



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
Université Ahmed Ben Yahia El Wanchrisi de Tissemsilt
Institut des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la nature et de la Vie



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de
Master académique en Biochimie appliquée
Filière : Sciences Biologique
Spécialité : Biochimie Appliquée

Réalisé par : Mlle. SEMNAOUI Maghnia

**Étude épidémiologique, histologique et
immunohistochimique du cancer du poumon
dans la wilaya de Tiaret**

Soutenu le : /06/2026

Devant le Jury :

M. BEGHALIA Mohamed	Professeur- Université de Tissemsilt	Président
Mme. ZAKMOUT Badra	MCB- Université de Tissemsilt	Encadrante
Mme. BEDDAL Amira	MCB- Université de Tissemsilt	Examineur
Mme. IMESSAOUDENE Asmahan	MCA-Université de Tissemsilt	Co- Encadrante

Année Universitaire : 2025-2026

Remerciement

Je remercie avant tout Allah, le Tout-Puissant, de m'avoir accordé la force, la patience et le courage nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon encadrante, Madame **ZAKMOUT Badra** pour son accompagnement précieux, ses conseils avisés ainsi que son soutien tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Mes sincères remerciements s'adressent également à Madame **IMESSAOUDENE Asmahan**, pour son aide, sa disponibilité et ses encouragements.

J'adresse aussi mes vifs remerciements à Monsieur **BOUHAMIDA Hamid**, chef de service de l'hôpital Salah Eddine Belkhodja de Tiaret, pour son accueil ainsi que pour les facilités accordées durant mon stage.

J'exprime également ma gratitude au **personnel du laboratoire d'analyses El Hacif d'Oran** pour leur collaboration et leur disponibilité.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement ma directrice au travail Madame **MECHOUR Fatima**, pour sa compréhension, son soutien et ses encouragements durant cette période.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille, pour son soutien indéfectible, ses sacrifices, ses encouragements et ses prières qui m'ont accompagné tout au long de mon parcours.

À toutes les personnes ayant contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire, j'exprime ma profonde reconnaissance.

Dédicace



﴿وَاخِرَ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ﴾

Je dédie ce modeste travail :

À ma très chère mère Halima DJERAD

Symbole d'amour, de tendresse et de sacrifice. Merci pour tes prières, ton soutien inconditionnel et tous les efforts que tu as consentis pour ma réussite. Qu'Allah te protège et t'accorde une longue vie.

À mon cher père Hachemi

Pour son soutien, ses encouragements et sa présence à chaque étape de mon parcours. Que Dieu te garde en bonne santé.

À mes chers frères : Mohamed, Saad, Hakim et Abdeldjalil
pour leur affection, leur soutien moral et leurs encouragements permanents.

À mes chères sœurs : Habiba, Fatima, Hanane et Khadidja
pour leur amour, leur présence et leurs précieux conseils.

À mon adorable neveu Mouayad, mon petit qui apporte joie et bonheur à toute la famille.

À mon encadreuse Madame ZAKMOUT

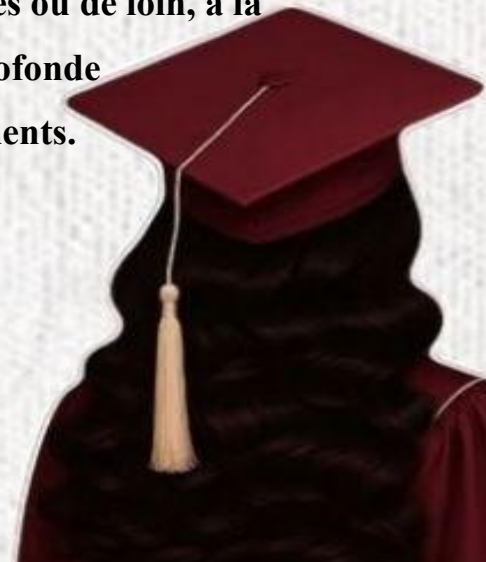
Pour son accompagnement, sa patience et ses précieux conseils tout au long de la réalisation de ce mémoire.

À toutes mes amies

Pour les moments partagés, leur soutien et leurs encouragements sincères.

Enfin, à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la

réalisation de ce travail, je témoigne ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.



Résumé

Le cancer du poumon constitue l'une des principales causes de mortalité par cancer dans le monde. Notre travail avait pour objectif d'établir le profil épidémiologique, histopathologique et immunohistochimique des cancers bronchopulmonaires diagnostiqués dans la wilaya de Tiaret, ainsi que d'évaluer l'apport de l'immunohistochimie dans leur caractérisation.

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective portant sur 107 cas colligés entre Janvier 2023 et Mars 2026 à l'hôpital d'hémodialyse Salah Belkhodja Noureddine de Tiaret. Les analyses histopathologiques et immunohistochimiques ont été effectuées au niveau du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques Al Hassif, Dr Derdour à Oran.

Les résultats ont montré une prédominance masculine (85 %) avec une fréquence plus élevée chez les patients âgés de 50 à 70 ans. Le tabagisme constituait le principal facteur de risque, retrouvé chez 55 % des patients. La majorité des cas était diagnostiquée à un stade avancé, avec 48 % de stades IV et 53 % de formes métastatiques. Sur le plan histologique, l'adénocarcinome représentait le type tumoral le plus fréquent (48 %), suivi du carcinome épidermoïde (17 %). L'étude immunohistochimique, reposant notamment sur les marqueurs TTF1, CK7, P40, Napsine A, EGFR et PD-L1, a permis d'améliorer la précision diagnostique, de différencier les principaux sous-types histologiques et d'orienter la prise en charge thérapeutique des patients.

En conclusion, nos résultats confirment le diagnostic souvent tardif du cancer du poumon dans notre région et soulignent l'importance de l'immunohistochimie dans la classification des tumeurs bronchopulmonaires. Ils mettent également en évidence la nécessité de renforcer les actions de prévention, notamment la lutte contre le tabagisme et la promotion du dépistage précoce.

Mots-clés : Cancer du poumon ; Épidémiologie ; Histopathologie ; Immunohistochimie ; TTF1 ; P40; Tiaret.

ملخص

يُعد سرطان الرئة من أهم أسباب الوفيات المرتبطة بالسرطان في العالم. هدفت هذه الدراسة إلى تحديد الخصائص الوبائية والنسجية المرضية والمناعية النسيجية لسرطان الرئة المشخص بولاية تيارت، مع تقييم مساهمة الكيمياء المناعية النسيجية في توصيف الأورام الرئوية.

أجرينا دراسة وصفية بأثر رجعي شملت 107 حالة من سرطان الرئة تم تشخيصها خلال الفترة الممتدة من جانفي 2023 إلى مارس 2026 على مستوى مستشفى تصفية الدم صلاح بلخوجة نور الدين بتيارت. أُنجزت التحاليل النسيجية المرضية والمناعية النسيجية بمخبر الأنسجة والخلايا المرضية الحاسيف للدكتور دردور بوهرا.

أظهرت النتائج هيمنة واضحة للذكور بنسبة 85%، مع تسجيل أعلى نسبة لدى الفئة العمرية 50–70 سنة. كما مثل التدخين عامل الخطر الرئيسي، حيث وُجد لدى 55% من المرضى. وشُخصت أغلب الحالات في مراحل متقدمة من المرض، إذ بلغت نسبة المرحلة الرابعة 48%، مع وجود نقائل في 53% من الحالات. وكان السرطان الغدي أكثر الأنماط النسيجية شيوعاً بنسبة 48%، يليه سرطان الخلايا الحرشفية بنسبة 17%. كما ساهمت الواسمات المناعية النسيجية، خاصة TTF1 وCK وP40 وNapsin A وEGFR وPD-L1، في تحسين دقة التشخيص والتمييز بين الأنماط النسيجية المختلفة وتوجيه التكفل العلاجي.

تؤكد نتائج هذه الدراسة أن سرطان الرئة ما يزال يُشخص في مراحل متقدمة في منطقتنا، كما تبرز الأهمية الكبيرة للكيمياء المناعية النسيجية في تشخيص وتصنيف الأورام الرئوية. وتؤكد كذلك ضرورة تعزيز الوقاية من التدخين وتشجيع التشخيص المبكر للحد من عبء هذا المرض.

الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة؛ علم الأوبئة؛ التشريح المرضي؛ الكيمياء المناعية النسيجية؛ TTF1؛ P40؛ تيارت.

Abstract

Lung cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. The aim of this study was to establish the epidemiological, histopathological and immunohistochemical profile of bronchopulmonary cancers diagnosed in the Tiaret region and to evaluate the contribution of immunohistochemistry to tumor characterization.

We conducted a retrospective descriptive study including 107 lung cancer cases diagnosed between January 2023 and March 2026 at Salah Belkhodja Nouredine hemodialysis hospital, Tiaret. Histopathological and immunohistochemical analyses were performed at Al Hassif Laboratory of Pathological Anatomy and Cytology, Dr. Derdour, Oran.

The results showed a male predominance (85%), with the highest frequency observed among patients aged 50–70 years. Smoking was the main risk factor, identified in 55% of patients. Most cases were diagnosed at an advanced stage, including 48% stage IV tumors and 53% metastatic forms. Histologically, adenocarcinoma was the most frequent subtype (48%), followed by squamous cell carcinoma (17%). Immunohistochemical analysis, based mainly on TTF1, CK7, P40, Napsin A, EGFR and PD-L1 markers, improved diagnostic accuracy, enabled differentiation of the major histological subtypes and contributed to therapeutic decision-making.

In conclusion, our findings confirm the late diagnosis of lung cancer in our region and highlight the essential role of immunohistochemistry in the classification of bronchopulmonary tumors. They also emphasize the importance of strengthening smoking prevention strategies and promoting early detection.

Keywords: Lung cancer; Epidemiology; Histopathology; Immunohistochemistry; TTF1; P40; Tiaret.

Table des matières

Remerciements

Résumé

ملخص

Abstract

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....1

CHAPITRE I :

Cancer du poumon

I.	Rappels anatomiques et physiologiques.....	4
I.1.	Anatomie du système respiratoire	4
I.2.	Histologie pulmonaire	6
I.3.	Vascularisation lymphatique pulmonaire	7
I.4.	Physiologie respiratoire.....	8
I.5.	Physiopathologie du système respiratoire	8
II.	Cancer du poumon	9
II.1.	Définition	9
II.2.	Épidémiologie	9
II.3.	Classification OMS des carcinomes bronchiques 2021 (Annexe 1)	14
II.4.	Carcinogenèse du cancer broncho-pulmonaire	21
II.5.	Symptômes cliniques.....	25
II.6.	Diagnostic.....	26
II.7.	Traitement	28
II.8.	Prévention du cancer broncho-pulmonaire	30

CHAPITRE II :

Immunohistochimie dans le cancer du poumon

I.	Définition de l'immunohistochimie (IHC)	31
----	---	----

II.	Histoire de l'immunohistochimie	31
III.	Bases fondamentales	31
	III.1. Les antigènes (Ags).....	31
	III.2. Les anticorps	32
IV.	Les différents types d'anticorps	33
	IV.1 Anticorps primaires	33
	IV.2 Anticorps secondaires	33
	IV.3 Les anticorps polyclonaux.....	33
	IV.4 Les anticorps monoclonaux (AcM).....	33
V.	Principe de l'immunohistochimie	34
VI.	Les systèmes de révélation et d'amplification en immunohistochimie	34
	VI.1. Les systèmes sans amplification	34
	VI.2. Les systèmes à faible amplification : PAP et APAAP	35
	VI.3. Les systèmes avidine-biotine / streptavidine-biotine	35
	VI.4. Les systèmes polymériques	35
	VI.5. Les systèmes à la tyramide (TSA).....	35
	VI.6. Le système Duolink® (PLA — Proximity Ligation Assay).....	36
VII.	Les étapes de la technique IHC	36
	VII.1. Étapes pré-analytiques (préparation de l'échantillon)	36
	VII.2. Étapes analytiques	37
VIII.	L'automate en immunohistochimie	40
	VIII.1. Avantages de l'immunohistochimie automatisée.....	41
IX.	Intérêt de l'IHC (Cancer du poumon).....	41
X.	Types de marqueurs immunohistochimiques	42
	X.1. Marqueurs de diagnostic.....	42
	X.2. Marqueurs de prolifération	42
	X.3. Marqueurs à but thérapeutique	42
XI.	Marqueurs utilisés dans le cancer du poumon	43
XII.	Rôle de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel	52

XIII.Limitations de l'immunohistochimie.....	53
--	----

CHAPITRE III :

Matériel et Méthodes

I. Population d'étude.....	55
II. Échantillonnage.....	55
III. Méthodologie de traitement des données (Gestion des données manquantes)	55
IV. Etude anatomopathologique.....	56
IV.1 Etude histologique.....	56

CHAPITRE IV :

Résultats et Discussion

I. Résultats épidémiologiques et cliniques	65
.II Résultats morphologiques et topographiques.....	73
II.1. Siège tumoral (droit / gauche / bilatéral).....	73
II.2. Localisation tumorale (apicale / hilare / basale)	74
II.3. Taille tumorale (classification T)	75
.III Résultats du staging (Classification TNM)	76
III.1. Stade clinique (0 → IV)	76
III.2. Statut ganglionnaire (N).....	77
III.3. Adénopathies.....	78
III.4. Statut métastatique (M0 / M1)	79
III.5. Localisations métastatiques.....	80
III.6. Épanchement pleural.....	81
.IV Résultats histopathologiques et immunohistochimiques.....	82
IV.1 Type histologique (ADK / CE / CPC / NOSE)	82
IV.2 Nécrose tumorale.....	83
IV.3 Type de stroma tumoral.....	83
IV.4 Profils immunohistochimiques.....	85
V. Discussion	94

Conclusion.....	102
VI. Recommandations	102
Références bibliographiques	105
Annexes.....	119

Liste des abréviations et symboles

AC: Anticorps

ABC: Avidin-Biotin Complex

ADC: Antibody-Drug Conjugate

ADK: Adénocarcinome

Ag: Antigène

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

APAAP: Alkaline Phosphatase Anti-Alkaline Phosphatase

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BRAF: B-Raf Proto-Oncogene Serine/Threonine Kinase

CBP : Carcinome Broncho-Pulmonaire

CBPC : Carcinome Broncho-Pulmonaire à Petites Cellules

CBPNPC : Carcinome Broncho-Pulmonaire Non à Petites Cellules

CE : Carcinome Épidermoïde

CGC : Carcinome à Grandes Cellules

CK5/6 : Cytokératine 5/6

CK7 : Cytokératine 7

CK20 : Cytokératine 20

CPS: Combined Positive Score

DAB: Diaminobenzidine

ECM : Extracellular Matrix (Matrice Extracellulaire)

EDTA : Ethylene Diamine Tetraacetic Acid

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EML4: Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4

ERBB: Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog

ESMO: European Society for Medical Oncology

Fab: Fragment Antigen Binding

Fc: Fragment Crystallizable

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

FITC: Fluorescein Isothiocyanate

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

H2O2: Peroxyde d'Hydrogène

HE: Hématéine-Éosine

HER1: Human Epidermal Growth Factor Receptor 1

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HIER: Heat-Induced Epitope Retrieval

IARC: International Agency for Research on Cancer

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

IHC: Immunohistochimie

IHE: Institute for Health Economics

INSP : Institut National de Santé Publique

Ki-67 : Marqueur de prolifération cellulaire

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene

MET: Mesenchymal-Epithelial Transition Factor

NGS: Next Generation Sequencing

NOS: Not Otherwise Specified

NRG1: Neuregulin 1

NTRK1: Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 1

OR: Odds Ratio

OS: Overall Survival

PAP: Peroxydase Anti-Peroxydase

PCR: Polymerase Chain Reaction

PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen

PD-1: Programmed Death 1

PD-L1: Programmed Death Ligand 1

PFS: Progression-Free Survival

PSA: Prostate Specific Antigen

RET: Rearranged During Transfection

ROS1 : ROS Proto-Oncogene 1

RR : Risque Relatif

RTK: Receptor Tyrosine Kinase

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

STK11: Serine/Threonine Kinase 11

TAM: Tumor-Associated Macrophages

TDM: Tomodensitométrie

TGF- α : Transforming Growth Factor Alpha

TIL: Tumor-Infiltrating Lymphocytes

TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor

TNM: Tumor Node Metastasis

TP53: Tumor Protein 53

TPS: Tumor Proportion Score

TSA: Tyramide Signal Amplification

TTF-1: Thyroid Transcription Factor-1

WHO: World Health Organization

Liste des Tableaux

Tableau 1: Classification TNM du cancer du poumon, 8ème édition	18
Tableau 2: Classification du cancer du poumon par stade	19
Tableau 3: 8- ème classification TNM du cancer du poumon : Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1	19
Tableau 4: Répartition des cas de cancer du poumon entre l'année 2023 et 2026.....	65
Tableau 5: Répartition des cas de cancer du poumon selon les classes d'âge.	66
Tableau 6: Distribution des patients atteints de cancer du poumon selon le sexe.	67
Tableau 7: Distribution des patients atteints de cancer du poumon selon le tabagisme.	69
Tableau 8: Répartition des facteurs de risque chez les patients atteints de cancer du poumon.	67
Tableau 9: Répartition des cas de cancer du poumon selon les antécédents familiaux.	69
Tableau 10: Répartition des comorbidités associées chez les patients atteints de cancer du poumon.....	70
Tableau 11: Répartition des symptômes chez les patients atteints de cancer du poumon.	71
Tableau 12: Distribution des cas de cancer du poumon selon le siège tumoral.....	73
Tableau 13: Répartition des cas de cancer du poumon selon la localisation tumorale.	74
Tableau 14: Répartition des cas de cancer du poumon selon la taille tumorale (classification T).	75
Tableau 15: Répartition des cas de cancer du poumon selon le stade clinique.....	76
Tableau 16: Distribution des cas de cancer du poumon selon le statut ganglionnaire.....	77
Tableau 17: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence d'adénopathies.....	78
Tableau 18: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence de métastases.	79
Tableau 19: Distribution des localisations métastatiques dans le cancer du poumon.....	80
Tableau 20: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence d'épanchement pleural.	81
Tableau 21: Répartition des cas de cancer du poumon selon le type histologique.	82
Tableau 22: Distribution des cas selon la nécrose tumorale.	83
Tableau 23: Répartition des cas de cancer du poumon selon le type de stroma tumoral.....	83
Tableau 24: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur TTF1.	85
Tableau 25: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur P40.	86

Tableau 26: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur CK7.	
.....	87
Tableau 27: Répartition des cas de cancer du poumon selon le statut du marqueur EGFR....	88
Tableau 28: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur PD-L1.	
.....	89

Liste des Figures

Figure 1: Anatomie du système respiratoire	4
Figure 2: Poumon droit (vue médiale).	5
Figure 3: Poumon gauche (vue médiale)	5
Figure 4: Trachée et arbre bronchique	6
Figure 5: Structure de l'épithélium des voies respiratoires.	7
Figure 6: Statistiques globales de l'incidence du cancer (Globocan 2022).	10
Figure 7: Statistiques globales de la mortalité par cancer (Globocan 2022).	10
Figure 8: Profil épidémiologique du cancer en Algérie (2022). (A) Mortalité chez les hommes, (B) Mortalité chez les femmes, (C) Incidence chez les hommes, (D) Incidence chez les femmes.	11
Figure 9: Différents schémas de croissance histologique de l'adénocarcinome pulmonaire. > (A) Profil lépidique non mucineux, (B) profil lépidique mucineux, (C) profil acinaire, (D) profil papillaire, (E) profil micropapillaire, et (F) profil solide. (Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine [H&E], grossissement original $\times 100$).	16
Figure 10: Image histologique d'un carcinome épidermoïde pulmonaire à fort grossissement montrant une kératinisation des cellules tumorales avec un cytoplasme éosinophile brillant, associée à un pléomorphisme cellulaire et une hyperchromasie nucléaire.	16
Figure 11: Voies de signalisation de HER2 et mécanismes d'action des thérapies ciblées (TKI et ADCs) dans le CPNPC	24
Figure 12: Représentation schématique de la structure générale d'une immunoglobuline G (IgG).	32
Figure 13: Schéma des différents systèmes de révélation/amplification en immunohistochimie.	36
Figure 14: Représentation schématique des différentes étapes du marquage immunologique direct et indirect.	39
Figure 15: Aspects histologiques (H&E) et profil immunohistochimique (TTF-1 / p40) de l'adénocarcinome et du carcinome adénoquameux du poumon	43
Figure 16: Biopsie pulmonaire montrant une immuno-expression cytoplasmique de Napsin A	44
Figure 17: Marquage immunohistochimique des cytokératines dans un adénocarcinome pulmonaire : (c) CK7 positive diffuse ($\times 200$) ; (d) CK20 négative ($\times 200$)	45

Figure 18: Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques (p40/TTF-1) du carcinome épidermoïde pulmonaire.....	46
Figure 19: Biopsie pulmonaire montrant une immuno-expression nucléaire de p63. Gr x20..	47
Figure 20: Biopsie pulmonaire montrant une immuno-expression nucléaire de Ki-67.....	47
Figure 21: Expression de P53 dans l'adénocarcinome pulmonaire, visualisée par immunohistochimie (SP × 200). (A) Marquage positif de P53 Mut détecté dans le noyau.	48
Figure 22: Interaction PD-L1 et son rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire.	50
Figure 23: (A) Cas d'adénocarcinome pulmonaire de type solide. (B) Marquage immunohistochimique du PD-L1 montrant un marquage hétérogène des cellules tumorales, d'intensité 1+ à 3+. Score TPS : 100. (Anticorps DAKO 22C3).....	50
Figure 24: Mécanisme d'inhibition de la voie de signalisation de l'EGFR.5.	51
Figure 25: Coloration des anticorps spécifiques de la mutation EGFR.	52
Figure 26: Aspect macroscopique d'une pièce de pneumectomie montrant une masse tumorale infiltrante.	57
Figure 27: Processeur de tissu automatique (Zeedo) utilisé pour la déshydratation et l'imprégnation des échantillons.	58
Figure 28: Plaque réfrigérante (Cryo Console Zeedo) utilisée pour la solidification rapide ..	58
Figure 29: Station d'inclusion en paraffine (Zeedo) utilisée pour la confection des blocs.....	59
Figure 30: Réalisation de coupes fines de tissus inclus en paraffine à l'aide d'un microtome.	59
Figure 31: Séchage des lames histologiques sur un plateau chauffant (Slide Warmer) avant la coloration.....	60
Figure 32: Coloration Hématoxyline-Eosine (HE).	60
Figure 33: Lames histologiques colorées et prêtes pour l'examen microscopique.	61
Figure 34: Répartition des cas de cancer du poumon entre l'année 2023 et 2026.	65
Figure 35: Répartition des cas de cancer du poumon selon les classes d'âge.....	66
Figure 36: Distribution des patients atteints de cancer du poumon selon le sexe.	67
Figure 37: Répartition des facteurs de risque chez les patients atteints de CBP (N=107).	68
Figure 38: Distribution des patients atteints de cancer du poumon selon le tabagisme.....	69
Figure 39: Répartition des cas de cancer du poumon selon les antécédents familiaux.....	70
Figure 40 : Répartition des comorbidités associées chez les patients atteints de cancer du poumon.....	71
Figure 41: Répartition des symptômes cliniques des patients atteints de CBP (N=107).	72

Figure 42: Distribution des cas de cancer du poumon selon le siège tumoral.	73
Figure 43: Répartition des cas de cancer du poumon selon la localisation tumorale.....	74
Figure 44: Répartition des cas de cancer du poumon selon la taille tumorale (classification T).	75
Figure 45: Répartition des cas de cancer du poumon selon le stade clinique.	76
Figure 46: Distribution des cas de cancer du poumon selon le statut ganglionnaire.	77
Figure 47: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence d'adénopathies.	78
Figure 48: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence de métastases.	79
Figure 49: Distribution des localisations métastatiques dans le cancer du poumon.	80
Figure 50: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence d'épanchement pleural.	81
Figure 51: Répartition des cas de cancer du poumon selon le type histologique.....	82
Figure 52: Distribution des cas selon la nécrose tumorale.....	83
Figure 53: Répartition des cas de cancer du poumon selon le type de stroma tumoral.	84
Figure 54: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur TTF1.	85
Figure 55: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur P40. ..	86
Figure 56: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur CK7..	87
Figure 57: Répartition des cas de cancer du poumon selon le statut du marqueur EGFR.	88
Figure 58: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur PD-L1.	89
Figure 59: Biopsie pulmonaire d'un CNPC de type adénocarcinome (×10).	90
Figure 61 : Négativité nucléaire de P40(×10).	90
Figure 60: Positivité nucléaire de TTF-1 (×10).	90
Figure 62: positivité cytoplasmique de Napsin A (×10).....	91
Figure 63: positivité de CK7 dans les cellules tumorales (×40).	91
Figure 64: Biopsie pulmonaire d'un CNPC de type carcinome épidermoïde (Coloration HE) (×10).	91
Figure 65: Positivité intense de P40 (×10).	92
Figure 66: Absence de marquage de TTF-1 (×10).	92
Figure 67: Aspect histologique d'un adénocarcinome pulmonaire montrant une architecture glandulaire (Coloration HE) (×40).	92
Figure 69: Profil immunohistochimique révélant une forte positivité membranaire pour PD-L1 avec un score TPS > 50% (×40).	93

Figure 68: Marquage immunohistochimique montrant une forte expression membranaire positive de l'EGFR (×40).	93
--	----

Introduction

Le cancer du poumon (CBP) représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Selon les données de l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) publiées dans le rapport GLOBOCAN 2022, il fait partie des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde, avec environ 2,5 millions de nouveaux cas en 2022, soit 12,4 % de l'ensemble des cancers. Il demeure en revanche la première cause de mortalité par cancer, avec plus de 1,8 million de décès, soit 18,7 % de la mortalité mondiale par cancer. [1]

En Algérie, le cancer du poumon est le premier cancer chez l'homme et il fait partie des cinq cancers les plus fréquents dans la population générale. Selon le registre des cancers d'Alger et les rapports du ministère de la Santé, son taux ne cesse de progresser, en relation étroite avec la forte prévalence du tabagisme chez les hommes. [2]

La cause la plus fréquente du cancer du poumon est l'exposition chronique à la fumée de tabac, notamment au tabagisme passif ; On attribue souvent l'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs, qui représente environ 15 % des cas, à une combinaison de facteurs génétiques, au radon dans l'air, à l'amiante, à la pollution de l'air, etc. [3]

Le cancer du poumon se produit lorsque des cellules anormales se multiplient de façon incontrôlable au niveau des poumons. Le traitement dépend de l'histoire médicale de la personne et du stade de la maladie. Les deux types les plus fréquents de cancer du poumon sont le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), qui compte pour environ 85 % des cas, et le cancer du poumon à petites cellules (SCLC), qui est plus rare mais généralement plus agressif. [4]

Les CBNPC se répartissent en trois types histologiques principaux : l'adénocarcinome, désormais le sous-type le plus fréquent, le carcinome épidermoïde, et le carcinome à grandes cellules. Ces différents types ont des caractéristiques morphologiques, moléculaires et pronostiques distinctes, qui conditionnent directement la stratégie thérapeutique. [5]

L'immunohistochimie (IHC) est un outil essentiel pour diagnostiquer le cancer du poumon. Une identification précise des sous-types histologiques de carcinome non à petites cellules est indispensable pour une prise en charge optimale des patients, permettant ainsi de le distinguer du carcinome à petites cellules. Cette identification s'appuie souvent sur les résultats de l'immuno-histochimie (IHC), technique qui permet de détecter la présence de certaines protéines spécifiques dans les tissus tumoraux. Le diagnostic des CPNPC est basé sur d'utilisation des marqueurs suivants : facteur de transcription thyroïdienne 1 (TTF1) et p40.

