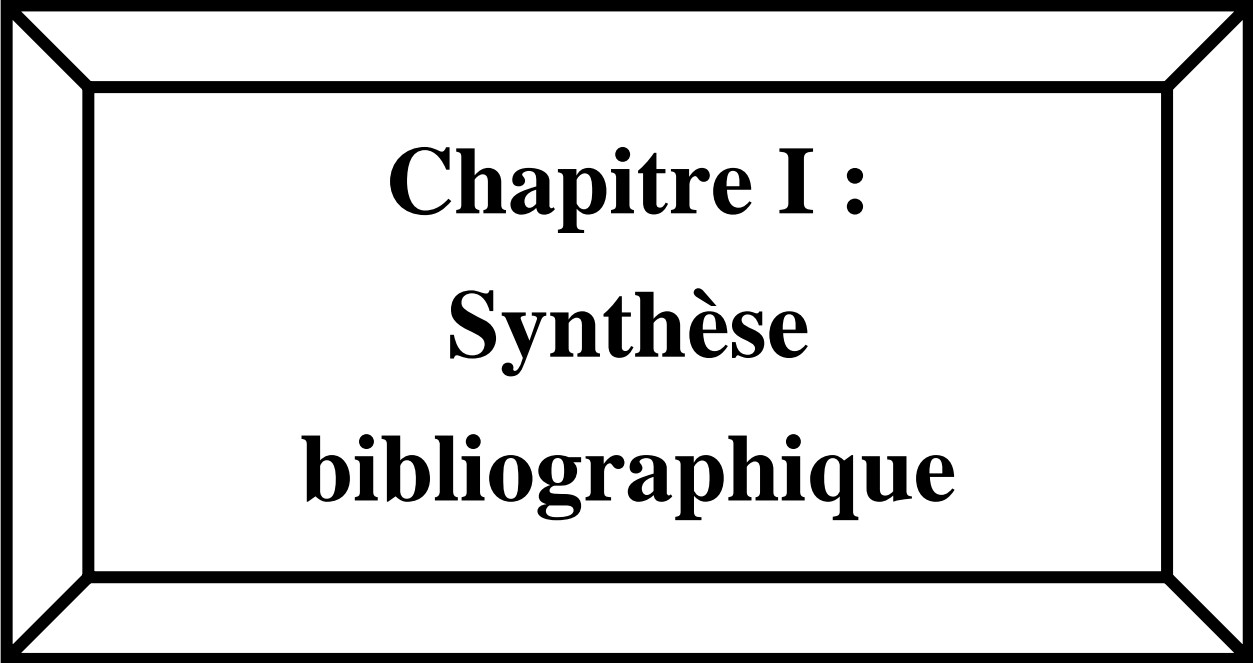
Avec l'apparition des anti-angiogéniques et du Pemetrexed en 2004 qui sont contre-indiqués dans les carcinomes épidermoïdes du fait du risque hémorragique important, il est devenu nécessaire de mieux préciser la nature de la tumeur, et de bien séparer les types épidermoïdes des carcinomes non-épidermoïdes dans la catégorie des cancers non à petites cellules. 2004 est aussi l'année où il a été démontré pour la 1^{ère} fois que les carcinomes porteurs de mutations activatrices de l'EGFR sont sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase de

l'EGFR et qu'il s'agit pour l'essentiel d'adénocarcinomes. Depuis, on assiste à une multiplication des biomarqueurs (ALK, ROS1, RET...etc.) et au développement des thérapies ciblant des anomalies moléculaires permettent aujourd'hui à un certain nombre de patients au stade métastatique d'avoir une survie prolongée et améliorée nettement meilleure que celle obtenue par la chimiothérapie. Et tout dernièrement, c'est l'arrivée de l'immunothérapie avec des résultats très prometteurs (**Detterbeck et al., 2022**).

Tous ces progrès font qu'aujourd'hui, il est indispensable de classer les carcinomes pulmonaires dans un type histologique particulier car la prise en charge en dépend étroitement. Lorsque la morphologie des carcinomes est bien différenciée, le diagnostic est facile, mais lorsqu'elle est peu différenciée, d'aspect « solide » le diagnostic sera plus difficile et le recours à l'étude IHC est incontournable (**Cesarini et al., 2021**).

On sait qu'actuellement, plus de 70% des cancers pulmonaires sont à un stade avancé ou métastatique au moment du diagnostic et donc ce dernier est réalisé le plus souvent sur prélèvement biopsique de taille souvent très petite. Pour cette raison, l'OMS recommande d'utiliser sur ces prélèvements, en cas d'un carcinome de morphologie solide, uniquement deux marqueurs immunohistochimiques : le TTF-1 et la P40. Ceci est dans un but de préserver au maximum le matériel tumoral qui doit permettre à la fois de poser un diagnostic précis, et faire une recherche d'une anomalie moléculaire ciblable (par biologie moléculaire pour EGFR ou par immunohistochimie pour ALK et ROS1) et aussi évaluer le statut PD-L1 pour l'immunothérapie (par immunohistochimie) (**Decroisette et al., 2022**).

L'objectif de notre travail est d'effectuer une étude épidémiologique et anatomopathologique visant à répertorier les types et sous types histologiques des carcinomes pulmonaires non à petites cellules à travers une étude descriptive rétrospective durant les années 2020 et 2021, tout en mettant en évidence l'apport de l'IHC à visée diagnostique par marquage TTF1 et P40, ainsi que l'IHC à visée théranostique par marquage PDL 1 et ALK, et de faire le point sur le déroulement de la technique histologique et immunohistochimique, au niveau du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Frantz Fanon Blida.



Chapitre I :
Synthèse
bibliographique

1. Définition et généralités sur le cancer du poumon

Le cancer du poumon est l'une des tumeurs malignes les plus courantes dans le monde et la cause la plus fréquente de mortalité associée au cancer dans le monde, qui dépasse 1 million de décès chaque année (Luqman et al., 2021). Le cancer du poumon est considéré comme une maladie hétérogène multifactorielle ayant un certain nombre de facteurs, y compris mutations génétiques, facteurs environnementaux et les habitudes individuels pouvant contribuer à l'apparition du cancer, à sa progression et aux métastases (Cesarini et al., 2021). Les caractéristiques de cette maladie sont propres à chaque type et sous-type de tumeur. Ainsi, la compréhension des mécanismes moléculaires précis qui sous-tendent la progression du cancer du poumon est importante pour le développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques. (Long et al., 2019)

2. Anatomie et histologie de l'arbre bronchique et du poumon

L'appareil broncho-pulmonaire commence par le larynx, et se continue par la trachée dans le thorax, pour se diviser en deux bronches primaires ou principales (Decroisette et al., 2022). Ces dernières donnent naissance à trois bronches secondaires (lobaires) dans le poumon droit et deux dans le poumon gauche (Figure 1), chacune alimentant un lobe pulmonaire. Ces bronches lobaires se divisent à nouveau, formant des bronches tertiaires (segmentaires). Chacune des bronches tertiaires, avec les branches plus petites qu'elle fournit, constitue un segment bronchopulmonaire d'environ 10% à 12% de chaque poumon avec sa propre capsule de tissu conjonctif et son apport sanguin (Detterbeck et al., 2022).

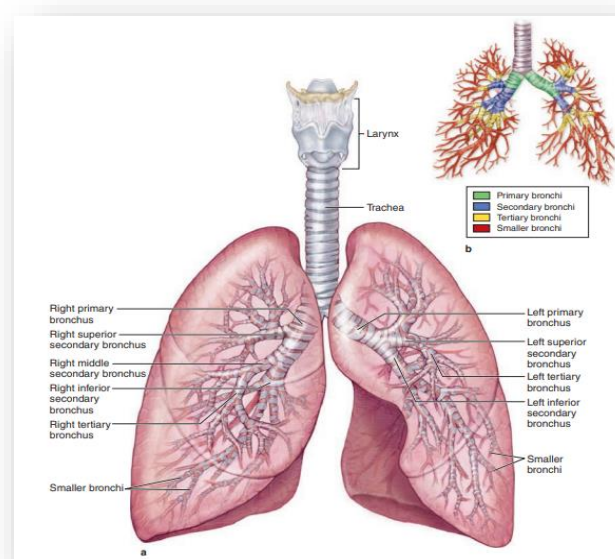


Figure 1 : L'arbre bronchique (Smeltzer et al., 2022)

Les bronches tertiaires donnent naissance à des bronchi de plus en plus petits, dont les branches terminales sont appelées bronchioles. Chaque bronchiole pénètre dans un lobule pulmonaire, où elle se ramifie pour former cinq à sept bronchioles terminales (**Koning, 2022**).

➤ **L'histologie de l'arbre respiratoire varie selon les segments de cet arbre : (Figure 2)**

a) **Trachée et bronches extra et intra-lobulaires** : la paroi présente 3 couches : (**Diaz et al., 2021**)

- 1- Une muqueuse faite d'un épithélium de type respiratoire pseudo stratifié comportant des cellules cylindriques ciliées et des cellules caliciformes à pole ouvert. Le chorion est fibro-élastique.
- 2- Une sous-muqueuse comportant des pièces de cartilage hyalin.
- 3- Une adventice fibro-adipeuse.

b) **Les bronchioles sont composées** : (**Li et al., 2021**)

- 1- D'un épithélium respiratoire unistratifié fait essentiellement de cellules ciliées et quelques cellules caliciformes.
- 2- Un chorion conjonctivo-élastique avec une musculature bien développée : muscle de Reissessen. Absence de glandes ou de cartilage
La partie distale terminale des voies de conduction est la bronchiole terminale. Cette dernière se divise en ramifications courtes appelées : bronchioles respiratoires du fait que leur paroi contient des alvéoles. La bronchiole terminale possède un revêtement cylindrique cilié dépourvu de cellules caliciformes mêlées à de rares cellules non ciliées appelées cellules de Clara. Ces dernières forment le type cellulaire principal de l'épithélium des bronchioles respiratoires.

c) **La paroi alvéolaire** : est définie comme étant la cloison séparant 02 alvéoles contigües. Elle est formée d'un épithélium composé de deux types de cellules : les pneumocytes de type I : simple cellule de revêtement et de type II cellules sécrétrices à l'origine du surfactant (**Saito et al., 2022**).

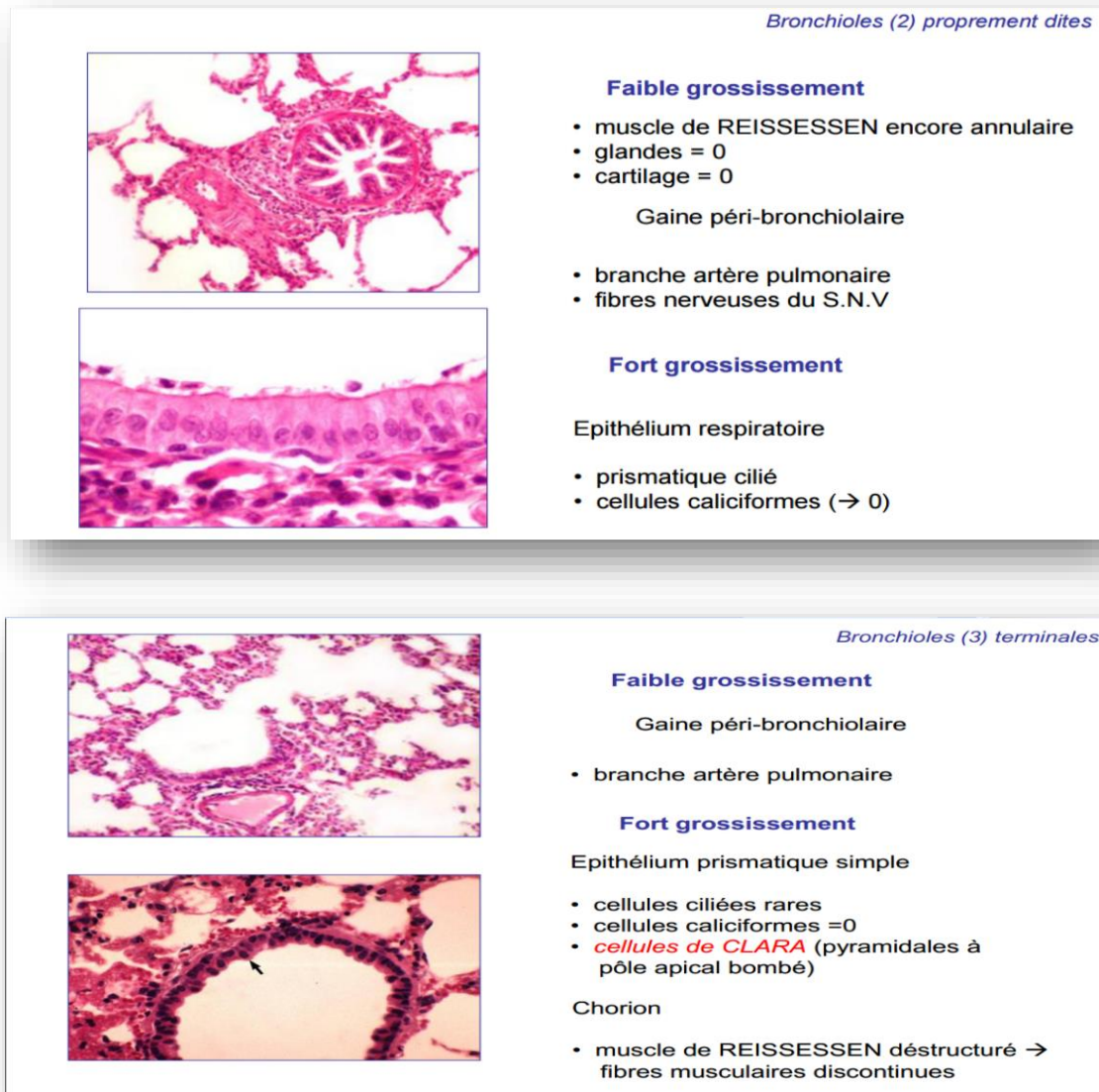


Figure 2 : L'histologie de l'arbre respiratoire et les alvéoles (Zhou et al., 2022)

3. Données épidémiologiques et facteurs de risque

Globalement, les cas de cancer du poumon et les décès sont toujours en augmentation (Couraud et al., 2020). En 2018, selon GLOBOCAN les cas de cancer du poumon sont estimés à 2 millions de nouveaux cas, c'est-à-dire qu'il représente 11.6% du nombre total des cas de cancer et 1.76 millions de décès qui est de 18.4% du nombre total de décès par cancer (Bray et al., 2018).

Les données précédentes ont dépassé les taux déclarés en 2012, qui sont de 1.8 millions de nouveaux cas de cancer et 1.6 millions de décès (Brett et al., 2020).

Les taux et les tendances du cancer du poumon varient considérablement selon les groupes démographiques tels que le sexe et l'âge, ainsi que les caractéristiques géographiques en raison des différences historiques dans l'adoption et la réduction de la consommation de tabac et aussi, en raison de l'exposition à d'autres facteurs de risques. (**Torre et al., 2015**).

➤ *Selon l'âge :*

Le cancer du poumon est le plus fréquent chez les hommes et les femmes de 70 ans et plus. Le cancer du poumon est devenu la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes de 40 ans et plus et les femmes de 60 ans et plus (**Nemesure et al., 2021**). L'âge médian au moment du diagnostic de cancer du poumon est de 70 ans et l'âge médian au moment du décès par cancer du poumon est de 72 ans. En général, la mortalité par cancer du poumon augmente avec l'âge jusqu'à environ 80 à 85 ans. (**Brett et al., 2020**).

➤ *Selon le sexe :*

Le taux de mortalité par cancer du poumon chez les femmes a toujours été inférieur à ceux des hommes (**Durham et al., 2021**). Chez les hommes, le cancer du poumon est la principale cause de décès dans la plupart des pays d'Europe de l'Est, d'Asie de l'Ouest, d'Afrique du Nord et de certains pays d'Asie de l'Est (Chine) et d'Asie du Sud-Est (**Aujayeb et al., 2021**). Cependant, Les taux d'incidence les plus élevés chez les hommes sont observés en Micronésie/Polynésie, en Asie de l'Est et dans une grande partie en Europe de l'Est, par contre, les taux d'incidence chez les hommes restent généralement faibles en Afrique, bien qu'ils varient d'intermédiaires à élevés dans plusieurs pays des régions du Nord et du Sud, notamment au Maroc (31,9 pour 100 000) et en Afrique du Sud (28,2 pour 100 000). (**Bray et al., 2018**).

Chez les femmes, le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer dans 28 pays. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Amérique du Nord, en Europe du Nord et de l'Ouest et en Australie/Nouvelle-Zélande, la Hongrie étant en tête de liste (**Vavalà et al., 2019**). Chez les femmes chinoises, malgré la faible prévalence du tabagisme, les taux d'incidence du cancer du poumon sont élevés chez elles dû à une exposition accrue à d'autres facteurs de risques tels que la fumée provenant de la combustion du charbon de bois pour le chauffage et la cuisine. (**Bray et al., 2018**).

En Algérie, le cancer du poumon est parmi les cancers les plus répandus, il a été classé dans les Top 5 des cancers les plus fréquents dans ce pays, touchant surtout les hommes que les femmes selon **GLOBOCAN (Algeria) 2020 (Annexe II)**.

Bien que la différence d'incidence du cancer du poumon soit largement liée aux habitudes de tabagisme qui est la principale cause, elle est également liée à d'autres facteurs de risques, notamment la pollution de l'air et les expositions professionnelles et autres. (**Mao et al., 2016**).

➤ **Facteurs de risque :**

Selon **Achour et al., (2016)** il existe plusieurs facteurs qui augmentent le risque de développer un cancer de poumon (**Annexe II**). Cependant, selon **Krishna et al., (2021)** et la ligue nationale de France contre le cancer, le tabac est considéré comme le facteur majeur responsable de plus de 80% des cas des cancers du poumon.

L'abondance de données probantes sur la relation dose-réponse appuie en grande partie l'existence d'une relation causale entre le tabagisme et le cancer du poumon (**Yang et al., 2020**). La même relation existe entre le tabagisme passif (ce qu'on appelle la fumée secondaire) et le cancer du poumon. Le risque de cancer du poumon chez les fumeurs de cigarettes augmente en même temps que la durée du tabagisme ; certaines études ont montré que la durée du tabagisme a un effet plus marqué que la quantité de tabac par jour. (**Mao et al., 2016**).

4. Carcinogénèse des carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) :

La carcinogénèse est un processus lent évoluant par étapes qu'on peut schématiquement diviser en : initiation tumorale, promotion tumorale, conversion maligne et progression tumorale (**Entezari et al., 2022**).

- **L'initiation** : résulte de mutations génétiques irréversibles de la cellule qui vont se transmettre aux cellules filles et persister dans l'organisme.
- **La promotion** : est l'expansion clonale des cellules initialisées et l'apparition de mutation étant directement proportionnelle au taux de division, cette étape contribue à l'augmentation du chiffre de mutations génétiques de la cellule.

- **La conversion** : est pratiquement l'étape la plus importante et correspond à la transformation proprement dite des cellules pré-néoplasiques en cellules malignes, dû à l'empilement de nouvelles mutations.
- **Enfin, la progression** désigne le stade où une cellule maligne sous l'effet de nouvelles mutations génétiques, va être capable d'y propager de nouveaux tissus pour former des métastases.

4.1. Les altérations génétiques :

L'apparition d'un cancer résulte d'une accumulation séquentielle d'altérations génétiques et épigénétiques qui pour la plupart, sont dues aux agents carcinogènes du tabac. Les anomalies génétiques affectent plus particulièrement des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire tels que les oncogènes qui favorisent la croissance cellulaire, les gènes suppresseurs de tumeur qui inhibent cette croissance et les gènes régulant la mort cellulaire programmée ou apoptose. Environ 50 gènes suppresseurs de tumeurs et plus de 100 oncogènes ont été identifiés (Heiden et al., 2022).

Cependant, environ 10 % des cancers du poumon chez les hommes et 20 % chez les femmes surviennent chez des non-fumeurs. Ils correspondent surtout à des adénocarcinomes (ADC) et s'observent plus volontiers chez les femmes, notamment en Asie. Ces tumeurs présentent une carcinogenèse à part, souvent marquée par l'association d'une mutation, une translocation ou une amplification activatrice d'un oncogène (Figure 3) (Poon et al., 2022).

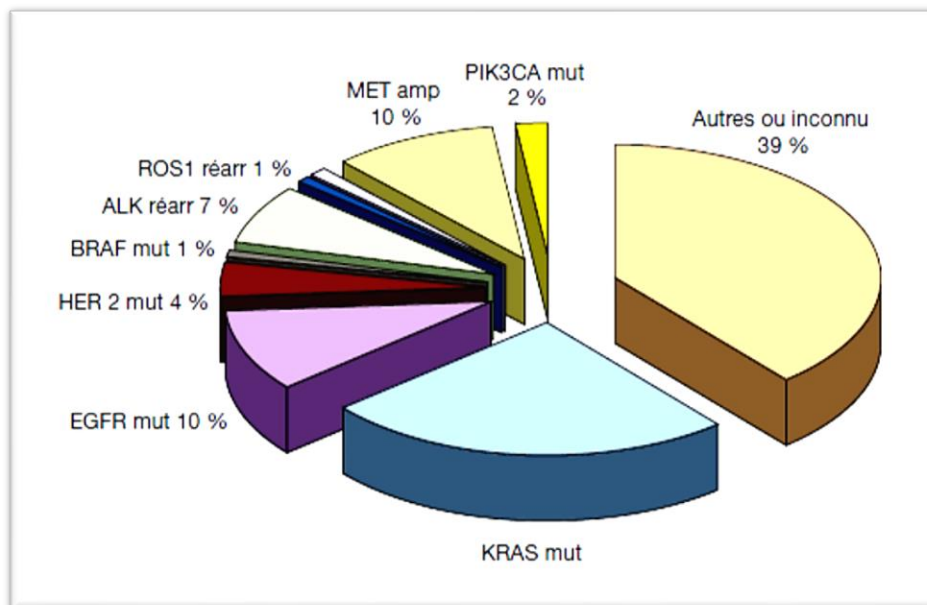


Figure 3 : Mutations, amplifications et réarrangement dans les adénocarcinomes (Poon et al., 2022)

➤ **HER2/ERBB2**

HER2/ERBB2 est un membre de la famille ERBB des récepteurs tyrosine kinases. Il est surexprimé dans environ 20 % des carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) bien que des mutations HER2 ne surviennent que dans 2 % des CPNPC. Les mutations impliquent des insertions/duplications et se sont produites dans les cancers de type adénocarcinome. Dans une étude contrastée, ces mutations sont plus fréquentes chez les non-fumeurs, les femmes et dans les ADC que dans les autres types histologiques de CPNPC (**Jackie.L et al., 2012**).

➤ **ERBB1/EGFR (Epidermal growth factor receptor):**

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est un membre de la famille des récepteurs ERBB. La dérégulation de l'EGFR est courante dans divers sous-types de tumeurs, y compris le CPNPC, où la surexpression des protéines est observée dans près de 62 % des cas. En plus de la surexpression des protéines, l'EGFR est couramment muté somatiquement dans près de 40 % des ADC et 30 % des CPNPC adénosquameux (mutations survenant chez environ 50 % des non-fumeurs et 5 à 15 % des fumeurs) (**Bayram et al., 2020**).

➤ **ROS1 :**

ROS est un récepteur kinase de la famille des récepteurs de l'insuline, les réarrangements de ROS1 ont été identifiés chez 1,7 % des patients atteints d'un CPNPC de type adénocarcinome et les patients présentant des réarrangements ROS1 étaient significativement plus jeunes et plus susceptibles de ne jamais avoir fumé (**Weng et Cai, 2021**).

➤ **Le gène ras (K-ras) :**

Dans 30 % des adénocarcinomes, la mutation du proto-oncogène KRAS est le moteur de la transformation oncogénique, et des mutations similaires sont retrouvées dans une moindre mesure (environ 5 %) dans le sous-type de carcinome épidermoïde (CE). De plus, la mutation de KRAS est plus fréquente chez les patients qui sont des fumeurs actuels ou anciens (25 %) que ceux qui n'ont jamais fumé (6 %) (**Endo, 2020**).

➤ **EML4-ALK :**

La kinase de lymphome anaplasique (ALK) est une tyrosine kinase réceptrice qui est fréquemment impliquée dans les fusions de gènes dans les troubles hématologiques. En plus cette altération est retrouvée dans 3 % à 13 % des CPNPC. Il existe plusieurs variantes EML4-ALK identifiées dans le cancer du poumon qui contiennent des tronçatures variables d'EML4 au gène de la kinase ALK (**Tao et al., 2022**).

Semblables aux mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon, les mutations EML4-ALK surviennent principalement dans le sous-type d'ADC et surviennent généralement chez les

fumeurs légers et non-fumeurs. D'autres mutations EML4-ALK sont mutuellement exclusives avec les mutations KRAS ou EGFR (Liu *et al.*, 2022).

➤ **B-RAF :**

Les mutations de BRAF concernent 1 à 4% des CPNPC. Elles se situent sur les exons 11 et 15 du domaine kinase. Elles sont associées à une augmentation de l'activité kinase. Différentes mutations ont été décrites : mutation V600E (30.8%), G469A (23.1%) et K601E (15.4%). Des études ont démontré que la mutation BRAF V600E était plus fréquemment retrouvée chez des femmes et dans le sous-type histologique agressif micro papillaire (Blair *al.*, 2019).

➤ **PIK3CA ET AKT:**

Les PI3K sont une famille de kinases lipidiques hétérodimériques intracellulaires. La voie PI3K régule divers processus cellulaires, notamment la prolifération cellulaire, la survie, le métabolisme, l'apoptose et la migration cellulaire.