Introduction

Ces marqueurs sont considérés suffisants pour caractériser la majorité des cancers non à petites cellules. [6]

Malgré les progrès réalisés ces dernières années dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique, le cancer bronchopulmonaire est encore fréquemment diagnostiqué à un stade avancé dans la majorité des cas, ce qui est associé à un pronostic défavorable. En Algérie, les données anatomo-pathologiques disponibles à l'échelle régionale demeurent fragmentaires et insuffisamment documentées, ce qui limite la réalisation d'analyses épidémiologiques précises au niveau local. Par ailleurs, l'utilisation de l'immunohistochimie comme outil de classification tumorale reste encore inégalement accessible selon les établissements, malgré son importance dans la pratique oncologique actuelle.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail, qui a pour objectif d'établir le profil épidémiologique, histologique et immunohistochimique des cancers bronchopulmonaires diagnostiqués au niveau du service d'anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital d'Hémodialyse Salah Belkhodja Nouredine de Tiaret, afin de contribuer à l'enrichissement des données oncologiques locales.

CHAPITRE I :

Cancer du poumon

I. Rappels anatomiques et physiologiques

I.1. Anatomie du système respiratoire

L'appareil respiratoire se divise en deux parties séparées par le pharynx : les voies aériennes supérieures et l'appareil broncho-pulmonaire. Les voies aériennes supérieures comprennent une série de cavités communicantes : le nez, les sinus, le rhinopharynx. L'appareil broncho-pulmonaire commence par le larynx, et se continue par la trachée dans le thorax, pour se diviser en deux bronches primaires ou principales. Ces dernières se divisent en branchements (une vingtaine) pour se terminer dans les alvéoles (Figure 1). [7]

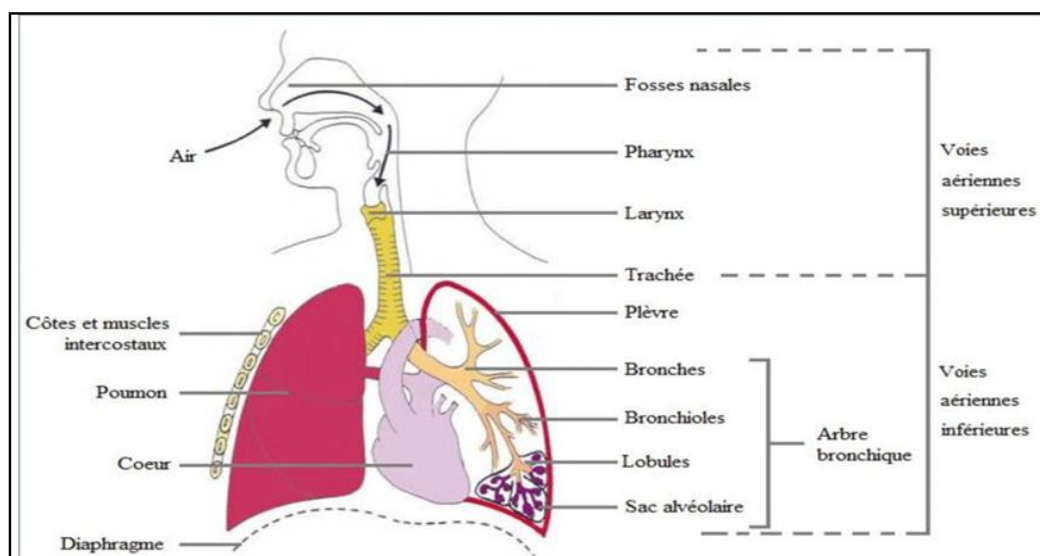


Figure 1: Anatomie du système respiratoire [8].

I.1.1. Morphologie générale des poumons

I.1.2. Morphologie et structure des poumons

Les poumons sont des organes qui permettent de respirer. Ils font passer l'oxygène dans le sang et font sortir le gaz carbonique. L'être humain en a deux, logés dans la cage thoracique, protégés par les côtes. Ils s'appuient sur une large couche musculaire, le diaphragme qui sépare le thorax de la cavité abdominale. [9]

Les poumons droit et gauche présentent une organisation anatomique similaire mais asymétrique. Le poumon droit est composé de trois lobes (supérieur, moyen et inférieur) séparés par deux scissures : une scissure oblique, qui isole le lobe inférieur des autres lobes, et une scissure horizontale, qui sépare le lobe supérieur du lobe moyen. Figure 2 En revanche, le

poumon gauche comprend seulement deux lobes (supérieur et inférieur), séparés par une unique scissure oblique (Figure 3). [10]

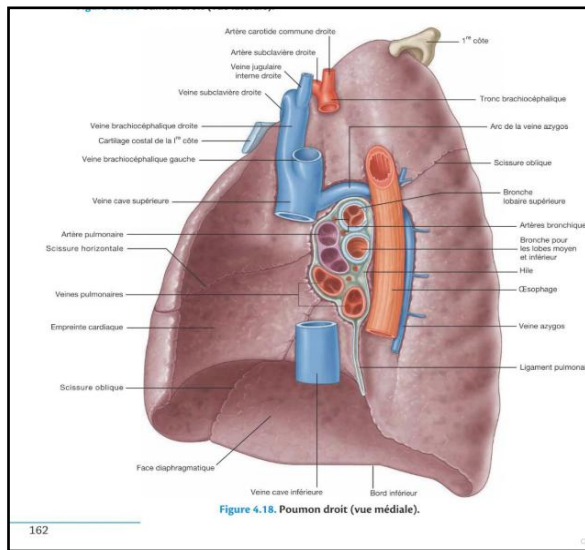


Figure 2: Poumon droit (vue médiale). [11]

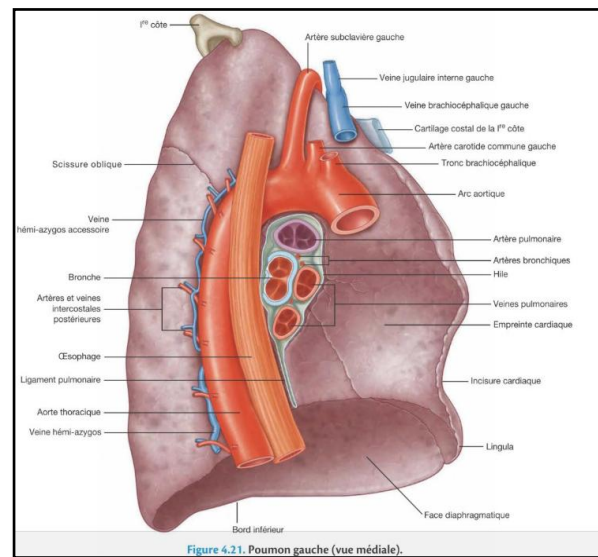


Figure 3: Poumon gauche (vue médiale) [11]

I.1.3. La trachée

La trachée, qui fait 10 à 12 cm de long, débute après le larynx et s'arrête au niveau de la bifurcation trachéale. Elle se divise pour donner naissance aux deux bronches principales. [12]

I.1.4. L'arbre trachéobronchique

L'arbre trachéobronchique est l'ensemble des voies aériennes de conduction. Il est composé de la trachée, des bronches principales, des bronches lobaires, des bronches segmentaires, des bronchioles et des bronchioles terminales. Ces structures transportent l'air de l'environnement vers les alvéoles pulmonaires, où s'effectuent les échanges gazeux entre l'air et le sang. [13]

I.1.5. Les bronches

La structure bronchique commence au niveau du plan thoracique transversal, également appelé angle sternal, correspondant à la quatrième vertèbre thoracique. À ce niveau, la trachée se divise en deux bronches principales, chacune destinée à un poumon. Ces bronches principales, ou souches, pénètrent dans les poumons par les hiles, situés en position inféro-latérale.

À la bifurcation, les deux bronches présentent des caractéristiques distinctes : la bronche principale droite est plus large, plus courte et s'oriente de manière plus verticale par rapport au

hile, tandis que la bronche principale gauche est plus étroite, plus horizontale et doit passer sous la crosse de l'aorte et en avant de l'œsophage pour atteindre le hile pulmonaire gauche.

Chaque bronche principale se subdivise ensuite en bronches lobaires secondaires, correspondant à un lobe pulmonaire. [13]

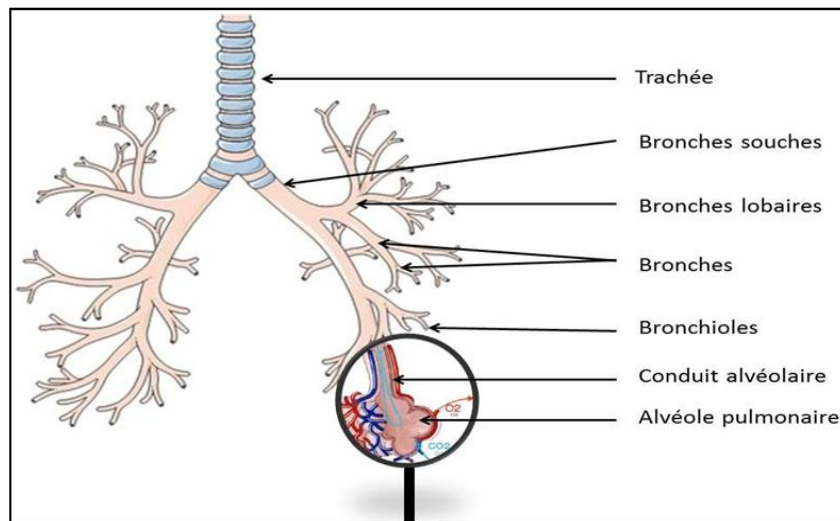


Figure 4: Trachée et arbre bronchique [14].

I.2. Histologie pulmonaire

I.2.1. Les bronches

La muqueuse bronchique est constituée d'un épithélium reposant sur une membrane basale et un tissu conjonctif richement vascularisé. La sous-muqueuse contient des glandes séro-muqueuses, du muscle lisse, du cartilage ainsi que des éléments nerveux et vasculaires. Le muscle lisse régule le diamètre des voies aériennes par bronchoconstriction et bronchodilatation, tandis que le cartilage assure leur maintien ouvert. L'épithélium bronchique est pseudostratifié cylindrique cilié, composé principalement de cellules ciliées, de cellules basales, de cellules mucosécrétrices et de rares cellules neuroendocrines. [15]

I.2.2. Les bronchioles

L'épithélium des bronchioles du poumon humain est un épithélium cylindrique simple qui devient progressivement cuboïde dans les bronchioles terminales. On y trouve des cellules exocrinocytes bronchiolaires (dites « cellules de Clara »), non ciliées et principalement sécrétrices, alors que les mucocytes caliciformes sont rares ou absents dans ces segments. Sur les bronchioles respiratoires et les conduits alvéolaires, on observe, en plus des exocrinocytes, la présence de pneumocytes de type II responsables de la synthèse du surfactant. [16]

I.2.3. L'épithélium alvéolaire

L'épithélium alvéolaire est constitué de deux principaux types de cellules reposant sur une membrane basale. Les pneumocytes de type I jouent un rôle essentiel dans les échanges gazeux et participent à la formation de la barrière alvéolo-capillaire, qui comprend également les cellules endothéliales vasculaires ainsi que les membranes basales de ces deux types cellulaires. Cette barrière, extrêmement fine (environ 0,5 μm), favorise les échanges gazeux.

Les pneumocytes de type II, quant à eux, assurent la synthèse du surfactant alvéolaire. Ce film mince recouvre la surface des alvéoles, empêchant leur affaissement en fin d'expiration et facilitant leur expansion lors de l'inspiration. [17]

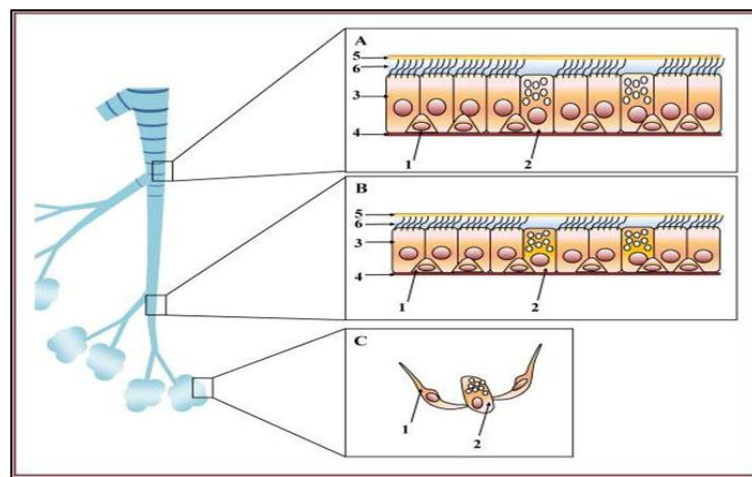


Figure 5: Structure de l'épithélium des voies respiratoires. [18]

A. L'épithélium bronchique est constitué de cellules basales (1), de cellules caliciformes (2) et de cellules ciliées (3), reposant sur une membrane basale (4). Le mucus bordant cet épithélium est composé de deux phases : la phase gel (5), superficielle et viscoélastique, et la phase sol (6), plus fluide et où baignent les cils. B. Les bronchioles, sans cartilage ni glandes, présentent un épithélium bronchiolaire, plus fin, constitué de cellules basales (1), de cellules sécrétrices non ciliées (cellules Club ou cellules de Clara) (2) de cellules ciliées (3). C. L'épithélium alvéolaire est constitué des pneumocytes de type I (1) et de type II (2). [18]

I.3. Vascularisation lymphatique pulmonaire

Le système lymphatique est largement présent chez l'ensemble des vertébrés et joue un rôle fondamental dans l'équilibre des liquides corporels. Les vaisseaux lymphatiques assurent la collecte du liquide interstitiel, représentant environ 20 % du poids corporel, puis son transport après transformation en lymph. Ce liquide rejoint les capillaires lymphatiques initiaux à travers

des voies interstitielles prélymphatiques. Ces capillaires sont caractérisés par des cellules endothéliales chevauchantes, reliées aux fibres collagènes et élastiques environnantes grâce à des filaments d'ancrage, facilitant ainsi l'entrée du liquide interstitiel. [19]

Le réseau lymphatique pulmonaire commence au niveau des capillaires lymphatiques alvéolaires, circule le long des axes broncho-artériels jusqu'au médiastin, et se déverse dans la circulation veineuse. Il présente deux niveaux fonctionnels : un niveau périphérique comprenant les capillaires et collecteurs interlobulaires, et un niveau central constitué par les troncs lymphatiques principaux. [20]

I.4. Physiologie respiratoire

Le système respiratoire comprend les voies aériennes, les poumons ainsi que les muscles respiratoires responsables de la ventilation. Sa fonction principale est d'assurer les échanges gazeux entre l'air et le sang, permettant notamment l'apport d'oxygène (O_2) aux tissus et l'élimination du dioxyde de carbone (CO_2) produit par le métabolisme cellulaire. Chez les organismes unicellulaires, ces échanges peuvent se réaliser par simple diffusion à travers la membrane cellulaire, tandis que chez les organismes pluricellulaires, un système respiratoire et circulatoire spécialisé est nécessaire pour assurer un transport efficace de l'oxygène et du dioxyde de carbone. [21]

I.5. Physiopathologie du système respiratoire

L'arbre respiratoire joue un rôle immunologique essentiel grâce à la présence du tissu lymphoïde bronchique (BALT) et à la prédominance des IgA sécrétoires. Le compartiment pulmonaire, constitué des bronchioles et des alvéoles, contient des pneumocytes et des cellules immunitaires assurant la protection locale.

Les défenses pulmonaires reposent sur la clairance mucociliaire ainsi que sur l'immunité innée et adaptative. Ces mécanismes peuvent toutefois être altérés par des facteurs génétiques, environnementaux ou infectieux, augmentant la susceptibilité aux infections respiratoires. [22]

II. Cancer du poumon

II.1. Définition

Le cancer du poumon est une maladie cancéreuse hétérogène qui représente la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Il s'agit d'une maladie multifactorielle dans laquelle un certain nombre de facteurs tels que des mutations génétiques, des facteurs environnementaux et des habitudes individuelles peuvent tous contribuer à l'apparition de cancer, à sa progression et à la formation de métastases. [23]

Le cancer du poumon est un cancer qui se répand principalement par le drainage lymphatique des cellules tumorales vers la circulation sanguine. Les cellules tumorales empruntent les vaisseaux lymphatiques intrapulmonaires péribronchiques qui se continuent le long de la trachée dans le médiastin et se jettent dans les confluent veineux cervicaux de Pirogoff. Au cours de ce trajet, les vaisseaux lymphatiques passent par des ganglions ou des noeuds lymphatiques, où les cellules tumorales sont en général arrêtées pour y être détruites. [24]

II.2. Épidémiologie

II.2.1. Épidémiologie descriptive

II.2.1.1. Statistiques mondiales

Selon les estimations les plus récentes du projet GLOBOCAN 2022, publiées dans la revue CA: A Cancer Journal for Clinicians, le cancer du poumon demeure l'un des cancers les plus fréquents et la première cause de mortalité par cancer dans le monde. En 2022, on estime environ 2,48 millions de nouveaux cas, ce qui représente près de 12,4 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués. Figure (6).

En termes de mortalité, le cancer du poumon est responsable d'environ 1,8 million de décès, soit près de 18,7 % des décès liés au cancer, ce qui en fait la principale cause de décès par cancer à l'échelle mondiale.

Cette forte mortalité s'explique en grande partie par un diagnostic souvent tardif et par l'agressivité biologique de la maladie Figure (7). [25]

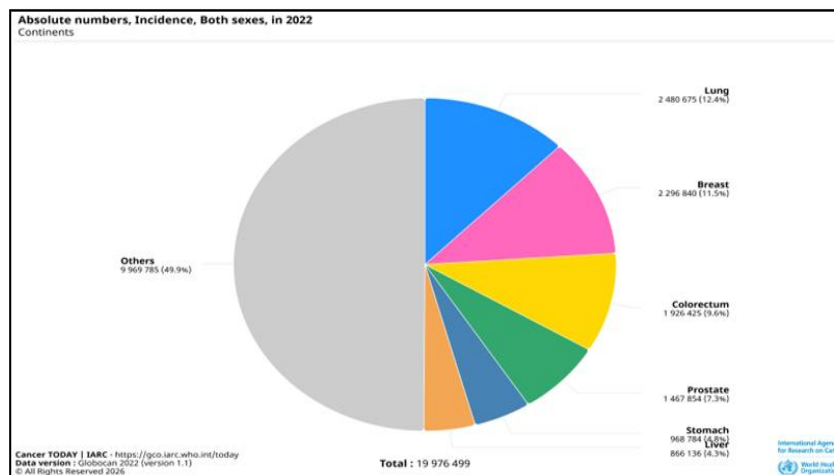


Figure 6: Statistiques globales de l'incidence du cancer (Globocan 2022). [25]

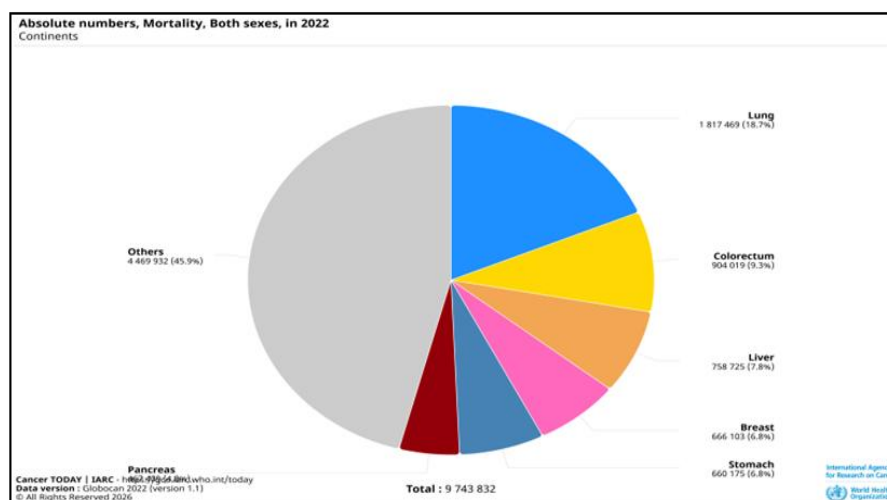


Figure 7: Statistiques globales de la mortalité par cancer (Globocan 2022). [25]

II.2.1.2. Statistiques nationales (Algérie)

Le fardeau du cancer en Algérie pour l'année 2022 s'est traduit par environ 65 000 nouveaux diagnostics et près de 35 000 décès. Ces chiffres placent le taux d'incidence à 138 cas pour 100 000 habitants

Le profil épidémiologique du cancer en Algérie révèle des disparités marquées selon le sexe. Chez les hommes, les localisations pulmonaires, colorectales, prostatiques et vésicales prédominent, chacune constituant 10 à 15 % des diagnostics. À l'inverse, la pathologie mammaire s'impose largement chez les femmes, représentant 42 % des cas, suivie du cancer colorectal (11 %). Ce dernier se distingue d'ailleurs comme la seule localisation majeure commune aux deux sexes parmi les types de cancers les plus fréquents. Figure 8. [26]

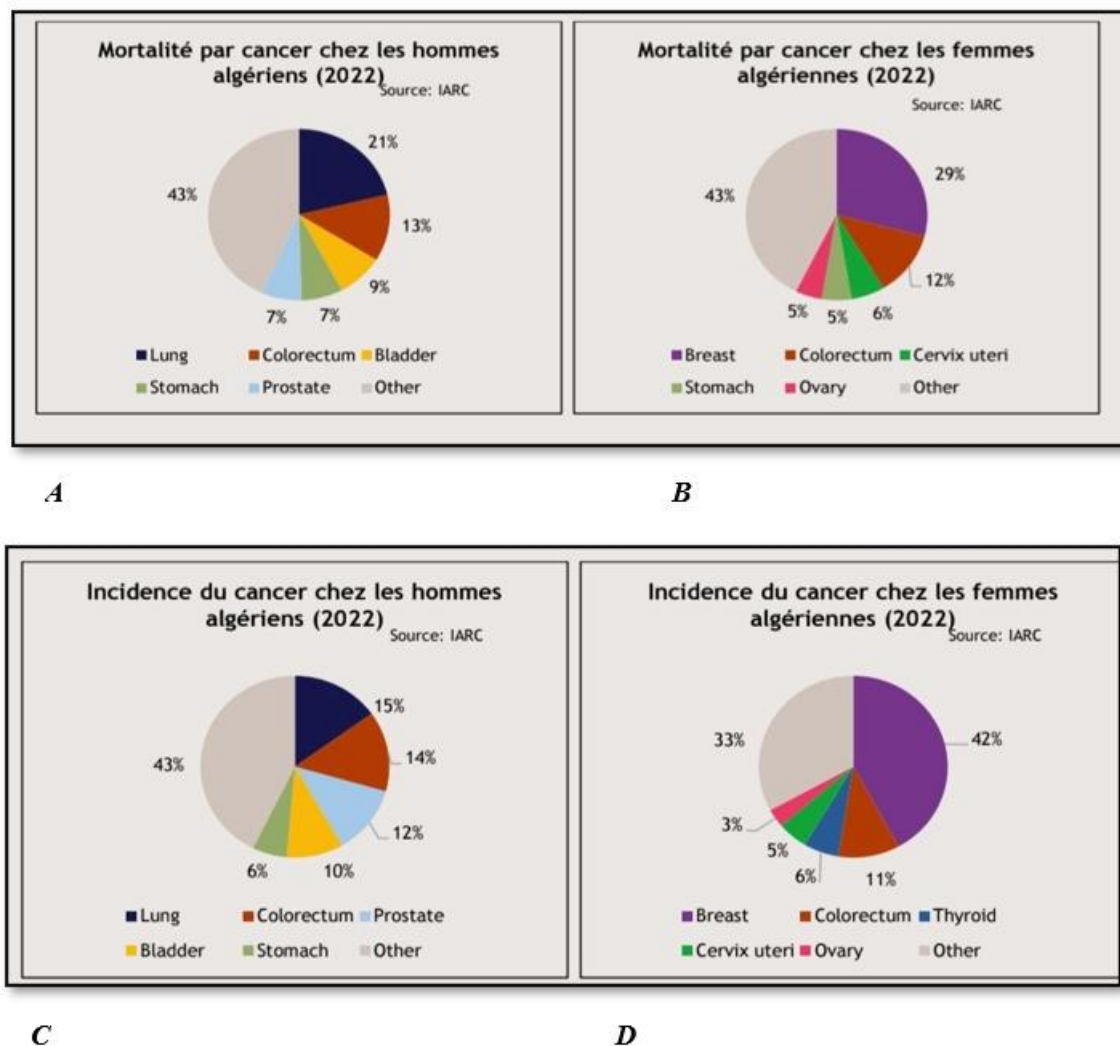


Figure 8: Profil épidémiologique du cancer en Algérie (2022). (A) Mortalité chez les hommes, (B) Mortalité chez les femmes, (C) Incidence chez les hommes, (D) Incidence chez les femmes. [26]

II.2.2. Facteurs de risque (étude analytique)

II.2.2.1. Le tabac

Le tabagisme est reconnu depuis longtemps comme le principal facteur de risque du cancer du poumon, et ce, indépendamment du type histologique. [27]

Le rôle du tabac dans la survenue du cancer du poumon est clairement établi, puisqu'il est responsable d'environ 80 à 90 % des cas. Cette forte association s'explique par la présence de nombreuses substances cancérogènes dans la fumée de tabac.

En effet, celle-ci contient près de 4000 composés chimiques différents, dont environ 40 sont reconnus comme cancérogènes. Parmi les principaux éléments, on retrouve la nicotine, le

monoxyde de carbone, des substances irritantes ainsi que les goudrons, qui jouent un rôle majeur dans la carcinogenèse pulmonaire. [28]

Le tabagisme passif correspond à l'exposition involontaire d'un non-fumeur à la fumée de tabac. Il est reconnu comme nocif, surtout chez l'enfant. Chez l'adulte, il est associé aux maladies cardiovasculaires et au cancer du poumon, avec une augmentation du risque estimée à environ 25 % chez les personnes exposées régulièrement. [29]

II.2.2.2. Le cannabis

Une exposition prolongée à la fumée de cannabis pourrait constituer un facteur de risque potentiel de cancer bronchopulmonaire, en raison de la présence de substances cancérigènes similaires à celles retrouvées dans la fumée de tabac. Il est toutefois généralement consommé moins fréquemment et sur une période plus courte que le tabac, ce qui pourrait en limiter l'impact. Cependant, un joint de cannabis peut contenir jusqu'à trois à quatre fois plus de substances toxiques qu'une cigarette, et une consommation régulière, surtout lorsqu'elle est associée au tabac, peut augmenter le risque de lésions pulmonaires. [30]

II.2.2.3. Les expositions professionnelles et environnementales

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

II.2.2.3.1. Le radon

Le radon constitue le deuxième facteur de risque du cancer pulmonaire après le tabagisme. Il s'agit d'un gaz radioactif d'origine naturelle, issu principalement de la désintégration de l'uranium présent dans certains sols, notamment schisteux. L'exposition survient essentiellement par inhalation, lorsque ce gaz s'accumule dans les habitations.

Il a été démontré qu'une exposition domestique à une concentration de 150 Bq/m³ est associée à une augmentation d'environ 24 % du risque de développer un cancer du poumon. [31]

II.2.2.3.2. L'amiante

L'amiante est une fibre minérale naturelle largement utilisée dans les secteurs industriels et du bâtiment, ainsi que dans divers produits de consommation, en raison de sa résistance à la chaleur et de son faible coût.

Le mécanisme exact par lequel l'exposition à l'amiante contribue au développement du cancer bronchique demeure imparfaitement élucidé. Toutefois, il est admis que ses fibres inhalées peuvent agir de manière directe sur les cellules bronchiques ou, indirectement, en induisant une inflammation chronique des voies respiratoires, favorisant ainsi les processus de cancérogenèse. [32]

II.2.2.3.3. La silice cristalline

Le risque relatif de développer un cancer du poumon associé à l'exposition professionnelle à la silice cristalline est habituellement compris entre 1,2 et 1,4 chez les travailleurs exposés. Ce risque est significativement plus élevé en présence d'une silicose avérée, où il se situe généralement entre 2 et 2,5. Après ajustement sur le tabagisme, il est estimé à environ 1,6, confirmant l'effet cancérogène propre de la silice, indépendamment du tabagisme. [33]

II.2.2.4. La pollution atmosphérique

Un certain nombre de cancers du poumon sont également attribués à la pollution atmosphérique. En effet, plusieurs sources de pollution émettent des particules et des gaz tels que les oxydes de soufre, le monoxyde de carbone (CO), les oxydes d'azote, l'ozone (O₃), ainsi que des composés organiques volatils et le benzène, considérés comme des agents cancérogènes.

La pollution de l'air en milieu urbain est également mise en cause. Elle concerne aussi les hydrocarbures, ainsi que certains métaux tels que l'arsenic, le nickel et le chrome. Dans les pays à faible revenu, elle est associée aux émissions issues de la combustion du bois et du charbon. Il existe un lien entre l'urbanisation et la mortalité par cancer bronchique. [34]

II.2.2.5. Les facteurs alimentaires

De nombreuses études suggèrent que les facteurs alimentaires contribuent également au risque de cancer du poumon. Une alimentation riche en fruits et légumes a été associée de façon répétée à une diminution de l'incidence du cancer du poumon [5]. En revanche, une

consommation importante de viande rouge, de graisses saturées, ainsi que de produits à base de viande salée et fumée, augmenterait le risque de cancer du poumon. [35]

II.2.2.6. L'alcool

Chez les personnes consommant au moins 30 g d'alcool par jour, on observe un risque de cancer du poumon légèrement accru, comparativement aux personnes n'en consommant pas. Chez les hommes n'ayant jamais fumé, la consommation d'alcool était fortement liée à un risque accru. Une partie de la relation observée pourrait être expliquée par un facteur de confusion résiduel lié au tabagisme. [36]

II.2.2.7. Prédispositions génétiques et antécédents familiaux

Même si les facteurs environnementaux restent les principaux déterminants du cancer broncho-pulmonaire, tous les individus ne présentent pas la même sensibilité face aux agents cancérogènes. Cette différence peut s'expliquer en partie par des prédispositions génétiques, notamment des variations dans la capacité à métaboliser les carcinogènes, à réparer l'ADN, ainsi que dans les mécanismes d'apoptose et de signalisation cellulaire. [37]

Par ailleurs, le risque est également plus élevé chez les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du poumon, en particulier lorsqu'un parent du premier degré est concerné. Cette association peut être liée à la fois à des facteurs génétiques communs et à des expositions environnementales partagées, comme le tabagisme ou le radon. [38]

II.3. Classification OMS des carcinomes bronchiques 2021 (Annexe 1)

II.3.1. Classification histologique

On classe tous les cancers, quel que soit l'organe touché, selon des classifications données histologiques fournies par (IOMS). Ces classements sont constamment révisés.

Elle a incorporé des données génétiques qui permettent une classification moléculaire.

On distingue 2 grands types, surtout pour les adénocarcinomes :

- Les carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC).
- Les Cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC).

II.3.1.1. Carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC)

Il représente 15 % de l'ensemble des carcinomes bronchiques et c'est le plus agressif, avec des métastases rapides (osseuse, hépatique, surrénalienne et cérébrale). Ce type est lié à 95 % à la consommation du tabac.[39]

Il s'agit d'une tumeur dite neuro-endocrine, qui se loge d'abord dans les bronches situées près du centre du thorax. Il est très sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie, mais malheureusement il est souvent diagnostiqué à un stade avancé. [40]

II.3.1.2. Carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC)

Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules représentent la majorité des cancers bronchiques, avec une proportion d'environ 85 % des cas diagnostiqués. Cette catégorie regroupe plusieurs types histologiques. Les plus fréquents sont l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules. Par ailleurs, il existe des formes plus rares, notamment les carcinomes adéno-squameux et les carcinomes sarcomatoïdes. [39]

II.3.1.2.1. L'adénocarcinome (ADC)

Il s'agit de tumeurs épithéliales malignes qui se développent à partir des cellules de Clara ou des pneumocytes de type II, ce qui explique leur localisation périphérique. Ces derniers sont définis par différenciation glandulaire et/ou muco-sécrétion ou expression des marqueurs pneumocytaires (TTF1, Napsine-A).

Ces derniers représentent environ 50 % des Carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC). Ils se répartissent en plusieurs types en fonction de l'architecture prédominante : lépidique, acineux, solide, papillaire ou micro papillaire. Figure 9. [39]

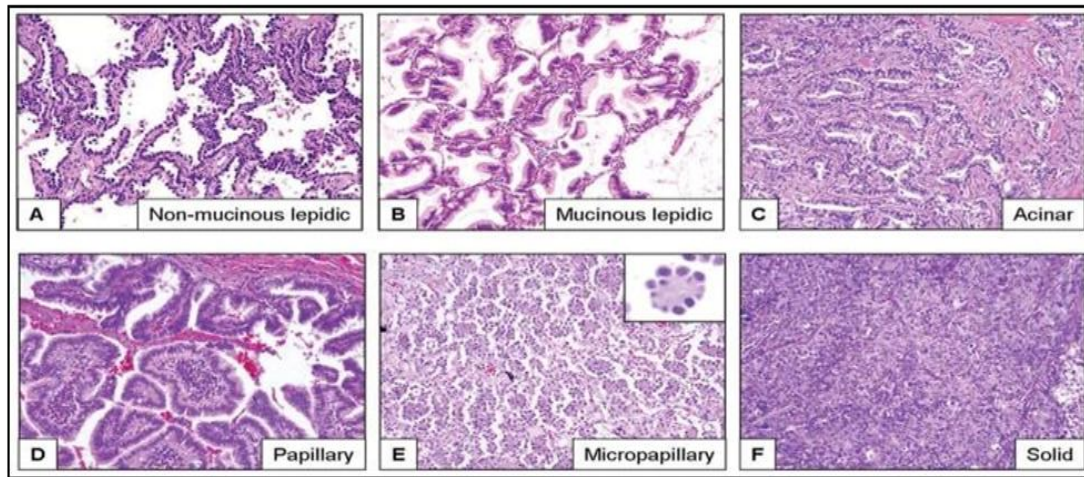


Figure 9: Différents schémas de croissance histologique de l'adénocarcinome pulmonaire. > (A) Profil lépidique non mucineux, (B) profil lépidique mucineux, (C) profil acinaire, (D) profil papillaire, (E) profil micropapillaire, et (F) profil solide. (Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine [H&E], grossissement original $\times 100$). [41]

II.3.1.2.2. Le carcinome épidermoïde (CE)

Représentent 20 à 30 % des CBPNPC et sont aussi appelés carcinomes malpighiens. C'est des tumeurs malignes dont la cause est très lié au tabac.

Le carcinome épidermoïde évolue dans la partie proximale du poumon à partir d'un épithélium bronchique métaplasique malpighien et se définit par une différenciation marquée par les ponts d'union et/ou la kératinisation ou l'expression des marqueurs malpighiens (P63, P40).

Il existe trois sous types de CE : kératinisant, non kératinisant et basaloïde. [42]

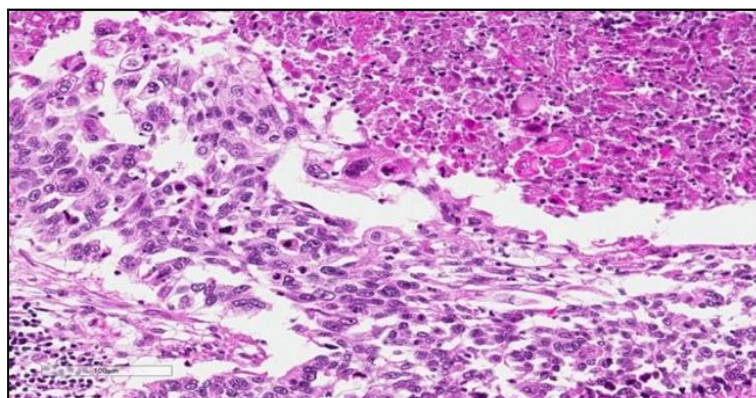


Figure 10: Image histologique d'un carcinome épidermoïde pulmonaire à fort grossissement montrant une kératinisation des cellules tumorales avec un cytoplasme éosinophile brillant, associée à un pléomorphisme cellulaire et une hyperchromasie nucléaire. [41]

II.3.1.2.3. Le carcinome à grandes cellules (CGC)

Il représente 2,9 % de l'ensemble des cancers pulmonaires et se présente le plus souvent sous forme d'une tumeur périphérique, volumineuse et solide. Il se caractérise par une croissance rapide et des métastases précoces. Le diagnostic de carcinome à grandes cellules ne peut être confirmé que chez le patient opérable (Copin, 2015). Son analyse immunophénotypique ne montre aucune positivité pour le TTF1 ni pour la protéine p40. [42]

II.3.1.2.4. CBPNPC — NOS (Not Otherwise Specified)

Correspond à des carcinomes bronchiques à architecture solide [43], sans différenciation glandulaire ni malpighienne, ni sur le plan morphologique, c'est-à-dire sans structure glandulaire, sans kératinisation, ni ponts intercellulaires identifiables à l'examen microscopique en coloration HE standard, ni sur le plan immunohistochimique, avec TTF1 négatif, Napsin A négatif, P40 négatif (isoforme Δ Np63), et CK7 négatif. [135]

II.3.2. Classification TNM

Mis en place en 1950, ce système est aujourd'hui la référence internationale de classification des tumeurs. D'après la description de trois critères :

- **T** : taille et siège de la tumeur primitive (de T0 à T4).
- **N** : caractérise l'étendue de la tumeur au niveau ganglionnaire (N0 à N3).
- **M** : définit l'absence M0 ou la présence M1 d'une métastase dans les organes à distance [44]

Tableau 1: Classification TNM du cancer du poumon, 8ème édition [43].

Taille (T)	TX	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome in situ
	T1	Diamètre de la tumeur ≤ 3 cm dans son diamètre le plus grand Pas de signe d'invasion au-delà de la bronche lobaire T1a (mi) : Adénocarcinome minimalement-invasif T1a : ≤ 1 cm T1b : > 1 cm et ≤ 2 cm T1c : > 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants : - envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atelectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire). T2a > 3 cm mais ≤ 4 cm T2b > 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un (des) nodule(s) tumoral (aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
Ganglions (N)	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un (des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, cœur ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène, nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
	NX	Envahissement locorégional inconnu
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
Métastases (M)	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales
	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	M1a : Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne M1b : 1 seule métastase dans un seul site métastatique M1c : Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

II.3.2.1. Classement par stade

La classification TNM fournit des informations anatomopathologiques qui permettent de reclasser les tumeurs selon le stade d'évolution du Carcinome Broncho-Pulmonaire, allant du stade 0 pour les carcinomes cachés au stade 4 pour carcinomes invasifs métastatiques. [45]

Tableau 2: Classification du cancer du poumon par stade [45].

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

Tableau 3: 8- ème classification TNM du cancer du poumon : Les TisN0M0 correspondent au stade 0
- Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1 [44].

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

II.3.3. Microenvironnement tumoral

II.3.3.1. Le stroma tumoral

La complexité cellulaire du microenvironnement tumoral est aujourd'hui reconnue comme jouant un rôle majeur dans la modulation de l'initiation, la progression et la dissémination du cancer. Selon la localisation de la tumeur, ce microenvironnement est constitué de différentes cellules stromales, notamment des fibroblastes, des cellules immunitaires et inflammatoires, des adipocytes, des cellules gliales, des cellules musculaires lisses ainsi que des cellules vasculaires, qu'elles soient résidentes ou recrutées. Il comprend également la matrice extracellulaire, des facteurs de croissance, des cytokines et diverses protéines produites localement ou à distance. Bien que ces cellules stromales ne soient pas tumorigènes en elles-mêmes, elles peuvent moduler la prolifération et la malignité des cellules cancéreuses de manière indirecte, soit en les favorisant, soit en les inhibant, en fonction des interactions établies au sein du microenvironnement tumoral. [46]

II.3.4. Formes topographiques des tumeurs pulmonaires

Les tumeurs pulmonaires, selon leur localisation anatomique, sont classées en formes centrales et périphériques. Les formes dites hilaires ou centrales se développent à partir de la muqueuse des bronches principales et se propagent le long de l'arbre bronchique. Elles s'infiltrant peu à peu dans les parois bronchiques, provoquent un rétrécissement irrégulier des lumières et se propagent aux ganglions lobaires, hilaires et médiastinaux. Cette progression peut également être à l'origine des phénomènes de compression extrinsèque observés lors des explorations endoscopiques.

À l'inverse, les formes périphériques sont le plus souvent nodulaires et siègent dans le parenchyme pulmonaire distal. Elles tendent à remplir les espaces alvéolaires sans modifier de façon importante les structures septales. Du point de vue macroscopique, ces tumeurs sont blanchâtres et friables, ce qui correspond à un stroma fibreux peu développé. [47]

II.3.5. La nécrose tumorale

Une nécrose tumorale est fréquemment observée en histopathologie des tumeurs pulmonaires réséquées. Elle est généralement la conséquence d'une hypoxie secondaire à une prolifération tumorale rapide.

Le fait de l'identifier comme un facteur pronostique indépendant et significatif peut avoir un impact sur les décisions thérapeutiques, en particulier en permettant de justifier le recours à une chimiothérapie adjuvante dans certains cas.

Depuis plusieurs décennies, la valeur pronostique de la nécrose dans les carcinomes non à petites cellules résécables a fait l'objet de nombreuses études, principalement rétrospectives, visant à évaluer l'impact de cette caractéristique histologique sur la survie des malades. [48]

II.4. Carcinogénèse du cancer broncho-pulmonaire

La formation du cancer du poumon est un processus complexe et progressif qui implique l'acquisition de mutations génétiques et de modifications épigénétiques qui modifient les processus cellulaires comme la prolifération, la différenciation, l'invasion et la métastase. [49]

II.4.1. Altérations moléculaires dans le CBP

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

II.4.1.1. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

L'EGFR (également désigné HER1) est un récepteur à tyrosine kinase (RTK) de la famille HER qui compte 4 membres (HER ou ERBB 1 à 4).

Ces quatre récepteurs ont la même structure. Ils possèdent un domaine extracellulaire qui se lie à certains ligands (sauf HER2 qui n'a pas de ligand connu), un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire qui possède une activité kinase (sauf HER3 qui n'a pas d'activité enzymatique). (50) Après la fixation de ligands tels que l'EGF ou le TGF- α , le récepteur EGFR s'active par dimérisation (homodimères ou hétérodimères avec d'autres récepteurs HER). Cette activation entraîne l'autophosphorylation de son domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase. Elle déclenche ensuite plusieurs voies de signalisation intracellulaires majeures, notamment RAS/MAPK, PI3K/AKT et STAT, qui régulent respectivement la prolifération, la survie et l'expression génique. L'ensemble de ces mécanismes favorise la croissance, la différenciation et la survie des cellules. [52]

Le gène EGFR est localisé sur le chromosome 7 et présente une surexpression dans environ 40 à 80 % des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules.

Plusieurs mutations affectant la région codant pour le domaine tyrosine-kinase ont été identifiées. Ces altérations provoquent une activation constitutive de l'activité tyrosine-kinase

intracellulaire ainsi que des voies de signalisation associées, indépendamment de la liaison aux ligands.

Ce phénomène favorise la survie et la prolifération incontrôlée des cellules tumorales. Les mutations les plus fréquemment observées concernent principalement l'exon 21, sous forme de mutations ponctuelles, et l'exon 19, sous forme de délétions. [51]

II.4.1.2. KRAS

Les altérations du gène KRAS comptent parmi les anomalies moléculaires les plus fréquentes observées dans Le cancer du poumon non à petites cellules. Ce proto-oncogène code pour une protéine GTPase jouant un rôle essentiel dans la régulation de plusieurs processus cellulaires, notamment la prolifération, la différenciation et la survie des cellules.

Dans des conditions physiologiques normales, la protéine KRAS alterne entre une forme active liée au GTP et une forme inactive liée au GDP. Toutefois, certaines mutations provoquent une activation permanente de cette protéine, entraînant une stimulation continue de différentes voies de signalisation intracellulaires, en particulier les voies MAPK et PI3K/AKT, ce qui favorise la croissance et la prolifération des cellules tumorales.

Ces mutations sont observées chez environ 20 à 25 % des patients atteints de CPNPC, principalement dans les adénocarcinomes pulmonaires et sont fréquemment associées au tabagisme. Elles concernent le plus souvent les codons 12, 13 et 61, avec une prédominance des variants G12C, G12D et G12V, et sont généralement corrélées à un pronostic moins favorable. [53]

II.4.1.3. ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

Le gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) joue un rôle important dans la pathogenèse du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Les altérations de ce gène sont principalement des réarrangements chromosomiques, aboutissant à la formation de gènes de fusion, le plus fréquent étant EML4-ALK.

Les mutations activatrices entraînent une activation permanente de l'activité tyrosine kinase, provoquant une stimulation continue des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la prolifération cellulaire, la survie des cellules tumorales ainsi que la suppression de l'apoptose. Les réarrangements du gène ALK sont observés chez environ 3 à 5 % des patients atteints de CPNPC, essentiellement dans les adénocarcinomes pulmonaires. Ces anomalies moléculaires

sont plus fréquemment retrouvées chez les patients jeunes, non-fumeurs ou ayant un faible tabagisme.

Sur le plan thérapeutique, la mise en évidence de cette anomalie moléculaire est essentielle, car elle permet l'administration de thérapies ciblées spécifiques, notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase tels que le crizotinib, l'alectinib et d'autres molécules de nouvelle génération, qui ont permis d'améliorer significativement la survie et la qualité de vie des patients.[54]

II.4.1.4. BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B)

Le gène BRAF encode une protéine kinase qui fait partie de la voie de signalisation MAPK. Cette voie joue un rôle clé dans la régulation de la prolifération cellulaire et de sa survie. Chez les cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC), les mutations de BRAF, en particulier la mutation V600E, activent de façon constitutive cette voie, ce qui favorise la croissance tumorale.

Ces mutations sont assez rares puisqu'elles ne représentent qu'environ 1 à 2 % des cas et elles se rencontrent surtout au niveau des adénocarcinomes. Elles surviennent plus souvent chez certains types de patients, en particulier chez les non-fumeurs.

Sur le plan thérapeutique, l'identification des mutations de BRAF est essentielle car elle permet l'utilisation de thérapies ciblées, notamment les inhibiteurs de BRAF combinés aux inhibiteurs de MEK, qui ont montré une amélioration significative de la réponse clinique. Ces traitements sont toutefois limités par le développement de résistances. [55]

II.4.1.5. ROS 1 (c-ros proto-oncogene 1)

Les réarrangements du gène ROS1 constituent des altérations oncogéniques impliquées dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Ils conduisent à la formation de gènes de fusion à l'origine d'une activation constitutive de la tyrosine kinase, activant ainsi les voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire.

De telles altérations sont exceptionnelles (elles ne concernent qu'environ 1 à 2 % des cas) et touchent surtout les adénocarcinomes de patients jeunes ne fumant pas.

L'identification des réarrangements de ROS1 est importante pour la prise en charge thérapeutique, car elle permet l'utilisation de thérapies ciblées, en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase, bien que la survenue de résistances et de métastases, notamment cérébrales, représente une limite du traitement [56].

II.4.1.6. HER2 (ERBB2)

L'oncogène HER2 (ERBB2) encode une tyrosine kinase qui participe à la régulation de la prolifération et de la survie des cellules. Dans le carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC), plusieurs altérations de HER2 sont possibles, notamment les mutations (en particulier les insertions dans l'exon 20), les amplifications géniques et la surexpression .

Ces altérations conduisent à une activation constitutive de la voie HER2, ce qui favorise la croissance tumorale et la progression de la maladie. Elles sont assez peu fréquentes, représentant environ 2 à 4 % des CPNPC, et sont essentiellement observées au sein des adénocarcinomes et chez les patients non-fumeurs.