Parmi les quatre isoformes différentes de la sous-unité catalytique p110 de PI3K, PIK3CA, le gène codant pour la sous-unité catalytique p110 α , est le seul gène fréquemment muté dans le cancer ; ces mutations se produisent dans les domaines hélicoïdaux ou kinases de la sous-unité catalytique. Avec KRAS, on pense que les mutations PI3K sont les deuxièmes mutations les plus courantes dans les oncogènes du cancer (Voutsadakis, 2021).

Des études antérieures ont montré qu'une région du chromosome 3q (3q25-27), où se trouve PIK3CA (3q26), est fréquemment amplifiée dans les cancers du poumon, en particulier les CE. Dans une autre étude, l'amplification de PIK3CA était significativement associée aux antécédents de tabagisme et au type histologique : plus fréquente chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, et dans le CE par rapport à l'ADC (Venot et Canaud, 2021).

5. Classification anatomopathologique du cancer du poumon

5.1. Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2021 des cancers pulmonaires

La classification de l'OMS est une classification pathologique et génétique destinée à être acceptée et utilisée à travers le monde. Cette classification procure les critères standards pour le diagnostic pathologique, la pratique clinique, les registres des cancers, les études épidémiologiques, les essais cliniques et la recherche sur le cancer.

Cette classification a été conçue en 1967 et elle est régulièrement actualisée pour répondre aux nouvelles exigences dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire. L'édition de 2004 est la première classification à avoir tenu compte des données cliniques et génétiques de ce cancer. Celle de 2015 a pris le parti d'intégrer de nouvelles recommandations sur la gestion

des petits prélèvements et sur les terminologies à adopter sur biopsies et prélèvements cytologiques. La dernière édition est celle de 2021 qui n'a pas apporté beaucoup de changement par rapport à sa précédente. Elle a mis un accent plus large sur les tests génétiques et moléculaires pour tous les types des tumeurs avec le déplacement du carcinome lymphoepithelial vers les CE. Un grading des ADC invasifs non mucineux a été également proposé dans cette édition (**OMS 2021**).

La classification de l'OMS des cancers pulmonaires reconnaît plusieurs types histologiques (**Annexe II**). Cependant, sur le plan pratique ces cancers sont subdivisés en 02 groupes : les carcinomes pulmonaires à petites cellules (CPC) et les CPNPC qui sont de loin les plus fréquents (plus de 80% des cancers pulmonaires).

5.2. Variantes histologiques des carcinomes pulmonaires non à petites cellules :

5.2.1. Adénocarcinome :

Les adénocarcinomes (ADC) invasifs sont des tumeurs épithéliales malignes à différenciation glandulaire, c'est-à-dire formant des papilles ou des micropapilles, des glandes, ou disposées selon un mode lépidique ou sécrétant des mucines (mieux visibles par coloration spéciale). Sont également assimilés aux ADC les carcinomes à grandes cellules d'architecture solide ne sécrétant pas de mucines mais exprimant des marqueurs pneumocytaires (TTF1 ou Napsine A) en IHC. Les ADC sont précédées par des lésions préneoplasiques : l'hyperplasie adénomateuse atypique et l'adénocarcinome in situ (**Ojima et al., 2022**).

- ***L'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA)*** : correspond à une lésion localisée mesurant classiquement moins de 0,5 cm ; elle est faite de cellules alvéolaires peu atypiques, colonisant les parois alvéolaires mais séparées entre elles par des espaces ou « gaps » (**Figure 4a**).
- ***L'adénocarcinome in situ (AIS)*** : Il s'agit d'une tumeur dont la taille est inférieure ou égale à 3 cm ; c'est une lésion solitaire, d'architecture lépidique pure. Les cloisons sont classiquement épaissies mais respectées. Les alvéoles sont tapissées d'une prolifération de pneumocytes de type II ou de cellules de Clara, présentant des atypies modérées (**Figure 4b**).

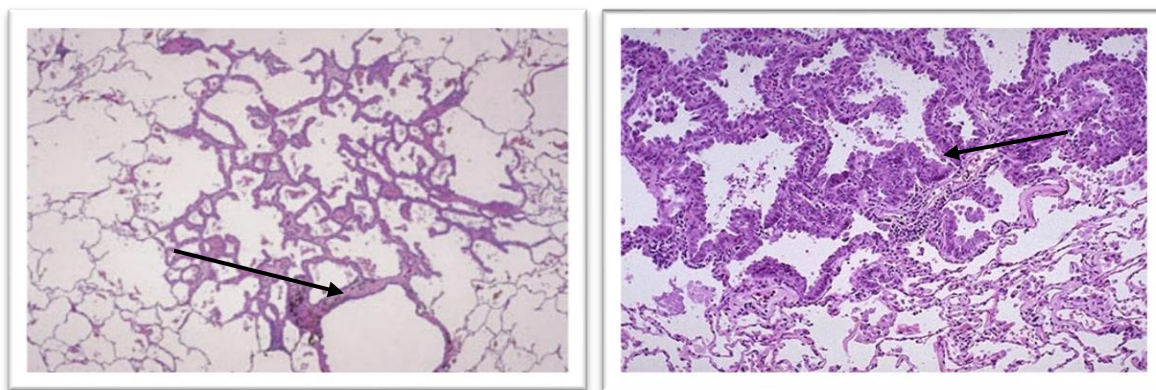


Figure 4 : Adénocarcinome invasive A) Hyperplasie adénomateuse atypique g x40, B) Adénocarcinome in situ g x40 (Ojima et al., 2022)

Les ADC pulmonaires invasifs associent très souvent plusieurs aspects architecturaux (ADK mixte de l'ancienne classification de l'OMS 2004). L'architecture prédominante doit être décrite. Si plusieurs contingents sont notés ; situation la plus fréquente ; ils doivent être évalués respectivement par incrément de 5 %. Les architectures décrites dans les ADC pulmonaires sont : (Pilotto et al., 2022).

- **Architecture lépidique** : Correspond à une prolifération tumorale de cellules pneumocytaires non mucipares (pneumocytes de type II ou cellules de Clara) colonisant les parois alvéolaires et remplaçant de proche en proche les cellules normales sans modifier ni envahir la paroi alvéolaire (Figure 5).
- **Architecture acinaire** : Les cellules tumorales forment des glandes ou des acini ou encore des massifs cribriiformes (Figure 5).
- **Architecture papillaire** : Est composé de cellules tumorales revêtant des axes conjonctivo-vasculaires (Figure 5). Il est parfois difficile de différencier cette architecture d'un adénocarcinome lépidique.
- **Architecture micropapillaire** : Correspond à une prolifération de cellules tumorales formant des amas ou touffes sans axes fibrovasculaires (Figure 5). Ces amas peuvent être raccordées à la paroi alvéolaire ou détachés.
- **Architecture solide** : Est composé de cellules ovalaires ou polygonales, formant des massifs ou des plages, sans différenciation glandulaire (Figure 5). Si les colorations des mucines neutres et acides, PAS (Acide périodique de Schiff) diastase, BA (Bleu Alcian) ou Mucicarmin, mettent en évidence plus de 5 vacuoles intra cytoplasmiques

de mucines par champ au grossissement 40 sur deux champs, ou bien il existe une expression d'un des deux marqueurs pneumocytaires (TTF1 ou Napsine A) cela

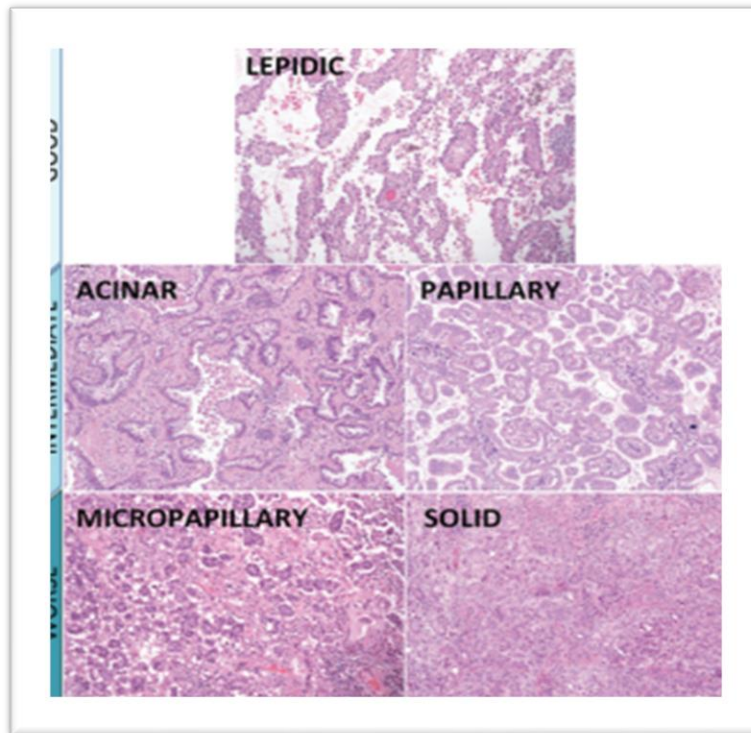


Figure 5 : Les cinq sous-types d'adénocarcinome pulmonaire g x40 (Pilotto et al., 2022)

constitue la preuve de la nature glandulaire de ce néoplasme.

Les ADC invasifs pulmonaires comportent aussi des variantes qui sont moins fréquentes, il s'agit de (Long et al., 2021) :

- **L'adénocarcinome avec invasion minime (MIA)** : petit ADC de moins de

3 cm, généralement isolé, qui présente une architecture lépidique et un foyer d'invasion inférieur ou égal à 5 mm (**Figure 6**).

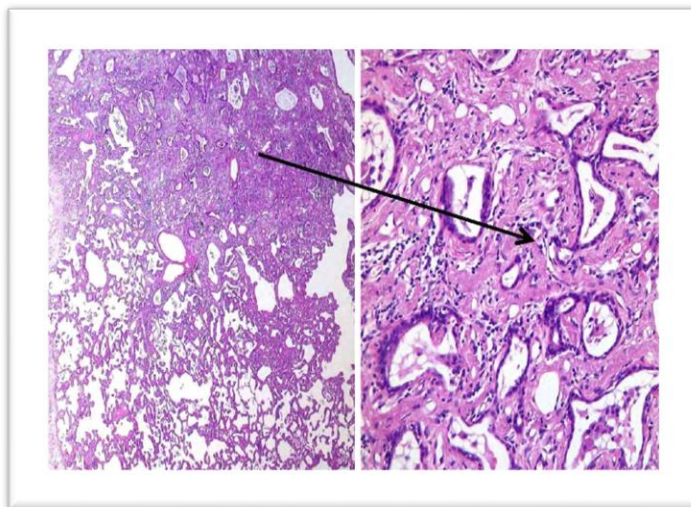


Figure 6 Adénocarcinome à invasion minimale g x40 (Long et al., 2021)

- **L'adénocarcinome invasif mucineux** : Il s'agit d'une ADC constituée de cellules mucipares et d'architecture acinaire, papillaire, micropapillaire ou lépidique. Les noyaux des cellules tumorales mucipares sont souvent en situation basale et peu atypiques (mucine intracellulaire). Les alvéoles des alentours sont volontiers remplis de mucus (**Figure 7**).
- **Adénocarcinome colloïde** : Présente des plages mucineuses extracellulaires, qui évincent les alvéoles et détruisent leurs parois (production mucineuse extracellulaire) (**Figure 7**).
- **Adénocarcinome fœtal** : Se compose d'éléments glandulaires avec des tubules composés de cellules riches en glycogène ressemblant à des tubules pulmonaires fœtaux (**Figure 7**).

- **Adénocarcinome entérique** : Présente des similitudes morphologiques et immunohistochimiques avec les adénocarcinomes colorectaux (**Figure 7**).

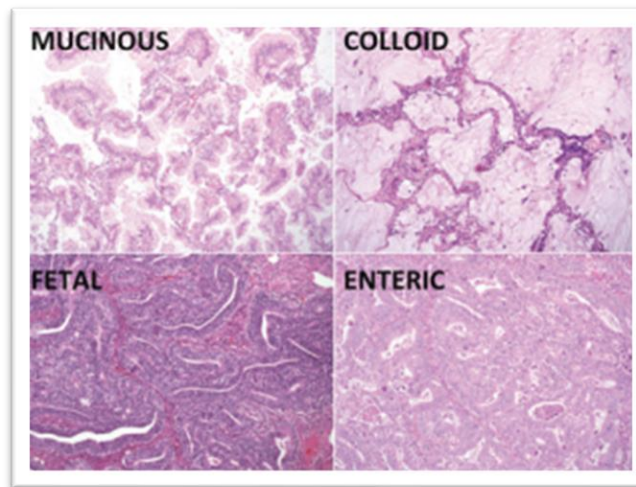


Figure 7 : Les différentes variantes de l'adénocarcinome pulmonaire g x40(**Long et al., 2021**)

5.2.2. Carcinome épidermoïde ou squameux :

Le carcinome épidermoïde (CE) est le deuxième type le plus courant des CPNPC. Il prend naissance dans le revêtement des bronches.

Le CE est précédé aussi de lésions précancéreuses que sont la dysplasie légère, modérée et sévère et le carcinome in situ. Toutes ces lésions associent des signes de dysplasie de degrés variables qui intéressent l'épithélium bronchique métaplasique (remplaçant l'épithélium cylindrique respiratoire) (**Agharbi, 2020**).

Histologiquement, le CE est défini par l'OMS comme une tumeur épithéliale maligne qui soit présente une kératinisation et/ou des ponts intercellulaires (carcinome épidermoïde kératinisant), soit exprime des marqueurs immunohistochimiques de la différenciation des cellules squameuses (P40, P63, CK5/6).

La dernière classification de l'OMS 2021 classe les CE infiltrants en 04 variantes (Hasnaoui et *al.*, 2020) :

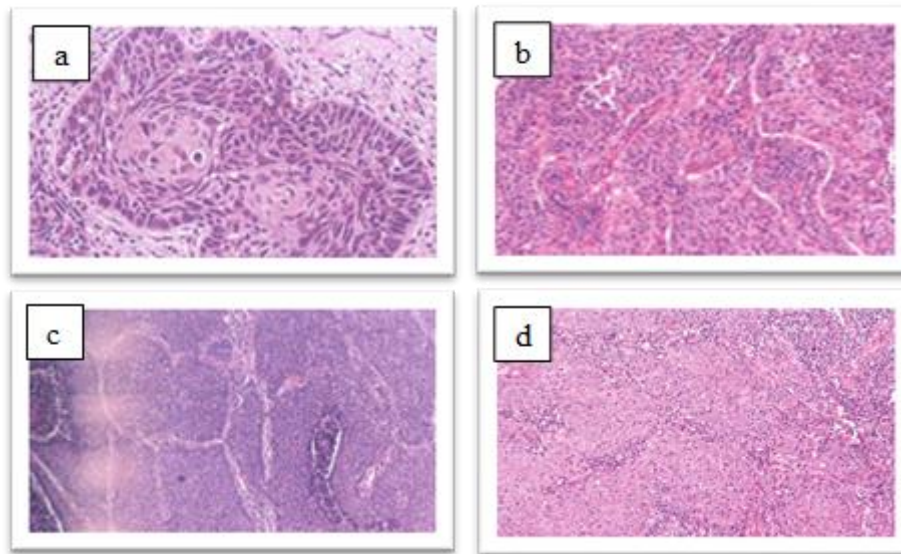


Figure 8 Carcinome épidermoïde a) CE bien différencié b) CE peu différencié c) CE basaloïde d) carcinome lympho- epithelial g x40 (OMS 2021)

- **Le CE bien différencié** : correspond à la forme bien différenciée avec production de kératine et/ou présence de jonctions intercellulaires (**Figure 8a**).
- **Le CE peu différencié** : correspond à la forme peu différenciée (**Figure 8b**). La fréquence de cette variante, bien que non précisée, apparaît plus élevée dans le poumon que dans les localisations ORL et cervico-utérine où les CE sont volontiers bien différenciés, avec une kératine abondante. C'est donc dans cette variante que l'étude IHC aura toute son importance afin de classer précisément la tumeur et ne pas méconnaître un ADC solide ou même un carcinome à grandes cellules.
- **Le CE basaloïde** : il s'agit d'une tumeur peu différenciée, constituée de cellules basophiles de petite taille avec une architecture lobulée, un agencement palissadique en périphérie (**Figure 8c**) et une kératinisation centrale ou abrupte à l'emporte-pièce, parfois difficile à mettre en évidence.
- **Le carcinome lympho-épithélial** : a été reclassé dans la dernière édition de l'OMS 2021 comme variante du CE. Il s'agit d'une variante rare similaire au carcinome du nasopharynx. Il correspond à une prolifération tumorale indifférenciée où les cellules tumorales sont d'aspect syncytial, regroupées en amas et en cordons mal limités et

entourées d'un important stroma lymphoïde fait de petits lymphocytes réguliers (**Figure 8d**).

5.2.3. Carcinome à grandes cellules/CPNPC de type NOS

Selon l'OMS 2021, le carcinome à grandes cellules (CGC) est un carcinome non à petites cellules indifférencié constitué de grandes cellules atypiques et qui n'a pas les caractéristiques cytologiques, architecturales, immunohistochimiques et histochimiques du CPC, de l'ADC, du CE, d'un carcinome neuroendocrine à grandes cellules, ou d'un carcinome sarcomatoïde. Son diagnostic ne peut être porté que sur pièce opératoire. L'analyse immunophénotypique ne révèle aucune positivité vis-à-vis des marqueurs malpighiens et glandulaires. Les colorations spéciales sont négatives. En fait, c'est un diagnostic « d'exclusion » (**Copin, 2016**).

De plus, il faut toujours exclure au moindre doute la possibilité d'une métastase d'un cancer non épithélial (mélanome, lymphome, sarcome), ou d'un carcinome primitif extra-pulmonaire, et ce, par une étude IHC adaptée. La métastase est, en effet, possible même si le patient est fumeur et le nodule pulmonaire est unique (**Selle et al., 2021**).

Le terme « carcinome à grandes cellules » ne doit pas être appliqué aux petits échantillons de biopsie ou de cytologie, il doit être remplacé par le terme de CPNPC-NOS (NOS : Sans autre spécificité). En effet, le terme CPNPC NOS est utilisé uniquement pour les prélèvements biopsiques, il est approprié pour les carcinomes peu différenciés qui, par la morphologie, la coloration de la mucine et l'immunohistochimie (TTF1 et p40), manquent de différenciation du CE ou d'ADC. En fait, bien que dans le territoire intéressé par la biopsie ou la ponction, il n'y a aucun signe morphologique ou IHC de différenciation épidermoïde ou glandulaire, il est possible, qu'ailleurs, dans la tumeur, ces signes soient présents. De ce fait, les CPNPC-NOS doivent bénéficier d'une recherche de mutations génétiques afin de leur proposer une thérapie ciblée (**Safini et al., 2016**).

Remarque : Le terme « CPNPC-NOS » doit être utilisé aussi pour des tumeurs d'architecture solide sans différenciation glandulaire ou épidermoïde et présentant un profil immunohistochimique indéterminé (phénotype discordant).

Ce terme doit cependant être employé le plus rarement que possible et seulement après qu'un sous-typage plus spécifique ne peut être effectué par morphologie ou coloration spéciale

ou IHC. De plus, le terme « carcinome non épidermoïde » doit être évité par les pathologistes dans les rapports de diagnostic (Copin, 2016).

5.2.4. Carcinomes adénosquameux

Sont des carcinomes composites qui associent une composante épidermoïde et adénocarcinomateuse qui peuvent être de type et de différenciation variables dans le même foyer tumoral. Le diagnostic de carcinomes adénosquameux ne peut pas être posé avec certitude sur la base de petits échantillons de biopsie et/ou de cytologie, car il nécessite un échantillon de résection avec plus de 10 % de chaque composant. (Antoine et al., 2018).

5.2.5. Carcinome sarcomatoïde

Rare, regroupe le carcinome pléomorphe, le carcinosarcome et le pneumoblastome (Vignaud et al., 2016).

6. Diagnostic anatomopathologique des carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC)

6.1. Sur prélèvements biopsiques

Les prélèvements biopsiques doivent être préservés au maximum, l'analyse morphologique permet de déterminer l'architecture générale de la prolifération et permet de poser ou d'orienter le diagnostic (Mansuet-Lupo et al., 2020) :

1. Devant une prolifération tumorale qui présente des ponts d'union ou/et d'une kératinisation le diagnostic porté est celui d'un CE bien différencié.
2. Si la tumeur présente une différenciation glandulaire (lépidoïde, acinaire, papillaire et micropapillaire) et/ou une mucosécrétion le diagnostic porté est celui d'un ADC.
3. Si présence d'une différenciation à la fois épidermoïde et glandulaire, dans ce cas le diagnostic d'un carcinome adénosquameux est fortement suspecté ; le diagnostic de certitude est porté uniquement sur pièce opératoire.
4. Si la prolifération tumorale d'architecture solide sans différenciation malpighienne ni glandulaire et si les colorations des mucines neutres et acides (PAS diastase, BA) mettent en évidence plus de 5 vacuoles intra cytoplasmiques de mucines par champ au grossissement 40 et sur deux champs, cela constitue une preuve de la nature glandulaire. Le diagnostic porté dans ce cas est celui d'un ADC solide. Si ces colorations sont négatives, le recours à une étude IHC sera nécessaire.

6.2. Sur pièce opératoire

Sur les pièces chirurgicales, et contrairement aux biopsies, le pathologiste peut effectuer un bon échantillonnage de la tumeur et peut pratiquer en cas de besoin un panel élargi d'anticorps dans son étude IHC. Le diagnostic de carcinome adénoquameux et à grandes cellules peuvent être posés sur ces prélèvements (Gazaille *et al.*, 2017).

7. L'apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic d'un carcinome CPNPC avec morphologie solide

Sur les prélèvements biopsiques, et dans le but de préserver au maximum le matériel tumoral, les indications de l'IHC doivent être restreintes et sont actuellement bien précises **selon les recommandations de l'OMS.**

7.1. CPNPC de morphologie solide pure : (Figure 9)

L'OMS recommande, en cas de morphologie solide, d'utiliser sur prélèvement biopsiques uniquement deux anticorps : un marqueur de différenciation glandulaire TTF1 ou la Napsine A et un marqueur de différenciation malpighienne P40 qui est la plus sensible et la plus spécifique, P63 ou la cytokératine 5/6. En fonction du résultat obtenu avec ces deux marqueurs, plusieurs diagnostics sont possibles (Ilie *et al.*, 2021) :

- Si la tumeur est de phénotype TTF1+/P40-, le diagnostic porté est celui d'un CPNPC en faveur d'un ADC solide sur la base de l'IHC.
- Si la tumeur est de phénotype TTF1-/P40+, le diagnostic porté est celui d'un CPNPC en faveur d'un CE peu différencié sur la base de l'IHC.
- Si la tumeur est de phénotype TTF1+/P40+ dans deux populations différentes de cellules tumorales, le diagnostic porté est celui d'un CPNPC avec suspicion d'un carcinome adénoquameux (diagnostic définitif sur pièce de résection chirurgicale).
- Si la tumeur est de phénotype TTF1+/P40+ dans la même population de cellules tumorales, le diagnostic porté est celui d'un CPNPC de type NOS avec phénotype discordant.

- Si la tumeur est de phénotype TTF1-/P40-, le diagnostic porté est celui d'un CPNPC de type NOS qui est l'équivalent du carcinome à grandes cellules sur pièce opératoire.

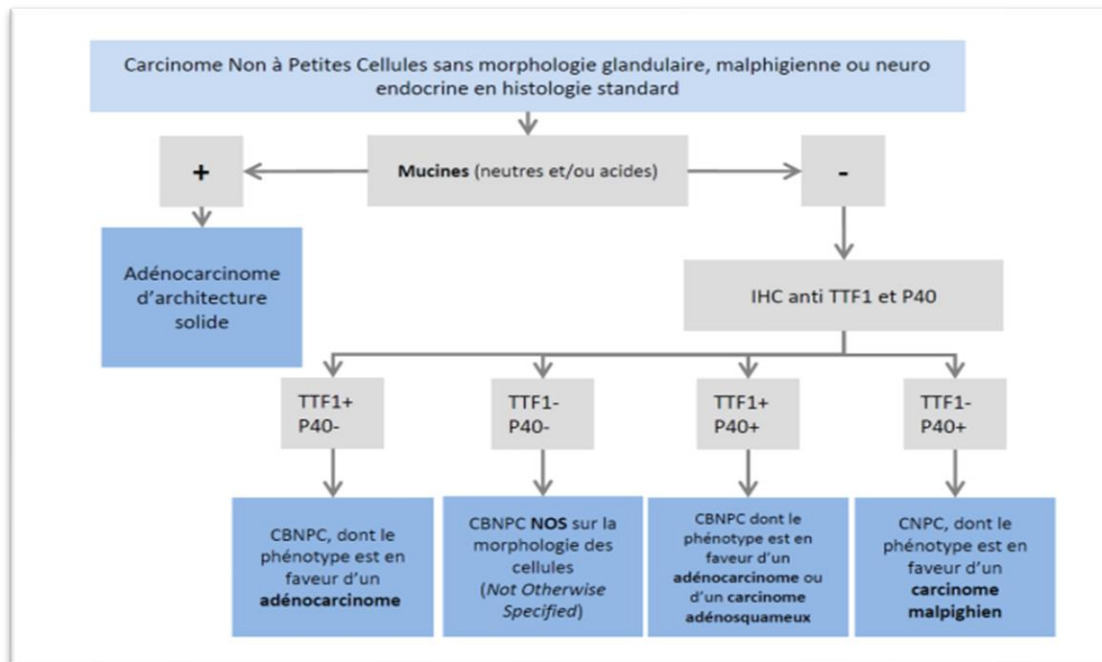


Figure 9 : Proposition d'arbre décisionnel pour les carcinomes indifférenciés (Couraud et al., 2019).