Il est essentiel d'identifier ces altérations pour le traitement, car elles permettent d'utiliser des thérapies ciblées innovantes, notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) et les anticorps conjugués à un médicament (ADCs), qui ont montré des réponses cliniques prometteuses. [57]

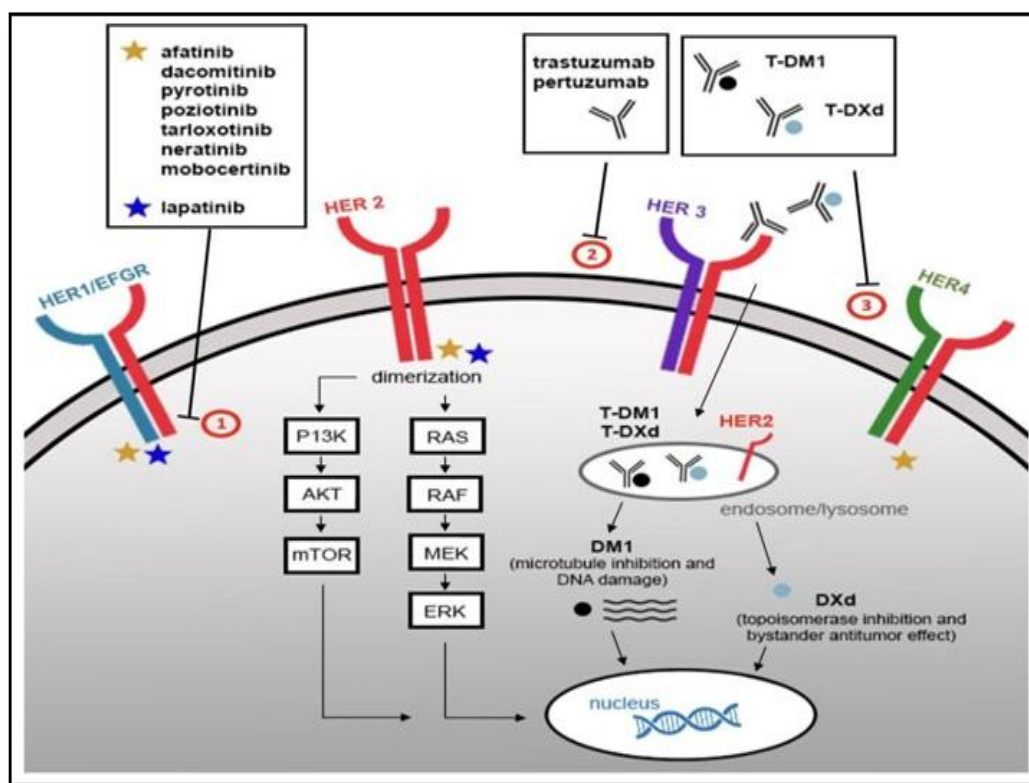


Figure 11: Voies de signalisation de HER2 et mécanismes d'action des thérapies ciblées (TKI et ADCs) dans le CPNPC [57]

II.4.1.7. RET (fusions oncogéniques)

Les altérations oncogéniques du gène RET observées dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) correspondent principalement à des réarrangements chromosomiques conduisant à des fusions géniques. Ces fusions entraînent une activation constitutive de l'activité tyrosine kinase du récepteur RET, induisant une stimulation continue des voies de signalisation impliquées dans la prolifération, la survie et la croissance cellulaires.

Ces altérations représentent une cible thérapeutique majeure, car elles permettent l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de RET, tels que le selpercatinib et le pralsetinib, ayant démontré une efficacité clinique significative chez les patients atteints de CPNPC porteurs de fusions RET. [58]

II.4.1.8. MET (Mesenchymal-Epithelial Transition factor / récepteur du HGF)

L'amplification du gène MET est observée dans environ 5 % des adénocarcinomes pulmonaires. Cette altération moléculaire entraîne une surexpression de son récepteur, connu sous le nom de Hepatocyte Growth Factor Receptor, impliqué dans plusieurs processus biologiques tels que la prolifération cellulaire, la migration, l'invasion et la formation de métastases.

Dans ce contexte, différentes approches thérapeutiques visant à inhiber l'activation de la voie MET/HGFR sont actuellement en développement. Celles-ci incluent notamment des antagonistes du facteur de croissance des hépatocytes (HGF), des anticorps monoclonaux dirigés contre HGFR ou MET, ainsi que des inhibiteurs de tyrosine-kinase ciblant MET, tels que : Tivantinib, Cabozantinib et Crizotinib. [59]

II.4.1.9. Autres mutations rares (NTRK, STK11, NRG1)

Il existe d'autres mutations plus rares qui sont retrouvées grâce au panel NGS. Des molécules en développement ont été présentées lors de l'ASCO 2019 pour les mutations RET, NTRK1, STK11 (Sérine-Thréonine Kinase 11), NRG1. [60]

II.5. Symptômes cliniques

Les manifestations cliniques de la tumeur primitive varient selon sa localisation, centrale ou périphérique. Les tumeurs centrales se caractérisent principalement par une toux (50–70 %),

une dyspnée (25 %), des atélectasies, des pneumonies post-obstructives, des sifflements respiratoires ainsi que des hémoptysies (25–50 %).

En revanche, les tumeurs périphériques provoquent également une toux et une dyspnée, mais elles sont plus souvent associées à un épanchement pleural et à des douleurs thoraciques intenses (environ 20 %), dues à l'infiltration de la plèvre pariétale et de la paroi thoracique.

Concernant les métastases, elles touchent principalement le cerveau, les os, le foie et les glandes surrénales. Elles sont souvent asymptomatiques, mais environ 33 % des patients présentent des symptômes liés à ces localisations secondaires. [61]

II.6. Diagnostic

On soupçonne généralement un cancer du poumon lorsqu'une radiographiethoracique est anormale ou quand des symptômes apparaissent par suite d'effets locaux ou généraux de la tumeur. Le mode de diagnostic du cancer du poumon dépend du type histologique (cancer à petites cellules ou cancer non à petites cellules [CNPEC]), de la taille et du siège de la tumeur primitive, de la présence de métastases et de l'état clinique général du patient. Il existe différentes modalités pour diagnostiquer un cancer du poumon suspecté. [62]

II.6.1. Imagerie thoracique

II.6.1.1. Radiographie thoracique

La radiographie postérieure et latérale du thorax est généralement le premier examen d'imagerie effectué si un patient présente des symptômes. Par conséquent, tous les patients suspectés cliniquement et radiologiquement d'avoir une tumeur pulmonaire doivent subir une tomodensitométrie à contraste amélioré de la poitrine et le haut de l'abdomen. [63]

II.6.1.2. Scanner thoracique

Le scanner thoracique occupe une place essentielle dans l'évaluation du cancer bronchique. Il permet d'orienter la réalisation de la bronchoscopie et d'apprécier si le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC ou NSCLC) peut bénéficier d'un traitement local ou s'il correspond à un stade avancé de la maladie. Lorsqu'une lésion suspecte de métastase est identifiée, la ponction ou la biopsie de cette lésion permet d'obtenir une confirmation histologique et de déterminer le stade tumoral. La présentation initiale de la maladie est variable selon le stade et le type histologique, pouvant se manifester par un nodule ou une masse

pulmonaire isolée, une atélectasie, une pneumonie obstructive, une atteinte ganglionnaire ou un épanchement pleural. Dans certains cas, notamment en présence de mutations du gène EGFR, un aspect miliaire peut également être observé. [64]

II.6.2. Anatomie pathologique

L'anatomie pathologique permet de confirmer le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire fait à l'aide d'un matériel biopsique dont le type dépend du siège de la tumeur :

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

Anatomopathologie permet de confirmer la malignité et de classer la tumeur selon la classification histologique des cancers bronchiques par l'analyse morphologique et histochimique. Une telle classification est indispensable à l'attitude thérapeutique. [65]

II.6.3. Pronostic

Le pronostic du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules dépend principalement du stade TNM au moment du diagnostic, qui reste le facteur le plus déterminant pour orienter la prise en charge thérapeutique et estimer la survie globale. Plus le stade est précoce, meilleures sont les chances de survie, ce qui souligne l'importance majeure du diagnostic précoce. [66]

La classification de référence utilisée actuellement est la 8^e édition du système TNM, élaborée par l'IASLC et mise en application depuis 2018. Cette version a introduit des améliorations importantes par rapport à la 7^e édition, notamment une meilleure précision dans la classification de la taille tumorale (T) ainsi qu'une révision du statut métastatique (M), avec la distinction entre métastases uniques et multiples (M1b et M1c), permettant une stratification pronostique plus fine. [66]

Les données issues du programme SEER (National Cancer Institute) montrent que la survie relative à 5 ans varie fortement selon le stade : elle est d'environ 67 % pour les formes localisées, 34 % pour les formes régionales avec atteinte ganglionnaire, et seulement 9 % en cas de maladie métastatique. Tous stades confondus, la survie globale à 5 ans reste autour de

28 %. Ces chiffres illustrent clairement l'impact majeur du stade au diagnostic sur l'évolution de la maladie. [67]

En dehors du stade TNM, plusieurs facteurs pronostiques influencent également l'évolution clinique, notamment le type histologique, l'état général du patient (score ECOG), ainsi que certaines altérations moléculaires. Les mutations EGFR ou les réarrangements ALK sont souvent associés à une meilleure réponse aux thérapies ciblées et peuvent améliorer la survie, en particulier aux stades avancés. [68]

Enfin, l'IASLC a récemment proposé une révision du système TNM dans le cadre de la 9^e édition, sur la base d'une large base de données internationale. Cette mise à jour, encore non appliquée en pratique clinique, vise à affiner davantage la stratification pronostique, notamment au niveau ganglionnaire et métastatique. [69]

II.7. Traitement

L'objectif est surtout de proposer à chaque patiente le traitement le plus adapté afin de supprimer ou de ralentir l'évolution du cancer ou des métastases, de diminuer le risque de récurrence, de traiter les symptômes dus à la maladie. Il est aussi très important d'éviter les complications du traitement et minimiser les séquelles thérapeutiques, de préserver la qualité de vie et de proposer un soutien au patient. [70]

II.7.1. Chirurgie

Il s'agit du traitement de référence des cancers du poumon non à petites cellules. Elle est réalisable lorsque le cancer est encore limité au poumon (non métastatique). Celle-ci n'est malheureusement possible que dans moins d'un quart des cas. Son installation dépend ainsi que de la capacité physique du patient à supporter une intervention chirurgicale. [71]

II.7.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie est l'un des traitements de base du cancer du poumon, surtout au stade avancé ou métastatique. Elle est basée avant tout sur des associations de médicaments cytotoxiques à base de sels de platine, comme le cisplatine ou le carboplatine, associés à d'autres agents tels que le paclitaxel, le docétaxel, la gemcitabine ou le pemetrexed.

Elle peut être utilisée dans plusieurs contextes :

- En traitement de première ligne chez les patients sans mutations ciblables.
- En adjuvant après la chirurgie pour réduire le risque de récurrence.

- En néoadjuvant avant la chirurgie afin de diminuer la taille tumorale.
- En traitement palliatif pour améliorer la survie et la qualité de vie.

Mais la toxicité de la chimiothérapie (nausées, fatigue, myélosuppression) et la résistance tumorale en limitent l'efficacité. Avec les progrès récents, on a tendance à l'associer à, ou à la remplacer par, les thérapies ciblées et l'immunothérapie chez certains patients. [72]

II.7.3. Radiothérapie

La radiothérapie est une modalité thérapeutique qui repose sur l'utilisation de rayonnements ionisants provoquant des dommages à l'ADN des cellules cancéreuses, entraînant ainsi leur destruction. Elle peut être utilisée comme alternative à la chirurgie dans le traitement du cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CPNPC) à un stade précoce. Elle peut également être administrée après une chimiothérapie ou en association simultanée avec celle-ci dans le cadre d'une chimioradiothérapie. [73]

Par ailleurs, la radiothérapie est employée pour soulager les symptômes lorsque la maladie est à un stade avancé ou en cas de dissémination métastatique. Plusieurs techniques existent, notamment la radiothérapie stéréotaxique ablative (SABR), une technique de radiothérapie externe utilisant des faisceaux convergents délivrant une forte dose de rayonnements ciblés précisément sur la tumeur. [74]

II.7.4. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées constituent un groupe de médicaments anticancéreux adaptés à chaque patient. Elles ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses qui portent des altérations génomiques oncogènes, à l'origine de leur prolifération, contrairement à la chimiothérapie qui s'attaque à toutes les cellules à division rapide. Ces altérations sont le moteur principal de la croissance tumorale et des traitements permettant de les cibler sont aujourd'hui disponibles. On estime que 30 % à 50 % des cas de CPNPC présentent de telles altérations, dont environ 50 % à 75 % sont exploitables. Plusieurs facteurs influencent leur prévalence, notamment l'âge, le tabagisme, l'origine ethnique et le type histologique. Les inhibiteurs de tyrosine kinase à petites molécules sont le type de traitement ciblé le plus courant. [75]

II.7.5. Immunothérapie

L'immunothérapie représente aujourd'hui une approche thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des cancers bronchiques. Elle repose sur la stimulation du système immunitaire

du patient afin de lui permettre de reconnaître et d'éliminer les cellules tumorales. Cette stratégie utilise notamment des anticorps monoclonaux anti-PD-1, tels que le nivolumab, ainsi que d'autres inhibiteurs immunomodulateurs, dans le but de restaurer et renforcer la réponse immunitaire antitumorale. [76]

II.8. Prévention du cancer broncho-pulmonaire

II.8.1. La Prévention Primaire

La prévention primaire est l'un des moyens les plus efficaces pour réduire l'incidence du cancer du poumon. Elle repose essentiellement sur l'arrêt du tabac, principal facteur de risque de la maladie.

Les actions de santé publique visent principalement à aider les fumeurs dans le sevrage tabagique et à promouvoir des environnements sans tabac. Elle inclut également la réduction de l'exposition aux polluants environnementaux, notamment la pollution de l'air et le tabagisme passif. Enfin, la prévention en milieu professionnel joue un rôle important, en renforçant les mesures de sécurité pour limiter l'exposition aux substances toxiques et à l'amiante.

II.8.2. Prévention secondaire et dépistage précoce

La prévention secondaire du cancer du poumon vise le dépistage précoce chez les sujets à risque afin d'améliorer le pronostic. Elle repose sur une sélection ciblée des populations à haut risque et utilise principalement la TDM à faible dose pour détecter les lésions à un stade précoce et limiter l'évolution vers des formes avancées. [77]

CHAPITRE II :

Immunohistochimie dans le cancer du poumon

I. Définition de l'immunohistochimie (IHC)

L'immunohistochimie (IHC), ou immunocytochimie, est une méthode de localisation d'antigènes spécifiques dans des tissus ou des cellules, basée sur la reconnaissance antigène-anticorps ; elle cherche à exploiter la spécificité fournie par la liaison d'un anticorps avec son antigène révélé par la microscopie optique. [78]

II. Histoire de l'immunohistochimie

Depuis les années 1930, les concepts de l'IHC sont reconnus. Cependant, l'enquête initiale de l'IHC n'a été documentée qu'à la fin des années 1930. C'est Coons et ses collaborateurs qui ont joué un rôle essentiel dans l'invention de l'immunofluorescence, en utilisant des anticorps marqués à la fluorescéine isothiocyanate (FITC) pour localiser avec précision les antigènes pneumococciques dans les tissus infectés. Plus tard, à mesure que les méthodes de conjugaison des protéines se perfectionnaient, des marqueurs enzymatiques tels que la peroxydase et la phosphatase alcaline ont pu être introduits. [79]

III. Bases fondamentales

L'immunohistochimie consiste à révéler la liaison entre un anticorps (Ac) et un antigène (Ag) spécifique au niveau d'une coupe tissulaire. L'immunoglobuline (Ig) la plus souvent utilisée en immunohistochimie est l'IgG; l'IgM est moins souvent utilisée.

III.1. Les antigènes (Ags)

Les Ags peuvent avoir des structures différentes (isoformes). Un seul gène est capable de générer plusieurs isoformes protéiques grâce à deux mécanismes principaux. Le premier est l'alternatif splicing du transcrit primaire, qui donne lieu à plusieurs transcrits matures en codant des protéines légèrement différentes. Le second concerne les modifications post-traductionnelles des protéines, comme la glycosylation, la phosphorylation et le clivage protéolytique, qui accroissent la complexité des protéines issues d'un même gène. Ainsi, un seul gène peut engendrer de nombreuses isoformes protéiques dont le répertoire peut évoluer dans le temps, à l'instar des isoformes de la ténascine ou de l'hémoglobine au cours du développement fœtal et à l'âge adulte. [80]

III.2. Les anticorps

Les immunoglobulines (Ig) ont une structure en forme de Y composée de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques, les chaînes lourdes déterminent la classe de l'anticorps.

La région Fc correspond à la partie constante impliquée dans les fonctions biologiques et l'interaction avec d'autres cellules via les récepteurs Fc, mais elle peut entraîner une coloration non spécifique en IHC, ce qui explique l'utilisation de fragments Fab ou F(ab') pour la réduire. La région Fab est responsable de la liaison à l'antigène.

La reconnaissance spécifique entre l'anticorps et l'antigène se fait entre le paratope et l'épitope, en fonction de la structure tridimensionnelle de l'épitope, par des liaisons non covalentes. Les IgG sont bivalentes, ce qui est essentiel pour les techniques immunohistochimiques multi-étapes.

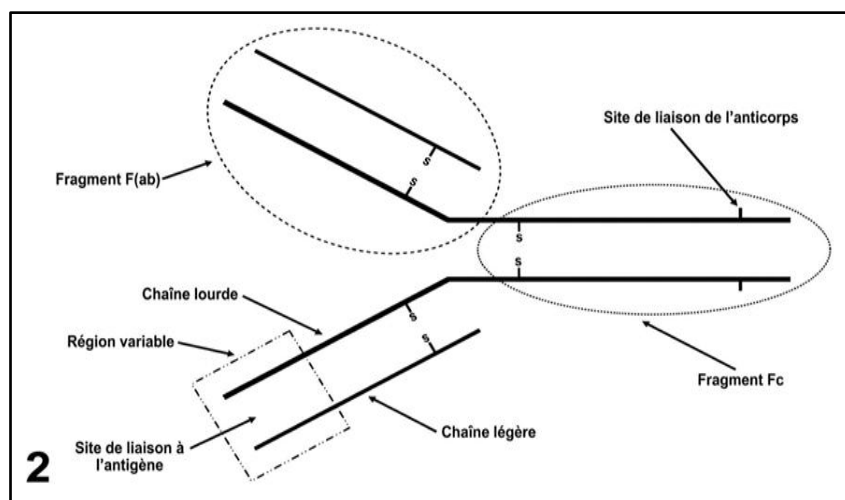


Figure 12: Représentation schématique de la structure générale d'une immunoglobuline G (IgG). [81]

III.3. La nature des interactions Ag-Ab

Les liaisons Ag-Ab sont faibles, non covalentes, essentiellement hydrophobes et électrostatiques. Parmi les acides aminés impliqués dans les interactions hydrophobes, on trouve la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane. Les groupes électrostatiques proviennent de l'attraction qui se produit entre les groupes porteurs de charge des antigènes et des anticorps, par exemple les groupes carboxyle et amine. Les forces de van der Waals sont des interactions faibles qui dépendent de la proximité des molécules. Les liaisons hydrogène, dues à des interactions entre groupes OH, NH et C=O, jouent un rôle limité. La liaison Ag-Ab résulte, en général, d'une combinaison de forces de van der Waals et d'interactions électrostatiques. Les

anticorps (à l'exception de l'IgM) sont bivalents et les antigènes sont fréquemment multivalents, chaque épitope pouvant être reconnu spécifiquement par un anticorps. [81]

IV. Les différents types d'anticorps

IV.1 Anticorps primaires

L'anticorps primaire est un anticorps spécifique dirigé contre l'antigène d'intérêt présent dans le tissu ou la cellule étudiée. Il constitue le premier réactif de reconnaissance dans la technique d'immunohistochimie et permet l'identification spécifique de la cible antigénique.

IV.2 Anticorps secondaires

Marqués par exemple avec une enzyme (telle que la peroxydase de raifort), caractérisé par une sensibilité accrue grâce à l'amplification du signal, le choix en fonction de l'espèce et de l'isotype (classe) d'immunoglobuline de l'anticorps primaire. [81]

IV.3 Les anticorps polyclonaux

Les anticorps polyclonaux sont fabriqués par les lymphocytes B de l'animal. Elles constituent un ensemble d'immunoglobulines qui réagissent contre un antigène donné, chaque anticorps reconnaissant un épitope différent avec des spécificités et des affinités variables.

En fonction de la quantité d'anticorps requise, ces anticorps sont en général produits chez le lapin, mais d'autres espèces telles que la souris, le rat, le poulet ou la chèvre peuvent également servir.

La réponse immunitaire peut être différente d'un animal à l'autre.

En immunohistochimie, on emploie des anticorps polyclonaux afin de détecter les antigènes présents dans les tissus. [82]

IV.4 Les anticorps monoclonaux (AcM)

Les anticorps sont des protéines hautement spécifiques composées de trois parties distinctes : deux fragments de liaison à l'antigène identiques (Fab) et une région constante appelée Fc. La reconnaissance spécifique des antigènes est assurée par les domaines variables des chaînes lourdes et légères présents dans les fragments Fab.

Actuellement, plusieurs anticorps monoclonaux sont utilisés en association avec les traitements anticancéreux conventionnels. Cependant, leur grande taille limite leur diffusion dans les tissus tumoraux, en particulier dans les tumeurs solides.

Afin de surmonter cette contrainte, des fragments plus petits ont été développés, notamment les fragments variables (Fv) issus des régions Fab. Ces structures réduites présentent une meilleure capacité de pénétration au sein des tumeurs que les anticorps complets.

L'étude des mécanismes anti tumoraux de ces protéines a favorisé le développement de ces fragments. [83]

V. Principe de l'immunohistochimie

L'IHC repose sur le principe de liaison spécifique d'anticorps marqués à des marqueurs qui ciblent des antigènes dans les tissus, permettant de visualiser la localisation et la distribution des antigènes spécifiques. Les anticorps peuvent être monoclonaux ou polyclonaux, et ils réagissent avec différents épitopes de l'antigène. Pour la détection, les marqueurs importants sont les composés fluorescents, les enzymes et les métaux.

L'IHC peut être effectuée selon deux méthodes : la méthode directe et la méthode indirecte. [79]

VI. Les systèmes de révélation et d'amplification en immunohistochimie

VI.1. Les systèmes sans amplification

La méthode directe est une technique en un seul pas dans laquelle le marqueur est directement conjugué à l'anticorps primaire. Elle est peu utilisée en microscopie optique et emploie surtout les fluorochromes, notamment en pathologie cutanée et rénale.

L'utilisation d'un anticorps secondaire marqué est à la base de la méthode indirecte en deux étapes. L'anticorps primaire se lie à l'antigène puis est révélé par un anticorps secondaire dirigé contre les immunoglobulines de l'espèce d'origine. Cette approche permet d'améliorer la sensibilité.

VI.2. Les systèmes à faible amplification : PAP et APAAP

Ces techniques comprennent trois étapes. La technique PAP fait appel à trois anticorps et à un complexe peroxydase liée immunologiquement, ce qui permet de conserver l'activité enzymatique et les propriétés biologiques de l'anticorps.

Le même principe que la technique Fast-APAAP est utilisé dans la technique APAAP mais avec la phosphatase alcaline. Le complexe obtenu est différent et l'amplification est un peu moindre : elle peut être augmentée en répétant les étapes.

VI.3. Les systèmes avidine-biotine / streptavidine-biotine

Ces méthodes (LAB, LsAB et ABC) sont basées sur l'avidité élevée de l'avidine pour la biotine et demandent trois étapes.

Dans les techniques LAB et LsAB, l'anticorps secondaire est biotinylé et détecté par de l'avidine ou de la streptavidine couplée à une enzyme.

La méthode ABC repose sur un complexe avidine-biotine-enzyme qui permet d'amplifier fortement le signal.

Ces systèmes peuvent cependant entraîner des marquages non spécifiques dus à l'avidine ou à la biotine endogène, ce qui nécessite des étapes de blocage.

VI.4. Les systèmes polymériques

Cette technique en deux étapes utilise un anticorps secondaire conjugué à un polymère portant plusieurs enzymes. Les macropolymères reposent sur un squelette de dextran, qui supporte un grand nombre d'enzymes, tandis que les micropolymères, plus petits, pénètrent mieux dans les cellules et présentent des résultats intéressants. On peut toutefois observer des marquages non spécifiques.

VI.5. Les systèmes à la tyramide (TSA)

Cette méthode repose sur l'activation de la tyramine par la peroxydase en présence de peroxyde d'hydrogène. Les molécules activées se fixent sur les protéines environnantes, en particulier sur les résidus de tyrosine, entraînant une amplification importante du signal au niveau de l'antigène.