7.2. CPNPC avec contingent solide

Il est nécessaire de pratiquer une étude IHC utilisant TTF1 et P40 au moindre doute devant un CPNPC montrant un contingent solide prêtant à confusion entre CE peu différencié et AC solide. Comme pour les CPNPC de morphologie solide pure, il est recommandé d'utiliser uniquement 02 anticorps (TTF1 et P40) sur les prélèvements biopsiques. Dans ce contexte, il peut s'agir (Parente, 2020) :

- 1) D'un ADC avec un contingent glandulaire (lépidique, acinaire, papillaire ou micropapillaire) et un contingent solide pseudo squameux. Dans ce cas le TTF1 est exprimé de façon diffuse dans les 02 contingents et P40 n'est pas exprimée.
- 2) D'un CE associant un contingent squameux bien différencié (avec foyers de kératinisation et/ou ponts d'union) et un contingent peu différencié rappelant un adénocarcinome solide par des aspects clairs ou pseudo sécrétoires. Dans cette situation la P40 est exprimée de façon intense et diffuse dans les 02 contingents alors que le TTF1 n'est pas exprimé.
- 3) D'un carcinome adénoquameux si la tumeur présente un contingent glandulaire (lépidique, acinaire, papillaire ou micropapillaire) exprimant TTF1 et un contingent

solide exprimant P40, ou bien si la tumeur présente un contingent squameux bien différencié (avec foyers de kératinisation et/ou ponts d'union) exprimant P40 et un contingent solide exprimant TTF1.

Tableau 1 Typage immunohistochimique des CPNPC solide (OMS 2021)

TTF1	P40	Coloration des mucines	Diagnostic sur pièce opératoire	Diagnostic sur biopsie
Positif (focal ou diffus)	Negative	Positive	Adénocarcinome	CPNPC en faveur d'un adénocarcinome
Positif (focal ou diffus)	Positive (focale)	Positive	Adénocarcinome	CPNPC en faveur d'un adénocarcinome
Négatif	Positive (diffuse)	Négative	Carcinome épidermoïde	CPNPC en faveur d'un carcinome épidermoïde
Négatif	Négative	Négative	Carcinome a grande cellule (CGC)	CPNPC en faveur d'un carcinome NOS (non spécifique)
Positif	Positive	Négative	Adénosquameux	CPNPC en faveur d'un adénosquameux en cas ou les 2 populations cellulaires sont différentes Chacune représentant 10% de la prolifération

7.3. Aspect particulier : les métastases

En cas de doute sur l'origine primitive ou secondaire d'un ADC pulmonaire, l'immunomarquage est indispensable et sera guidé selon le contexte et les antécédents des

patients. En cas de primitif inconnu, les deux anticorps qui ont le plus de valeur à côté du TTF1 sont la CK7 et CK20 (Fourati et Chatti, 2018).

7.4. Les différents anticorps utilisés

7.4.1. Les marqueurs de différenciation glandulaire

- **Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)**

Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1) également appelé NK2 homeobox 1 (NKX2-1) correspond à une protéine codée par le gène NKX2-1. TTF-1 régule la transcription de gènes spécifiques de la différenciation thyroïdienne, pulmonaire et diencéphalique. En pathologie diagnostique, la détection IHC du TTF-1 dans le noyau des cellules est un outil d'identification de la différenciation thyroïdienne ou pulmonaire. Dans le poumon normal, le TTF-1 marque certaines des cellules épithéliales bronchiques, les pneumocytes de type II et les cellules de Clara. Dans les tumeurs, le TTF-1 est exprimé dans 60 à 74 % des ADC. L'expression du TTF-1 est considérée comme un marqueur favorisant le diagnostic d'ADC. (Figure 10 et 11) (Rodriguez-Canales et al., 2016).

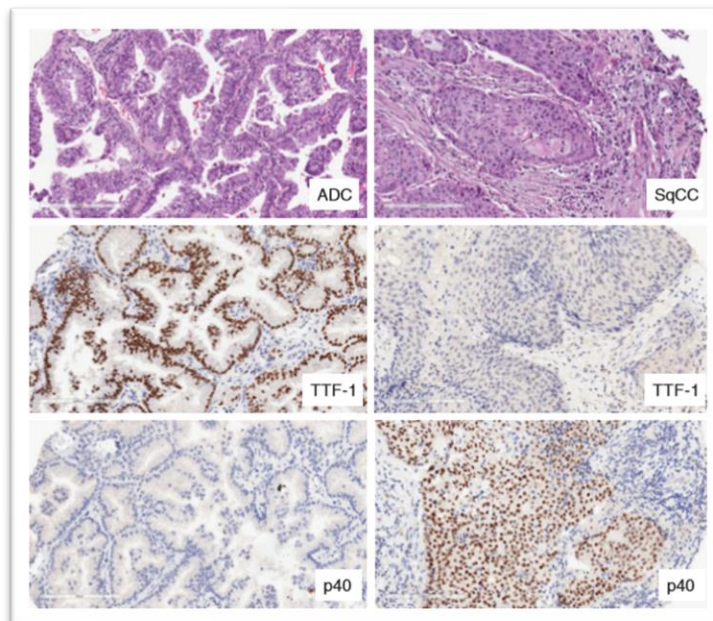


Figure 10 : Exemple d'expression du TTF1 dans un ADC (à gauche) et P40 dans un CE (à droite) (Rodriguez-Canales et al., 2016)

- **Napsine A**

La Napsine A (Nap-A) est une protéinase aspartique fonctionnelle codée par le gène *NAPSA*. Physiologiquement, la Napsine A est impliquée dans la maturation de la protéine prosurfactante B dans les pneumocytes de type II. Cependant, dans les tumeurs, la Napsine A

est exprimée dans un pourcentage élevé d'adénocarcinomes du poumon (> 80 %) mais rarement dans les carcinomes épidermoïdes du poumon (**Figure 11**), ce qui fait d'elle un bon marqueur alternatif. (**Weidemann et al., 2019**).

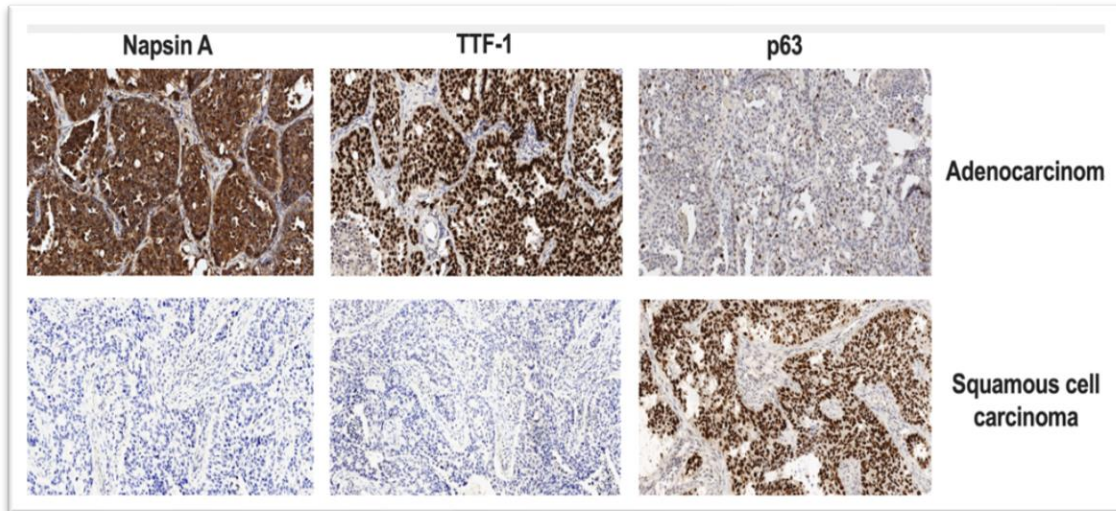


Figure 11 : Expression des anticorps Napsine A, TTF1 et P63 en fonction du type histologique des CPNPC. (**Pankova et al., 2021**)

7.4.2. Les marqueurs de différenciation malpighienne

- **P40**

Il s'agit d'une isoforme de la protéine p63 également appelée DNp63-a, codée par le gène TP63. DNp63 est impliqué dans de multiples fonctions au cours du développement de la peau et dans la régulation des cellules souches/progénitrices adultes. P40 est exprimée dans le noyau de nombreuses cellules basales et dans les cellules squameuses. Ce marqueur est utilisé comme marqueur de la différenciation des cellules squameuses car il marque près de 100 % des CE. En général, p40 et TTF-1 sont utilisés en combinaison (**Figure 10**) (**Rodriguez-Canales et al., 2016**).

- **P63**

Jusqu'à ce jour, l'anticorps anti-p63 est le marqueur nucléaire le plus fréquemment utilisé pour le CE. Bien qu'il ait une bonne sensibilité, il n'est pas très spécifique car il est également exprimé dans d'autres CPNPC. Il n'est pas utile dans les cas de CPNPC type NOS car il est

exprimé dans 15 % à 65 % des ADC (**Figure 11**). Cependant, P40 est tout aussi sensible mais hautement spécifique que p63 dans la détection du CE (**Thamtam et al., 2020**).

- **CK5/6**

Les cytokératines (CK) 5 et 6 sont fonctionnellement indépendantes mais souvent analysées ensemble à l'aide d'anticorps bispécifiques (les anticorps communs reconnaissent à la fois les cytokératines 5 et 6) en immunohistochimie diagnostique. Dans les tissus normaux, les deux CK sont présentes dans l'épithélium squameux ; CK5 marque les cellules des couches basales et CK6 celles des couches supra basales. CK5 et CK6 sont exprimées dans plus de 95 % des CE. (**Völkel et al., 2021**).

Au total : il existe une sensibilité similaire de CK5/6, p40 et p63, mais une spécificité réduite de p63 par rapport à CK5/6 et p40 pour l'identification de la lignée squameuse dans la plus grande cohorte étudiée à ce jour. (**Kriegsmann et al., 2019**).

8. Immunohistochimie à visée théranostique dans les CPNPC

L'IHC à visée théranostique occupe aujourd'hui une place primordiale dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires. Il s'agit de l'IHC anti ALK et anti ROS1 qui est indiquée pour tous les ADC et parfois les CE dans des contextes particuliers (sujets jeunes peu ou non-fumeurs), et l'IHC anti PDL-1 dans le cadre de l'immunothérapie qui est indiquée pour tous les types histologiques de CPNPC (**Sequeira et al., 2021**).

Pour le réarrangement ALK, deux anticorps sensibles et spécifiques sont disponibles. Il s'agit des clones D5F3 et 5A4. Le test ALK D5F3 a été approuvé par la FDA et par plusieurs autres autorités réglementaires dans le monde, comme test de diagnostic ALK, suggérant un algorithme de sélection des patients basé sur un résultat IHC définitif (positif ou négatif) (**Gelli et al., 2020**).

Pour le ROS1, l'IHC utilisant l'anticorps monoclonal D4D6 (marquage cytoplasmique granulaire) constitue un moyen de screening des patients, puisque tous les résultats positifs doivent être suivis d'une confirmation en FISH (**Selle et al., 2020**).

Pour le PDL-1, il existe plusieurs anticorps qui sont actuellement produits et tous ne donnent pas le même profil immunohistochimique. Ces anticorps sont utilisés comme test «compagnon» en oncologie thoracique (**wu et al., 2021**).

9. Corrélation histopronostique et moléculaire des CPNPC :

De nombreuses études ont démontré la valeur pronostique et la bonne corrélation entre les sous-types histologiques des ADC pulmonaires et le profil moléculaire.

Ainsi, on considère que l'ADC lépidique est de bon pronostic, l'acinaire et le papillaire sont de pronostic intermédiaire. La morphologie solide et micropapillaire sont de mauvais pronostic.

De même, l'existence d'un aspect cribriforme au sein d'un ADC acinaire constitue un élément de mauvais pronostic (**Agharbi, 2020**).

La dernière édition de la classification OMS 2021 a proposé un grading des ADC basé sur le pourcentage des composantes solide, micropapillaire et cribriforme (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Grading proposé de l'adénocarcinome pulmonaire non mucineux invasif (OMS, 2021)

Grade	Différenciation	Morphologie
1	Bien différencié	Tumeur à prédominance lépidique avec pas ou moins de 20 % de formes de haut grade
2	Moyennement différencié	Tumeur à prédominance acineuse ou papillaire, toutes deux avec pas ou moins de 20 % de formes de haut grade
3	Peu différencié	Tumeur avec 20 % ou plus de motifs de haut grade (glande solide, micropapillaire ou complexe)

Le modèle comprend les éléments suivants : grade 1 (bien différencié), tumeur à prédominance lépidique avec pas ou moins de 20 % de formes de haut grade ; grade 2 (moyennement différencié), tumeur à prédominance acineuse ou papillaire, toutes deux avec pas ou moins de 20 % de formes de haut grade ; et grade 3 (peu différencié), toute tumeur avec 20 % ou plus de motifs de haut grade (glande solide, micropapillaire ou complexe) (**Alami et al., 2016**).

Quant à la corrélation moléculaire, les études ont démontré que l'ADC lépidique et l'ADC papillaire sont plus volontiers associés à l'existence de mutations activatrices d'EGFR, sensibles aux molécules d'inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR. La variante micropapillaire et les ADC papillaires peuvent présenter des mutations de BRAF. Ces mutations qui intéressent environ 5% de l'ensemble des ADC, peuvent intéresser jusqu'à 20% des ADC micropapillaires. Les morphologies acinaires et solides présentent de manière plus fréquente que d'autres, des réarrangements des gènes ALK et ROS1 (Dujon *et al.*, 2017).

Pour les CE, la variante basaloïde est considérée comme agressive et de mauvais pronostic. Quant aux anomalies moléculaires, les CE comportent un niveau très élevé d'altérations génomiques (mutations en particulier) supérieur aux autres classes de CPNPC. Toutefois, depuis la classification OMS de 2004, il n'a pas été mis en évidence de biomarqueurs prédictifs d'une réponse tumorale à un traitement spécifique (Almoubaker et Boutayeb, 2021).

10. Prise en charge thérapeutique des CPNPC :

Les options de traitement et les recommandations dépendent de plusieurs facteurs, notamment le type et le stade du cancer, les effets secondaires possibles, ainsi que les préférences et l'état de santé général du patient (Aiello *et al.*, 2021).

10.1. La chirurgie

Selon Hoy *et al.* (2019), le but de la chirurgie est la résection complète de la tumeur pulmonaire et les ganglions lymphatiques régionaux. Les types de chirurgie qui peuvent être utilisés pour le CPNPC sont ; la **lobectomie, résection atypique ou wedge** (résection de la tumeur entourée d'une marge de poumon sain), **segmentectomie** (plus de tissu pulmonaire et de ganglions lymphatiques sont retirés lors d'une segmentectomie par rapport à une résection atypique), **ou enfin une pneumectomie**. La chirurgie est le traitement de choix des CPNPC à un stade local (Bizieux-Thaminy *et al.*, 2004).

La thérapie néoadjuvante ou thérapie d'induction, est une thérapie administrée avant la chirurgie. Ce type de thérapie est également utilisé pour aider à réduire l'étendue de la chirurgie. Quant à la thérapie adjuvante, c'est un traitement administré après la chirurgie. Il est destiné à éliminer toutes les cellules cancéreuses qui pourraient encore se trouver dans le corps après la chirurgie et de réduire le risque de récurrence. Les types de thérapie adjuvante comprennent la radiothérapie et les thérapies systémiques, telles que la chimiothérapie, la thérapie ciblée et l'immunothérapie (Julie *et al.*, 2020).

10.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation de médicaments pour détruire les cellules cancéreuses, généralement en empêchant les cellules cancéreuses de se développer, de se diviser et de produire plus de cellules. Il a été démontré que la chimiothérapie améliore à la fois la durée et la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer du poumon à tous les stades. La chimiothérapie reste la base du traitement des CPNPC métastatiques ou localement avancés présentant une contre-indication à la radiothérapie (**Bizieux-Thaminy et al., 2004**).

10.3. La radiothérapie

Le but de la radiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses grâce à des rayonnements ionisants tout en épargnant au maximum les tissus sains environnants. Comme la chirurgie, la radiothérapie ne peut pas être utilisée pour traiter un cancer répandu. Toutefois, La radiothérapie ne détruit que les cellules cancéreuses directement sur le trajet du faisceau de rayonnement. Il peut endommager également les cellules saines sur son passage. (**Denis, 2012**).

10.4. Thérapie ciblée :

La thérapie ciblée constitue une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer pulmonaire. En effet, cette thérapeutique a montré une efficacité plus élevée avec moins d'effets secondaires que la chimiothérapie standard (**Safini et al., 2016**).

Le principe est l'utilisation de médicaments qui peuvent se combiner spécifiquement avec les sites cancérogènes pour induire une mort spécifique dans les cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules normales. D'une manière générale, ces médicaments ciblés peuvent être divisés en deux catégories (**Lin et Shaw, 2016**) :

- 1) Un type consiste à cibler l'angiogenèse tumorale, y compris les anticorps monoclonaux contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et l'endostatine. Ils inhibent l'angiogenèse et la croissance tumorale. Ce traitement anti angiogénique est basé sur la pémétrexed qui est recommandé dans les ADC, mais, contre-indiqué dans les CE du fait du risque hémorragique.
- 2) Un autre type est les petites substances moléculaires agissant sur la voie de transduction du signal des cellules tumorales, qui inhibent la croissance des tumeurs en inhibant la transduction du signal. Les patients doivent subir des tests génétiques à la recherche d'anomalies spécifiques, avant de se lancer dans une thérapie ciblée. Ces anomalies sont retrouvées surtout chez les femmes, les personnes jeunes, peu ou pas

tabagiques avec une histologie d'un ADC. Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), la kinase du lymphome anaplasique (ALK) et c-Ros oncogene 1 (ROS1) sont les cibles les plus courantes des mutations (**tableau 3**).

Tableau 3 : Les inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés pour le traitement du CPNPC (**Lin et Shaw, 2016**)

Inhibitors			
EGFR	ALK	ROS	RET
Erlotinib* Gefitinib* Afatinib* Osimertinib* Rociletinib EGF816 ASP8273 HM61713	Crizotinib* Ceritinib* Alectinib* Lorlatinib Brigatinib Ensartinib Entrectinib	Crizotinib* Ceritinib Lorlatinib Cabozantinib Foretinib Entrectinib DS-6051b	Alectinib Cabozantinib Vandetanib Lenvatinib Apatinib Ponatinib Sunitinib Dovitinib
MET	TRK1	HER2	BRAF/MEK
Crizotinib Tivantinib Cabozantinib Foretinib Volitinib Capmatinib MSC2156119J AMG337 AMG208	Entrectinib LOXO-101 DS-6051b	Afatinib Dacomitinib Neratinib Lapatinib Pyrotinib	Vemurafenib Dabrafenib Trametinib Selumetinib

10.5. Immunothérapie

Selon **Basse et al. (2020)**, Le principe de l'immunothérapie consiste à activer les lymphocytes T, dans le microenvironnement tumoral, pour qu'ils déclenchent une réponse immunitaire à l'encontre des cellules tumorales. Certaines molécules ou « points de contrôle immunitaire » régulent négativement les cellules immunitaires et les placent dans un état de dormance ce qui les rendent incapables d'agir efficacement contre leurs cibles. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont des anticorps monoclonaux qui bloquent ces molécules inhibitrices et permettent de réactiver le système immunitaire contre la tumeur (**Goubet et al., 2018**).

Des anticorps anti-PD-1 (programmed cell death-1), anti-PDL-1 (programmed death ligand 1), et anti-CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) ont ainsi été développés, faisant émerger le concept « d’inhibiteur de points de contrôle immunitaire ». L’objectif de cette approche est de lever l’inhibition du système immunitaire afin de restaurer une réponse immunitaire efficace contre les cellules tumorales. Ces molécules sont actuellement largement utilisées dans différentes indications. (Dubois et al., 2019).

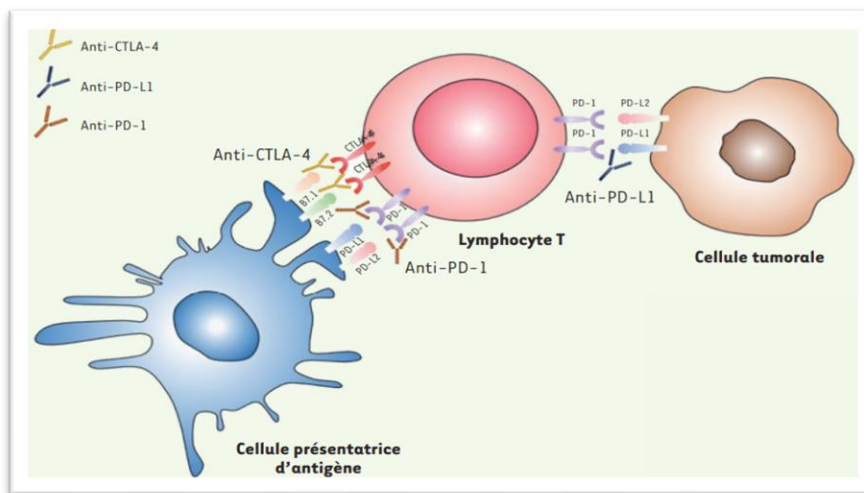


Figure 12 : Expression de CTLA-4 et de PD-1 sur les LT activés et fonctions (Dubois et al., 2019).

L’activation lymphocytaire est suivie de l’expression de récepteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire, CTLA-4 et PD-1, afin d’éviter l’emballement de cette dernière. L’expression de PDL-1 par la cellule tumorale constitue un mécanisme d’échappement au système immunitaire. En bloquant ces récepteurs inhibiteurs, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire restaurent la réponse immunitaire. (Dubois et al., 2019).

- **Anti-CTLA-4**

La molécule CTLA-4 module l’amplitude de l’activation précoce des LT et inhibe l’activité de CD28 (appartenant à la famille **B7**), un co-récepteur activateur majeur de ces cellules. Les Anti-CTLA-4 sont des anticorps capables de provoquer le relâchement de ces « freins » immunitaires, permettant ainsi d’attaquer avec efficacité les cellules tumorales. (Dieu-Nosjean et al., 2019).

L’ipilimumab et le tremelimumab sont deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le CTLA-4 développés dans le traitement des cancers (Tomasini et al., 2018).

- **Anti-PD-1**

La molécule PD-1 est exprimée par les LT mémoires et effecteurs, et semble intervenir dans la régulation des cellules chroniquement activées, comme lors des processus inflammatoires. Les traitements par anticorps qui découlent de ces découvertes ont pris une place majeure dans l'arsenal des thérapies anti-cancéreuses (**Dieu-Nosjean et al., 2019**).

Selon **Goubet et al. (2018)**, l'immunothérapie anti-PD-1 a montré une efficacité dans le traitement du cancer du poumon lors de deux études. Le pembrolizumab (un anticorps anti-PD1) est ainsi approuvé dans le CPNPC sur la base de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales (**Dieu-Nosjean et al., 2019**).

- **Anti-PDL-1**

Selon **Guilleminault et al. (2015)**, Le principal avantage de cibler PDL-1 est l'absence d'interaction avec le lymphocyte T contrairement à l'inhibition de PD1. Toutefois, le risque d'une telle approche est d'entraîner une surexpression des autres ligands de PD-1. Dans CPNPC, le taux d'expression de PDL-1 est associé à la réponse du patient aux thérapies anti-PD-1/PDL-1 (**Dieu-Nosjean et al., 2019**).



Chapitre II :
Materiel et Méthodes

Objectif de ce travail :

Notre objectif de ce travail est d'effectuer une étude épidémiologique, anatomopathologique et de répertorier les types et sous types histologiques du cancer bronchique non à petites cellules à travers une étude descriptive rétrospective de l'année 2020 et 2021, tout en mettant en évidence l'intérêt et l'importance de l'apport de l'IHC dans l'étude des CPNPC à aspect solide ou à morphologie non contributive par marquage TTF1 et P40, PDL 1 et ALK , et de faire le point sur le déroulement de la technique histologique et immunohistochimique.

I. Matériel :

Notre travail a été réalisé durant notre stage effectué au Service d'Anatomie Pathologique du CHU Frantz fanon Blida sur une période de trois (03) mois allant de mars 2022 jusqu'à mai 2022.

I.1. Schéma de l'étude :

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective portant sur 257 cas de CPNPC colligés au service d'anatomie pathologique du CHU de Blida sur une période de 24 mois (du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2021).

I.2. Population d'étude :

257 Patients d'une tranche d'âge entre 20 ans et plus de 81 ans, atteints d'un CPNPC diagnostiqué sur des prélèvements de biopsies bronchiques, transthoraciques et de résection chirurgicale ainsi que des prélèvements de différents sites métastatiques accessibles.

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires (tumeurs carcinoïdes et carcinome neuroendocrine à grandes cellules) ont été exclues.

a) Critères d'inclusion :

CPNPC diagnostiqués selon la classification de l'OMS 2021 et correspondant aux :

- Adénocarcinomes
- Carcinomes épidermoïdes
- CPNPC de type NOS
- Carcinomes à grandes cellules
- Carcinomes adénosquameux

- b) **Critères d'exclusion** : Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires (tumeurs carcinoïdes et carcinome neuroendocrine à grandes cellules) et les carcinomes pléomorphes ont été exclus.
- c) **Matériels biologiques** : Echantillon de fragments de lésions tumorales de CBPNPC dans des blocs de paraffine archivés ou à partir des biopsies ou après exérèses chirurgicale.
- d) **Appareillages et réactifs** : Plusieurs appareils et réactifs spécifique ont servi lors de l'étude anatomopathologique (**Annexe I**).