VI.6. Le système Duolink® (PLA — Proximity Ligation Assay)

Cette technique permet de détecter spécifiquement une protéine ou d'étudier l'interaction entre deux protéines. Elle emploie deux anticorps primaires d'espèces différentes ainsi que des anticorps secondaires attachés à des morceaux d'ADN. On ne réalise une amplification par réaction enzymatique que si les cibles sont proches. Bien qu'elle soit spécifique, sa mise en œuvre reste complexe. [84]

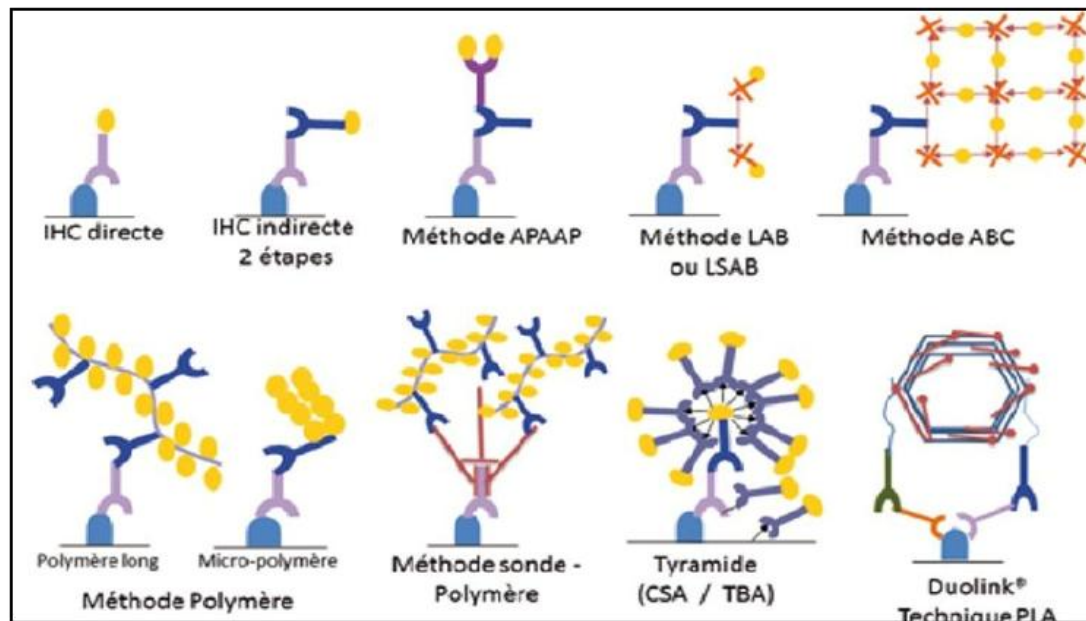


Figure 13: Schéma des différents systèmes de révélation/amplification en immunohistochimie. [84]

VII. Les étapes de la technique IHC

VII.1. Étapes pré-analytiques (préparation de l'échantillon)

VII.1.1. Fixation des tissus

La fixation permet de préserver les tissus et de ralentir leur dégradation tout en conservant leur structure. Les solvants organiques peuvent préserver les protéines mais aussi altérer leur structure et extraire les lipides.

La congélation est rapide mais peut provoquer des dommages et fragiliser les coupes. Les aldéhydes, surtout le formaldéhyde, sont les fixateurs les plus utilisés car ils stabilisent les protéines par réticulation, malgré un possible effet sur les sites de liaison des anticorps.

La fixation se fait par immersion ou perfusion dans des conditions contrôlées. Enfin, les aldéhydes libres peuvent entraîner des réactions non spécifiques et doivent être neutralisés par la glycine ou la lysine. [85]

VII.1.2. Inclusion et coupe

L'inclusion en paraffine reste la technique de référence pour réaliser des coupes histologiques fines tout en conservant une bonne immunoréactivité. Les échantillons, préalablement placés dans des cassettes correctement identifiées, sont déshydratés progressivement par des bains d'éthanol de concentrations croissantes. Ils sont ensuite baignés dans du xylène pour favoriser une clarification, puis imprégnés de paraffine fondue pour obtenir une infiltration uniforme du tissu.

Ce traitement peut être effectué par un automate, souvent la nuit, pour une meilleure reproductibilité. Une fois imprégnés, les échantillons sont placés avec précision dans des moules métalliques contenant une quantité appropriée de paraffine, puis laissés refroidir jusqu'à ce qu'ils solidifient pour former des blocs FFPE.

Pour la coloration, ces blocs sont découpés en fines tranches de 2 à 4 μm à l'aide d'un microtome. Les coupes obtenues sont placées sur des lames munies d'une bande adhésive spéciale qui empêche qu'elles ne se détachent au cours des opérations suivantes. [85]

VII.2. Étapes analytiques

VII.2.1. Déparaffinage et réhydratation

Dans un premier temps, les coupes tissulaires ont été déparaffinées par immersion dans une solution de CitriSolv pendant 15 minutes. Elles ont ensuite été progressivement réhydratées dans des bains d'éthanol de concentrations décroissantes (100 %, 95 % et 70 %), puis rincées au PBS. Chaque étape a duré environ 10 min. [86]

VII.2.2. Récupération des antigènes

La récupération des antigènes (ou des épitopes) est une étape essentielle en immunohistochimie, permettant de démasquer les épitopes masqués lors de la fixation au formaldéhyde, due à la formation de ponts méthylène et à la réticulation des protéines. Cette étape améliore la liaison des anticorps et est indispensable pour la standardisation des techniques d'IHC.

La méthode la plus utilisée est la récupération induite par la chaleur (HIER). Elle peut être réalisée à l'aide de différents dispositifs tels que le four à micro-ondes, l'autocuiseur, l'autoclave, la plaque chauffante ou le bain-marie, généralement dans des conditions de pH variant entre 6 et 10.

Les conditions optimales (température, durée et type de tampon) dépendent de l'antigène étudié et doivent être déterminées expérimentalement. À titre indicatif, la température peut atteindre 100–120 °C selon l'équipement, avec des durées variant de 10 à 30 minutes. Une méthode alternative est la récupération enzymatique, utilisant des enzymes protéolytiques comme la trypsine ou la protéase à 37 °C pendant 10 à 20 minutes. Cependant, cette technique est plus difficile à contrôler. [87]

VII.2.3. Blocage des protéines et des peroxydases endogènes

L'étape de blocage des protéines permet de diminuer le marquage non spécifique et le bruit de fond en IHC, dû principalement à la fixation des fragments Fc des anticorps primaires ou secondaires. Il consiste à utiliser un sérum normal à 5–10 % de la même espèce que l'anticorps secondaire, ou d'autres agents comme la BSA (0,1–0,5 %), la gélatine ou le lait écrémé. Des mélanges commerciaux de peptides de synthèse peuvent également être utilisés. Le temps d'incubation varie de 30 minutes à une nuit, à des températures comprises entre 4 °C et la température ambiante. [88]

VII.2.4. Incubation avec l'anticorps primaire

L'incubation permet la liaison spécifique de l'anticorps primaire à l'antigène. Sa durée dépend du tissu et des caractéristiques de l'anticorps.

Une incubation prolongée à faible concentration, généralement 18–24 h à 4 °C, permet d'obtenir un marquage optimal avec moins de bruit de fond.

VII.2.5. Incubation avec l'anticorps secondaire

L'anticorps secondaire conjugué est utilisé pour révéler la liaison de l'anticorps primaire à l'antigène. Son incubation est généralement réalisée à faible concentration et pendant une durée suffisante afin d'obtenir un marquage spécifique avec un faible bruit de fond.

La concentration optimale est déterminée empiriquement et peut ensuite être utilisée de manière constante dans les expériences ultérieures. Une augmentation de la concentration

permet de réduire le temps d'incubation, mais peut entraîner une augmentation du marquage non spécifique ainsi que du coût.

En cas de signal faible, des systèmes d'amplification tels que l'avidine/biotine peuvent être utilisés. Toutefois, il est préférable d'optimiser les conditions expérimentales avant de recourir à ces méthodes. [89]

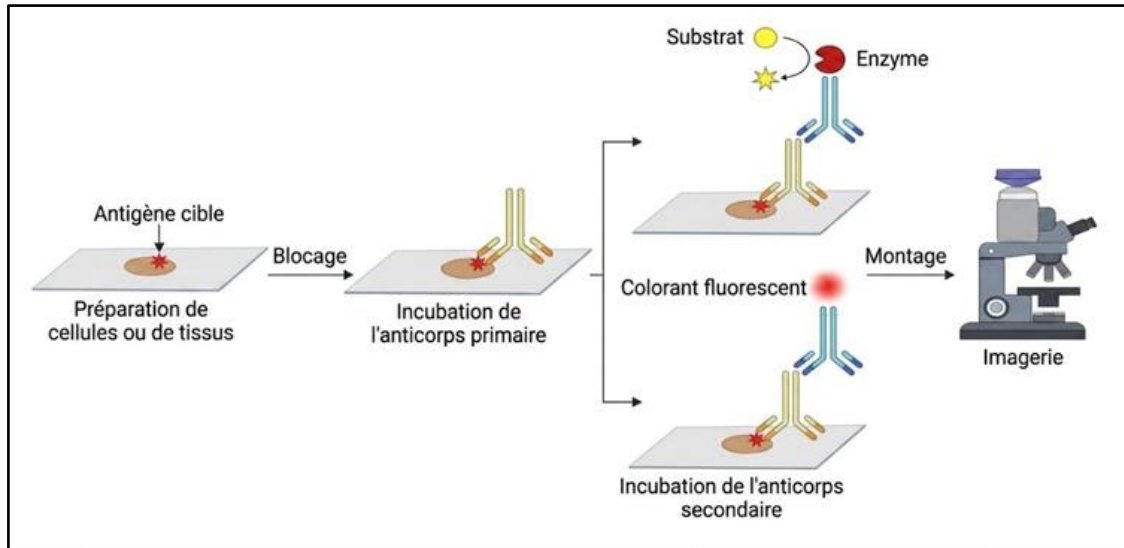


Figure 14: Représentation schématique des différentes étapes du marquage immunologique direct et indirect. [89]

VII.2.6. Révélation (immunomarquage chromogénique)

Dans l'immunohistochimie chromogénique, la phase de révélation correspond à l'étape où, grâce à un système enzymatique de détection, on rend visible le complexe anticorps–antigène. L'anticorps est couplé à une enzyme qui permet la formation d'un produit coloré au lieu de fixation. Cette réaction enzymatique convertit l'interaction immunologique en un signal qui peut être observé au microscope optique, permettant ainsi de localiser précisément les antigènes dans les tissus.

Cette étape est indispensable à l'interprétation diagnostique en pathologie, car elle permet de révéler l'expression tissulaire des marqueurs biologiques étudiés. Cependant, sa fiabilité repose largement sur la qualité des réactifs, des conditions techniques et la prévention des artefacts pouvant conduire à des faux positifs ou faux négatifs. [90]

VII.2.7. La contre-coloration

La contre-coloration permet d'apporter un contraste avec le chromogène, améliorant ainsi la visualisation et la distinction du signal spécifique. Elle joue un rôle essentiel dans

l'interprétation histologique, en facilitant l'identification des structures tissulaires, du type cellulaire et de la localisation des cellules immunopositives.

L'hématoxyline constitue la contre-coloration la plus couramment utilisée. Toutefois, avec le développement de l'immunohistochimie multiplex, d'autres colorants peuvent être employés afin de permettre la différenciation simultanée de plusieurs marqueurs. [91]

VII.2.8. L'interprétation des résultats

L'interprétation des résultats en immunohistochimie dépend de plusieurs facteurs. Les résultats faibles ou négatifs peuvent nécessiter une répétition après récupération antigénique. La vimentine peut servir de contrôle interne de la préservation antigénique. Des artefacts techniques et la nature du tissu (notamment les zones nécrotiques ou écrasées) peuvent entraîner des faux positifs. L'interprétation repose également sur la localisation subcellulaire du marquage, qui doit être conforme au type d'anticorps utilisé (membranaire, nucléaire ou cytoplasmique). Ainsi, seule une coloration au niveau cellulaire attendu est considérée comme positive, selon des critères bien définis par le laboratoire. [92]

VII.2.9. Les contrôles en immunohistochimie

- **Contrôles positifs**

Tissus contenant l'antigène d'intérêt, traités et colorés de la même manière que les échantillons, permettant de vérifier la validité du marquage.

- **Contrôles négatifs**

Tissus dépourvus de l'antigène, avec omission ou remplacement de l'anticorps primaire, utilisés pour évaluer les réactions non spécifiques et les liaisons croisées.

- **Contrôles positifs internes**

Éléments présents dans le tissu étudié montrant une coloration positive, indiquant une immunoréactivité adéquate sans variation de fixation. [93]

VIII. L'automate en immunohistochimie

L'automate en immunohistochimie est un appareil conçu pour automatiser les différentes étapes du processus IHC.

L'automatisation complète de l'approche « test complet » en IHC nécessiterait des machines capables de reproduire toutes les étapes manuelles, depuis l'acquisition des blocs tissulaires et l'étiquetage des lames jusqu'à la coloration et le contrôle qualité, en passant par les solutions d'imagerie numérique pour faciliter la distribution et l'interprétation des lames. Si le prélèvement du bloc tissulaire approprié reste une tâche humaine, les progrès technologiques permettent désormais de prendre en charge la plupart des étapes manuelles. [94]

VIII.1. Avantages de l'immunohistochimie automatisée

L'immunocytochimie automatisée (AIP) présente plusieurs avantages significatifs en pratique de laboratoire. Elle assure tout d'abord une excellente reproductibilité des résultats, indépendamment de l'opérateur, ce qui est particulièrement important dans les structures traitant un grand nombre d'échantillons.

Par ailleurs, cette technique simplifie les procédures, car l'automate prend en charge l'ensemble des étapes techniques, réduisant ainsi le besoin d'une expertise avancée pour sa réalisation.

L'automatisation permet également un gain de temps considérable pour le personnel, qui peut se consacrer à d'autres analyses en parallèle. Enfin, elle diminue les risques d'erreurs humaines, contribuant ainsi à améliorer la fiabilité et la qualité des résultats obtenus. [95]

IX. Intérêt de l'IHC (Cancer du poumon)

L'immunohistochimie (IHC) joue un rôle essentiel dans l'évaluation des néoplasies pulmonaires. Elle permet la détermination du type histopathologique du cancer du poumon, notamment la distinction entre le carcinome pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) et le carcinome à petites cellules (SCLC). Elle contribue également à l'évaluation de la différenciation tumorale ainsi qu'à l'identification du site d'origine de la tumeur, qu'il s'agisse d'une tumeur primitive pulmonaire ou d'une métastase. En outre, l'IHC aide au diagnostic des tumeurs présentant une différenciation neuroendocrine et joue un rôle important dans le diagnostic différentiel entre le cancer du poumon et d'autres entités pathologiques telles que le mésothéliome, ainsi qu'entre les tumeurs pulmonaires primitives et les métastases d'origine extrapulmonaire. [96]

X. Types de marqueurs immunohistochimiques

X.1. Marqueurs de diagnostic

Les marqueurs immunohistochimiques sont des outils essentiels utilisés pour identifier l'origine cellulaire des néoplasies, en particulier lorsque celle-ci est incertaine. Ils permettent ainsi de classer les tumeurs selon leur différenciation et d'orienter le diagnostic histopathologique.

La première étape du diagnostic immunohistochimique consiste à déterminer l'appartenance de la néoplasie à l'une des trois principales lignées cellulaires : épithéliale, mésenchymateuse ou hématopoïétique. Des colorations spécifiques sont utilisées pour cette différenciation. Une fois cette classification établie, des marqueurs complémentaires peuvent être employés afin d'affiner davantage le diagnostic. Parmi les principaux marqueurs de différenciation, les cytokératines (CK) sont caractéristiques des cellules épithéliales et sont largement utilisées pour identifier les carcinomes. La vimentine est un marqueur des cellules mésenchymateuses, notamment dans les sarcomes. Enfin, les cellules d'origine hématopoïétique expriment des marqueurs spécifiques tels que CD45, permettant leur identification dans les hémopathies malignes. [97]

Actuellement, les principaux marqueurs immunohistochimiques utilisés pour différencier le carcinome épidermoïde (CE) de l'adénocarcinome pulmonaire (ADC) sont le p63, le TTF-1 et la Napsin-A, P40. (98)

X.2. Marqueurs de prolifération

La prolifération cellulaire représente une augmentation du nombre de cellules, essentielle pour le diagnostic oncologique et l'évaluation du caractère agressif d'une tumeur. Cette analyse, souvent réalisée par l'IHC, permet de déterminer le pronostic et d'orienter la stratégie thérapeutique appropriée. [99]

X.3. Marqueurs à but thérapeutique

Les marqueurs à visée thérapeutique correspondent à des biomarqueurs moléculaires que l'on peut mettre en évidence, notamment par immunohistochimie. Leur intérêt principal réside dans le fait que leur expression ou certaines altérations spécifiques permettent de déterminer si un patient peut bénéficier d'une thérapie ciblée ou d'une immunothérapie.

L'IHC permet de révéler certaines altérations moléculaires impliquées dans l'histogenèse de certains cancers primitifs du poumon (ADC). C'est la translocation ALK, qui rend le patient

éligible à une thérapie ciblée. D'autre part, les CBNPC qui expriment la protéine PD-L1 peuvent être traités par une thérapie ciblée. [100]

XI. Marqueurs utilisés dans le cancer du poumon

XI.1. Marqueurs de diagnostic

XI.1.1. TTF-1 (Facteur de transcription thyroïdien-1)

Le facteur de transcription thyroïdien 1 (TTF-1) est une protéine nucléaire appartenant à la famille des gènes Nkx2, exprimée au niveau des cellules épithéliales de la thyroïde et du poumon [101]. En immunohistochimie, il constitue un marqueur utile permettant de distinguer l'adénocarcinome pulmonaire des autres types histologiques, notamment le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules. Il est également utilisé pour différencier un adénocarcinome pulmonaire primitif d'une origine métastatique, grâce à sa sensibilité pouvant atteindre 84 % et à sa spécificité comprise entre 85 et 100 %. [102].

TTF-1 : Considéré comme positif en cas de marquage sur ≥ 5 % des cellules tumorales ; Et négatif si ce n'est pas le cas (Figure 15). [103]

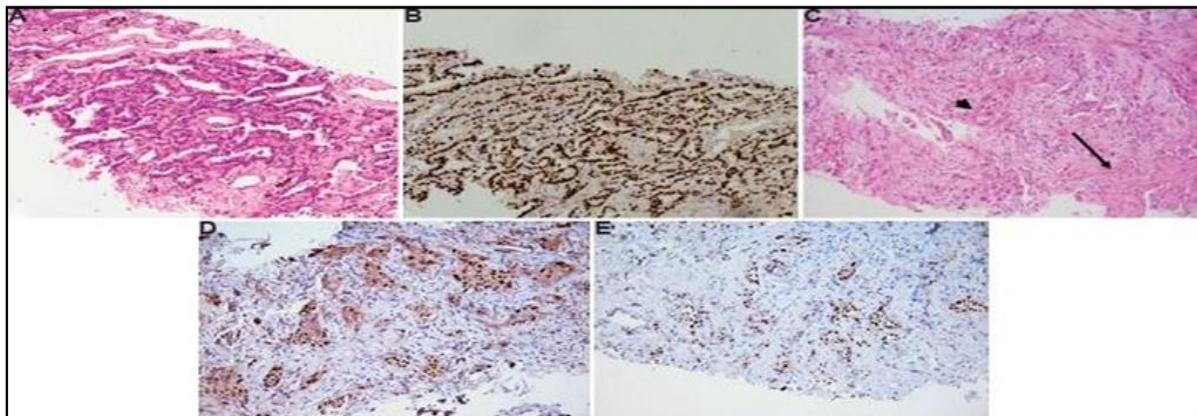


Figure 15: Aspects histologiques (H&E) et profil immunohistochimique (TTF-1 / p40) de l'adénocarcinome et du carcinome adénosquameux du poumon. [104]

- Figure (A) Adénocarcinomes morphologiquement différenciés présentant un aspect histologique lépidique (H&E, $\times 400$).
- (B) L'immunomarquage du facteur de transcription thyroïdien-1 (TTF-1) révèle une forte positivité nucléaire (3+) et diffuse.
- (C) Carcinome adénosquameux présentant une différenciation glandulaire (flèche) et squameuse (tête de flèche) (H&E, $\times 400$).

- (D) p40 et (E) TTF-1 présentent une positivité nucléaire dans différentes populations cellulaires du carcinome adénoquameux.

XI.1.2. Napsin A

La Napsine A est une protéinase aspartique exprimée dans les tissus pulmonaires et rénaux normaux, ainsi que dans l'adénocarcinome pulmonaire, où elle constitue un marqueur immunohistochimique sensible et spécifique, souvent utilisé en complément du TTF-1. (Figure 16)

Elle intervient dans le clivage de la protéine du surfactant B au niveau des pneumocytes de type II. Son expression est négativement corrélée au degré de malignité tumorale, les cellules avec une faible expression étant plus sujettes à la migration et à l'invasion. [105]

Ainsi, la Napsine A pourrait jouer un rôle dans l'inhibition de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT). Toutefois, sa valeur pronostique reste encore inconnue. [106]

Napsin A a montré une spécificité élevée de 93,8 % dans le diagnostic des adénocarcinomes pulmonaires. Son expression a également été observée dans les pneumocytes normaux de type II ainsi que dans certains macrophages alvéolaires situés à proximité des tumeurs. En revanche, aucune expression n'a été détectée dans les pneumocytes de type I, l'épithélium bronchiolaire, l'épithélium bronchique ou les cellules stromales. [107]

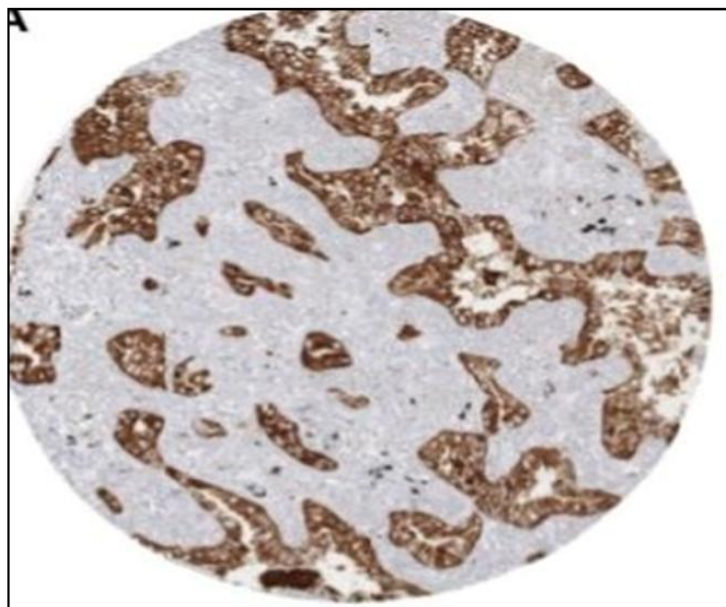


Figure 16: Biopsie pulmonaire montrant une immuno-expression cytoplasmique de Napsin A [107]

XI.1.3. Cytokératines (CK7 et CK20)

Les carcinomes présentent des caractéristiques épithéliales, notamment la production de cytokératines, ce qui explique que la différenciation épithéliale soit généralement mise en évidence par le marquage d'une ou de plusieurs cytokératines (CK). Parmi les marqueurs les plus utilisés figurent la cytokératine 7 (CK7) et la cytokératine 20 (CK20).

La CK7 est exprimée dans la majorité des adénocarcinomes pulmonaires primitifs, tandis que la CK20 est habituellement négative. Toutefois, une co-expression de la CK20 peut être observée dans moins de 10 % des adénocarcinomes mucineux primitifs. [108]

L'adénocarcinome métastatique de siège primitif inconnu représente une situation clinique fréquente. Dans ce contexte, l'étude immunohistochimique des cytokératines CK7 et CK20 est largement utilisée afin d'orienter l'identification du site tumoral primitif.

Lorsque la tumeur primitive est d'origine pulmonaire, mammaire, ovarienne ou thyroïdienne, le profil immunohistochimique observé est généralement caractérisé par une positivité de la CK7 associée à une négativité de la CK20. (Figure17). [109]

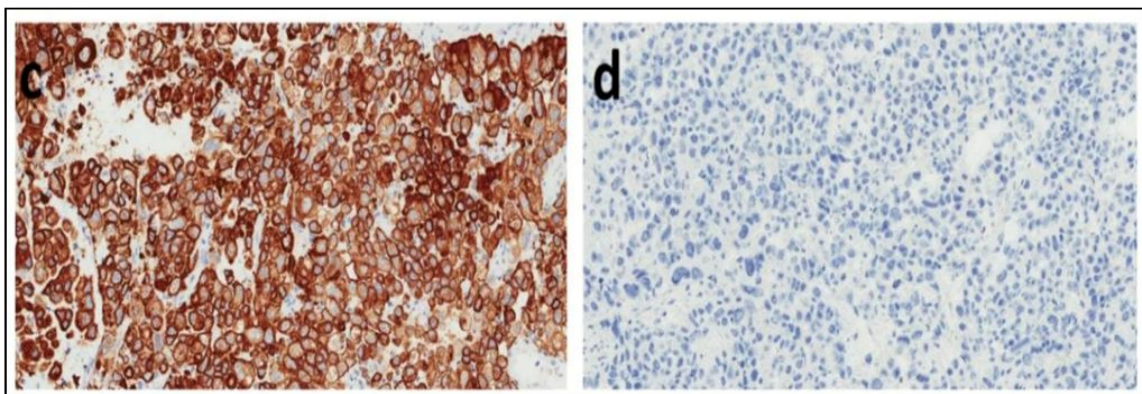


Figure 17: Marquage immunohistochimique des cytokératines dans un adénocarcinome pulmonaire : (c) CK7 positive diffuse (×200) ; (d) CK20 négative (×200) [110].