II. Méthodes :

II.1. Sources et recueil des données

Données cliniques : Les données cliniques ont été recueillies à partir des fiches de demande d'examen anatomopathologique préétablies comportant les renseignements cliniques et paracliniques des patients. Les renseignements suivants ont été recueillis :

- Âge et sexe
- Habitudes tabagiques
- Type et siège des prélèvements
- Extension de la maladie

Données anatomopathologiques : les paramètres histopathologiques suivants ont été évalués :

- Types et sous types histologiques des CPNPC
- Etude immunohistochimique à visée diagnostique : TTF1 et P40
- Recherche d'un réarrangement ALK par IHC à visée théranostique
- Statut PD-L1 évalué par IHC à visée théranostique

II.2. Etude anatomopathologique :

Les pièces opératoires ou les biopsies parviennent au service d'anatomie pathologique fixées dans le formol afin de conserver leurs structures. Elles doivent être accompagnées d'une fiche de renseignement remplie par le médecin préleveur qui comprend les renseignements du patient. Ces prélèvements sont par la suite enregistrés et un numéro d'identification (numéro d'ordre / année) leur sera attribué. Celui-ci va être retranscrit sur les blocs et les lames d'examen.

II. 3. Phase préanalytique :

II. 3.1. Etude macroscopique :

Cette étape n'est réalisée qu'après une bonne fixation. En effet, cette étape conditionne l'examen anatomopathologique. En effet, c'est la seule étape de la technique histologique qui soit définitive et irréversible : une fixation défectueuse rend cet examen difficile voire impossible.

- Le fixateur utilisé est le formol tamponné à 10%.
- La quantité doit être suffisante (au moins 10 fois le volume du prélèvement).
- Le temps de fixation des tissus est de :
 - 4 à 6 h pour les biopsies
 - 24 à 48 h pour les pièces opératoires
- Une fixation prolongée entraîne une perte de l'immunoréactivité, alors qu'une fixation incomplète donne des résultats médiocres et ses effets sont plus délétères que les effets de la surfixation.
- Les biopsies ont été comptées, mesurées puis incluses, pour certains cas, dans deux cassettes ou plus lorsque leur nombre était supérieur à 2 afin de mieux exploiter le matériel tumoral.
- Les pièces opératoires ont fait l'objet d'une étude macroscopique détaillée. Elles étaient d'abord orientées, puis mesurées et bien palpées.
- La tumeur est mesurée et bien décrite puis prélevée, en totalité si elle mesurait 3 cm ou moins. Si sa taille était > 3cm, un bloc par cm était réalisé avec un minimum de 3 blocs dont au moins un comportait le parenchyme pulmonaire adjacent.
- Les prélèvements sont mis dans des cassettes numérotées (même numéro d'enregistrement attribué au prélèvement).

a. Etape technique :

Après l'étape macroscopique, les prélèvements subissaient une déshydratation à l'automate puis enrobage en paraffine suivie par la coupe au microtome, étalement sur lame et enfin la coloration standard à l'Hématéine Eosine (HE).

A. La déshydratation

La déshydratation permet d'extraire toute l'eau du tissu. Elle s'effectue dans un appareil : automate de déshydratation. Pour effectuer cette étape, on utilise l'alcool éthylique (éthanol) qui est considéré comme le meilleur agent déshydratant, De plus, l'éthanol assure une bonne conservation des détails structuraux des cellules. On évite d'y laisser les tissus trop longtemps.

Les biopsies ont une durée plus courte de déshydratation (2 heures et demie) par rapport aux pièces opératoires qui nécessitent une durée d'environ 13 heures.

Le tissu devrait passer par au moins trois bains d'alcool de concentration croissante, de 70 %, 95 % et 100 %. Le premier bain d'alcool devrait avoir une concentration allant de 50 à 70 %. Une trop forte concentration risque de causer la déformation, la rétraction et le durcissement des tissus.

Une déshydratation mal effectuée donne un tissu mou, difficile, voire impossible à couper. Les tissus mal déshydratés rétrécissent et se rétractent dans la paraffine, laissant même un trou dans la coupe.

B. Clarification (éclaircissement)

La clarification permet de remplacer l'agent déshydratant (éthanol) par un produit miscible dans la solution d'imprégnation : paraffine qui n'est pas soluble dans l'alcool. On utilise pour cela le xylène qui est miscible à la fois dans l'alcool et la paraffine.

C. Imprégnation et inclusion

L'imprégnation est la dernière étape de la circulation, elle correspond à la substitution du solvant (xylène) par la paraffine. Cette dernière permet de bien remplir toutes les cavités tissulaires, de donner une consistance uniforme et de fournir un support interne au tissu.

L'échantillon est immergé dans des bains de paraffine chauffée à 60°C en plusieurs passages successifs ;

L'inclusion ou enrobage a pour objectif de fournir un support externe au tissu pendant et après la coupe au microtome, tout en assurant une meilleure conservation du tissu pendant une période indéfinie. Le milieu d'enrobage doit être le même que celui qui a servi à l'imprégnation du tissu à la fin du traitement. Les fragments sont inclus dans des moules en métal et des cassettes en plastique qu'on remplit de paraffine liquide ; ensuite on les dépose sur une plaque de refroidissement au bout de quelque minute la paraffine se solidifie.

D. La coupe au microtome :

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

Grâce à un microtome comportant une lame, des coupes de 2 à 5 μm d'épaisseur sont obtenues.

E. L'étalement :

Les coupes effectuées en microtome sont ensuite étalées sur des lames qui portent le numéro de prélèvement.

F. Déparaffinage :

Faite par l'agent clarifiant qui est le xylène.

G. Réhydratation :

Après déparaffinage, le xylène est éliminé par de l'alcool à 100 %. Ensuite, les lames sont hydratées petit à petit dans une série de bain d'alcools à concentrations décroissantes jusqu'à ce que l'eau soit utilisée.

L'opération se déroule dans une série de bains, comme suit :

- Alcool 100° (10 minutes dans chaque bain)
- Alcool à 90° (une fois, 5 minutes)
- Alcool à 70° (une fois, 1 minutes)
- Alcool à 50° (une fois, 1 minutes)
- Eau distillé (5 minutes)

Cette opération permet de bien nettoyer les tissus et de les réhydrater.

H. La coloration des coupes par Hématoxyline-Eosine (HE)

- Colorer par l'hématoxyline pendant 5 min (permet la coloration des noyaux en bleu violet).
- Rinçage à l'eau courante.
- Colorer dans une solution d'éosine pendant 2 min (permet la coloration du cytoplasme en rose).
- Rincer rapidement à l'eau courante et déshydrater dans l'alcool à 100°.

- Passage dans du xylène pour clarification.

I. Montage des lames

Le montage des lames consiste à mettre dessus une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air, appelé EUKIT.

II.4. Phase analytique :

a. Etude histopathologique :

L'observation des lames colorées a été réalisée par un microscope optique aux différents grossissements (X40 ; X100 ; X400).

Le diagnostic anatomopathologique des CPNPC a été établi selon la classification de l'OMS de 2021 en appliquant l'algorithme décisionnel pour les prélèvements biopsiques.

b. Etude immunohistochimique :

Les étapes de l'immunohistochimie :

La technique d'immunohistochimie passe par différentes étapes importantes allant de la préparation de tissu à l'interprétation de la technique. Pour cela, nous avons passé par les mêmes étapes d'histologie jusqu'à l'obtention d'une coupe fine étalée sur sur des lames silanisées afin de s'assurer de la bonne adhérence des fragments et de leur résistance aux traitements à venir, avec des spots de témoins externes positifs et négatifs.

TTF1 :

- Témoin positif ; thyroïde
- Témoin négatif : foie

P40 : témoin positif : épithélium malpighien, prostate

ALK : témoin positif : cellules ganglionnaires paroi appendiculaire

PD-L1 :

- Témoin positif : amygdale+ CNPC de score positif déjà testé
- Témoin négatif : CPNPC de score négatif déjà testé

Remarque : Les échantillons qui serviront de témoins externes doivent avoir été pris en charge selon les mêmes conditions pré-analytiques que les échantillons à tester. Afin de s'assurer de la reproductibilité de la technique d'IHC. Les témoins externes permettent de contrôler l'intensité du marquage et de détecter des variations éventuelles de la sensibilité du test. Le témoin positif externe permet de contrôler que le protocole d'IHC offre la sensibilité requise. Si le témoin externe positif n'est pas ou insuffisamment marqué, la lame ne doit pas être interprétée.

L'intérêt d'avoir un témoin négatif est de s'assurer qu'il n'a pas de marquage non spécifique de type bruit de fond ou marquage cytoplasmique.

Les lames passent en premier lieu par le déparaffinage et la réhydratation, pour ensuite, aborder le reste des étapes.

Les étapes ci-dessous, décrivent des étapes manuelles dans une première partie que nous avons assisté :

a) Déparaffinage :

Le déparaffinage consiste en l'incubation des lames dans une étuve à 37°C pendant 24 heures, ensuite leur passage dans deux bacs contenant du xylène pure (10 minutes dans chaque bac). Cette étape permet d'éliminer la paraffine pénétrée dans les tissus.

Remarque : Le xylène est un agent de clarification mais aussi de déparaffinage.

b) Réhydratation :

Après déparaffinage, le xylène est éliminé par de l'alcool à 100 %. Ensuite, les lames sont hydratées petit à petit dans une série de bain d'alcools à concentrations décroissantes jusqu'à ce que l'eau soit utilisée.

L'opération se déroule dans une série de bains, comme suit :

- Alcool 100° (10 minutes dans chaque bain)
- Alcool à 90° (une fois, 5 minutes)
- Alcool à 70° (une fois, 1 minutes)
- Alcool à 50° (une fois, 1 minutes)
- Eau distillé (5 minutes)

Cette opération permet de bien nettoyer les tissus et de les réhydrater.

c) Démasquage antigénique (Restauration antigénique par la chaleur) :

Le démasquage antigénique est effectué en chauffant les lames dans une solution de démasquage EPITOPE RETRIEVAL SOLUTION LEICA (solution de pH préalablement préparée pH 6 ou pH9 selon le kit de l'anticorps utilisé) dans une étuve pendant 40 minutes à 95°C. L'intérêt de cette étape est de rompre les liaisons moléculaires créés par le fixateur et donc de restaurer les déterminants antigéniques qui ont été masqués par la fixation au formol. Chaque laboratoire doit effectuer un calibrage de son temps de restauration antigénique.

Blocage des peroxydases endogènes.

L'IHC utilise souvent des enzymes conjuguées à des anticorps pour visualiser les interactions entre les antigènes et les anticorps. Il est donc nécessaire lorsque l'on utilise ce type

de méthodes de détection de bloquer l'activité endogène des enzymes que l'on utilise pour la visualisation.

- Les lames sont placées à température ambiante dans une chambre humide.
- Elles sont par la suite recouvertes de solution peroxyde d'hydrogène H₂O₂ pendant 5 minutes pour bloquer l'activité des peroxydases endogènes présentes dans les cellules et ainsi réduire le bruit de fond.
- On effectue par la suite un rinçage à l'eau distillée, suivi de deux lavages successifs l'un après l'autre avec du tampon de lavage PBS (*tampon phosphate salin*) pendant 5 minutes chacun, afin d'éliminer l'H₂O₂.
- Les zones sur lesquelles nous appliquerons l'anticorps sont délimitées avec un feutre DAKO pen qui empêche la diffusion des anticorps.

d) Introduction de l'anticorps primaire AC I :

On applique avec la micropipette un volume de 100 µl de solution contenant l'AC sur la zone délimitée, puis on couvre les lames avec le plateau en le laissant agir pendant 40 minutes. Ensuite, on réalise deux lavages avec du PBS pendant 5 minutes chacun.

e) Introduction de l'anticorps secondaire AC II :

- L'ajout de l'AC II commun pour toutes les lames et laisser agir 30 minutes.
- On égoutte les lames et on les met dans un panier pour les rincer dans 2 bains du PBS, 5 minutes chacun.
- Révélation :
- On applique une solution de substrat chromogène de la peroxydase DAB (diaminobenzidine) pendant 10 minutes.
- Le DAB est le substrat chromogénique pour la peroxydase, qui marque en brun le site d'interaction antigène-anticorps.
- On rince à l'eau distillée et on égoutte les lames.

f) Contre coloration :

Elle est réalisée à l'hématoxyline de Mayer pendant 5 minutes qui colore intensément les noyaux en bleu violacé mais aussi les cytoplasmes et les tissus de soutien de façon moins intense.

- On rince les lames à l'eau distillée.
- Ensuite on les fait passer dans un bain d'alcool puis de xylène pour la décoloration des cytoplasmes et des tissus conjonctifs.

g) Montage :

Les lamelles sont déposées sur les lames.

Durant notre stage au niveau du laboratoire d'immunohistochimie au service anatomie pathologique, nous avons suivie toutes les étapes manuelles qui reflètent effectivement le principe de l'IHC. Cependant, la manière dont les anticorps P40 et TTF1 sont utilisés dans ce service est automatisée grâce à l'utilisation de l'automate. En effet, nous avons utilisé l'automate VENTANA pour l'anticorps P40 (P40 ZYTOMED U2). Quant au marquage TTF1, nous avons utilisé l'automate Leica BOND-III et l'anticorps TTF1 BOND SPT24.

Notons également, que les kits ALK et PDL1 sont également utilisés d'une manière automatisée en utilisant l'automate VENTANA au niveau laboratoire d'immunohistochimie, pour but de trouver un réarrangement ALK et d'évaluer le statut PD-L1 pour une visée théranostique.

Les lames sont ensuite visualisées sous microscope optique du plus faible grossissement au plus grand en utilisant l'huile d'immersion. L'expression des marqueurs est différente de l'un à l'autre ;

TTF1 et P40 : présentent une expression nucléaire.

ALK : anticorps D5F3 cytoplasmique résultat binaire soit positif soit négatif, pas de score. Ce marqueur présente une expression cytoplasmique.

PDL1 : expression membranaire incomplète ou complète, cependant, quel que soit son intensité, il faudrait calculer le TPS (Tumor Proportion Score) pour interpréter l'examen immunohistochimique. Il s'agit du pourcentage total des cellules tumorales viables, exprimant PD-L1 sur la lame examinée. Il est obtenu par calcul du rapport des cellules tumorales positives sur toutes les cellules tumorales dans le champ estimé. La proportion de cellules tumorales exprimant PD-L1 a été déterminée sur l'ensemble des CT présentes sur la coupe histologique. Un score <1% a été considéré négatif, un TPS compris entre 1% et 49% été considéré comme expression positive faible et un TPS $\geq 50\%$ comme expression intense.



Chapitre III :
Résultats et Discussion

I. Résultats

1. Paramètres épidémiologiques :

1.1. Sexe :

Nos patients étaient répartis en 193 hommes (75%) et 64 femmes (25%) avec un Sex-ratio = 3,95. **(Figure 13).**

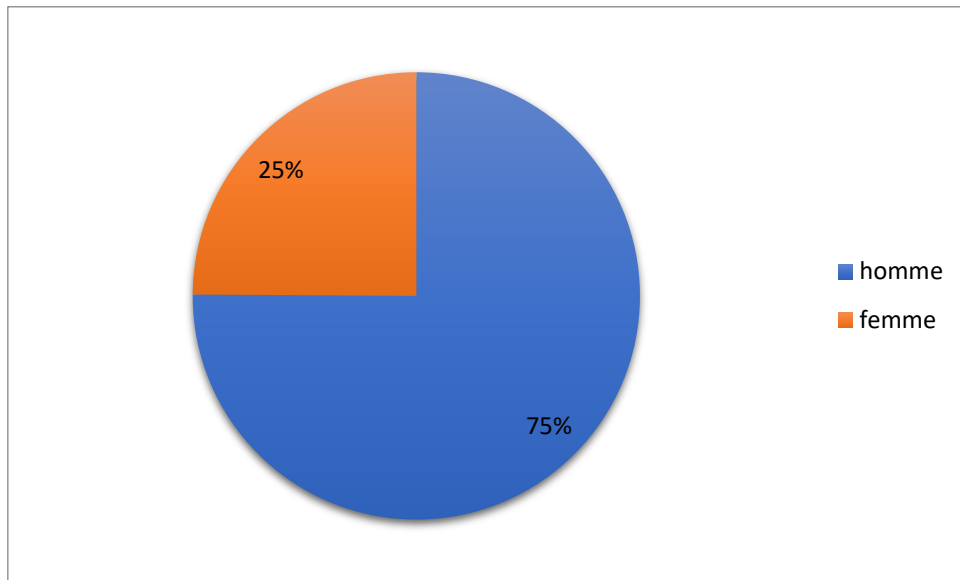


Figure 13 : Répartition des patients atteints d'un CPNPC en fonction du sexe

1.2. Age :

La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 58 ans. Les extrêmes d'âge étaient de 27 ans et 89 ans. La tranche d'âge prédominante est celle comprise entre 61 et 80 ans avec 142 patients **(figure 14).**

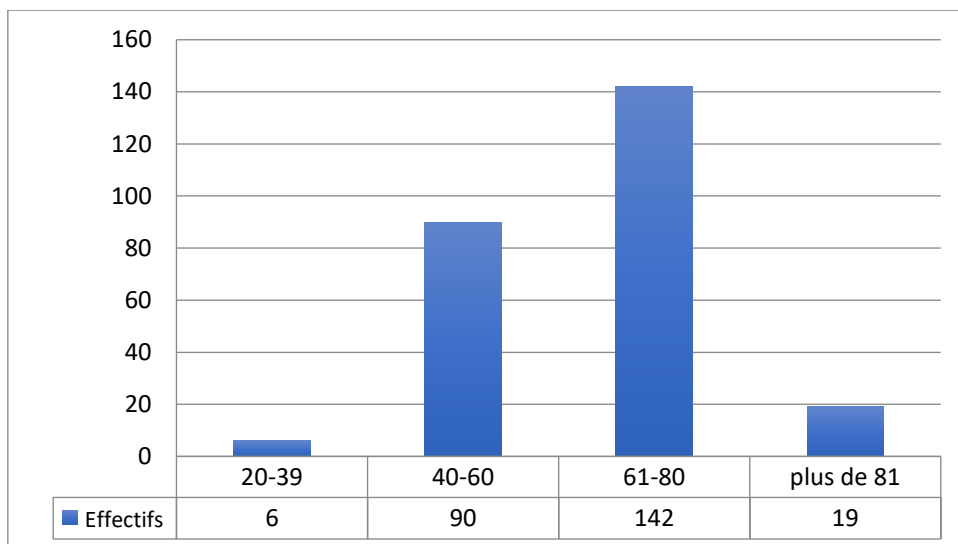


Figure 14 : Répartition des patients selon l'âge

1.3. Répartition des patients selon l'exposition au tabagisme :

Dans notre série, 30 patients ont été exposés au tabac, soit 12%. Le statut tabagique n'a pas été défini chez 227 patients soit 88% (**Figure 15**).

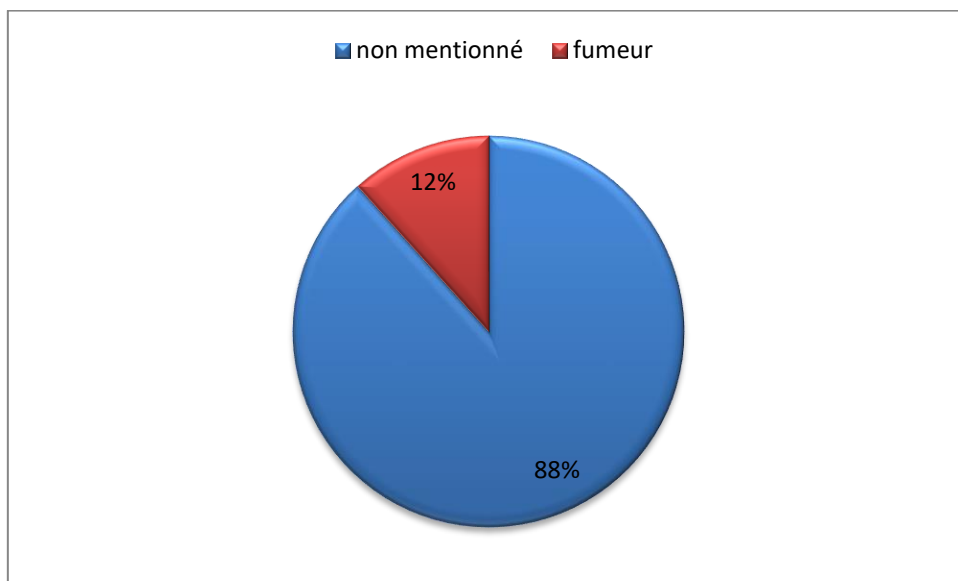


Figure 15 : Répartition des patients atteints d'un CPNPC selon l'exposition au tabagisme

1.4. Répartition des CPNPC selon le type de prélèvement :

Dans notre étude, 95% soit 245 cas des prélèvements étaient des biopsies pulmonaires ou bronchiques. Le reste des prélèvements étaient des pièces opératoires, représentés par des lobectomies pulmonaires (**Figure 16**).

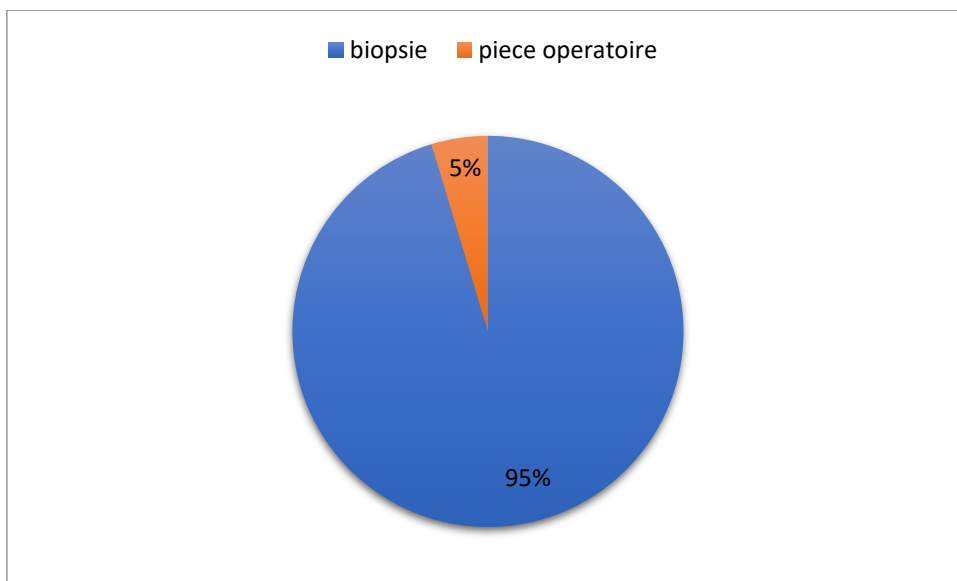


Figure 16 : Répartition du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules selon le type de prélèvement anatomopathologiques

1.5. Répartition selon l’extension de la maladie :

118 cas soit 46% sont à un stade localement avancé ou métastatique, contrairement à la minorité, voire 36 cas soit 14% qui ont un emplacement locale. Notons toutes fois, qu’une grande partie des 103 patients soit 40% ne présentaient pas de précision en ce qui concerne l’extension de leur maladie (**Figure 17**).

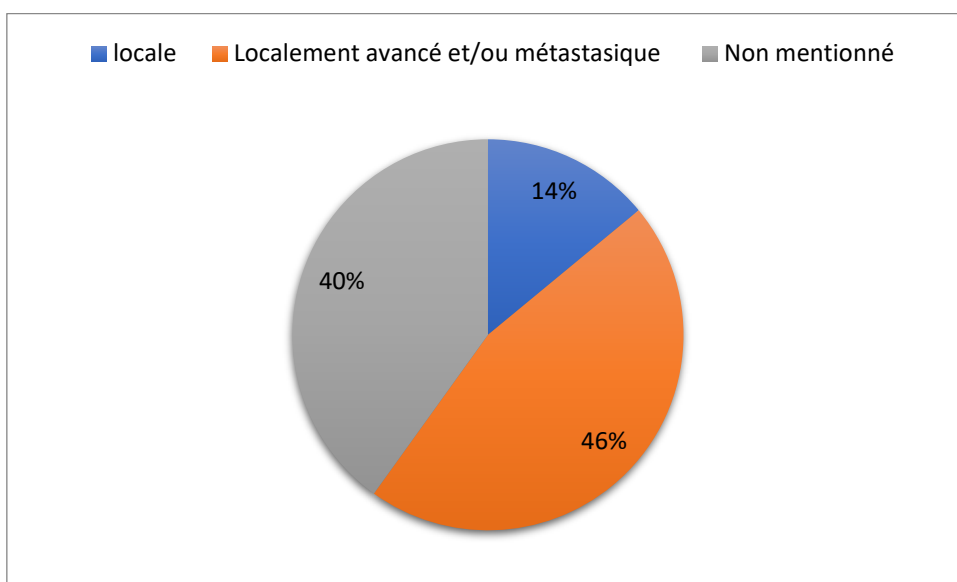


Figure 17 : Répartition selon l’extension de la maladie

2. Etude anatomopathologique :

2.1. Répartition des CPNPC selon le type histologique :

188 des CPNPC correspondaient à des adénocarcinomes soit 73.1% ; 46 à des carcinome épidermoïde soit 17.89% ; 18 à des CPNPC de type NOS soit 7% ; 2 à des CGC soit 0.77% ; et 3 à des carcinomes adénosquameux soit 1.16% (**Figure 18**).