XI.1.4. p40

L'anticorps p40, ciblant l'isoforme Np63, est connu depuis plusieurs années. Toutefois, son utilisation dans la distinction entre le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome pulmonaire est relativement récente. Il constitue l'isoforme majoritairement exprimée dans le carcinome épidermoïde, ce qui lui confère une spécificité diagnostique élevée. Des études, notamment celles de Bishop et al. et de Nonaka, ont rapporté une sensibilité et une spécificité pouvant atteindre 100 % dans le carcinome épidermoïde pulmonaire (Figure 18). [111]

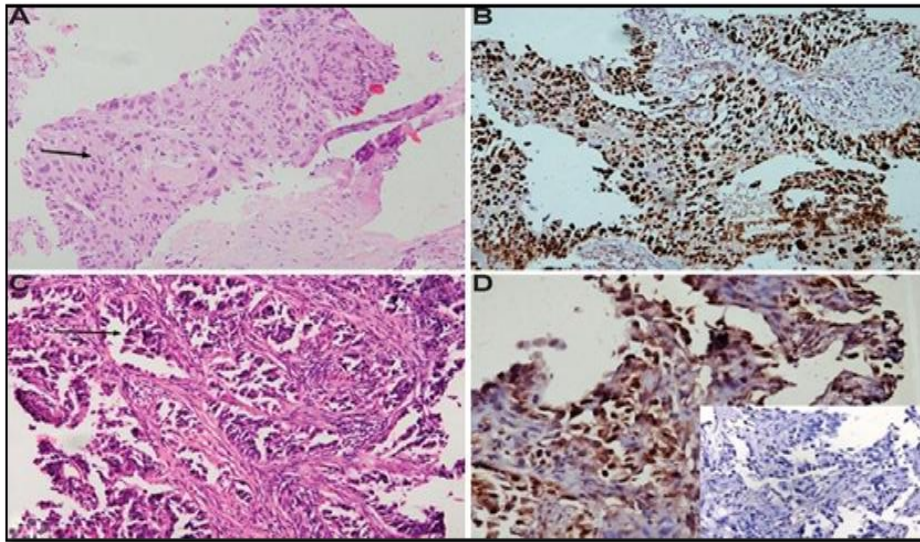


Figure 18: Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques (p40/TTF-1) du carcinome épidermoïde pulmonaire [112].

- Figure (A) Carcinomes épidermoïdes morphologiquement différenciés avec ponts intercellulaires et kératinisation intracellulaire (flèche) (H&E, $\times 400$).
- (B) L'immunomarquage p40 révèle une forte positivité nucléaire (3+) et diffuse.
- (C) Cas de carcinome épidermoïde à aspect pseudoglandulaire et acantholyse (flèche) (H&E, $\times 400$).
- (D) L'immunomarquage p40 est positif au niveau nucléaire. L'encart montre un marquage TTF-1 négatif [112].

XI.1.5. p63

La protéine p63, récemment identifiée comme membre de la famille p53, joue un rôle essentiel dans le développement des tissus épithéliaux. Elle pourrait également être impliquée dans les carcinomes épidermoïdes du poumon. [113]

L'amplification de la région chromosomique codant pour la protéine p63, associée à d'autres anomalies génomiques, constitue une signature majeure de la transformation néoplasique dans le cancer du poumon. Le gène p63 est localisé au sein de cet amplicon.

La p63 peut ainsi jouer un rôle important dans le développement et la transformation des épithéliums pulmonaires en épithélium squameux, à l'origine du carcinome épidermoïde (CE). Dans ce contexte, le CE exprime la p63, alors que l'adénocarcinome (ADC) et le carcinome à petites cellules (CPC) sont presque tous négatifs pour la p63. (Figure19). [114]

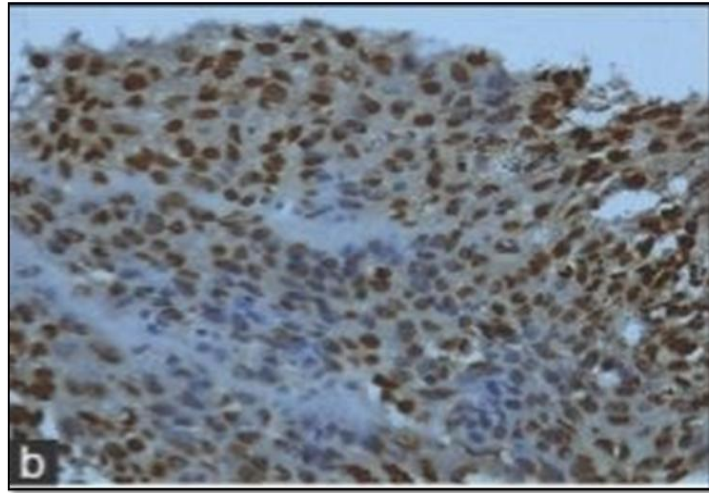


Figure 19: Biopsie pulmonaire montrant une immuno-expression nucléaire de p63. Gr x20 [115].

XI.2. Marqueurs de prolifération

XI.2.1. Ki-67

Ces marqueurs incluent l'indice de prolifération Ki-67, protéine de liaison à l'ADN du noyau, codée par le gène MKI-67 situé sur le chromosome 10q26.2 chez l'homme.

L'analyse des noyaux du cycle cellulaire révèle la présence de cette protéine dans les phases G1, S et G2 et non dans les cellules quiescentes G0. Sa détermination se fait par analyse IHC. [116]

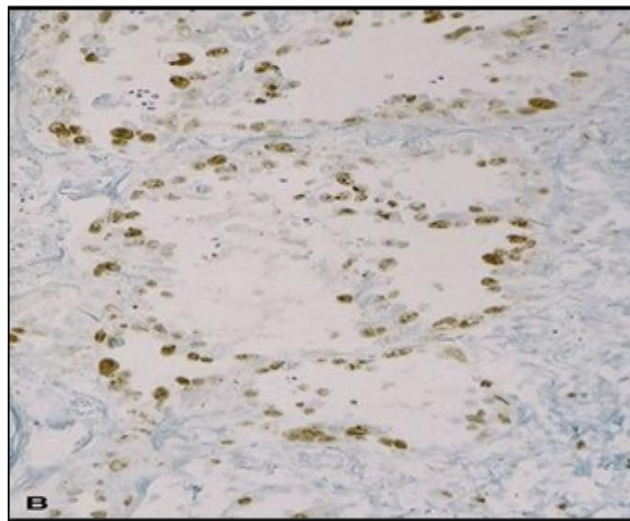


Figure 20: Biopsie pulmonaire montrant une immuno-expression nucléaire de Ki-67 [117].

En outre, la protéine antigène nucléaire des cellules en prolifération (PCNA) est un facteur auxiliaire de l'ADN polymérase δ , exprimée dans le noyau des cellules au cours de la phase S.

Elle participe au processus de réparation de l'ADN, au contrôle du cycle cellulaire, la condensation de la chromatine et la transcription de l'ARN. Les cellules possédant une coloration IHC nucléaire positive expriment le PCNA, ce qui est associé à un mauvais pronostic. [118]

XI.2.2. p53

La protéine p53 est un suppresseur tumoral essentiel impliqué dans la réponse cellulaire au stress et dans le maintien de l'intégrité génétique. En conditions normales, la protéine p53 est rapidement dégradée et reste présente à de faibles niveaux dans la cellule. Cependant, lors de lésions de l'ADN ou d'autres stress cellulaires, p53 est stabilisée et s'accumule dans le noyau, où elle active la transcription de plusieurs gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Ainsi, les cellules endommagées peuvent soit réparer les altérations génétiques, soit entrer en mort cellulaire programmée lorsque les dommages sont irréversibles. [118]

Dans le cancer du poumon, les altérations du gène TP53 sont très fréquentes, particulièrement dans le carcinome pulmonaire à petites cellules (CPPC). Chez les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC), les mutations de TP53 sont observées plus fréquemment dans les carcinomes épidermoïdes que dans les adénocarcinomes. De plus, les mutations somatiques et la surexpression de p53 sont retrouvées dans une proportion importante des CPNPC, ce qui souligne leur rôle majeur dans l'initiation, la progression tumorale et la dissémination métastatique. [119]

L'expression immunohistochimique de p53 constitue ainsi un marqueur utile dans l'évaluation biologique et pronostique des tumeurs pulmonaires. (Figure 22). [120]

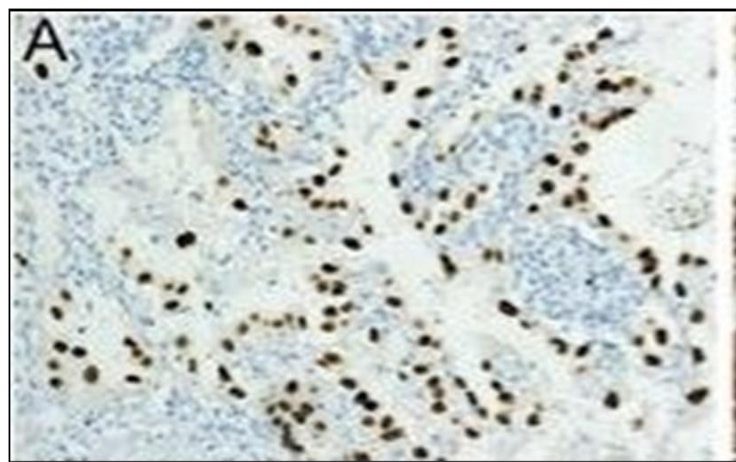


Figure 21: Expression de P53 dans l'adénocarcinome pulmonaire, visualisée par immunohistochimie (SP $\times$ 200). (A) Marquage positif de P53 Mut détecté dans le noyau. [121]

XI.3. Marqueurs à but thérapeutique

XI.3.1. PD-1 & PD-L1 (Programmed Cell Death Protein 1)

Le récepteur PD-1 (CD279), appartenant à la famille B7-CD28, est un récepteur de co-inhibition exprimé à la surface des lymphocytes T, des lymphocytes B, des monocytes et des cellules NK. Il est absent sur les lymphocytes T naïfs et son expression est induite après l'activation du TCR.

PD-1 possède deux ligands : PD-L1 (également appelé B7-H1 ou CD274) et PD-L2 (B7-DC ou CD273), tous deux caractérisés par un domaine extracellulaire et un court domaine intracellulaire. Parmi eux, PD-L1 constitue le ligand principal en raison de son expression plus large par rapport à PD-L2.

À l'état physiologique, PD-L1 est exprimé par différentes cellules immunitaires, notamment les lymphocytes activés (T, B, NK), les macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes. Il est également présent sur plusieurs types de cellules non immunitaires, telles que les cellules trophoblastiques du placenta, les cellules endothéliales, les cellules des îlots pancréatiques, les hépatocytes, les cellules musculaires, les épithéliums ainsi que les cellules souches mésenchymateuses.

Dans le contexte tumoral, l'expression de PD-L1 par les cellules cancéreuses ou les cellules du stroma constitue un mécanisme d'échappement à l'immunosurveillance. Elle entraîne une inhibition de la réponse immunitaire antitumorale, pouvant conduire à l'anergie ou à l'élimination des lymphocytes T. [122]

L'expression de PD-L1, évaluée par immunohistochimie (IHC), constitue le premier biomarqueur prédictif de la réponse aux immunothérapies ciblant les points de contrôle immunitaire.

PD-L1 est exprimé par diverses cellules, notamment les cellules dendritiques, les macrophages, les mastocytes, les lymphocytes T et B, ainsi que par les cellules endothéliales et tumorales. (Figure 23). [123]

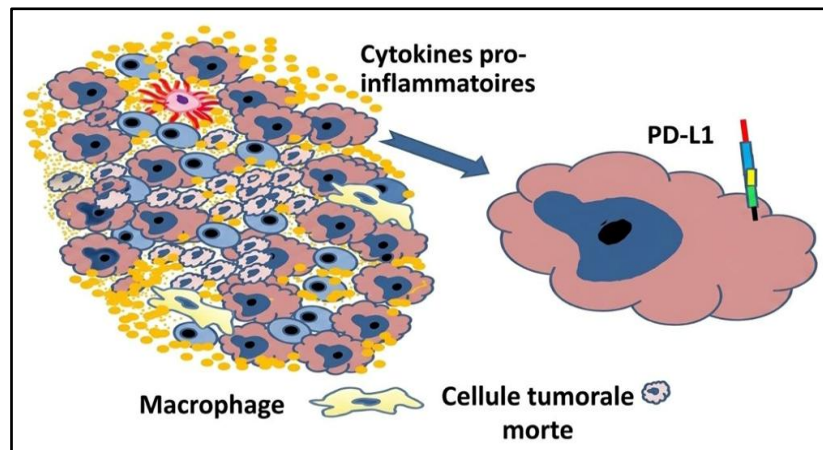


Figure 22: Interaction PD-L1 et son rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire. [124]

L'interaction de PD-L1 sur les cellules cancéreuses avec PD-1 sur les lymphocytes entraîne l'inactivation de ces derniers et une augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs (Tregs), créant ainsi un environnement immunitaire inhibiteur.

Afin de traduire ce mécanisme moléculaire en pratique clinique, l'analyse immunohistochimique (IHC) est l'outil de référence permettant de quantifier ce biomarqueur sur des prélèvements tissulaires.

L'expression de PD-L1 est classée selon le score TPS en trois catégories cliniquement significatives :

Expression forte ($\geq 50\%$) : associée à une meilleure réponse thérapeutique et une survie prolongée.

Expression faible (1-49%) : la réponse est possible mais moins marquée.

Expression négative ($< 1\%$) : bien que rare, une réponse clinique a été observée chez certains patients. (Figure 24). [125]

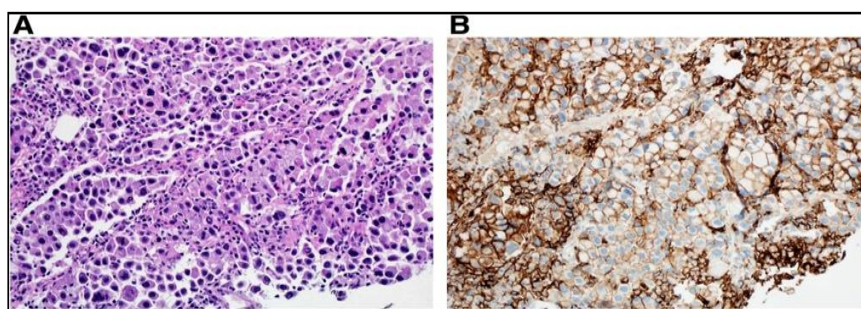


Figure 23: (A) Cas d'adénocarcinome pulmonaire de type solide. (B) Marquage immunohistochimique du PD-L1 montrant un marquage hétérogène des cellules tumorales, d'intensité 1+ à 3+. Score TPS : 100. (Anticorps DAKO 22C3) [125]

XI.3.2. EGFR (Récepteur du Facteur de Croissance Épidermique)

L'EGFR est une cible thérapeutique clé dans le traitement de certains cancers, en particulier le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules. Les mutations activatrices de ce récepteur entraînent une activation continue des voies de signalisation responsables de la prolifération tumorale.

XI.3.2.1. Inhibiteurs de l'EGFR et mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de ces inhibiteurs repose sur le blocage des voies de signalisation de l'EGFR. Les ITK et les anticorps monoclonaux se lient aux domaines intracellulaire et extracellulaire de l'EGFR et inhibent la transduction du signal, ce qui empêche la prolifération et la survie cellulaires ou induit l'apoptose. Ces thérapies sont particulièrement efficaces chez les patients présentant des mutations d'EGFR, faisant de ce récepteur un biomarqueur prédictif essentiel pour guider le choix thérapeutique. (Figure 25). [126]

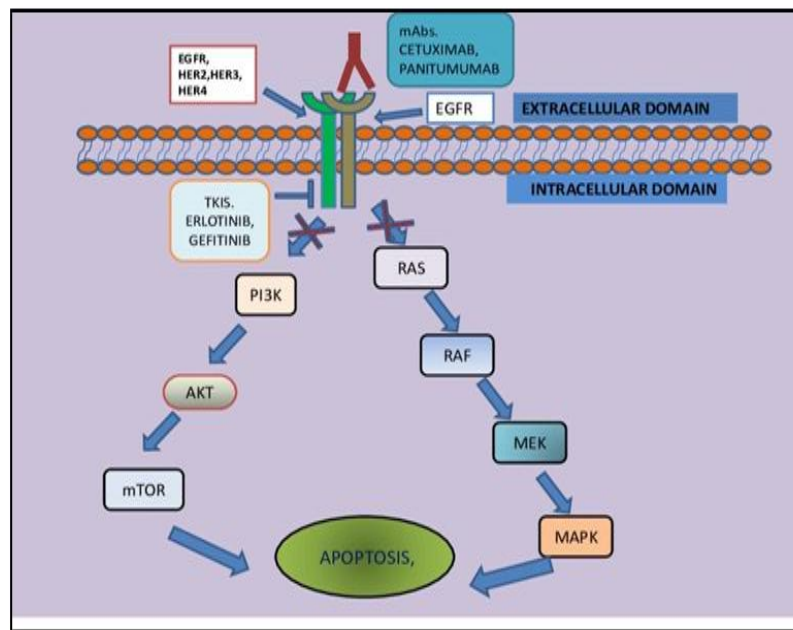


Figure 24: Mécanisme d'inhibition de la voie de signalisation de l'EGFR.5 [127].

En immunohistochimie, l'EGFR est détecté par un marquage membranaire des cellules tumorales, visualisé par une coloration brune au DAB.

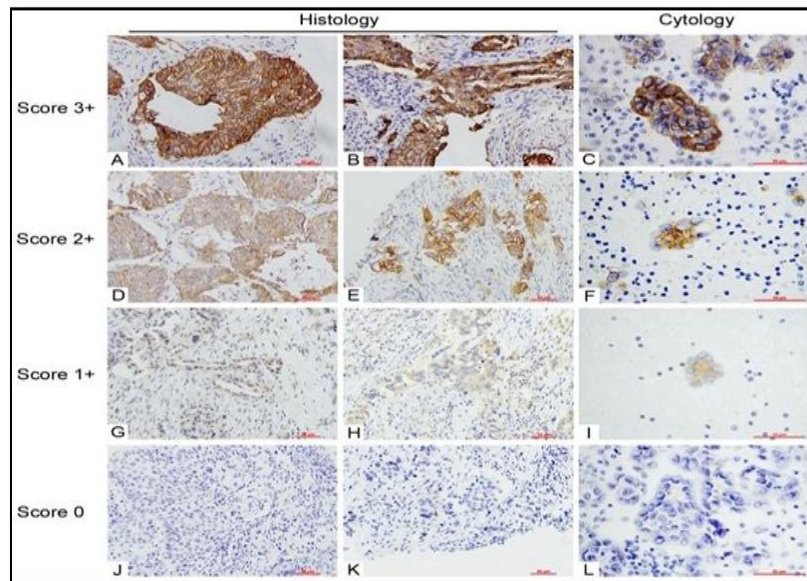


Figure 25: Coloration des anticorps spécifiques de la mutation EGFR. [128]

XII. Rôle de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel

XII.1. Identification du type tumoral

L'immunohistochimie (IHC) joue un rôle essentiel dans l'identification du type tumoral, notamment en distinguant les tumeurs épithéliales des tumeurs non épithéliales. Elle permet également de confirmer la nature maligne de la prolifération tumorale lorsque les caractéristiques morphologiques sont insuffisantes. En complément de l'examen histologique standard, l'IHC améliore la précision diagnostique en mettant en évidence l'expression de protéines spécifiques au sein des cellules tumorales. [129]

XII.2. Distinction entre tumeur primitive et métastatique

L'IHC est indispensable pour différencier une tumeur pulmonaire primitive d'une métastase provenant d'un autre organe. En effet, certains profils immunohistochimiques permettent d'orienter vers l'origine tissulaire de la tumeur. Cette distinction est cruciale, car elle conditionne la prise en charge thérapeutique et le pronostic du patient. [130]

XII.3. Aide au diagnostic des tumeurs peu différenciées et à morphologie ambiguë

Dans certaines situations, l'examen histologique seul ne permet pas d'établir un diagnostic précis, notamment en présence de tumeurs peu différenciées ou de morphologie ambiguë. Dans ce contexte, l'immunohistochimie (IHC) constitue un outil complémentaire essentiel. Elle

permet de mettre en évidence des marqueurs moléculaires spécifiques, facilitant ainsi l'orientation diagnostique. Elle est particulièrement utile dans les biopsies de petite taille ou altérées, où elle contribue à déterminer la lignée cellulaire et à affiner le diagnostic en l'absence de différenciation morphologique évidente. [131]

XII.4. Réduction des erreurs diagnostiques et contribution à la prise en charge

L'utilisation de panels immunohistochimiques permet de réduire les erreurs diagnostiques et d'augmenter la concordance entre observateurs. En associant plusieurs marqueurs, l'IHC améliore la fiabilité du diagnostic et limite les incertitudes liées à l'interprétation morphologique seule [132]. Au-delà du diagnostic, l'IHC contribue à la prise en charge thérapeutique en orientant les décisions cliniques. Elle permet d'identifier des biomarqueurs utiles pour le choix de traitements ciblés, notamment dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules. [133]

XIII. Limitations de l'immunohistochimie

XIII.1. Exigences techniques

Les limites techniques de l'immunohistochimie concernent principalement la conservation des anticorps et des tissus. Une mauvaise conservation ou un démasquage antigénique inadapté peut entraîner des faux négatifs ou des faux positifs. Cette technique exige également une formation spécialisée et une grande rigueur lors de sa réalisation.

XIII.2. Pièges lors de l'interprétation

Des réactions croisées entre antigènes, des fixations non spécifiques des anticorps ou la présence d'une activité peroxydase endogène peuvent provoquer des faux positifs. La présence de cellules normales dans le tissu tumoral peut aussi conduire à des erreurs diagnostiques.

XIII.3. Le prix L'immunohistochimie

Malgré la réduction progressive du coût de certains anticorps, l'immunohistochimie demeure une technique onéreuse dans la pratique courante, en raison de la nécessité d'utiliser un panel d'anticorps multiples pour garantir un diagnostic précis et fiable. [134]

CHAPITRE III :

Matériel et Méthodes

I. Population d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective épidémiologique, histopathologique et immunohistochimique sur une période allant de Janvier 2023 à Mars 2026 au niveau du service d'oncologie de la Clinique d'Hémodialyse Salah Belkhodja Nouredine dans la wilaya de Tiaret. Notre série d'étude comprend un effectif total de 107 dossiers de patients atteints de carcinome bronchopulmonaire. Les analyses anatomopathologiques et immunohistochimiques ont été réalisées au laboratoire d'Anapath Al Hassif du Dr DERDOUR à Oran.

II. Échantillonnage

- **Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans notre étude tous les patients présentant un carcinome bronchopulmonaire dont le diagnostic a été confirmé et validé par le service d'oncologie, et enregistrés dans le registre médical de la structure concernée durant la période d'étude.

- **Critères d'exclusion :**

Aucun dossier n'a été exclu de l'étude. L'ensemble des cas enregistrés au sein du service durant la période d'étude et répondant aux critères d'inclusion a été retenu, indépendamment du degré de complétude des données.

III. Méthodologie de traitement des données (Gestion des données manquantes)

L'intégration des données manquantes dans la base de données a permis le calcul des pourcentages sur l'effectif total de l'étude (N=107), garantissant ainsi la cohérence des résultats.

- **Paramètres recueillis**

Le recueil des données a été réalisé à l'aide du logiciel Microsoft Excel version 2019, à partir des dossiers médicaux, anatomopathologiques et immunohistochimiques des patients atteints de cancer du poumon.

Les paramètres étudiés comprenaient :

- Les données sociodémographiques : âge, sexe et année du diagnostic.

- Les facteurs de risque : tabagisme actif, tabagisme passif, alcool, cannabis, chicha et exposition à l'amiante.
- Les antécédents personnels et familiaux ainsi que les comorbidités associées.
- Les données cliniques : toux, dyspnée, hémoptysie, douleur thoracique, dysphonie, asthénie et épanchement pleural.
- Les données anatomopathologiques : type histologique, siège tumoral, localisation tumorale, taille tumorale (classification T), atteinte ganglionnaire (classification N), stade clinique, présence d'adénopathies et métastases (classification M).
- Les caractéristiques histologiques complémentaires : nécrose tumorale et type de stroma tumoral.
- Les paramètres immunohistochimiques et moléculaires : TTF1, P40, CK7, Napsine A, EGFR et PD-L1.

IV. Etude anatomopathologique

Comprend l'ensemble des procédures techniques permettant de transformer le prélèvement biologique en une lame lisible au microscope optique, réalisée au sein du laboratoire d'Anatomie Pathologique AL HASSIF (Oran).

IV.1 Etude histologique

IV.1.1. Etude macroscopique

L'examen macroscopique est essentiel pour déterminer le choix du prélèvement à examiner. La prise en charge macroscopique des pièces d'exérèse pulmonaire a pour objectif d'obtenir des informations concernant les aspects morphologiques, topographiques et pronostiques utiles au diagnostic et au traitement des lésions pulmonaires.

Notre étude s'est effectuée sur une série de prélèvements pulmonaires, incluant des biopsies et des pièces de pneumonectomie, analysés au laboratoire d'anatomie pathologique.



Figure 26: Aspect macroscopique d'une pièce de pneumectomie montrant une masse tumorale infiltrante.

L'examen macroscopique de la pièce de pneumonectomie révèle une masse tumorale volumineuse de couleur blanchâtre à grisâtre. Cette tumeur présente une consistance ferme et une croissance infiltrante dans le parenchyme pulmonaire environnant. On note également la présence de zones de nécrose au centre de la masse.

- **Fixation et Traitement Automatisé**

Après le prélèvement, les fragments sont fixés dans une solution de formol à 10 %. Ils sont ensuite introduits dans un automate de traitement des tissus (Tissue Processor), où ils subissent successivement les étapes de déshydratation par des bains d'alcool, de clarification au xylène, puis d'imprégnation en paraffine.