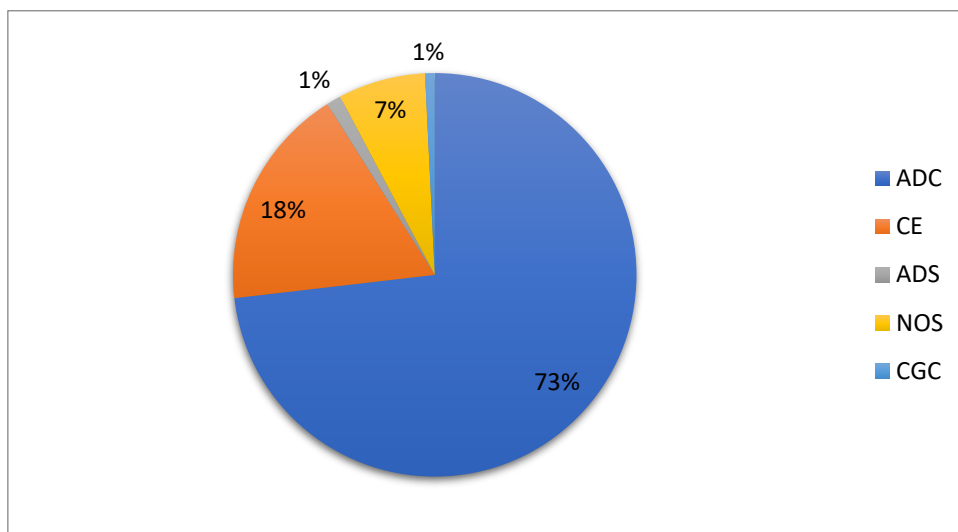


Figure 18 : Répartition des CPNPC selon les différents types histologiques

Parmi les 257 cas de CPNPC, 112 cas soit 43.57% étaient de morphologie solide (**Figure 19**).

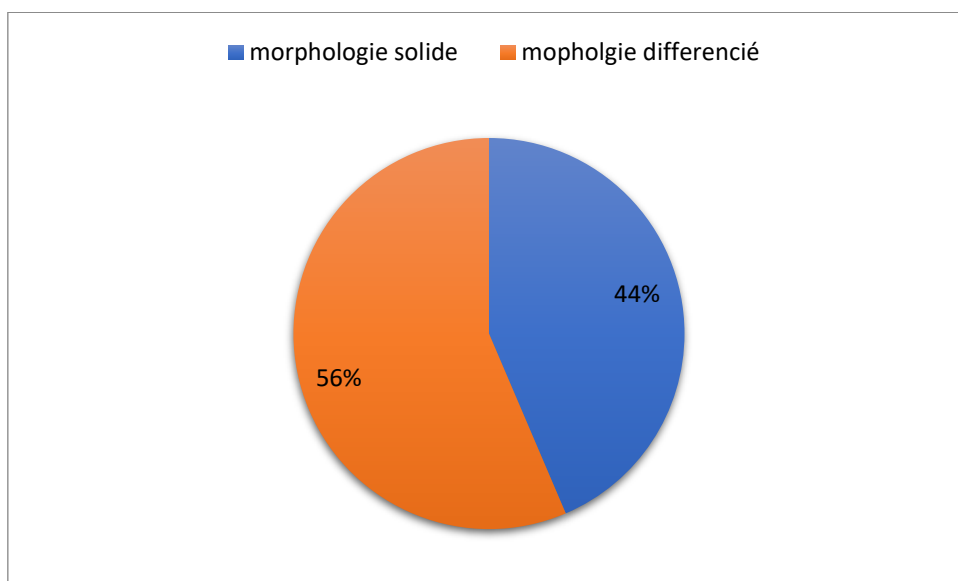


Figure 19 : Répartition des CPNPC selon la morphologie

2.2. Répartition de l'extension de la maladie selon les différents types histologiques :

Parmi les 188 patients ayant un adénocarcinome, 86 soit 46% étaient à un stade localement avancé ou métastatique, 27 soit 14% étaient à un stade local. Pour 75 patients soit 40%, le stade de la maladie n'a pas été précisé.

Concernant les carcinomes épidermoïdes, parmi les 46 patients atteints de ce type histologique, 27 soit 59 % étaient à un stade localement avancé ou métastatique, 8 cas soit 17% étaient à un stade local de la maladie et pour 11 patients soit 24% , le stade n'a pas été précisé.

Pour les CPNPC NOS, 5 cas soit 28% étaient à un stade localement avancé ou métastatique et pour les 13 cas restants, soit 72%, l'extension de la maladie n'a pas été précisée. Quant aux restes des types histologiques (CGC et ADS) ils sont faiblement représentés dans notre série (**Figure 20 et 21**).

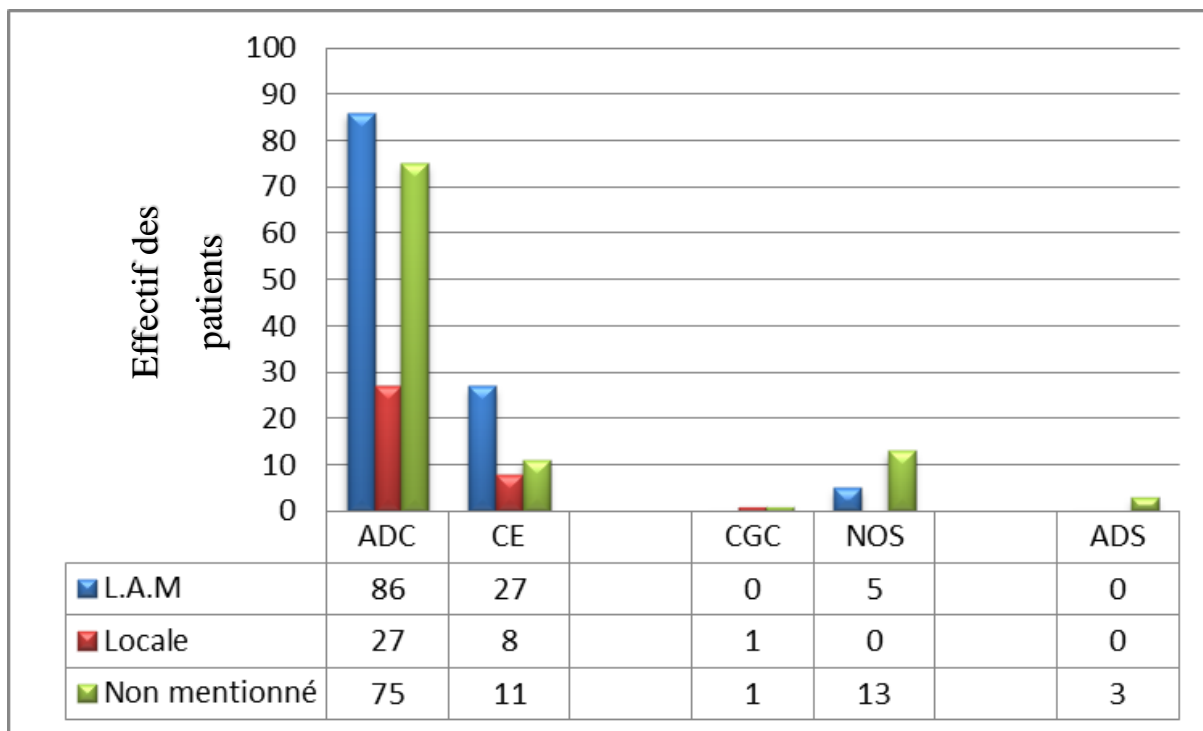


Figure 20 : Répartition selon l'état du CBNPC

L.A.M : localement avancé et/ou métastatique

N.M : non mentionné

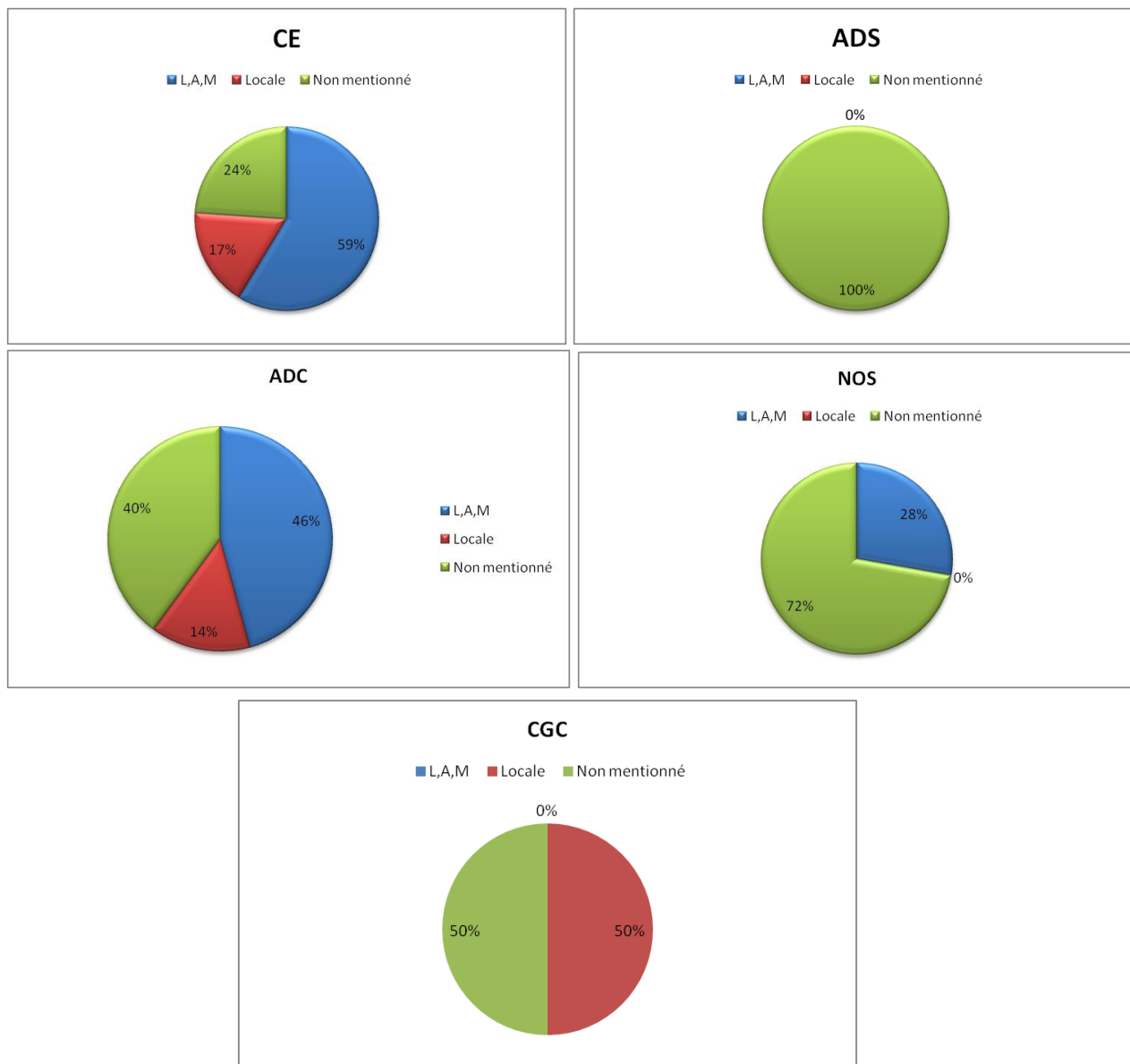


Figure 21 : la répartition de l'extention de la maladie selon les différents types histologique

2.3. Répartition des adénocarcinomes selon le sous type histologique :

Dans les adénocarcinomes les patterns prédominants ont été appréciés : 60 cas soit 32 % d'adénocarcinomes avec un aspect solide, 43 cas soit 23% à des adénocarcinomes acinaires, 14 cas soit 7% à des adénocarcinomes mucineux, 7 cas soit 4% d'adénocarcinomes Colloïdes, 11 cas soit 6% à des adénocarcinomes papillaires 11 cas soit 6% à des adénocarcinomes lépidique et 10 cas soit 5% à adénocarcinomes métastasés. Les adénocarcinomes avec contingent solide représentaient 17% des adénocarcinomes. (Figure 22)

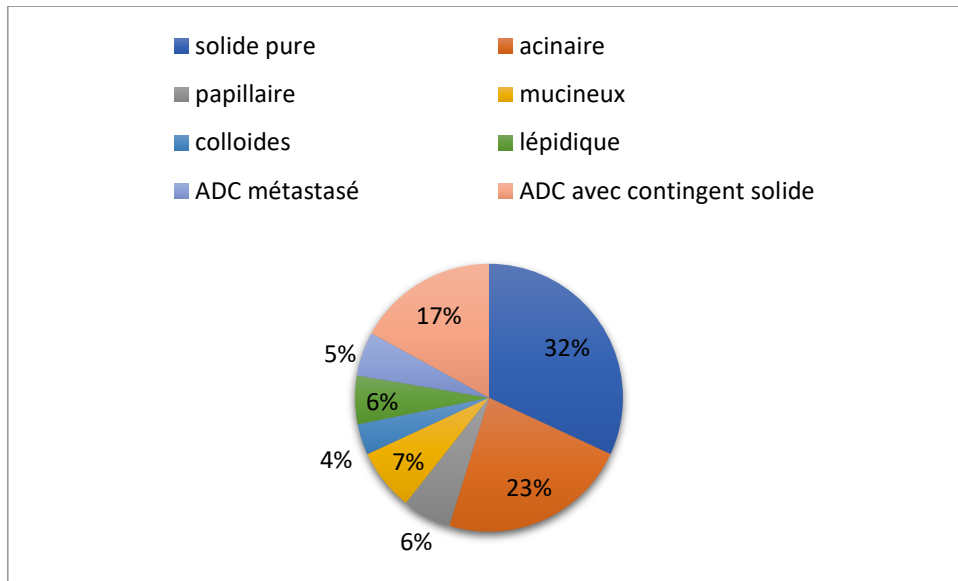


Figure 22 : Répartition des ADC selon le type

2.4. Répartition des carcinomes épidermoïdes selon le sous type :

Dans les 46 cas de carcinome épidermoïde, 32 cas soit 70% étaient de type peu à moyennement différencié (aspect solide) et 14 cas soit 30% étaient de type bien différencié (Figure 23).

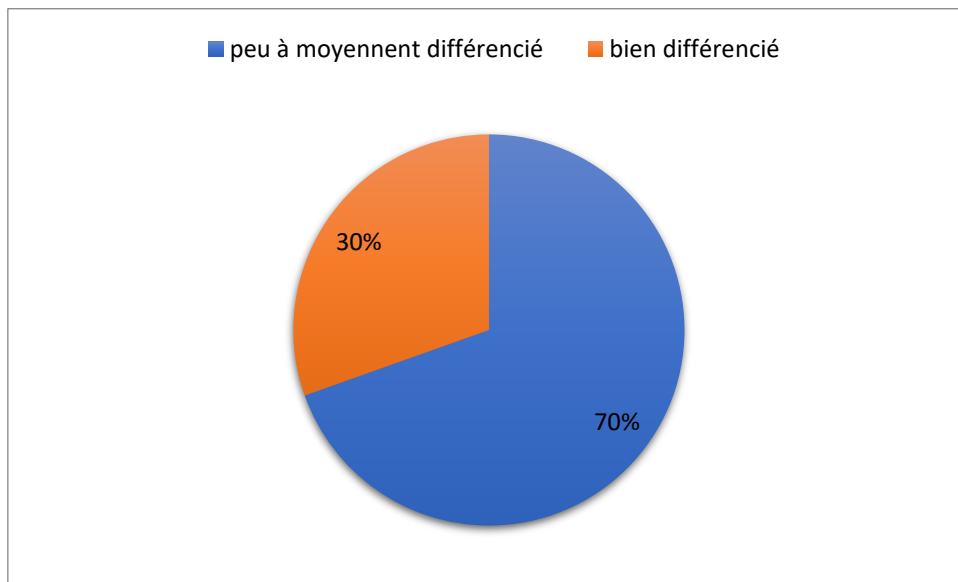


Figure 23 : Répartition des carcinomes épidermoïdes selon le sous type

2.5. Etude immunohistochimique :

2.5.1. Etude immunohistochimique avec l'anticorps anti-TTF1 dans les adénocarcinomes:

Pour les 188 cas d'adénocarcinomes pulmonaires une étude IHC a été réalisée dans tous les cas de morphologie solide pure (60 cas) soit 100% des cas et les 32 cas comportant un contingent solide soit 100%. (**Tableau 4**)

Tableau 4 Expression de TTF-1 dans les adénocarcinomes

Morphologie	IHC au TTF1		Résultat	Total
	Faite	Non faite		
Acinaire (n)	29	14	23+/29	43
%	67.44	32.56		100
Solide pure (n)	60	0	60+/60	60
%	100	0		100
mucineux (n)	4	10	1+/4	14
%	28.57	71.43		100
papillaire (n)	6	5	4+/6	11
%	54.54	45.46		100
lépidoïde (n)	1	10	1+/1	11
%	9.09	90.91		100
Avec contingent solide (n)	32	0	32+/32	32
%	100	0		100
Colloïde (n)	1	6	1+/1	7
%	14.28	85.72		100
ADC métastatique (n)	6	4	2+/6	10
%	60	40		100
Total	139	49	133+/139	188
%	73.93	26.07	95.68	100

2.5.2. Etude immunohistochimique avec l'anticorps anti-P40 dans les CE :

L'étude immunohistochimique a été réalisée dans 36 cas parmi les 46 cas du CE soit 78.26%. (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Expression de la P40 dans les carcinomes épidermoïdes

Sous-type CE	IHC P40		Résultat	Total
	Faite	Non faite		
CE bien différencié (n)	4	10	4+/4	14
%	28.57	71.43		100
CE peu différencié (n)	32	0	32+/32	32
%	100	0		100
Total	36	10	36+/36	46
%	78.26	21.74	100	100

2.5.3. Expression des anticorps TTF1/ P40 dans les carcinomes de type NOS, CGC et carcinome adénoquameux :

L'étude immunohistochimique par les deux anticorps P40 et TTF-1 a été réalisée dans tous les cas les CGC, les CPNPN de type NOS et carcinome adénoquameux. (Tableau 6 et 7)

Tableau 6 : Expression de P40 dans les carcinomes de types CGC, NOS et carcinome adénoquameux

Type histologique	IHC P40		Résultat	Total
	Faite	Non faite		
CGC (n)	2	0	0+/2	2
%	100	0		100
NOS (n)	18	0	0+/18	18
%	100	0		100
Adénoquameux	3	0	Positif *	3
%	100	0		100
Total	23	0	3+/23	23
%	100	0	13.04	100

**dans le contingent squameux*

Tableau 7 : Expression du TTF-1 dans les carcinomes de types CGC, NOS et carcinome adénoquameux

Type histologique	IHC TTF-1		Résultat	Total
	Faite	Non faite		
CGC (n)	2	0	0+/2	2
%	100	0		100
NOS (n)	18	0	0+/18	18
%	100	0		100
ADS	3	0	Positif *	3
%	100	0		100
Total	23	0	3+/23	23
%	100	0	13.04	100

**dans le contingent adénocarcinomateux*

2.5.4. Recherche du réarrangement ALK par étude immunohistochimique :

Une recherche d'un réarrangement ALK par étude immunohistochimique a été réalisée uniquement pour 17 cas d'adénocarcinomes (du fait de la non disponibilité de l'anticorps) parmi eux, un seul cas soit 5.88% était revenu positif. (Tableau 8)

Tableau 8 : Recherche du réarrangement ALK par étude immunohistochimique

	Effectif	Pourcentage
Réarrangement ALK+	1	5.88
Réarrangement ALK-	16	94.12
Total	17	100

1.1.1. Evaluation de l'expression de PDL-1 dans les différents types de CPNPC

La recherche de l'expression du PD-L1 a été réalisée pour tous les cas de notre série :

117 cas soit 45.52% présentaient une expression inférieure à 1%, 49 cas soit 19.06% présentaient une expression positive modérée comprise entre 1% et 49%, 66 cas soit 25.68% présentaient une expression $\geq 50\%$. (Tableau 9)

Tableau 9 : Evaluation de l'expression de PDL-1 dans les différents types de CPNPC

PD-L1	<1%	[1% - 49%]	≥ 50%	NC	Totale
effectif	117	49	66	25	257
%	45.52	19.06	25.68	9.72	100

2.6. Résultats de l'étude histopathologique et immunohistochimique :

Les lames des patients atteints de CPNPC ont été observées sous microscope optique, aux différents grossissements (x40 ; x100 ; x400). (Voir les figures 24-34)

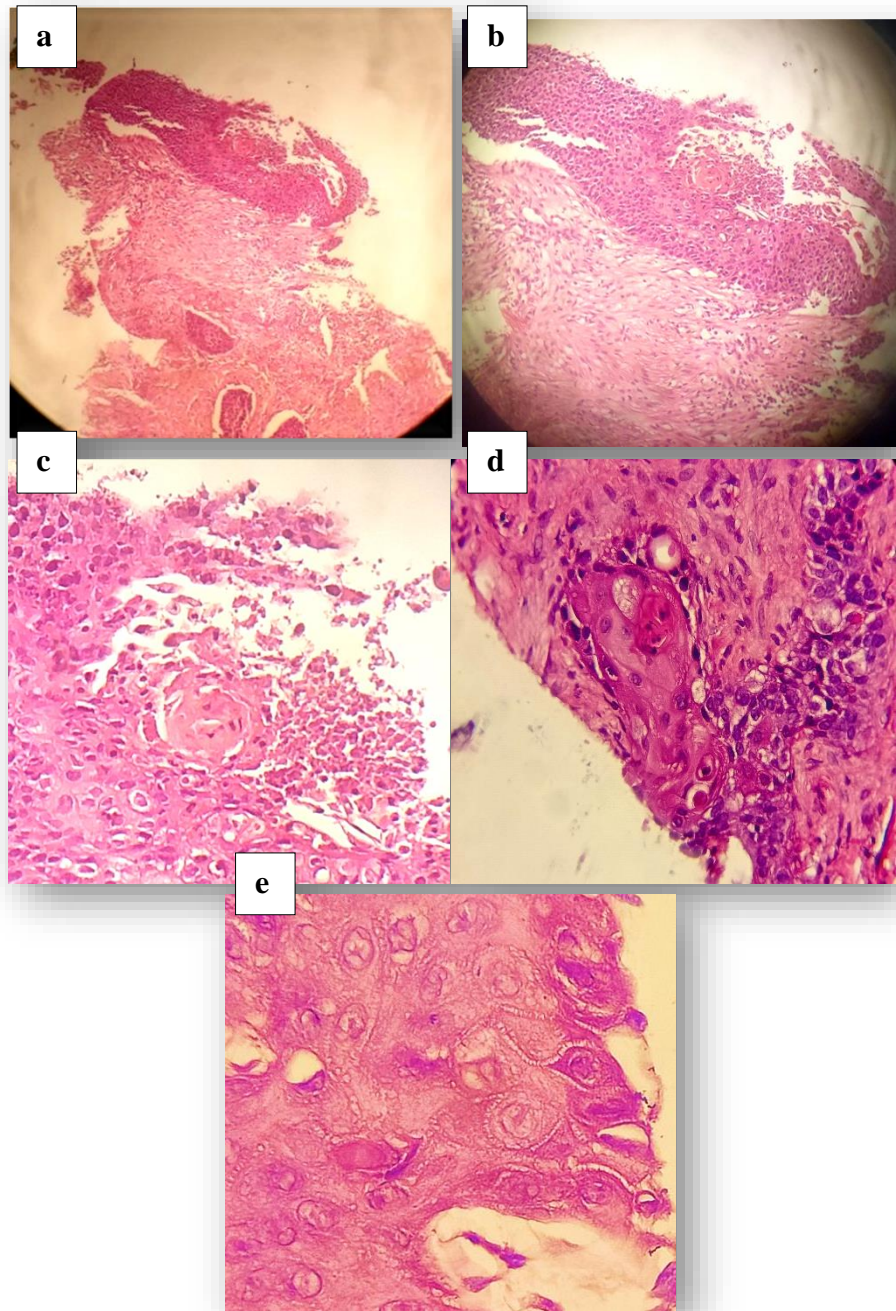


Figure 24 : Carcinome épidermoïde bien différencié sur biopsie. a : faible grossissement x40 b,c,d : Différenciation malpighienne et présence d'enroulement et perles de kératine g x100.

e: présence de ponts d'unions g x 400.

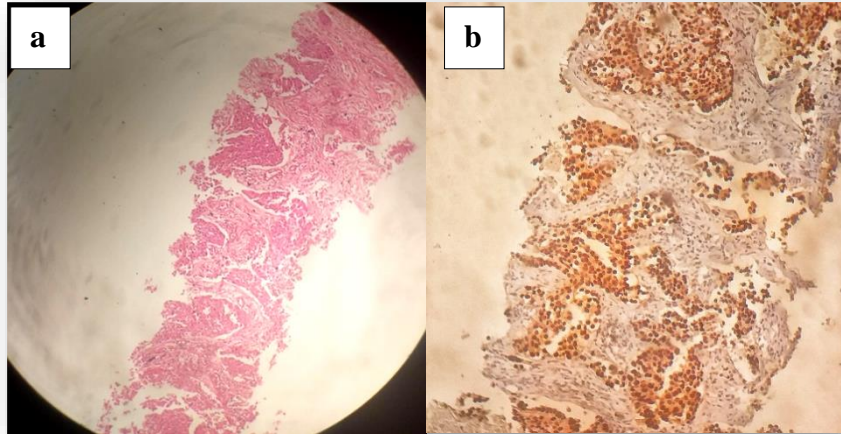


Figure 25 : Carcinome pulmonaire non à petites cellules sur des carottes biopsiques avec morphologie solide, l’IHC est en faveur d’un adénocarcinome. a : Tumeur d’aspect solide pure, sans aucun signe de différenciation glandulaire ou malpighienne g x40. b : Marquage immunohistochimique positif intense par TTF1 g x100.

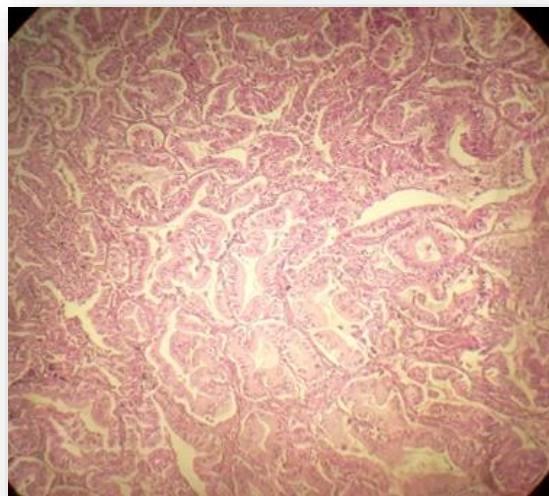


Figure 26 : Adénocarcinome de morphologie acinaire, sur prélèvement chirurgical, présentant des aspects glandulaires, observés par microscope optique à faible grossissement x 40

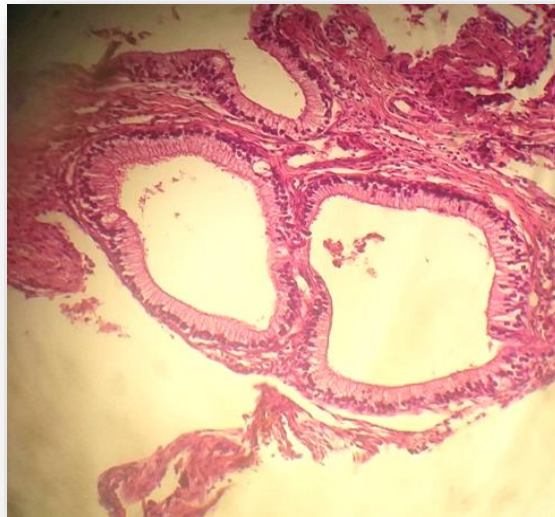


Figure 27 : Adénocarcinome mucineux, sur biopsie. Les cellules tumorales ont un aspect de cellules en Goblet avec des petits noyaux en situation basale g x100.

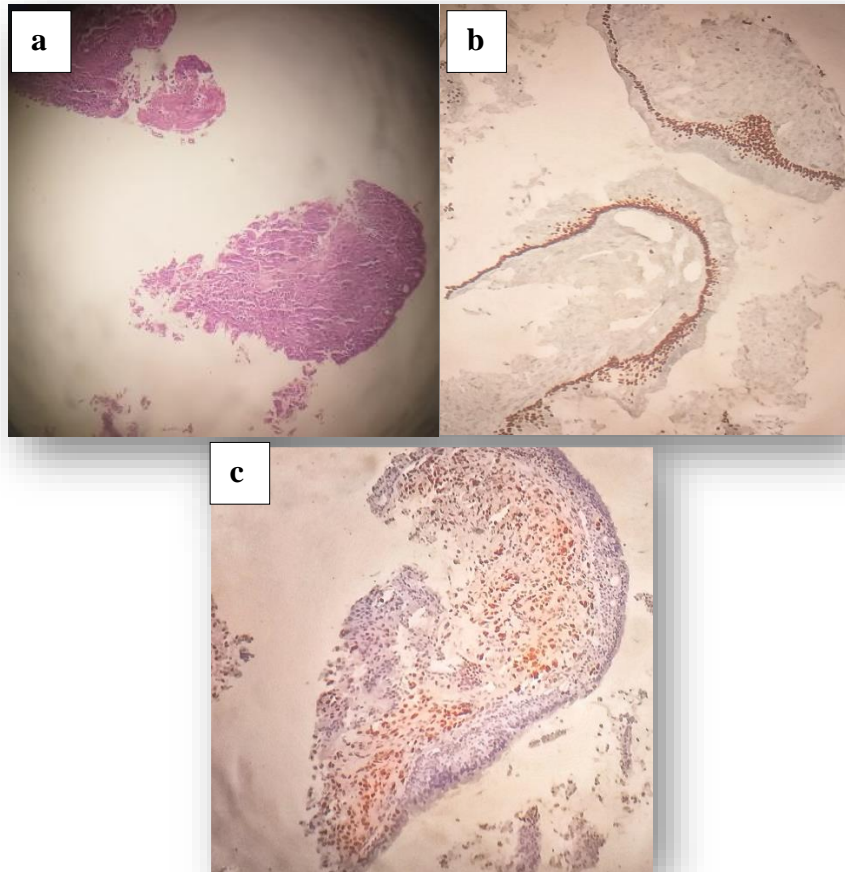


Figure 28 : Carcinome pulmonaire non à petites cellules dont l'IHC est en faveur d'un adénocarcinome, sur une biopsie bronchique. a : tumeur à aspect solide, sans aucun signe de différenciation glandulaire ou malpighienne g x40. b : marquage immunohistochimique P40 négative g x40. c : marquage immunohistochimique TTF1 positif g x40

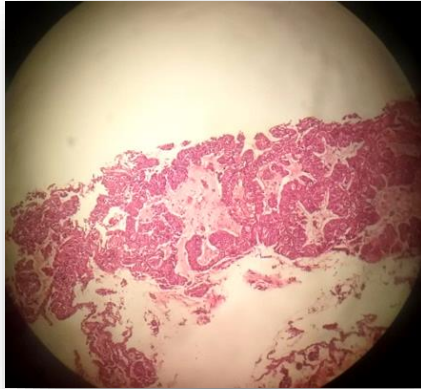


Figure 29 : Adénocarcinome lépidique. La morphologie lépidique présente des parois alvéolaires tapissée par une prolifération de pneumocytes atypiques g x40.

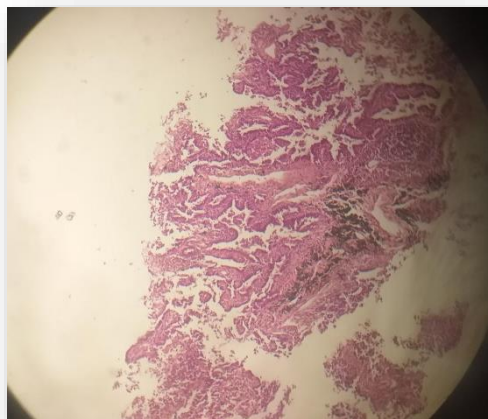


Figure 30 : Contingent lépidique d'un adénocarcinome lépidique et acinaire. L'aspect présente une morphologie lépidique et également des structures glandulaires g x40.

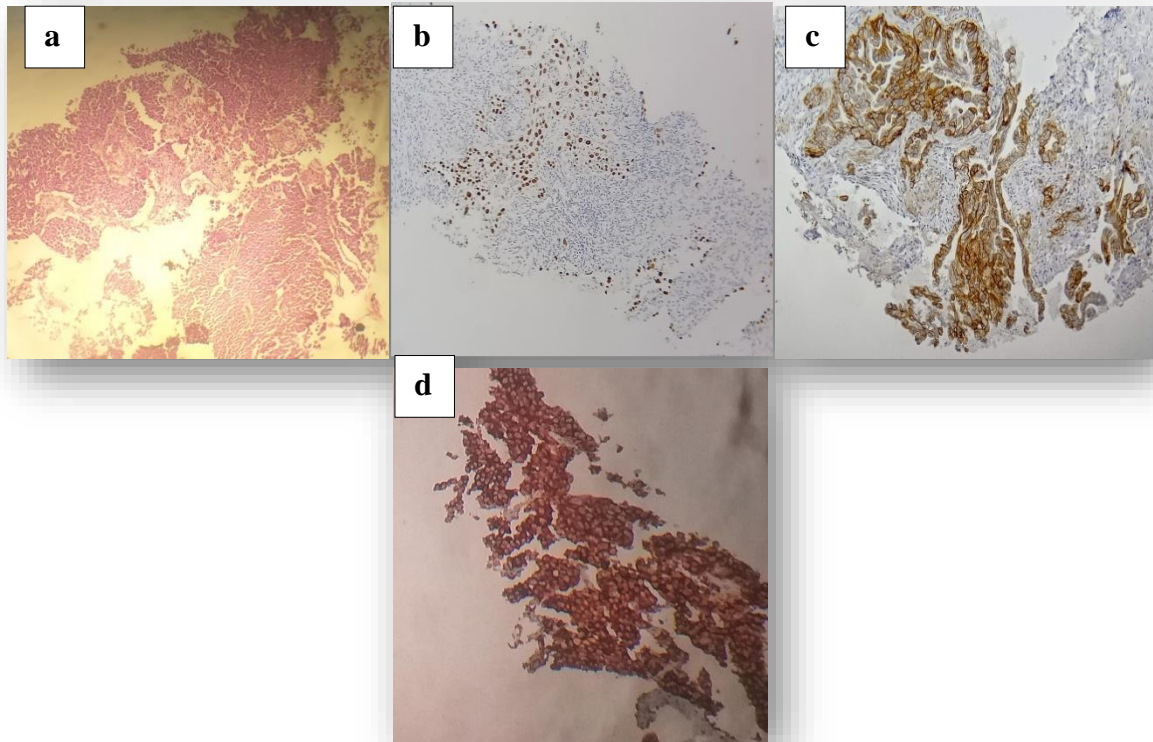


Figure 31 : Immunomarquage d'un adénocarcinome d'aspect solide, sur carottes biopsique. a : tumeur à aspect solide à faible grossissement g x40. b : marquage intense par TTF1 g x40. c : immunohistochimie par PDL-1 montre un marquage membranaire positif intense g x40. d : marquage immunohistochimique ALK cytoplasmique positive g x40.

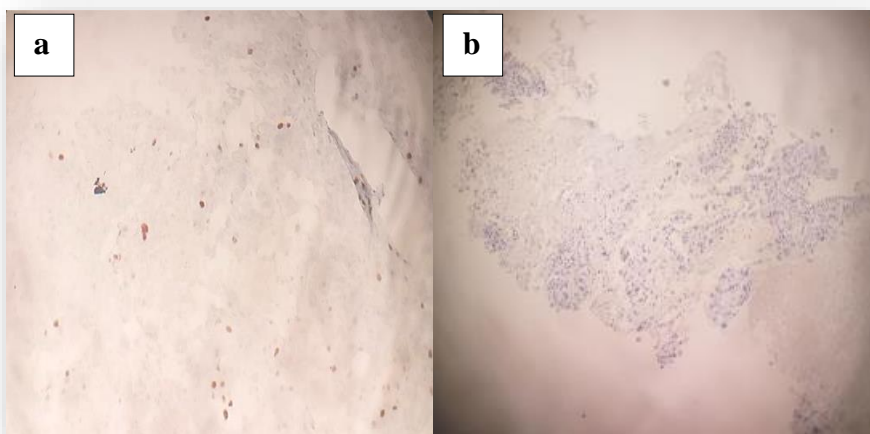


Figure 32 : CPNPC sans autre spécificité NOS, sur biopsie bronchique. a; absence d'expression immunohistochimique à la P40 g x40, b : absence d'expression au TTF1 g x40

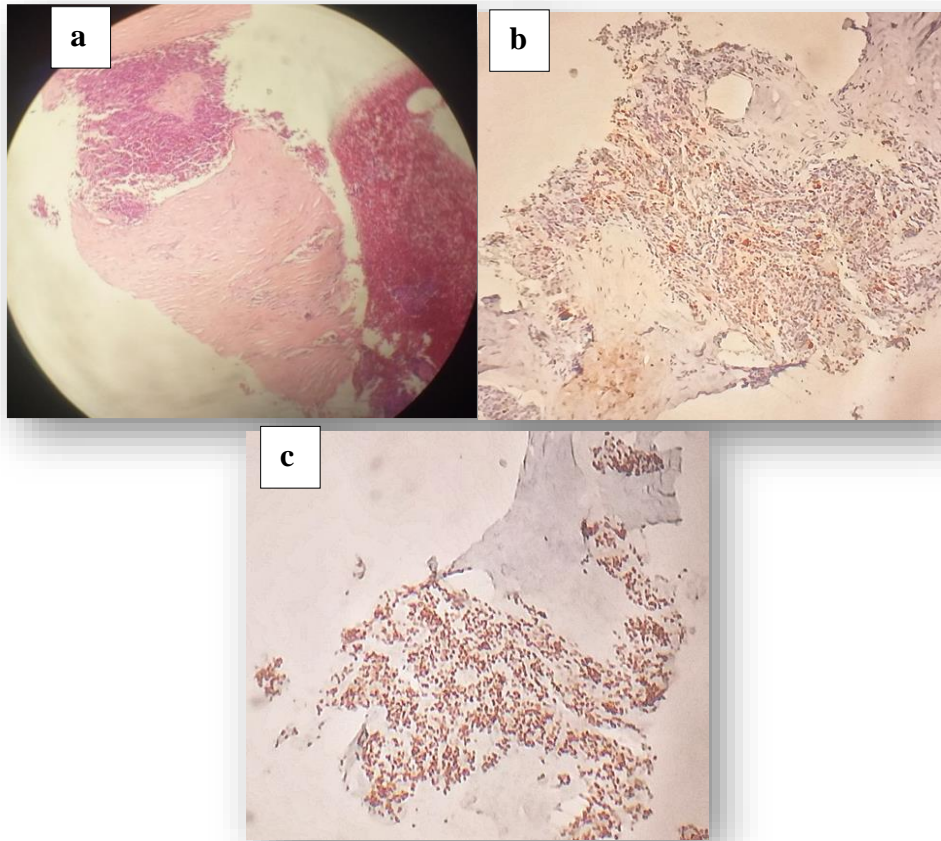


Figure 33 : CPNPC sans autre spécificité NOS avec phénotype discordant, sur biopsie, a : Aspect solide sans aucun signe de différenciation glandulaire ou malpighienne g x40. b : présence d'expression immunohistochimique au TTF1 g x40. c : présence d'expression immunohistochimique à la P40 g x40.

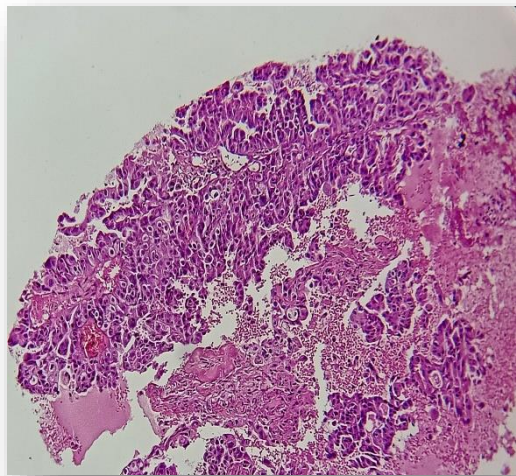


Figure 34 : Adénocarcinome papillaire à aspect bien différencié, sur biopsie bronchique g x40.

II. Discussion

Le cancer du poumon est fréquent et son incidence ne cesse d’augmenter dans tout le monde et même chez nous. Il est classé en effet en 2ème position chez les hommes après le cancer colorectal selon **les données du Réseau National Des Registres Du Cancer de l’année 2017 (Figure 36)** et selon **le registre de cancer d’Alger 2017**, il est classé en 3ème position après le cancer colorectal et prostate chez l’homme et en 9ème position chez les femmes. Et selon **Globocan 2020** il est classé en 3eme position (**annexe II**).

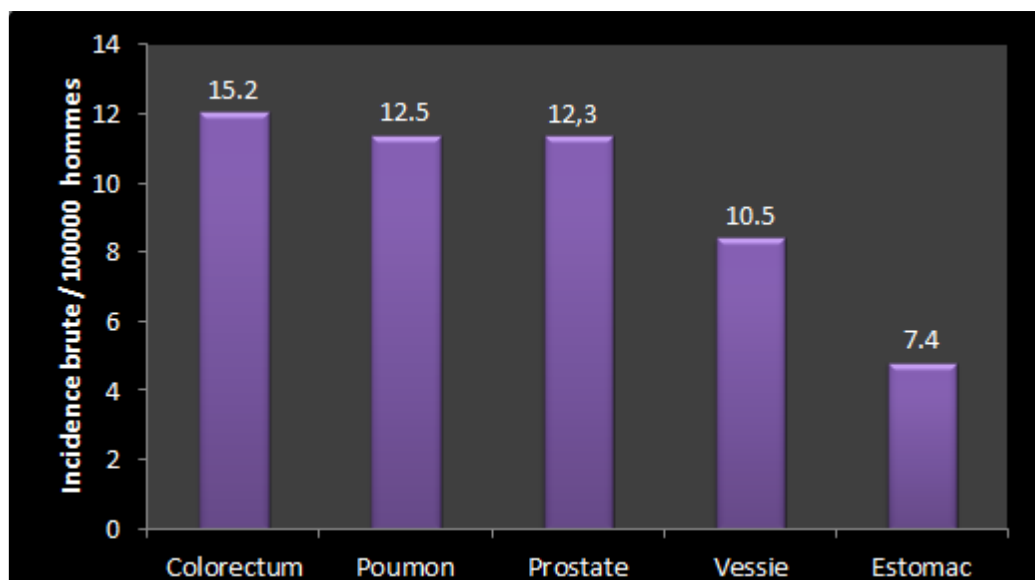


Figure 35 : Les 5 types de cancer chez l’homme selon le Réseau National des Registres Du Cancer de l’année 2017

L'âge moyen des patients dans notre série étaient 58 ans, ce qui est similaire avec d'autres études qui étaient respectivement 60 ans et 70 ans selon (**FARUK TAS et al., 2013**) et (**Trédaniel, 2018**).

En effet, l'incidence du cancer pulmonaire augmente proportionnellement avec l'âge aussi bien chez l'homme que chez la femme, alors qu'il reste rare chez le sujet jeune avant 30 ans (**Quoix et Lemarié, 2011**)

La moyenne d'âge pour le cancer du poumon chez les hommes est de 59 ans ; les patients âgés de moins de 50 ans représentent 18,3% des cas (**Global Cancer Observatory**)

Dans notre étude, nous avons noté une nette prédominance masculine : 75% hommes et 25% femmes avec un sex-ratio de 3,95. Ce qui corrobore avec les données de la littérature. A titre d'exemple, dans **le Registre Des Cancers du Grand Casablanca, 2016**, les hommes étaient les plus touchés avec une incidence de 89.60 % et 10.4 % pour les femmes.

Cette prédominance est liée en grande partie au tabagisme, principal facteur de risque du cancer pulmonaire, qui est nettement plus fréquent chez les hommes par rapport aux femmes. Ces dernières étant plus exposées au tabagisme passif.

Pour ce facteur, en raison du manque de données dans les fiches de demande d'examen anatomopathologique, nous n'avons pas pu vérifier son implication dans la survenue des CPNPC.

Le rôle du tabagisme est maintenant connu depuis plus de 60 ans. La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont les principaux éléments en relation avec le cancer du poumon et la notion de « paquets-année » tient compte de ces deux paramètres, même si la durée a un impact beaucoup plus important que la quantité fumée par jour.

Selon **Hoffman RM et al. (2017)** 83 % des patients atteints de CPNPC présentaient des antécédents de tabagisme. Selon (**Bresse, B et al. 2015**), le risque de cancer du poumon est 10 fois augmenté chez le fumeur par rapport au non-fumeur. (**Bresse, B et al., 2015**)

Le tabac joue également un rôle dans le pronostic de la maladie (mortalité, développement de métastases, résistance au traitement...etc.). En effet, selon l'OMS, La fumée du tabac et la nicotine, peuvent accroître l'agressivité du cancer en favorisant la prolifération, la migration, l'invasion, la métastase et l'angiogenèse ; en inhibant l'apoptose des cellules

cancéreuses; ou en modulant les réponses immunitaires associées aux tumeurs (**Sobus & Warren, 2014; Warren & Singh, 2013**).

Ces effets peuvent réduire également l'efficacité du traitement contre le cancer (**Condoluci et al., 2016; Sanner & Grimsrud, 2015; Warren, Sobus & Gritz, 2014**). La fumée de tabac peut altérer la pharmacocinétique des médicaments par plusieurs mécanismes; par exemple, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) affectent la régulation transcriptionnelle et épigénétique des enzymes cytochromes P450 (CYP), qui sont responsables du métabolisme des substances toxiques, et donc accélèrent l'élimination de certains traitements systémiques (**O'Malley et al., 2014; Petros et al., 2012**). Cette élimination plus rapide des médicaments anticancéreux et l'exposition systémique réduite qui en résulte pourraient réduire l'efficacité du traitement.

Pour toutes ces raisons, il est important de préciser la notion de tabagisme qu'il soit actif ou passif chez tous les patients atteints d'un cancer bronchique.

Selon l'**Institut National contre le Cancer** et **Institut du Thorax**, les fumeurs sont de plus en plus souvent atteints par l'ADC. Selon les dernières observations épidémiologiques, cette augmentation serait en lien d'une part avec une amélioration des moyens de diagnostic notamment l'utilisation de l'IHC systématique pour les tumeurs d'architecture solide et d'autre part aux habitudes tabagiques en évolution. En effet, on assiste à un changement du type des cigarettes qui sont composées de particules de plus en plus fines pouvant atteindre les parties distales de l'arbre bronchique.

Selon l'**OMS 2021**, le CE est fortement lié au tabac, plus de 90 % des patients atteints de CE sont de gros fumeurs actuels ou anciens. Selon (**Perez-Moreno et al., 2012**) et l'**Association Américaine pour la recherche sur le cancer**, l'incidence du carcinome épidermoïde est liée fortement aux habitudes de consommation du tabac par rapport aux autres types.

Quant à la réponse à l'immunothérapie, il a été démontré dans plusieurs études qu'un tabagisme actif ou passif pouvait améliorer la réponse à cette thérapie. Cela s'expliquerait par le fait que les carcinogènes du tabac facilitent l'échappement de la tumeur au système immunitaire et en restaurant l'immunité antitumorale des patients fumeurs par ce traitement, la tumeur serait mieux contrôlée. (**Shukuya et Carbone, 2016**).

Dans notre étude statistique, la majorité des prélèvements (95,3%) correspondaient à des biopsies broncho-pulmonaires ou transpariétales, les pièces opératoires représentaient 4,66% ce qui corrobore avec les études faites par l'OMS 2021. La plupart des cas sont en effet diagnostiqués à des stades avancés où le cancer est développé de façon importante, et les

patients sont donc à un stade inopérable. Ce qui explique le fait que les pièces opératoires soient rares.

Dans notre travail, l'extension de la maladie n'a pas pu être bien étudiée du fait du manque de renseignement sur la fiche de demande d'examen anatomopathologique. Néanmoins, pour les cas où cette extension a été précisée, dans 46% des cas, la maladie était localement avancée ou métastatique et dans 14% des cas elle était de stade local.

Selon **Li et al. (2019)**, il a été rapporté qu'environ 30 à 40 % des patients atteints de CPNPC présentent souvent une maladie métastatique au moment du diagnostic, ce qui corrobore tout à fait avec notre étude.

On peut également relier cela avec le fait que la majorité des types d'échantillons que nous avons reçus étaient des biopsies comme nous l'avons déjà mentionné et non pas des pièces opératoires, à cause de l'état critique, avancé, voir même métastatique des patients, les rendant inopérables.

Parmi les 46 cas de CE, 27 cas étaient localement avancés ou métastatiques soit 59% des cas.

Les pourcentages de carcinomes épidermoïdes localement avancés ou métastasés diffèrent dans plusieurs études mais restent quand même d'un taux considérable. Par exemple, dans l'étude de **TAMURA T et al., (2015)**, 22.2% des carcinomes épidermoïdes étaient à un stade avancé ou métastatique.

Dans les ADC, et parmi les cas où le stade de la maladie a été mentionné, la forme localement avancée ou métastatique était prédominante 46%.

Plusieurs études montrent que les taux de métastases des ADC diffèrent dans la littérature mais restent cependant toujours élevés. Par exemple dans une étude tunisienne faite par **Joobeur et al. (2015)**, il a été démontré qu'au moment du diagnostic, 73,3% des patients présentant un ADK étaient au stade métastatique.

Concernant les 18 patients présentant des carcinomes de type NOS, 5 cas étaient à un stade localement avancé ou métastatique soit 28%, ce qui est en accord avec l'étude de **Lee HW et al. (2021)** où 26.4% des CPNPC NOS étaient métastatiques.

Le type histologique prédominant dans notre série était l'ADC qui représentait 73,1% des cas suivi du CE qui représentait 17,89% des cas. Les autres types histologiques étaient rares.

Nos résultats concordent avec plusieurs études tels que celle de **Hee-Young Yoon**, où l'ADC représentait le type histologique le plus diagnostiqué chez les patients atteints d'un

cancer pulmonaire (**Hee-Young Yoon et al., 2020**) et celle de Bamba où l'ADC représentait 49% et le CE 40% (**Bamba et al., 2015**).