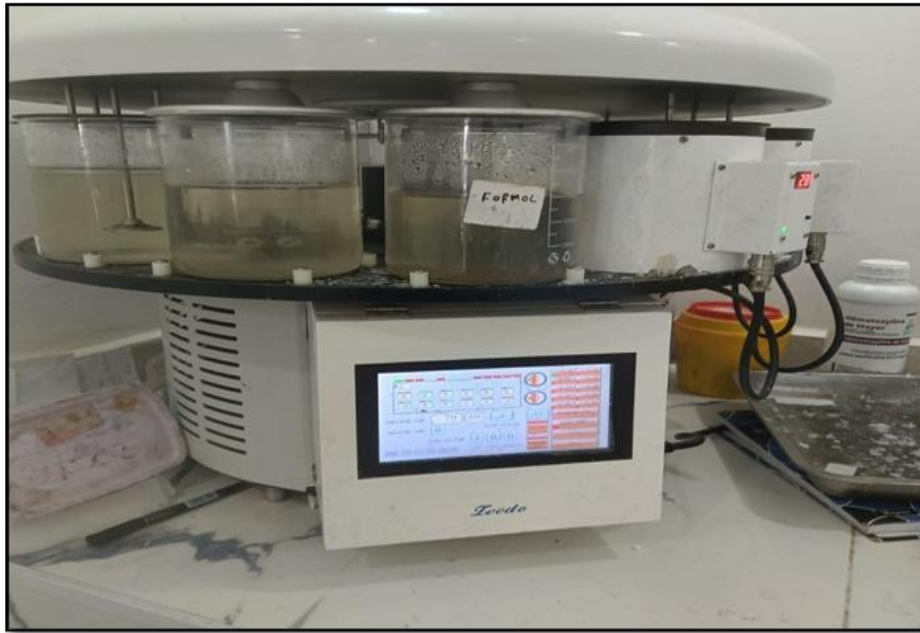


Figure 27: Processeur de tissu automatique (Zeedo) utilisé pour la déshydratation et l'impregnation des échantillons.

- **Inclusion en paraffine chauffée**

L'échantillon est ensuite plongé dans de la paraffine chauffée à une température légèrement supérieure à son point de fusion, celle-ci étant solide à température ambiante. Une fois l'impregnation terminée, il est laissé à refroidir dans un moule contenant de la paraffine, où celle-ci se solidifie.



Figure 28: Plaque réfrigérante (Cryo Console Zeedo) utilisée pour la solidification rapide



Figure 29: Station d'inclusion en paraffine (Zeedo) utilisée pour la confection des blocs.

- **Réalisation des coupes**

Lors du refroidissement, le fragment imprégné de paraffine est inclus dans un bloc solide. À partir de ce bloc, des coupes fines d'environ 5 microns d'épaisseur sont réalisés à l'aide d'un microtome muni d'une lame tranchante.



Figure 30: Réalisation de coupes fines de tissus inclus en paraffine à l'aide d'un microtome.



Figure 31: Séchage des lames histologiques sur un plateau chauffant (Slide Warmer) avant la coloration.

- **Coloration des coupes par Hématéine-Eosine (HE)**

La coloration débute par l'hématéine pendant 5 à 7 minutes, permettant de colorer les noyaux en bleu ou en noir. Les lames sont ensuite rincées à l'eau courante puis à l'eau distillée. Elles sont ensuite colorées à l'éosine à 1 % pendant 2 minutes, ce qui colore le cytoplasme en rose. Après un rinçage rapide à l'eau courante, les préparations sont déshydratées dans de l'alcool à 100°. Enfin, elles sont rapidement passées dans des alcools (méthanol et éthanol) pour clarification.



Figure 32: Coloration Hématoxyline-Eosine (HE).

- **Montage des lames**

Le montage des lames consiste à les protéger de façon permanente par une lamelle de verre fixée à l'aide d'un produit synthétique transparent, qui se polymérise à l'air, appelé EUKIT.

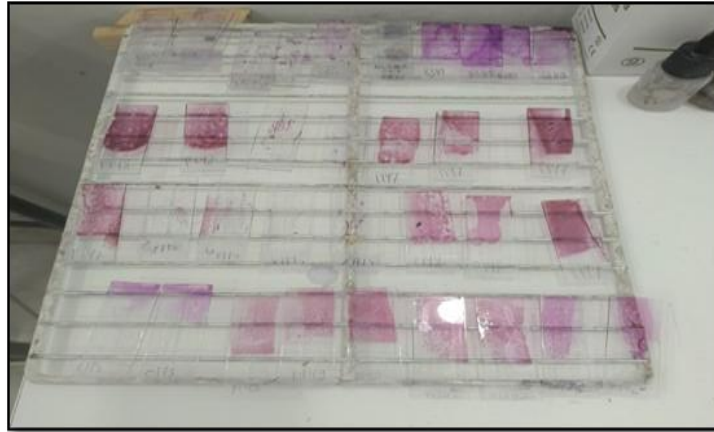


Figure 33: Lames histologiques colorées et prêtes pour l'examen microscopique.

IV.1.2. Etude microscopique

L'observation des lames colorées a été réalisée à l'aide d'un microscope optique. À l'issue de cette étude morphologique, l'examen histopathologique conventionnel a permis de déterminer plusieurs éléments, notamment :

- Le type histologique.
- Le degré de différenciation tumorale.
- La présence d'un contingent in situ associé.
- L'existence d'une infiltration hilaire.
- L'atteinte pariétale.
- La présence d'emboles vasculaires.
- L'état des limites chirurgicales.
- Le stade tumoral, incluant l'envahissement ganglionnaire et la présence de métastases à distance.

IV.1.3. Technique de l'immunohistochimie (IHC)

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode qui permet une localisation des protéines à l'aide d'anticorps marqués au sein des cellules d'une coupe de tissu dans des sections de tissu. Un système de détection, composé d'une enzyme et de son substrat, permet de visualiser l'association protéines – anticorps par production d'un chromogène.

❖ Réalisation des coupes pour l'immunohistochimie

Les blocs précédemment utilisés, vont servir à réaliser de nouvelles coupes plus fines de l'ordre de 4 µm dans un bain marie, les rubans de tissu sont repêchés par des lames silanisées (pour une fixation optimale des coupes sur lames).

Le porte-lame est ensuite placé dans l'étuve à 50 °C pendant 18h.

❖ Protocole Opératoire

Le protocole a été réalisé au sein du laboratoire AL HASSIF (Oran) en suivant les étapes techniques suivantes :

❖ Le déparaffinage et la réhydratation :

Consistent à immerger les lames successivement dans des bains de xylène pendant 20 minutes afin d'éliminer la paraffine, puis dans des solutions d'éthanol de concentrations décroissantes, permettant ainsi la réhydratation progressive des tissus.

❖ Le démasquage antigénique :

Consiste à chauffer les lames au bain-marie à 98°C pendant 40 minutes dans une solution tampon (citrate ou EDTA). Cette étape est essentielle pour restaurer les sites antigéniques masqués par la fixation au formol.

❖ Blocage de la Peroxydase Endogène :

Application d'eau oxygénée (H₂O₂) pendant 10 minutes pour éviter le bruit de fond enzymatique.

❖ Incubation des Anticorps :

- **Anticorps Primaire** : Appliqué à l'aide d'une micropipette et laissé incuber pendant une heure.
- **Anticorps Secondaire** : Permet la liaison entre l'anticorps primaire et le système de révélation.
- **Révélation (DAB)** : Application du complexe DAB pendant 3 minutes, produisant un précipité de couleur brune au niveau des sites positifs.
- **Contre-coloration et montage** : Après un rinçage final à l'eau et au tampon TBS, les lames subissent une contre-coloration à l'hématoxyline, suivie d'une déshydratation à l'éthanol et au xylène (5 min) avant d'être scellées sous lamelles.

IV.1.4. Panel d'anticorps exploité

Pour l'analyse de nos échantillons, nous avons utilisé un panel de marqueurs spécifiques :

- **TTF-1** : Marqueur nucléaire de première ligne.
- **Napsine A** : Protéase aspartique utilisée pour confirmer l'origine pulmonaire de l'adénocarcinome.
- **P40** : Marqueur hautement spécifique pour identifier les carcinomes épidermoïdes.
- **CK7 (Cytokératine 7)** : Marqueur épithélial utilisé pour l'orientation diagnostique.
- **EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)** : évalué afin d'identifier les patients éligibles aux thérapies ciblées.
- **PD-L1** : Pour l'orientation vers l'immunothérapie.

IV.1.5. Considérations éthiques

Cette étude rétrospective a été réalisée après obtention d'une autorisation des structures concernées. Les données médicales des patients ont été exploitées dans le strict respect de la confidentialité et de l'anonymat. Les informations recueillies ont été utilisées uniquement à des fins scientifiques et académiques dans le cadre de la présente étude.

CHAPITRE IV :

Résultats et Discussion

I. Résultats épidémiologiques et cliniques

- Répartition selon l'année :

Tableau 4: Répartition des cas de cancer du poumon entre l'année 2023 et 2026.

L'année	2023	2024	2025	2026
Nombre	37	33	25	12
Pourcentage	35 %	31 %	23 %	11 %

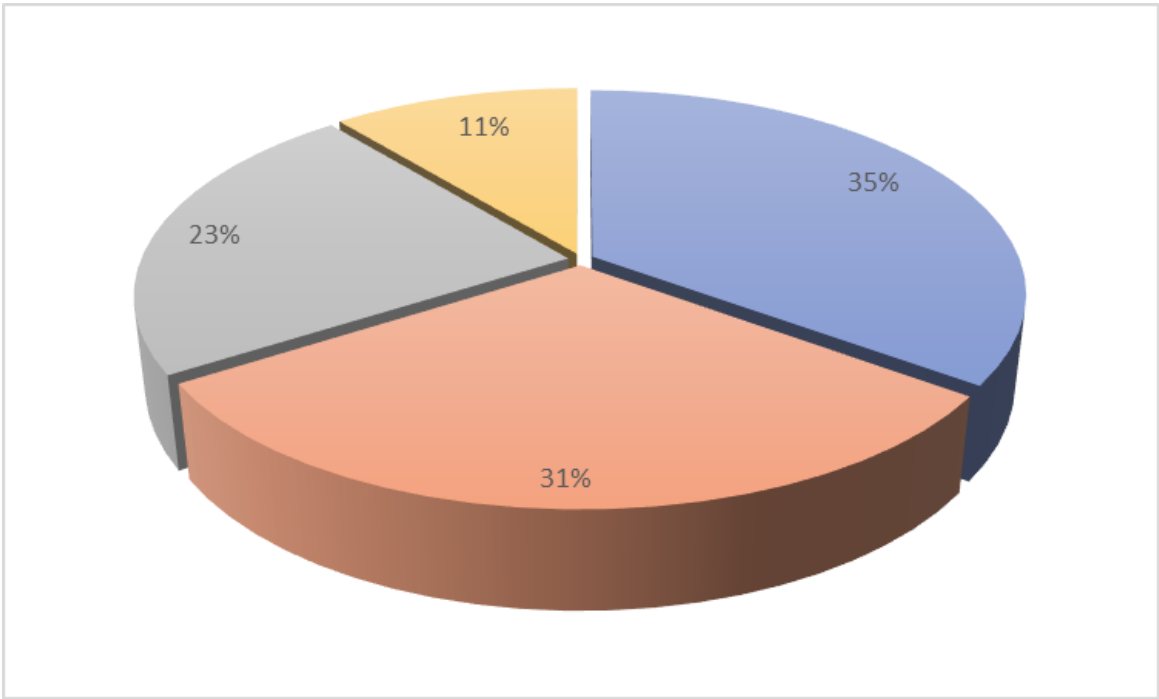


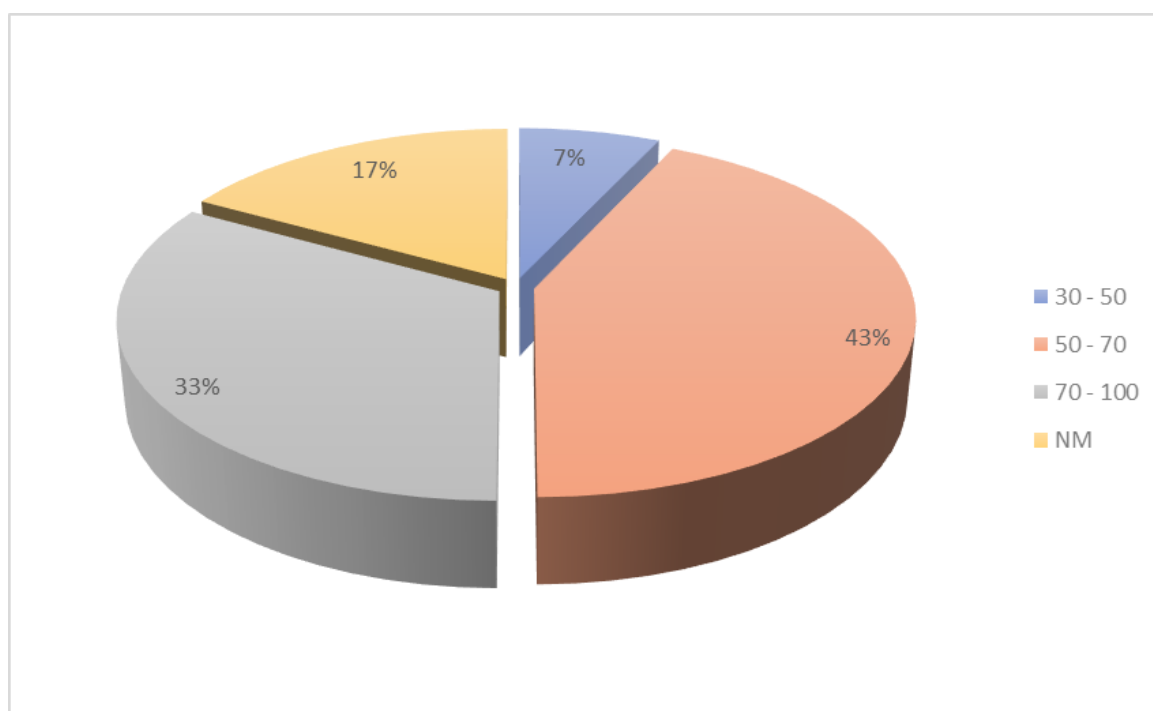
Figure 34: Répartition des cas de cancer du poumon entre l'année 2023 et 2026.

Les résultats montrent une évolution décroissante du nombre de cas enregistrés entre 2023 et 2026. En effet, l'année 2023 présente le nombre le plus élevé avec 37 cas (35 %), suivie de 2024 avec 33 cas (31 %). Une baisse plus marquée est observée en 2025 avec 25 cas (23 %), puis en 2026 avec seulement 12 cas (11 %).

- Répartition d'âge :

Tableau 5: Répartition des cas de cancer du poumon selon les classes d'âge.

Age	30 - 50	50 - 70	70 - 100	NM
Nombre	8	46	35	18
Pourcentage	7%	43%	33%	17%

**Figure 35:** Répartition des cas de cancer du poumon selon les classes d'âge.

Les résultats montrent que le cancer du poumon touche principalement les personnes âgées. La tranche d'âge 50–70 ans est la plus représentée avec 46 cas (43%), suivie par les sujets âgés de 70–100 ans avec 35 cas (33 %). En revanche, la tranche d'âge 30–50 ans est la moins concernée avec 8 cas (7 %). Par ailleurs, l'âge n'est pas renseigné pour 18 patients (17 %).

- Répartition du sexe :

Tableau 6: Distribution des patients atteints de cancer du poumon selon le sexe.

Sexe	Masculin	Féminin
Nombre	91	16
Pourcentage	85%	15%

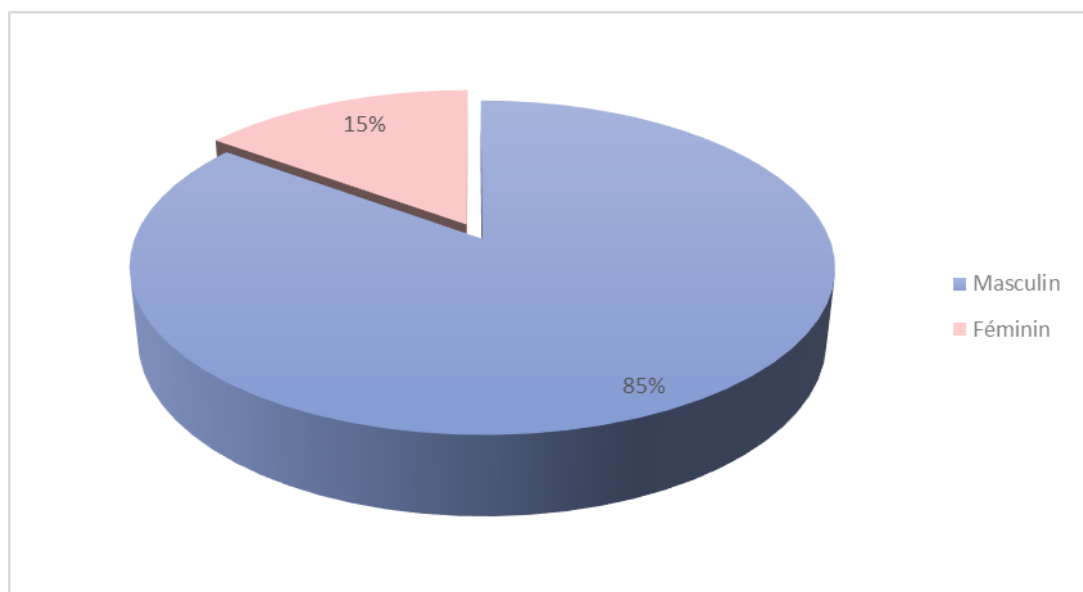


Figure 36: Distribution des patients atteints de cancer du poumon selon le sexe.

Les résultats montrent une nette prédominance du sexe masculin parmi les cas de cancer du poumon. En effet, les hommes représentent 91 cas (85 %), contre 16 cas chez les femmes (15 %).

- Facteurs de risque :

Tableau 7: Répartition des facteurs de risque chez les patients atteints de cancer du poumon.

Facteur de risque	Nombre	Pourcentage
Tabagisme	59	55,1%
Tabagisme passif	19	17,8%
Alcool	17	15,9%

Cannabis	4	3,7%
Chicha	2	1,9%
NM	30	28%

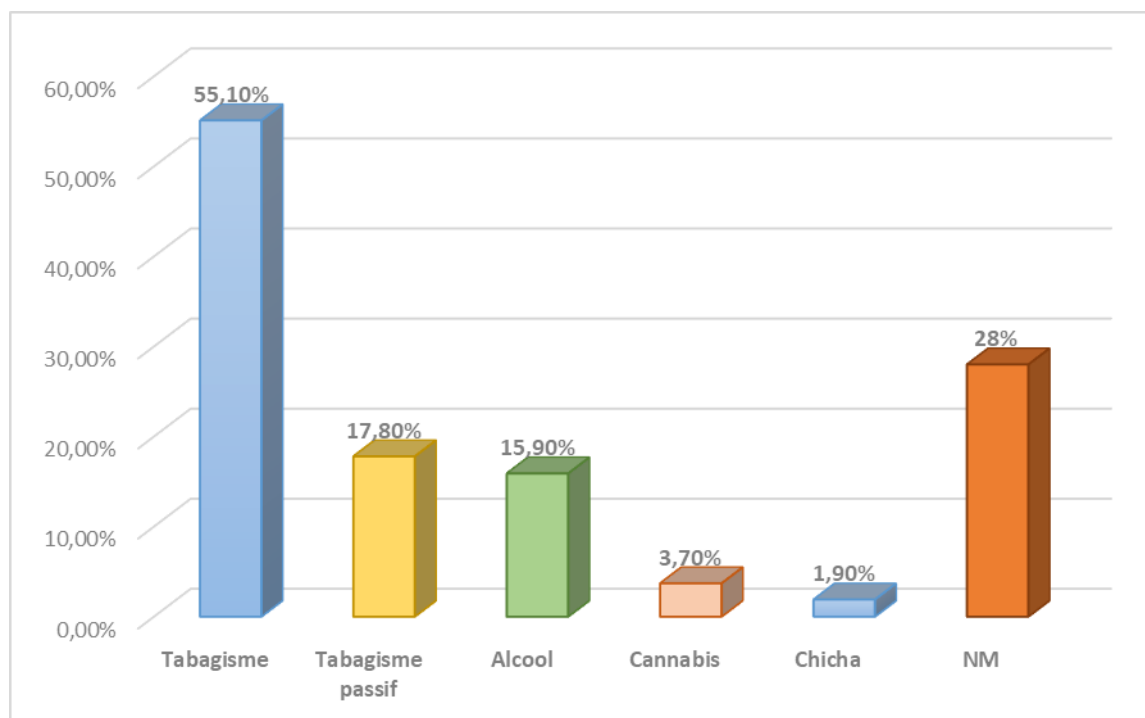


Figure 37: Répartition des facteurs de risque chez les patients atteints de CBP (N=107).

Les facteurs de risque ne sont pas mutuellement exclusifs ; leur somme dépasse 100%. NM = Non Mentionné (données non renseignées).

L'analyse des facteurs de risque montre que le tabagisme est de loin le facteur le plus fréquent, retrouvé chez 59 patients (55,1 %). Le tabagisme passif occupe la deuxième place avec 19 cas (17,8 %), suivi par la consommation d'alcool observée chez 17 patients (15,9 %).

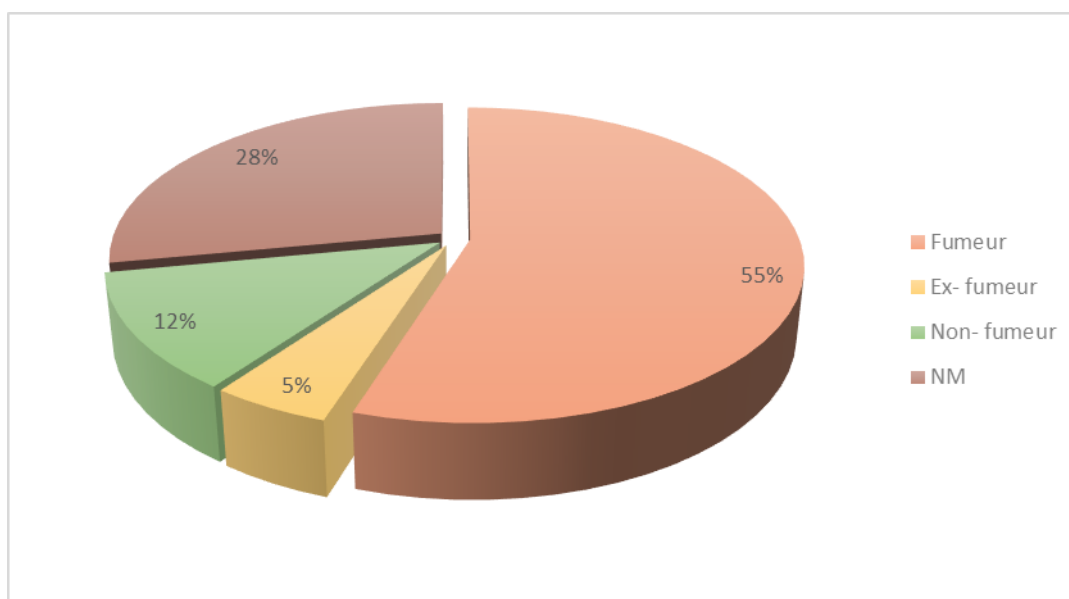
Les autres facteurs sont moins représentés, notamment la consommation de cannabis avec 4 cas (3,7 %) et l'usage de la chicha avec 2 cas (1,9 %). Enfin, les informations relatives aux facteurs de risque ne sont pas renseignées pour 30 patients (28 %).

Cette distribution confirme le rôle majeur du tabac dans la survenue du cancer du poumon, qu'il soit actif ou passif. Les autres facteurs, bien que moins représentés, peuvent également contribuer au développement de la maladie, notamment lorsqu'ils sont associés au tabagisme. À noter qu'un même patient peut cumuler plusieurs facteurs de risque.

- **Tabagisme :**

Tableau 8: Distribution des patients atteints de cancer du poumon selon le tabagisme.

Tabagisme	Fumeur	Ex- fumeur	Non- fumeur	NM
Nombre	59	5	13	30
Pourcentage	55%	5%	12%	28%

**Figure 38:** Distribution des patients atteints de cancer du poumon selon le tabagisme.

L'analyse du statut tabagique montre que plus de la moitié des patients sont fumeurs, avec 59 cas (55 %). Les non-fumeurs représentent 13 patients (12 %), tandis que les ex-fumeurs sont peu nombreux avec seulement 5 cas (5 %). Par ailleurs, les données relatives au tabagisme ne sont pas renseignées pour 30 patients (28 %).

- **Antécédents familiaux :**

Tableau 9: Répartition des cas de cancer du poumon selon les antécédents familiaux.

Antécédents familiaux	Présence	Absence	NM
Nombre	10	70	27
Pourcentage	9%	66%	25%

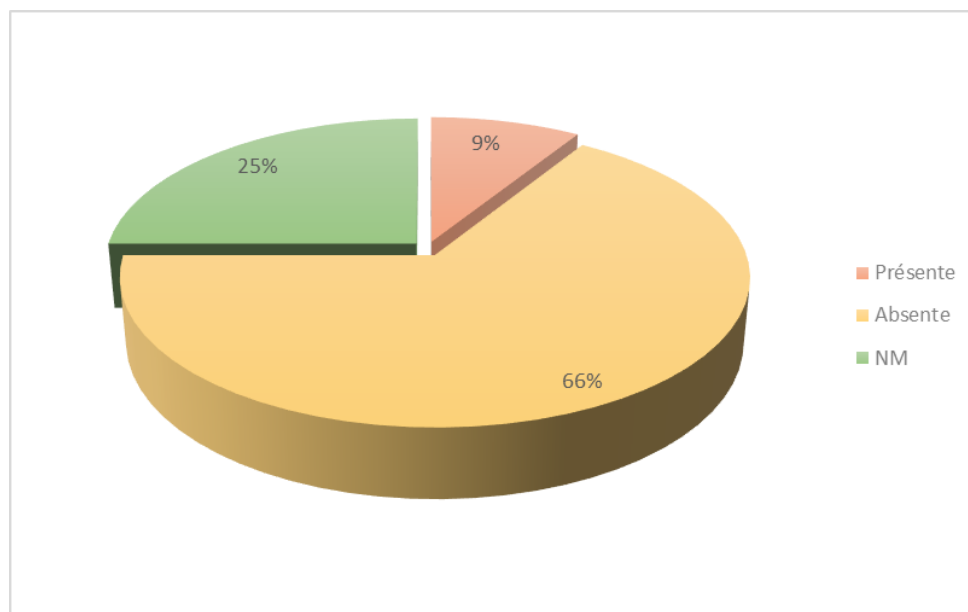


Figure 39: Répartition des cas de cancer du poumon selon les antécédents familiaux.