En effet, il a été constaté que ces dernières années ont vu une modification épidémiologique des CPNPC avec une prédominance des ADC au profit d'une diminution de la fréquence du CE qui a été longtemps considéré comme le type histologique prédominant dans les cancers pulmonaires. Cette augmentation de la fréquence des ADC est rattachée comme nous l'avons déjà précisé à l'utilisation systématique de l'étude IHC dans le diagnostic des tumeurs solides du poumon. Ces dernières étaient longtemps diagnostiquées comme des CE peu différenciés sur la base de la morphologie. L'IHC dans ce type de tumeur a permis de mieux les typer et les classer dans la plupart du temps dans la rubrique des ADC solides.

La fréquence du CGC est en diminution selon l'étude de Travis (**Travis et al., 2013**), sa fréquence était faible dans notre série (0,77%). Comme recommande l'OMS, ce type a été diagnostiqué dans 100% des cas sur les pièces de résection chirurgicales.

Le CPNPC de type NOS qui correspond à une tumeur solide sans différenciation glandulaire (morphologique ou en coloration histochimique) ni malpighienne et qui n'exprime pas les deux marqueurs TTF1 et P40 en IHC représentait une proportion faible dans notre série (7%). Ce type a été diagnostiqué dans 100% des cas sur des prélèvements biopsiques. Les recommandations de l'OMS 2015 sont d'utiliser le moins possible le terme de CPNPC de type NOS car il présente une source de confusion pour les cliniciens quant à la prise en charge des patients. Nous avons également retrouvé deux cas de CPNPC-NOS de phénotype discordant. Il s'agit de CPNPC d'architecture solide exprimant à la fois le TTF1 et la P40 dans une même population cellulaire.

Selon les recommandations de l'OMS, les CPNPC-NOS sont pris en charge comme des ADC solides n'exprimant pas TTF1, ils doivent donc bénéficier d'une recherche de mutations génétiques afin de leur proposer une thérapie ciblée.

La morphologie solide pure représentait 43,57% de notre série. L'IHC a permis de les classer dans un type précis. En effet, ces CPNPC solide ont pu être classés suite à cette étude en ADC d'architecture solide (32%), CE peu différenciés (70%), CNPC NOS (100%) et CGC (100%).

Dans les ADC pulmonaires, et selon les recommandations de l'OMS, la ou les architectures présentes doivent être décrites. Sur pièce opératoire, il faudra préciser en pourcentage toutes les architectures rencontrées en précisant celle qui est prédominante.

Dans notre série, la morphologie solide pure au sein des ADC était prédominante et représentait 32 % des cas. Dans ce contexte, L'IHC au TTF1 a été réalisée dans 100% des cas et a permis de confirmer la nature glandulaire de la prolifération par une expression positive de cet anticorps. Pour le contingent solide au sein des ADC, il a été retrouvé en association avec d'autres morphologies dans 17% des cas. L'IHC a été également réalisée dans 100% des cas montrant une expression positive.

Nos résultats ne corroborent pas avec l'étude de Lantuéjoul où l'ADC solide pure et ADC avec contingent solide représentaient 3 % et 7% respectivement (**Lantuéjoul et al., 2011**)

Même si les résultats des études sont différents concernant la morphologie prédominante de l'ADC, la corrélation pronostique était identique avec un meilleur pronostic pour l'aspect lépidique contrairement aux aspects solide et micropapillaire qui étaient associés à un mauvais pronostic.

L'étude IHC utilisant TTF1 a été pratiquée dans 73,93% des ADC toutes morphologies confondues, elle était positive dans 95.68% des cas.

Dans l'étude d'Audrey, l'expression du TTF1 était positive dans 90% des CPNPC (**Audrey MANSUET-LUPO, 2014**) et dans l'étude de Joobeur, un résultat positif au TTF1 était observé dans 64.6% des cas ADC, ce qui est similaire à notre étude.

Le TTF1 est considéré comme un bon marqueur des ADC, selon L'OMS, il est exprimé dans 75 à 80% des cas. Il permet de différencier également les ADC primitifs des métastases pulmonaires (**Couraud et al., 2020**).

Pour les CE, le sous-type bien différencié représentait 30% des CE. Pour cette forme l'étude immunohistochimique a été réalisée uniquement dans 28,57% des cas, son diagnostic est en effet basé uniquement sur la morphologique (présence de ponts d'union et/ou kératinisation). La forme peu différenciée par contre nécessite obligatoirement une preuve immunohistochimique à fin d'éliminer formellement une ADC solide surtout dans sa forme pseudo-squameuse. Cette forme était prédominante dans notre série représentant 70% des CE

et a été diagnostiqué dans 100% des cas après réalisation d'une étude IHC utilisant P40 avec un marquage nucléaire intense et diffus.

Notre résultat concernant la fréquence de la variante peu différenciée des CE pulmonaires et concordante avec la littérature. En effet, cette forme apparait plus élevée dans le poumon que dans les localisations ORL et cervico-utérine où les CE sont volontiers bien différenciés, avec une kératine abondante.

L'étude immunohistochimique avec l'anticorps P40 marqueur spécifique malpighien, montre que 36 cas des CE soit 100 % ont une expression p40+ dans notre série (36+/36) et selon (**Tatsumori et al., 2014**) la distribution histologique du P40+ était à 96.8% (153 cas sur 158 des carcinomes épidermoïdes) ce qui corrobore avec notre étude.

La sélection des schémas thérapeutiques pour le cancer bronchique avancé n'est pas basée uniquement sur les types histologiques, mais aussi sur l'état des mutations et de l'expression du PD-L1. Pour cela une évaluation précise des biomarqueurs joue un rôle important dans la prise en charge des patients. Actuellement, pour les CPNPC de stade localement avancé ou métastatique, la recherche d'une mutation EGFR par biologie moléculaire, d'un réarrangement du gène ALK par IHC et d'un réarrangement ROS1 par IHC complétée par hybridation in-situ (FISH) pour les ADC ainsi que l'évaluation du statut PD-L1 par IHC pour tous les autres types histologiques sont recommandées.

La fréquence du réarrangement ALK dans notre série était de 5,88%, elle a été évaluée dans uniquement 17 cas d'ADC du fait de la non disponibilité de l'anticorps. Cette fréquence est proche de celle observé dans le travail de Kim avec un pourcentage de 4% (**Kim.H et al., 2011**). En effet, il s'agit d'une mutation rare et s'observe dans 5 à 7% des cas. Cette anomalie est ciblée par le Crizotinib, inhibiteur compétitif et sélectif de l'ATP du domaine tyrosine kinase d'ALK avec des réponses spectaculaires.

Concernant l'expression du PD-L1, les résultats obtenus dans notre étude étaient conformes aux recommandations du groupe PATTERN de pathologistes thoraciques concernant le testing du PD-L1. En effet, selon ces recommandations, le nombre de tumeurs testées avec moins de 1 % ne doit pas trop excéder 50% (nous avons obtenu 45,52%) et le nombre de tumeurs avec plus de 50 % de cellules tumorales marquées doit représenter au moins 20 % des tumeurs testées (nous avons obtenu 25,68%).

Les études évaluant l'expression du PD-L1 sont très nombreuses et les résultats sont très divergents. A titre d'exemple, dans l'étude de Yang, une expression négative était retrouvée dans 69,2% et une expression forte dans 9,7% (**Yang J et al., 2016**). Dans celle de Jin, une expression négative était obtenue dans 54,4% des cas (**Jin Y et al., 2019**). Cette variabilité dans les résultats est due au fait que les tests immunohistochimiques utilisés ne sont pas les mêmes (existence de plusieurs anticorps anti PD-L1) et que les méthodologies d'interprétation des données sont différentes.

En absence d'altération ciblable (EGFR, ALK ou ROS1), en cas de positivité du PDL1 (22C3) supérieure ou égale à 50 %, l'immunothérapie à base de pembrolizumab est indiquée en 1ère ligne. Pour une expression PDL1 située entre 1 et 49%, elle est indiquée en 2ème ligne.



Conclusion

Conclusion

Conclusion

L'augmentation de l'incidence du cancer du poumon non à petites cellules est plus rapide depuis une vingtaine d'année. Cela peut être dû à la fréquence des mutations moléculaires et à de nombreux facteurs tels que ; l'existence des habitudes et d'antécédents tabagiques, l'exposition au tabagisme passif, ou d'autres facteurs de risques (nutritionnels, professionnels, environnementaux...etc), ainsi que les progrès des techniques anatomopathologiques qui permettent de diagnostiquer un nombre plus élevé de patients atteints.

Les ADC et les CE sont les types les plus fréquents dans les CPNPC. Aujourd'hui, grâce aux techniques histologiques et immunohistochimiques, il est maintenant possible de mieux préciser la nature de la tumeur par rapport qu'avant, et de bien séparer les types épidermoïdes des ADC dans la catégorie des CPNPC, surtout dans le cas où la morphologie est peu différenciée présentant un aspect solide. Dans cette situation, le recours à l'IHC devient indispensable. Cette technique est simple, performante et surtout peu coûteuse.

La P40 se trouve exprimée essentiellement dans les CE contrairement au TTF1 qui est fortement exprimé dans les ADC pulmonaires. Il est en revanche absent dans les ADC développés dans d'autres organes. Le TTF1 est donc un bon marqueur diagnostique dans les cancers pulmonaires, il permet de distinguer l'adénocarcinome pulmonaire primitif du métastatique.

La majorité des patients atteints de cancer bronchique pulmonaire, sont diagnostiqués à des stades avancés, métastatiques. Les thérapies ciblées et l'immunothérapie permettent d'améliorer le pronostic de ces patients et de prolonger et leur survie. De ce fait, la recherche d'une anomalie moléculaire ciblable par immunohistochimie pour ALK et ROS1 et l'évaluation du statut PD-L1 pour l'immunothérapie par immunohistochimie devient nécessaire.

Plusieurs perspectives sont à entrevoir et à ne pas négliger. Une analyse épidémiologique plus poussée pourrait être menée sur différents paramètres. De plus, un dépistage précoce pour la détection du cancer et l'établissement des stratégies de lutte contre le tabac et d'aide au sevrage tabagique deviennent nécessaires.

Enfin, une analyse au niveau moléculaire est également à envisager afin d'identifier les mécanismes de carcinogénèse et les particularités biologiques, moléculaires et génétiques du cancer du poumon selon les différents facteurs de risques.



Bibliographie

Bibliographie :

- Agharbi, F. Z. (2020). Carcinome épidermoïde verruqueux de l'ongle. *PAMJ Clinical Medicine*, 2. <https://doi.org/10.11604/pamj-cm.2020.2.133.21244>
- Aiello, A. D., Bazin, L., Leblanc, A., Blanchard, C., & Zagnoli, F. (2022). Uvéo-papillite bilatérale révélatrice d'un adénocarcinome pulmonaire : à propos d'un cas. *Revue Neurologique*, 168, A153. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.01.394>
- Alami, I. E., & Errihani, H. (2016). Nodules cutanés négligés révélant un adénocarcinome pulmonaire. *Pan African Medical Journal*, 24. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.131.8686>
- Almoubaker, S., & Boutayeb, F. (2021). Tumeur géante du pouce révélant un adénocarcinome pulmonaire : à propos d'un cas. *Chirurgie de La Main*, 30(6), 471. <https://doi.org/10.1016/j.main.2021.10.141>
- American Association for Cancer Research, 18(9), 2443–2451.
- Audrey MANSUET-LUPO, Influence des caractéristiques morphologiques et mutationnelles des carcinomes pulmonaires sur leur environnement immunitaire et leur pronostic . 2014
- Aujayeb, A. (2021). Pneumomédiastinum, lung cancer and Covid-19. *Lung Cancer*, 156, S73.
- Bade, B. C., & Dela Cruz, C. S. (2020). Lung Cancer 2020. *Clinics in Chest Medicine*, 41(1), 1–24.
- Bamba. S., Diakite. M. T. (2015). Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'Est Algérien. Mémoire pour l'obtention du diplôme du master, université frères Mentouri constantine 1, Algerie : 78.
- Basse.C, Swalduz.A, Levra.M.G, Girard.N, Remon.J,Moro-Sibilot.D.(2020). Immunothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques, de la première ligne à la résistance et sa prise en charge. *Bull Cancer* ; 107 : 779–791.
- BAYRAM, B. (2020). Seksual Siklus Süresince İnek Tuba Uterinasında Erbb1/HER1 ile Erbb2/HER2 Reseptörlerinin Dağılımı. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. <https://doi.org/10.47027/duvetfd.779723>
- Birsen, G., Revel, M. P., & Wislez, M. (2020). Dépistage du cancer du poumon : l'étude Nelson est enfin publiée. *Bulletin du Cancer*, 107(2), 143–144.

Bibliographie

- Bizieux-Thaminy.A, Hureaux.J, Urban.T.(2004). Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement. EMC-Médecine: 8–17
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.
- Bresse, B., Le Moulec, S., Mazières, J., Senellart, H., Barlesi, F., Chouaid, C., Dansin, E., Bérard, H., Falchero, L., Gervais, R., Robinet, G., Ruppert, A. M., Schott, R., Léna, H., Clément-Duchêne, C., Quantin, X., Souquet, P. J., Trédaniel, J., Moro-Sibilot, D., Pérol, M., ... Soria, J. C. (2015). Bevacizumab in Patients with Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21(1896–1903).
- Cesarini, L., V. (2021). *Survival Symphony : My Lung Cancer Journey*. [Www.Survivalsymphony.com](http://www.Survivalsymphony.com).
- Condoluci A, Mazzara C, Zoccoli A, Pezzuto A, Tonini G (2016) Impact of smoking on lung cancer treatment effectiveness: a review. *Future Oncol* 12:2149–2161. <https://doi.org/10.2217/fon-2015-0055>
- Copin, M. C. (2016). Carcinome à grandes cellules, carcinome lymphoepithelioma-like, carcinome NUT. *Annales de Pathologie*, 36(1), 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2015.11.006>
- Couraud, S., Grolleau, E., & Milleron, B. (2020). Le dépistage du cancer du poumon. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 12(2), 2S36-2S40.
- Coureau, G., & Delva, F. (2019). Dépistage du cancer du poumon chez les fumeurs. *Bulletin du Cancer*, 106(7 8), 693 702.
- Decroisette, C., Corre, R., Greenwood, W., Chartier, D., Amsellem, N., Lefebvre-Nare, F., Guéroult-Accolas, L., & Schott, R. (2022). Analyse sémantique de conversations sur le web portant sur le cancer du poumon : étude Web Ethnography-Lung. *Bulletin Du Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.03.006>
- Denis, F. (2012). Radiothérapie : quelle cible ? Apport des techniques d'imagerie TDM et TEP. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, 4(6), 515–520. [doi:10.1016/s1877-1203\(12\)70298-7](https://doi.org/10.1016/s1877-1203(12)70298-7).

Bibliographie

- Detterbeck, F. C., Nishimura, K. K., Cilento, V. J., Giuliani, M., Marino, M., Osarogiagbon, R. U., Rami-Porta, R., Rusch, V. W., & Asamura, H. (2022). The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Methods and Guiding Principles for the Development of the Ninth Edition TNM Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, 17(6), 806–815. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.02.008>
- Diaz, M., Garcia, M., Vidal, C., Santiago, A., Gnutti, G., Gómez, D., Trapero-Bertran, M., & Fu, M. (2021). Health and economic impact at a population level of both primary and secondary preventive lung cancer interventions: A model-based cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer*, 159, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.06.027>
- Dieu-Nosjean, M.-C., & Caux, C. (2019). La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs. *Médecine/sciences*, 35(12), 957–965. doi:10.1051/medsci/2019192 10.1051/medsci/2019192
- Dubois, M., Ardin, C., André, F., Scherpereel, A., & Mortier, L. (2019). L’immunothérapie, une révolution en oncologie. *Médecine/sciences*, 35(12), 937–945. doi:10.1051/medsci/2019225
- Dujon, C., Glaser, C., Azarian, R., & Petitpretz, P. (2017). Régression spontanée d’un adénocarcinome pulmonaire. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 34(1), 86–88. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.04.025>
- Durham, D. D., Croswell, J. M., & Marcus, P. M. (2021). Do competing causes of mortality contribute to overdiagnosis in lung cancer screening ? *Lung Cancer*, 153, 21–24.
- Endo, T. (2020). M-Ras is Muscle-Ras, Moderate-Ras, Mineral-Ras, Migration-Ras, and Many More-Ras. *Experimental Cell Research*, 397(1), 112342. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112342>
- Entezari, M., Ghanbarirad, M., Taheriazam, A., Sadrkhanloo, M., Zabolian, A., Goharrizi, M. A. S. B., Hushmandi, K., Aref, A. R., Ashrafizadeh, M., Zarrabi, A., Nabavi, N., Rabiee, N., Hashemi, M., & Samarghandian, S. (2022). Long non-coding RNAs and exosomal lncRNAs: Potential functions in lung cancer progression, drug resistance and tumor microenvironment remodeling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 112963. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112963>

Bibliographie

- Fourati, A., & Chatti, K. (2018). Métastases ou pas métastases : telle est la question. *Journal d'imagerie Diagnostique et Interventionnelle*, 1(4), 239–241. <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2017.10.007>
- Gazaille, V., Bertin, F., Delage, M., Decroisette, C., Sturtz, F., Melloni, B., & Bonnaud, F. (2017). 247 Expression de MRP1 et -3 et survie dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 24, 82. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(07\)72623-2](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(07)72623-2)
- Gelli, M., & Sourrouille, I. (2020). Métastases péritonéales de cancer colorectal Cas particuliers : découverte peropératoire, métastases péritonéales et autres sites métastatiques, récurrence après chirurgie de cytoréduction. *Côlon & Rectum*, 14(4), 183–191. <https://doi.org/10.3166/cer-2020-0159>
- Giraud, P., Lacornerie, T., Mornex, F. (2016). Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. *Cancer Radiothérapie* :10.
- Gospodarowicz, M., & O'Sullivan, B. (2003). Prognostic factors in cancer. *Seminars in Surgical Oncology*, 21(1), 13–18. doi:10.1002/ssu.10016
- Goubet, A.-G., Livartowski, A., & Romano, E. (2018). Immunothérapie et cancer du poumon : nouveaux concepts. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 35(6), 642–65
- Guillemainault, L., Carmier, D., Heuzé-Vourc'h, N., Diot, P., & Pichon, E. (2015). Immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : inhibition de la voie PD1/PDL1. *Revue de Pneumologie Clinique*, 71(1), 44–56. doi:10.1016/j.pneumo.2014.11.004
- Hasnaoui, M., Masmoudi, M., Belaid, T., & Mighri, K. (2020). Association d'un carcinome épidermoïde du larynx et un carcinome papillaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie*, 81(4), 402–403. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.07.738>
- Heiden, B. T., Engelhardt, K. E., Cao, C., Meyers, B. F., Puri, V., Cao, Y., & Kozower, B. D. (2022). Association between lung cancer screening and smoking cessation. *Cancer Epidemiology*, 79, 102194. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102194>
- Hoffman RM, Sanchez R. Lung Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2017 Jul;101(4):769-785. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.008. PMID: 28577626; PMCID: PMC7368999.

Bibliographie

- Hoy H, Lynch T, Beck M. Surgical Treatment of Lung Cancer. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019 Sep;31(3):303-313. doi: 10.1016/j.cnc.2019.05.002. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31351552
- HW, Ha SY, Roh MS. Non-Small Cell Carcinoma-Not Otherwise Specified on Cytology Specimens in Patients with Solitary Pulmonary Lesion: Primary Lung Cancer or Metastatic Cancer? *J Cytol.* 2021 Jan-Mar;38(1):8-13. doi: 10.4103/JOC.JOC_94_20. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33935386; PMCID: PMC8078622.
- Ilie, M., Hofman, V., Ortholan, C., Bonnetaud, C., Vénissac, N., Mouroux, J., Mazure, N. M., Pouysségur, J., & Hofman, P. (2021). Dualité fonctionnelle des anhydrases carboniques CAIX et CAXII : impact pronostique chez les patients atteints d'un carcinome pulmonaire non à petite cellules (CPNPC). *Annales de Pathologie*, 31(5), S132–S133. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2021.09.031>
- Janane, A. (2021). Carcinome épidermoïde sur fistule cicatricielle lombaire Squamous cell carcinoma developed on an urinary fistula. *Annales d'Urologie.* [https://doi.org/10.1016/s0003-4401\(03\)00094-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4401(03)00094-9)
- Jin, Y., Shen, X., Pan, Y., Zheng, Q., Chen, H., Hu, H., & Li, Y. (2019). Correlation between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancer: A real-world study of a large Chinese cohort. *Journal of thoracic disease*, 11(11), 4591–4601.
- Joobeur S, Mribah H, Saad AB, Mhamed SC, Mahou H, Rouatbi N, El Kamel A. Adénocarcinome pulmonaire primitif : expérience un centre hospitalier tunisien [Primary lung adenocarcinoma: experience of a Tunisian hospital]. *Pan Afr Med J.* 2015 Jul 24;21:216. French. doi: 10.11604/pamj.2015.21.216.67. PMID: 26448811; PMCID: PMC4587083.
- Kamin, H. J. (2022). One-off low-dose CT lung cancer screening in China: an appropriate strategy? *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(4), 320–322. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00047-9)
- Kim H, Yoo SB, Choe JY, Paik JH, Xu X, Nitta H, Zhang W, Grogan TM, Lee CT, Jheon S, Chung JH. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of -A Lantuéjoul. S., Salameire. D., & Brambilla. E. (s. d.). (2011). Évolution de la classification histologique des cancers

Bibliographie

- broncho-pulmonaires non à petites cellules : 6LK protein expression. *J Thorac Oncol.* 2011 Aug;6(8):1359-66.
- Koning, H. J. (2022). One-off low-dose CT lung cancer screening in China: an appropriate strategy? *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(4), 320–322. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00047-9)
 - Kriegsmann, K., Cremer, M., Zgorzelski, C., Harms, A., Muley, T., Winter, H., ... Kriegsmann, M. (2019). Agreement of CK5/6, p40, and p63 immunoreactivity in non-small cell lung cancer. *Pathology*. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.009
 - L'Youssfi, H., Jabri, H., Elkhatabi, W., & Afif, H. (2017). Quelles différences entre un adénocarcinome pulmonaire de siège proximal et distal ? *Revue Des Maladies Respiratoires*, 34, A208. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.492>
 - Lantuéjoul, S., Salameire, D., & Brambilla, E. (s. d.). Évolution de la classification
 - Li, J., Zhu, H., Sun, L., Xu, W., & Wang, X. (2019). Prognostic value of site-specific metastases in lung cancer: A population based study. *Journal of Cancer*, 10(14), 3079–3086. doi:10.7150/jca.30463
 - Li, M., Zhang, C., Deng, S., Li, L., Liu, S., Bai, J., Xu, Y., Guan, Y., Xia, X., Sun, L., Carbone, D. P., & Hu, C. (2021). Lung cancer-associated T cell repertoire as potential biomarker for early detection of stage I lung cancer. *Lung Cancer*, 162, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.09.017>
 - Lindskog, C., Edlund, K., Mattsson, J. S. M., & Micke, P. (2015). Immunohistochemistry-based prognostic biomarkers in NSCLC: novel findings on the road to clinical use? *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15(4), 471–490. doi:10.1586/14737159.2015.1002772
 - Liu, L., Hou, F., Liu, Y., Li, W., & Zhang, H. (2022). A Case of Lung Adenocarcinoma Response to Alectinib Harboring a Rare EML4-ALK Variant, Exon 6 of EML4 Fused to Exon 18 of ALK. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(1), 2–6. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7077>
 - Long, T., Liu, Z., Zhou, X., Yu, S., Tian, H., & Bao, Y. (2019). Identification of differentially expressed genes and enriched pathways in lung cancer using bioinformatics analysis. *Molecular Medicine Reports*.
 - Luqman, M. (2021). Facteurs de risque environnementaux du cancer du poumon (French Edition). Editions Notre Savoir.

Bibliographie

- Mansuet-Lupo, A., Jo Molina, T., & Damotte, D. (2020). Les nouveautés dans les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2012(438), 47–54. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(12\)71254-6](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(12)71254-6)
- Mao, Y., Yang, D., He, J., & Krasna, M. J. (2016). Epidemiology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(3), 439–445.
- Miles, L. M. (2005). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer : a global perspective - the WCRF/AICR second report. *Nutrition Bulletin*, 30(2), 168–172.
- Nemesure, B., Albano, D., & Nemesure, A. (2021). Short- and long-term survival outcomes among never smokers who developed lung cancer. *Cancer Epidemiology*, 75, 102042.
- O'Malley, M., King, A. N., Conte, M., Ellingrod, V. L., & Ramnath, N. (2014). Effects of Cigarette Smoking on Metabolism and Effectiveness of Systemic Therapy for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(7), 917–926. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000191>
- Ojima, T., Hayata, K., & Yamaue, H. (2022). Œsophagectomie robotique selon Ivor Lewis pour adénocarcinome de la jonction œsogastrique (avec vidéo). *Journal de Chirurgie Viscérale*, 159(2), 180–181. <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2021.10.006>
- Pankova OV, Tashireva LA, Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Pismenny DS, Gerashchenko TS, Zavyalova MV, Vtorushin SV, Denisov EV and Perelmuter VM (2021) Premalignant Changes in the Bronchial Epithelium Are Prognostic Factors of Distant Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Front. Oncol.* 11:771802. doi: 10.3389/fonc.2021.771802
- Parente, B. (2020). Quimioterapia (QT) no estadio IV do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC). *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 6(6), 672–681. [https://doi.org/10.1016/s0873-2159\(15\)30945-4](https://doi.org/10.1016/s0873-2159(15)30945-4)
- Perez-Moreno, P., Brambilla, E., Thomas, R., & Soria, J. C. (2012). Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clinical cancer research : an official journal of the*
- Perrier, A., Hainaut, P., Guenoun, A., Nguyen, D. P., Lamy, P. J., Guerber, F., Troalen, F., Denis, J. A., & Boissan, M. (2022). En marche vers une oncologie personnalisée : l'apport des techniques génomiques et de l'intelligence artificielle

Bibliographie

dans l'usage des biomarqueurs tumoraux circulants. *Bulletin du Cancer*, 109(2), 170-184.

- Pilotto, S., Avancini, A., Menis, J., Sperduti, I., Giaj Levra, M., Berghmans, T., Bironzo, P., Brandão, M., de Ruyscher, D., Edwards, J., Faivre-Finn, C., Girard, N., Greillier, L., Hendriks, L., Lantuejoul, S., Mauer, M., Novello, S., O'Brien, M., Reck, M., . . . Milella, M. (2022). Exercise in lung Cancer, the healthcare providers opinion (E.C.H.O.): Results of the EORTC lung cancer Group (LCG) survey. *Lung Cancer*, 169, 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.05.009>
- Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F., . . . Faivre-Finn, C. (2018). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 29(Supplement_4), iv192–iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275
- Poon, C., Haderi, A., Roediger, A., & Yuan, M. (2022). Should we screen for lung cancer? A 10-country analysis identifying key decision-making factors. *Health Policy*. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.06.003>
- Quoix, E., Lemarié, E. Epidemiologie calnovelties in lung cancer. *Des maladies respiratoires* 2011 ; 28 : 1048-1058.
- R. Bennoui, M. Amtout, W. Ouahioune. (2020). Diagnosis of non-small cell lung cancer on biopsy samples. E-ISSN 2716-8190. Disponible sur: <http://www.jfmb-dz.com/>
- Rodriguez-Canales, J., Parra-Cuentas, E., & Wistuba, I. I. (2016). Diagnosis and Molecular Classification of Lung Cancer. *Lung Cancer*, 25–46. doi:10.1007/978-3-319-40389-2_2
- Rodriguez-Canales, J., Parra-Cuentas, E., & Wistuba, I. I. (2016). Diagnosis and Molecular Classification of Lung Cancer. *Lung Cancer*, 25–46. doi:10.1007/978-3-319-40389-2_2
- Rolfo, C., Caglevic, C., Santarpia, M., Araujo, A., Giovannetti, E., Gallardo, C. D., . . . Mahave, M. (2017). Immunotherapy in NSCLC: A Promising and Revolutionary Weapon. *Immunotherapy*, 97–125. doi:10.1007/978-3-319-53156-4_5
- Saber, A., Jeroen T. Hiltermann N., Klaas Kok, M. Martijn Terpstra, Kim de Lange, Wim Timens, Harry J.M. Groen, Anke van den Berg, Mutation patterns in small cell and non-small cell lung cancer patients suggest a different level of heterogeneity

Bibliographie

between primary and metastatic tumors, *Carcinogenesis*, Volume 38, Issue 2, 1 February 2018, Pages 144–151

- Safini, F., Bouchbika, Z., Bennani, Z., Belkheiri, S., Attar, H. E., Benchakroun, N., Jouhadi, H., Tawfiq, N., Sahraoui, S., & Benider, A. (2016). Carcinome neuroendocrine à grandes cellules primitif du sein: une tumeur rare chez l'homme. *Pan African Medical Journal*, 25. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.205.10366>
- Saito, T., Murakawa, T., Shintani, Y., Okami, J., Miyaoka, E., Yoshino, I., Date, H., Ito, H., Ohtsuka, T., Toyooka, S., Mori, T., Watanabe, S. I., Asamura, H., Chida, M., Endo, S., Kadokura, M., & Nakanishi, R. (2022). Preoperative renal dysfunction and long-term survival after surgery for non–small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 164(1), 227–239.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.09.008>
- Sanner T and Grimsrud TK (2015) Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review. *Front. Oncol.* 5:196. doi: 10.3389/fonc.2015.00196
- Selle, F., Alexandre, J., Prulhière, K., Kalbacher, E., Ray-Coquard, I., & Leary, A. (2021). Traitement médical de première ligne du cancer épithélial de l'ovaire de haut grade. *Bulletin Du Cancer*, 108(9), S5–S12. [https://doi.org/10.1016/s0007-4551\(21\)00582-8](https://doi.org/10.1016/s0007-4551(21)00582-8)
- Sequeira, M., Al-Khafaji, F., Park, S., Lewis, M. D., Wheeler, M. H., Chatterjee, V. K. K., Jasani, B., & Ludgate, M. (2021). Production and Application of Polyclonal Antibody to Human Thyroid Transcription Factor 2 Reveals Thyroid Transcription Factor 2 Protein Expression in Adult Thyroid and Hair Follicles and Prepubertal Testis. *Thyroid*, 13(10), 927–932. <https://doi.org/10.1089/105072503322511328>
- Shukuya, T., Mori, K., Amann, J. M., Bertino, E. M., Otterson, G. A., Shields, P. G., Morita, S., & Carbone, D. P. (2016). Relationship between Overall Survival and Response or Progression-Free Survival in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Anti–PD-1/PD-L1 Antibodies. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(11), 1927–1939. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.07.017>
- Smeltzer, M. P., Scagliotti, G. V., Wakelee, H. A., Mitsudomi, T., Roy, U. B., Clark, R. C., Arndt, R., Pruettt, C. D., Kelly, K. L., Ujhazy, P., Johnson, M. L., Eralp, Y., Barrios, C. H., Barlesi, F., Hirsch, F. R., & Bunn, P. A. (2022). International

Bibliographie

- Association for the Study of Lung Cancer Study of the Impact of Coronavirus Disease 2019 on International Lung Cancer Clinical Trials. *Journal of Thoracic Oncology*, 17(5), 651–660. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.01.017>
- Sylvie Lantuejoul, Pourquoi une nouvelle classification histomoléculaire des tumeurs pulmonaires en 2015. *Annales de pathologie* (2016) 36, 1—4.
 - Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H. et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3:217-21
 - Tao, H., Liu, Z., Mu, J., Gai, F., Huang, Z., & Shi, L. (2022). Concomitant novel ALK-SSH2, EML4-ALK and ARID2-ALK, EML4-ALK double-fusion variants and confer sensitivity to crizotinib in two lung adenocarcinoma patients, respectively. *Diagnostic Pathology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13000-022-01212-9>
 - Tas, F., Ciftci, R., Kilic, L., & Karabulut, S. (2013). Age is a prognostic factor affecting
 - Thamtam VK, Uppin SG, Hui M, Kumar NN, Bhaskar K, Bala SC, et al. Validation of superiority of p40 over p63 in differentiating squamous cell carcinoma and adenocarcinoma lung. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2020;41:535-42.
 - Tomasini.P, Barlesi.F. Mascaux.C.(2018). Thérapies moléculaires ciblées en oncologie pulmonaire. *EMC - Pneumologie*;15(2) :1-9
 - Torre, L. A., Siegel, R. L., & Jemal, A. (2015). Lung Cancer Statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1–19
 - Travis, W. D., Brambilla, E., & Riely, G. J. (2013). New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(992–1001).
 - Trédaniel, J. (2018). Évolution épidémiologique du cancer du poumon en France et dans le monde. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 10(3), 182-185.
 - Vaghari-Tabari, M., Ferns, G. A., Qujeq, D., Andevvari, A. N., Sabahi, Z., & Moein, S. (2021). Signaling, metabolism, and cancer: An important relationship for therapeutic intervention. *Journal of Cellular Physiology*, 236(8), 5512–5532.
 - Vavalà, T., & Novello, S. (2019). Lung cancer in women. *Lung Cancer*, 77, S12.

Bibliographie

- Venot, Q., & Canaud, G. (2021). PIK3CA-related overgrowth spectrum: animal model and drug discovery. *Comptes Rendus. Biologies*, 344(2), 189–201. <https://doi.org/10.5802/crbio.50>
- Vignaud, J. M. (2016). Carcinomes épidermoïde, basaloïde et adénosquameux pulmonaires. *Annales de Pathologie*, 36(1), 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2015.11.011>
- Völkel, C., De Wispelaere, N., Weidemann, S. et al. Les expressions de la cytokératine 5 et de la cytokératine 6 ne sont pas liées dans les tissus normaux et cancéreux et ont des implications diagnostiques distinctes. *Arc de Virchow* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03204-4>
- Voutsadakis, I. A. (2021). The Landscape of PIK3CA Mutations in Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 20(3), 201–215. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.02.003>
- Warren, G. W., Sobus, S., & Gritz, E. R. (2014). The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support. *The Lancet Oncology*, 15(12), e568–e580. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70266-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70266-9)
- Warth, A., Penzel, R., Lindenmaier, H., Brandt, R., Stenzinger, A., Herpel, E., ... Weichert, W. (2013). EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas: patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. *European Respiratory Journal*, 43(3), 872–883. doi:10.1183/09031936.00018013
- Weidemann S, Böhle JL, Contreras H, Luebke AM, Kluth M, Büscheck F, Hübner C, Höflmayer D, Möller K, Fraune C, Bernreuther C, Rink M, Simon R, Menz A, Hinsch A, Lebok P, Clauditz T, Sauter G, Uhlig R, Wilczak W, Steurer S, Burandt E, Krech R, Dum D, Krech T, Marx A and Minner S (2021) Napsin A Expression in Human Tumors and Normal Tissues. *Pathol. Oncol. Res.* 27:613099. doi: 10.3389/pore.2021.613099
- Weng, Y., & Cai, M. (2021). 1262P ROS1 resistance mutations and co-occurring genetic alterations to the ROS1 protein-tyrosine kinase inhibitors (crizotinib) in lung cancer. *Annals of Oncology*, 32, S989. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1865>

Bibliographie

- WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2021). Thoracic Tumours : WHO Classification of Tumours (5e éd.). World Health Organization.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5). <https://publications.iarc.fr/595>.
- Yang J, Chen J, Wei J, Liu X, Cho WC. Immune checkpoint blockade as a potential therapeutic target in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16: 1209-23.
- Yang, W., & Terry, M. B. (2020). Do Temporal Trends in Cancer Incidence Reveal Organ System Connections for Cancer Etiology ? *Epidemiology*, 31(4), 595-598.
- Yoon, H. Y., Ryu, J. S., Sim, Y. S., Kim, D., Lee, S. Y., Choi, J., Park, S., Ryu, Y. J., Lee, J. H., & Chang, J. H. (2020). Clinical significance of EGFR mutation types in lung adenocarcinoma: A multi-centre Korean study. *PloS one*, 15(2), e0228925.
- Zhou, Y., & Chen, T. (2022). Human microbiota: A crucial gatekeeper in lung cancer initiation, progression, and treatment. *Medicine in Microecology*, 13, 100055. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2022.100055>

Site web :

- Survival in lung cancer patients. *Oncology letters*, 6(5), 1507–1513.
- Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (2016) www.contrelecancer.ma
- l'Institut National contre le Cancer (2022) <https://www.e-cancer.fr>
- Institut du Thorax (2022) www.umr1087.univ-nantes.fr
- Global Cancer Observatory (2022) Global Cancer Observatory (iarc.fr)
- REGISTRE Des Tumeurs d'Alger (2022) <https://www.insp.dz>



Annexes

Annexe I

Réactifs et autres produits :

- Formol 7%
- Alcool éthylique (éthanol) 70 %, 95 % et 100 %.
- Xylène
- Paraffine
- Hématoxyline et Eosine
- Solution de démasquage
- Solution peroxyde d'hydrogène H₂O₂
- Tampon phosphate salin
- Kit d'anticorps P40 (P40 ZYTOMED U2)
- Kit d'anticorps TTF1 (BOND SPT24)
- Kit d'anticorps PDL-1
- Kit anticorps ALK (anticorps D5F3)
- Solution de révélation

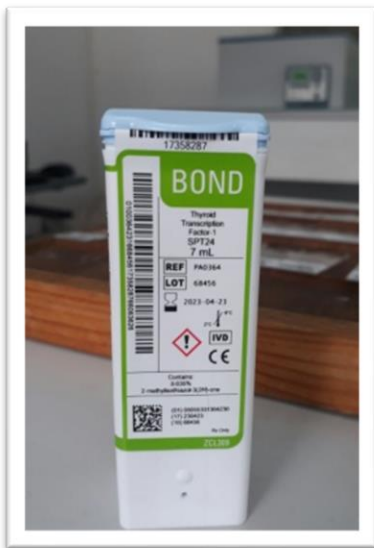


Figure 36 : Kits d'anticorps
TTF1



Figure 37 : Kits d'anticorps P40

Appareillages et autres matériels :

- Appareil d'enrobage
- Appareil de déshydratation
- Cassettes en plastiques

Annexe I

- Moules en métal
- Microtome
- Lames et lamelles
- Microscope optique
- Etuve
- Automate VENTANA
- Automate Leica BOND-III



Figure 38 : Microtome pour la confection de coupes fines



Figure 39 : Appareil d'enrobage



Figure 40 : Appareil de déshydratation



Figure 41 : Automate VENTANA



Figure 42 : Cassettes et moules métalliques



Figure 43 : Automate Leica BOND-III

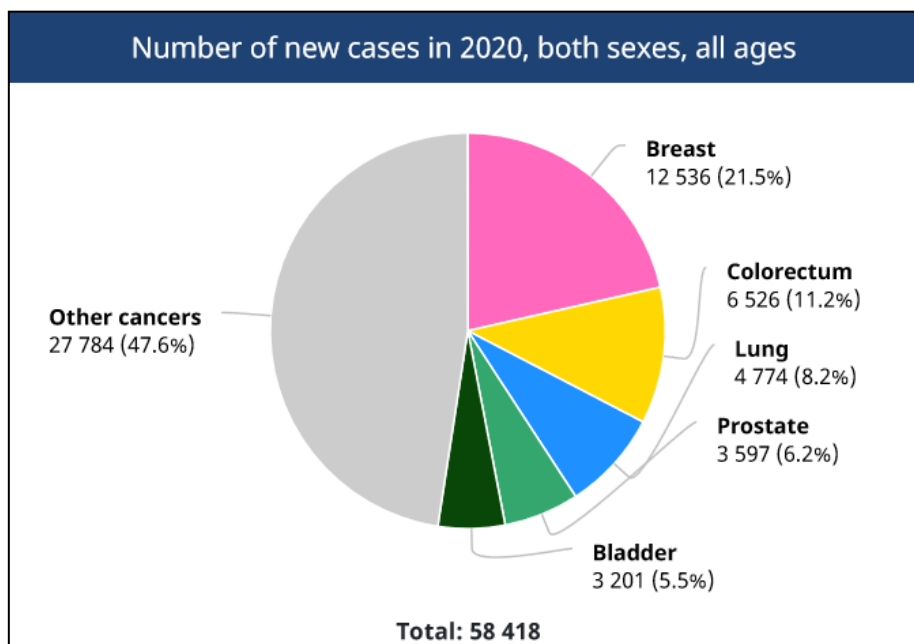


Figure 44 : Nouveaux cas de cancer en Algérie de l'année 2020, chez les deux sexes, à tous les âges. (Source: Globocan 2020)

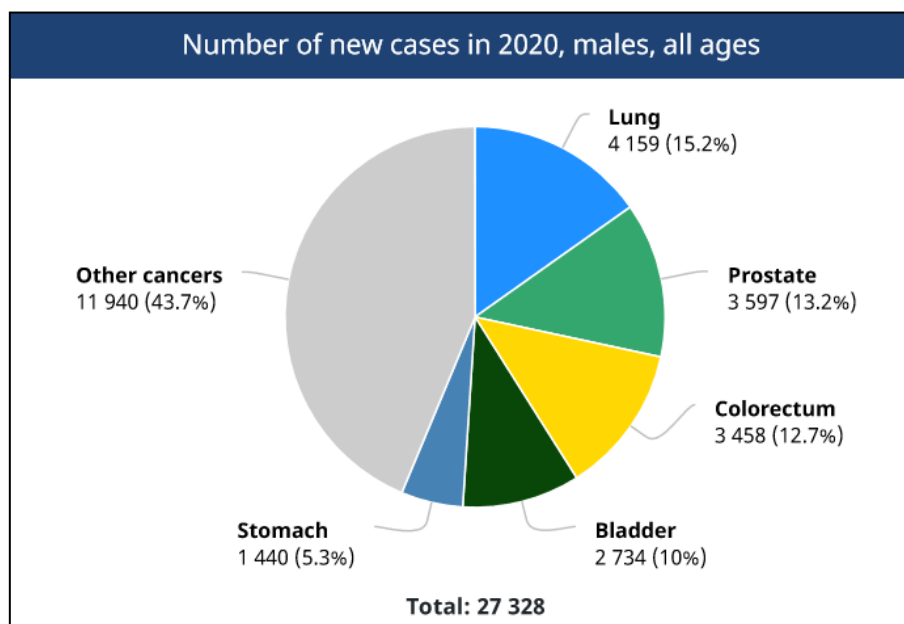


Figure 45 : Nouveaux cas de cancer en Algérie de l'année 2020, chez les mâles, à tous les âges.

Annexe II

Tableau 10 : Facteurs de risque du cancer bronchique pulmonaire (Achour *et al.*, 2016)

Facteurs de risque à rechercher pour déterminer la population à fort risque de CBP	
Tabagisme actif	<ul style="list-style-type: none"> - Sujet fumeur ou ex fumeur de cigarette ou de "Chicha"
Tabagisme passif	<ul style="list-style-type: none"> - Résulte de l'inhalation du courant latéral gazeux - Plus concentré en toxiques que le courant primaire - A rechercher systématiquement surtout chez la femme
Sujet fumeur de Cannabis	<ul style="list-style-type: none"> - Le rôle du cannabis dans la survenue d'un cancer bronchique a été confirmé - Il est indispensable d'inclure la recherche de la consommation de cannabis dans l'interrogatoire des patients
Sujets exposés à des cancérogènes professionnels	<ul style="list-style-type: none"> - Le CBP est le cancer professionnel le plus fréquent (15% des CBP professionnels chez l'homme et 5% chez la femme.) - Cancérogènes du poumon inscrits sur la liste CIRC (annexe 1 version intégrale) dont : Amiante (multiplié par 53 fois chez le fumeur), silice, chrome, Fer, hydrocarbure, arsenic, Diesel...
Autres facteurs de risques:	<ul style="list-style-type: none"> - Pollution domestique : cuisine au feu de bois chez la femme, habitat avec toit en Eternit - Pollution atmosphérique : d'origine industrielle et véhicules de transports. - Facteurs alimentaires et endocriniens: alimentation sans fruits et légumes, obésité. - Facteurs pulmonaires locaux: séquelles de tuberculose, fibrose interstielle diffuse... - Facteurs génétiques: cancers familiaux

Annexe II

Epithelial tumours		Adenosquamous carcinomas	
Papillomas		8560/3	Adenosquamous carcinoma
8052/0	Squamous cell papilloma, NOS	Sarcomatoid carcinomas	
8053/0	Squamous cell papilloma, inverted	8022/3	Pleomorphic carcinoma
8260/0	Glandular papilloma	8031/3	Giant cell carcinoma
8560/0	Mixed squamous cell and glandular papilloma	8032/3	Spindle cell carcinoma
Adenomas		8972/3	Pulmonary blastoma
8832/0	Sclerosing pneumocytoma	8980/3	Carcinosarcoma
8251/0	Alveolar adenoma	Other epithelial tumours	
8280/0	Papillary adenoma	8023/3	NUT carcinoma
8140/0	Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour [†]	8044/3	Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour [†]
8470/0	Mucinous cystadenoma	Salivary gland-type tumours	
8480/0	Mucous gland adenoma	8940/0	Pleomorphic adenoma
Precursor glandular lesions		8200/3	Adenoid cystic carcinoma
8250/0	Atypical adenomatous hyperplasia	8562/3	Epithelial-myoepithelial carcinoma
Adenocarcinoma in situ		8430/3	Mucoepidermoid carcinoma
8250/2	Adenocarcinoma in situ, non-mucinous	8310/3	Hyalinizing clear cell carcinoma [†]
8253/2	Adenocarcinoma in situ, mucinous	8982/0	Myoepithelioma
Adenocarcinomas		8982/3	Myoepithelial carcinoma
Minimally invasive adenocarcinoma		Lung neuroendocrine neoplasms	
8256/3	Minimally invasive adenocarcinoma, non-mucinous	Precursor lesion	
8257/3	Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous	8040/0	Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia
Invasive non-mucinous adenocarcinoma		Neuroendocrine tumours	
8250/3	Lepidic adenocarcinoma	8240/3	Carcinoid tumour, NOS / neuroendocrine tumour, NOS
8551/3	Acinar adenocarcinoma	8240/3	Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1
8260/3	Papillary adenocarcinoma	8249/3	Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2
8265/3	Micropapillary adenocarcinoma	Neuroendocrine carcinomas	
8230/3	Solid adenocarcinoma	8041/3	Small cell carcinoma
8253/3	Invasive mucinous adenocarcinoma	8045/3	Combined small cell carcinoma
8254/3	Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma	8013/3	Large cell neuroendocrine carcinoma
8480/3	Colloid adenocarcinoma	8013/3	Combined large cell neuroendocrine carcinoma
8333/3	Fetal adenocarcinoma	Tumours of ectopic tissues	
8144/3	Adenocarcinoma, enteric-type	8720/3	Melanoma
8140/3	Adenocarcinoma, NOS	9530/0	Meningioma
Squamous precursor lesions		Mesenchymal tumours specific to the lung	
8070/2	Squamous cell carcinoma in situ	8992/0	Pulmonary hamartoma
8077/0	Mild squamous dysplasia	9220/0	Chondroma
8077/2	Moderate squamous dysplasia	9170/3	Diffuse lymphangiomatosis [†]
8077/2	Severe squamous dysplasia	8973/3	Pleuropulmonary blastoma
Squamous cell carcinomas		9137/3	Intimal sarcoma
8070/3	Squamous cell carcinoma, NOS	8827/1	Congenital peribronchial myofibroblastic tumour
8071/3	Squamous cell carcinoma, keratinizing	8842/3	Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> fusion
8072/3	Squamous cell carcinoma, non-keratinizing	PEComatous tumours	
8083/3	Basaloid squamous cell carcinoma	9174/3*	Lymphangioliomyomatosis
8082/3	Lymphoepithelial carcinoma	8714/0	PEComa, benign
Large cell carcinomas		8714/3	PEComa, malignant
8012/3	Large cell carcinoma		

Figure 46 : Classification OMS (2021) des Tumeurs du poumon

Tableau 11 : répartition selon le sexe

	Homme	Femme	Total
2020	98	33	131
2021	95	31	126
Total	193	64	257

Tableau 12 : répartition selon l'âge

		20-39	40-60	61-80	plus de 81 ans	Total
ADC	2020	3	34	49	5	91
	2021	1	39	48	9	97
CE	2020	0	5	22	3	30
	2021	0	2	13	1	16
NOS	2020	1	4	4	0	9
	2021	1	4	4	0	9
CGC	2020	0	1	0	0	1
	2021	0	1	0	0	1
ADS	2020	0	0	0	0	0
	2021	0	0	2	1	3
Total		6	90	142	19	257

Tableau 13 : répartition selon l'extension de la maladie

	locale	Localement avancé et/ou métastatique	Non mentionné	Totale
effectif	36	118	103	257
%	14.01	45.92	40.07	100

Tableau 14 : répartition des CPNPC selon le type histologique

type	ADC	CE	ADS	NOS	CGC	Total
2020	91	30	0	9	1	131
2021	97	16	3	9	1	126
Total	188	46	3	18	2	257

Tableau 15 : Répartition de l'extension de la maladie selon les différents types histologiques

	ADC	CE	CGC	NOS	ADS	Totale	%
L.A.M	86	27	0	5	0	118	45.92
Locale	27	8	1	0	0	36	14.01
Non mentionné	75	11	1	13	3	103	40.07
Totale	188	46	2	18	3	257	100

Tableau 16 : répartition des ADC selon le sous type histologique

	Solide pure	acinaire	papillaire	mucineux	Total
2020	23	23	6	9	91
2021	37	20	5	5	97
TOTAL	60	43	11	14	188

	Colloïdes	lepidique	ADC non classé	Solide avec contingent
	6	7	5	12
	1	4	5	20
	7	11	10	32

Tableau 17 : Répartition des carcinomes épidermoïdes selon le sous type histologique

	peu à moyennent différencié	bien différencié	TOTAL
2020	21	9	30
2021	11	5	16
Total	32	14	46

Tableau 18 : Répartition des patients atteints d'un CPNPC en fonction du sexe

Sexe	Homme	Femme	Total
Effectif	193	64	257
Pourcentage	75.10	24.90	100

Tableau 19 : Répartition des patients atteints d'un CPNPC selon l'exposition au tabagisme

	Fumeurs	Non mentionné	Totale
Effectif	30	227	257
%	12	88	100

Tableau 20 : La répartition du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules selon le type de prélèvements anatomopathologiques

	Biopsie	Pièce opératoire	Totale
Effectif	245	12	257
%	95.3	4.66	100

Tableau 21 : Répartition des CPNPC selon les différents types histologiques

Types	ADC	CE	ADS	NOS	CGC	Total
Effectifs	188	46	3	18	2	257
Pourcentage	73,1	17,89	1,16	7	0,77	

Tableau 22 : Répartition des CPNPC selon la morphologie

	Morphologie solide	Morphologie différenciée	Totale
Effectif	112	145	257
%	43.57	56.43	100