L'analyse des antécédents familiaux montre que la majorité des patients, soit 70 cas (66 %), ne présentent aucun antécédent familial rapporté. À l'inverse, la présence d'antécédents familiaux est retrouvée chez 10 patients (9 %) seulement.

Par ailleurs, les données concernant les antécédents familiaux ne sont pas renseignées pour 27 patients (25 %), ce qui représente une proportion relativement importante de dossiers.

- **Comorbidités (Autres maladies) :**

Tableau 10: Répartition des comorbidités associées chez les patients atteints de cancer du poumon.

Autres maladies	Nombre	Pourcentage
Diabète	15	14%
HTA	24	22%
Prostate	3	3%
Tuberculeuse	2	2%
Rein	1	1%
Cardiovasculaire	3	3%

NM	24	22%
Absence	42	39%

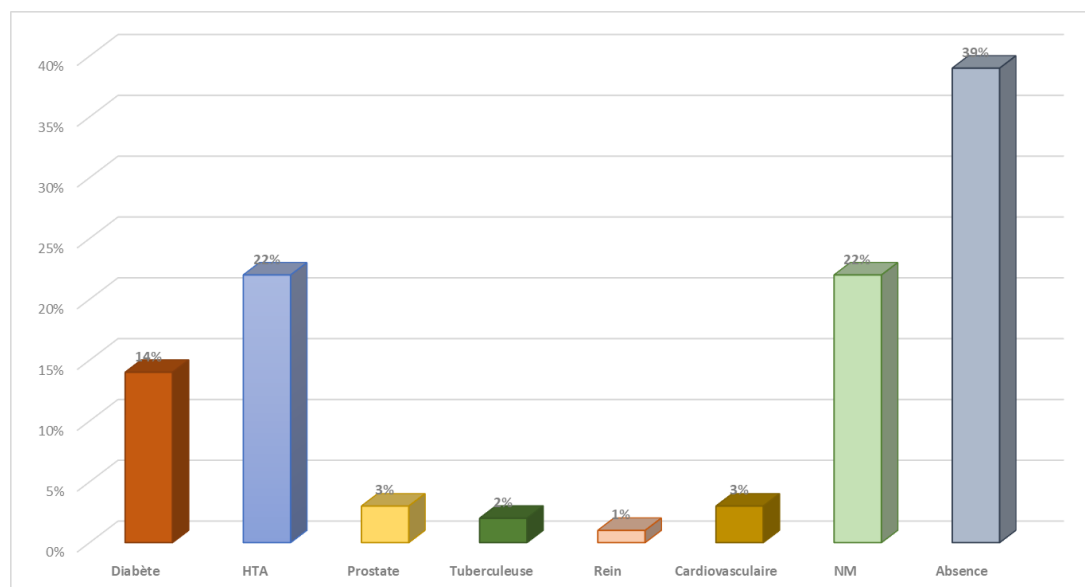


Figure 40 : Répartition des comorbidités associées chez les patients atteints de cancer du poumon.

L'analyse des comorbidités associées montre que l'hypertension artérielle (HTA) est la pathologie la plus fréquente, observée chez 24 patients (22 %), suivie du diabète avec 15 cas (14 %). Les autres maladies sont plus rarement rapportées, notamment les pathologies cardiovasculaires et prostatiques (3 cas chacune, soit 3 %), la tuberculose (2 cas, 2 %) et les atteintes rénales (1 cas, 1 %).

Par ailleurs, aucune comorbidité n'est retrouvée chez 42 patients (39 %), tandis que les données ne sont pas renseignées pour 24 patients (22 %). Il convient de noter que certains patients présentaient plusieurs comorbidités associées simultanément.

- **Symptômes cliniques :**

Tableau 11: Répartition des symptômes chez les patients atteints de cancer du poumon.

Les symptômes	Nombre	Pourcentage
Toux	38	35,5%
Dyspnée	35	32,7%
Douleur thoracique	37	34,6%

Dysphonie	21	19,6%
Asthénie	14	13,1%
Hémoptysie	12	11,2%
NM	30	28%

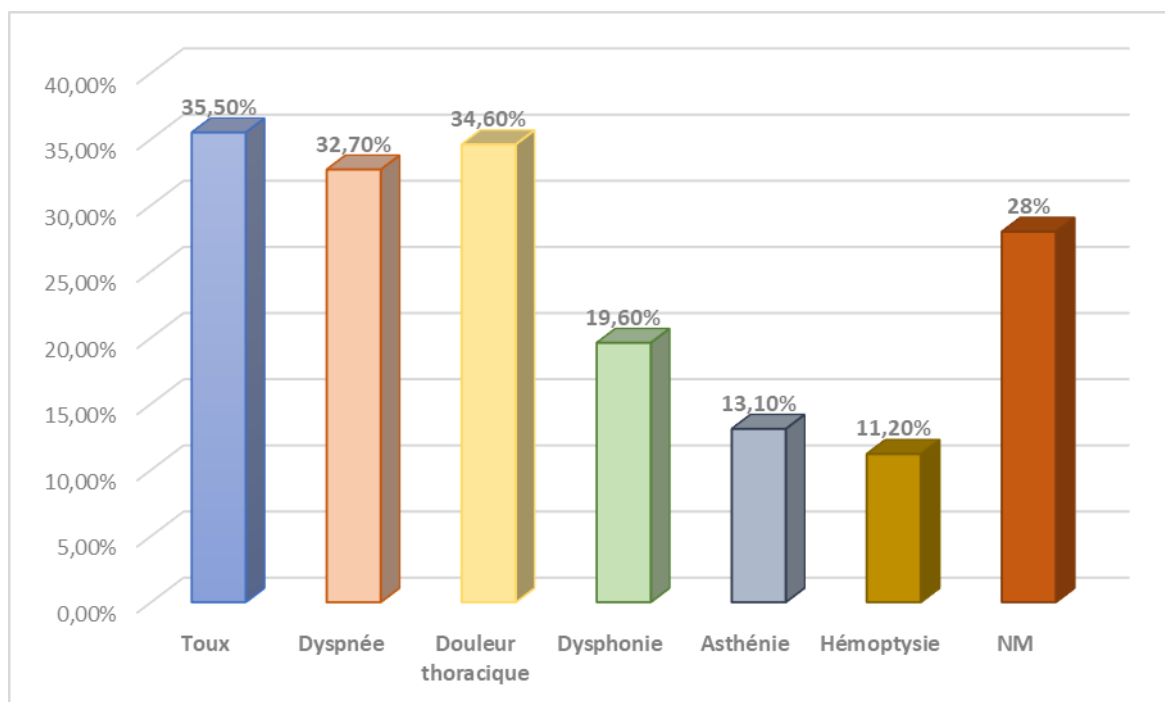


Figure 41: Répartition des symptômes cliniques des patients atteints de CBP (N=107).

Les symptômes ne sont pas mutuellement exclusifs ; leur total dépasse 100%. NM = Non Mentionné (données non renseignées).

Les résultats montrent que les symptômes les plus fréquemment observés chez les patients atteints de cancer du poumon sont la toux avec 38 cas (35,5 %), suivie de la douleur thoracique avec 37 cas (34,6 %) et de la dyspnée avec 35 cas (32,7 %). La dysphonie représente 21 cas (19,6 %), tandis que l'asthénie et l'hémoptysie sont moins fréquentes, avec respectivement 14 cas (13,1 %) et 12 cas (11,2 %). Enfin, la catégorie NM (28 %) reste marginale, ce qui peut correspondre à des cas non mentionnés ou non précisés.

Ces symptômes ne sont pas mutuellement exclusifs, un même patient pouvant présenter plusieurs signes cliniques.

Cette distribution met en évidence la prédominance des symptômes respiratoires dans le cancer du poumon, reflétant l'atteinte bronchopulmonaire et l'évolution progressive de la maladie. Les symptômes généraux, tels que l'asthénie, sont moins fréquents mais souvent associés aux formes avancées. Ainsi, la toux, la douleur thoracique et la dyspnée constituent les principales manifestations cliniques observées dans cette série.

II. Résultats morphologiques et topographiques

II.1. Sièges tumoral (droit / gauche / bilatéral)

Tableau 12: Distribution des cas de cancer du poumon selon le siège tumoral.

Le siège tumoral	Droit	Gauche	Bilatéral	NM
Nombre	46	26	4	31
Pourcentage	43%	24%	4%	29%

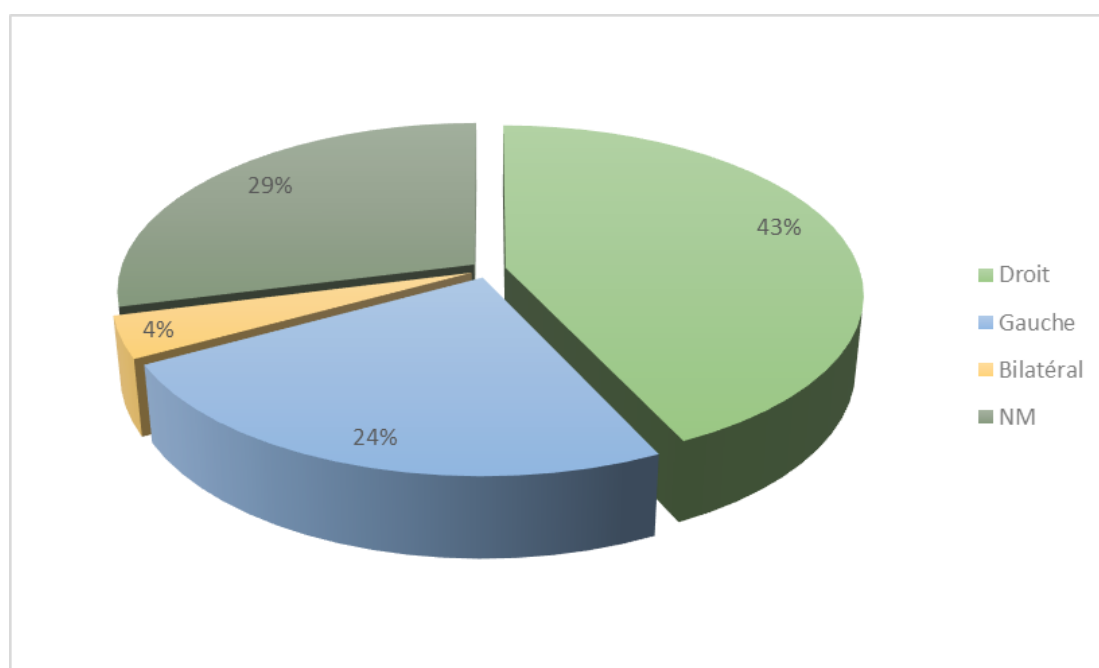


Figure 42: Distribution des cas de cancer du poumon selon le siège tumoral.

Les résultats montrent une prédominance des atteintes du poumon droit, avec 46 cas (43 %), suivies des atteintes du poumon gauche avec 26 cas (24 %). Les formes bilatérales restent peu fréquentes, avec seulement 4 cas (4 %).

Il convient également de signaler que l'information relative à la localisation n'était pas disponible pour 31 cas (29 %), ce qui peut influencer l'interprétation globale des résultats.

II.2. Localisation tumorale (apicale / hilare / basale)

Tableau 13: Répartition des cas de cancer du poumon selon la localisation tumorale.

Localisation de tumeur	Nombre	Pourcentage
Apical	29	27%
Hilo	27	25%
Basale	15	14%
NM	36	34%

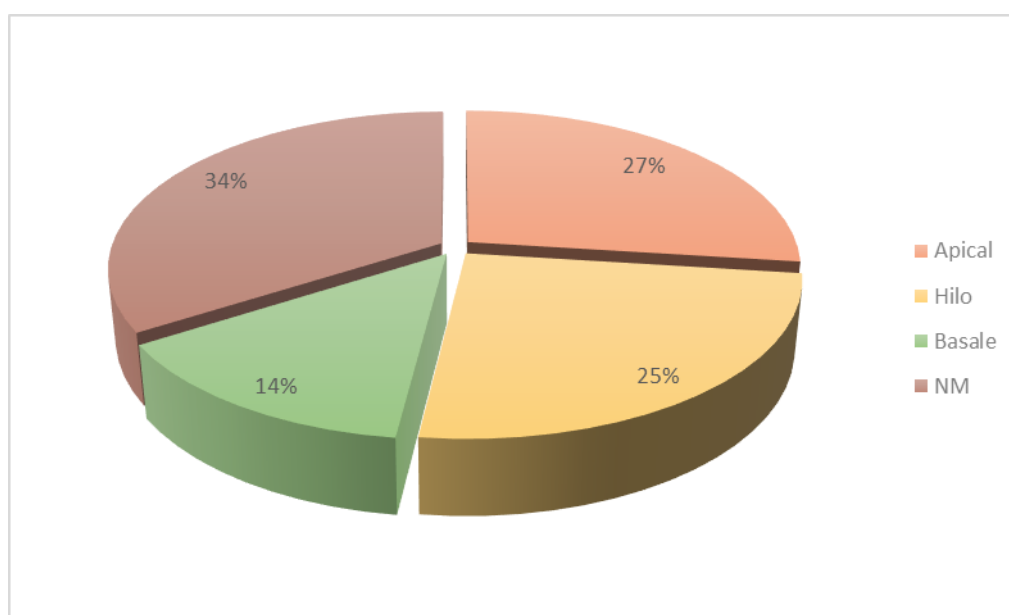


Figure 43: Répartition des cas de cancer du poumon selon la localisation tumorale.

Les résultats montrent une prédominance des localisations apicales de la tumeur, avec 29 cas (27 %), suivies des localisations hilaires avec 27 cas (25 %). Les localisations basales sont les moins fréquentes, avec 15 cas (14 %).

Il est également important de préciser que 36 cas (34 %) ne comportaient pas d'information concernant la localisation tumorale.

II.3. Taille tumorale (classification T)

Tableau 14: Répartition des cas de cancer du poumon selon la taille tumorale (classification T).

Taille Tumorale	Nombre	Pourcentage
Tx	0	0%
T0	3	3%
T1	2	2%
T2	4	4%
T3	12	11%
T4	40	37%
NM	46	43%

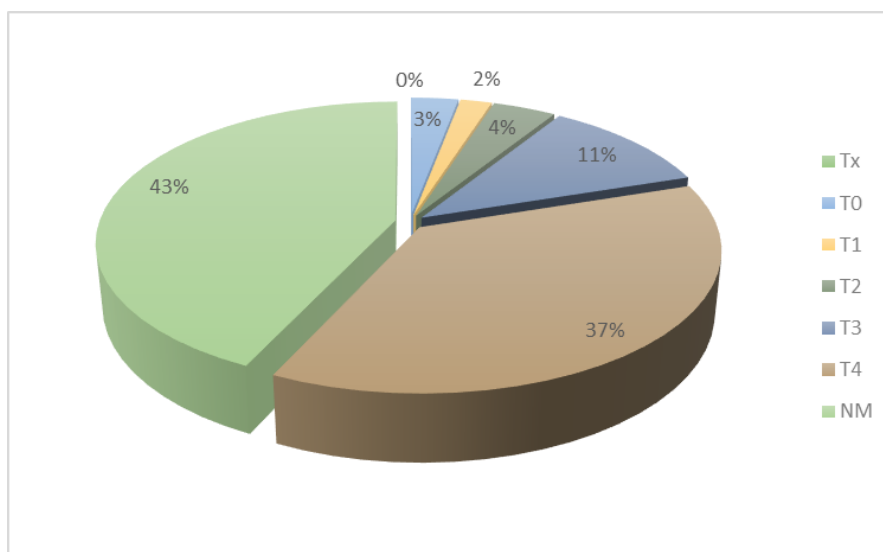


Figure 44: Répartition des cas de cancer du poumon selon la taille tumorale (classification T).

Les résultats montrent une nette prédominance des tumeurs de grande taille. Le stade T4 est le plus fréquent avec 40 cas (37 %), suivi du stade T3 avec 12 cas (11 %). Les stades T2 (4 %) et T1 (2 %) sont faiblement représentés, tandis que le stade T0 concerne 3 cas (3 %) et aucun cas n'est observé au stade Tx.

Il est à noter que les informations relatives à la taille tumorale étaient indisponibles pour 46 cas (43 %).

III. Résultats du staging (Classification TNM)

III.1. Stade clinique (0 → IV)

Tableau 15: Répartition des cas de cancer du poumon selon le stade clinique.

Stade	Nombre	Pourcentage
Stade 0	0	0%
Stade I	0	0%
Stade II	0	0%
Stade III	20	18%
Stade IV	51	48%
NM	36	34%

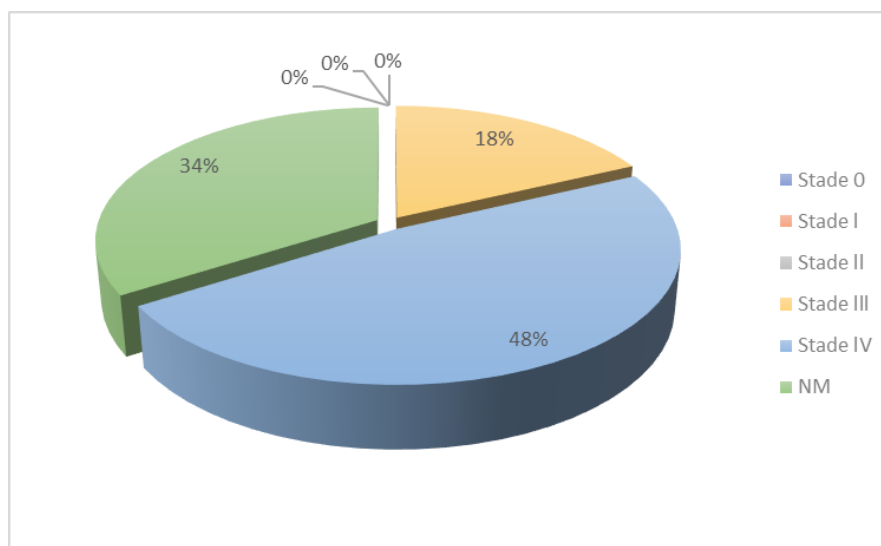


Figure 45: Répartition des cas de cancer du poumon selon le stade clinique.

Les résultats montrent une prédominance des stades avancés du cancer du poumon au moment du diagnostic. En effet, aucun cas n'a été enregistré aux stades précoces (stades 0, I et II), tandis que les stades avancés sont largement majoritaires.

Le stade IV représente la majorité des cas avec 51 patients (48 %), suivi du stade III avec 20 cas (18 %). Cette répartition indique que la plupart des patients sont diagnostiqués à un stade tardif de la maladie.

Enfin, une partie des dossiers ne comportait pas d'information concernant le stade (36 cas) (34 %).

III.2. Statut ganglionnaire (N)

Tableau 16: Distribution des cas de cancer du poumon selon le statut ganglionnaire.

Ganglionnaire	Nombre	Pourcentage
Nx	4	4%
N0	8	7%
N1	0	0%
N2	38	36%
N3	11	10%
NM	46	43%

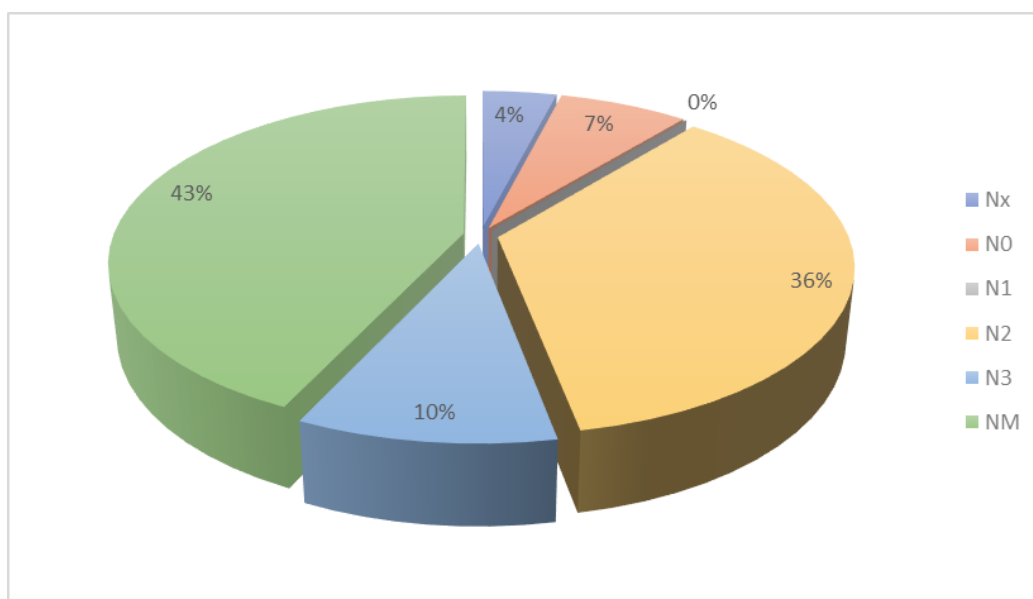


Figure 46: Distribution des cas de cancer du poumon selon le statut ganglionnaire.

Les résultats montrent une prédominance des atteintes ganglionnaires avancées. Le stade N2 est le plus fréquent avec 38 cas (36 %), suivi du stade N3 avec 11 cas (10 %). Le stade N0 représente 8 cas (7 %), tandis que le stade Nx concerne 4 cas (4 %). Aucun cas n'est observé au stade N1.

Cette distribution indique que la majorité des patients présentent une extension ganglionnaire déjà importante au moment du diagnostic, traduisant une évolution locorégionale avancée de la maladie.

Il convient également de préciser que 46 cas (43 %) ne comportaient pas d'information sur l'atteinte ganglionnaire.

III.3. Adénopathies

Tableau 17: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence d'adénopathies.

Adénopathies	Présence	Absence	NM
Nombre	66	16	25
Pourcentage	62%	15%	23%

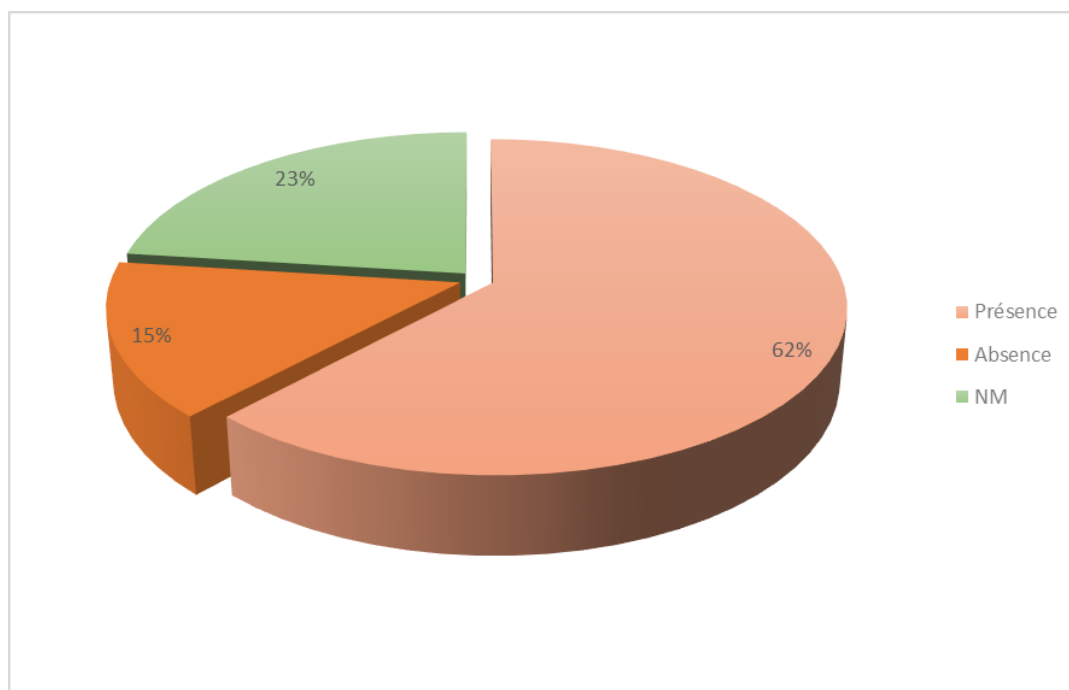


Figure 47: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence d'adénopathies.

Les résultats montrent une nette prédominance de la présence d'adénopathies chez les patients atteints de cancer du poumon. En effet, 66 cas présentent des adénopathies (62 %), contre 16 cas sans adénopathies (15 %).

Il est également important de signaler que 25 cas (23 %) ne comportaient pas d'information concernant les adénopathies.

III.4. Statut métastatique (M0 / M1)

Tableau 18: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence de métastases.

Statut métastatique	M0	M1	NM
Nombre	25	56	26
Pourcentage	23%	53%	24%

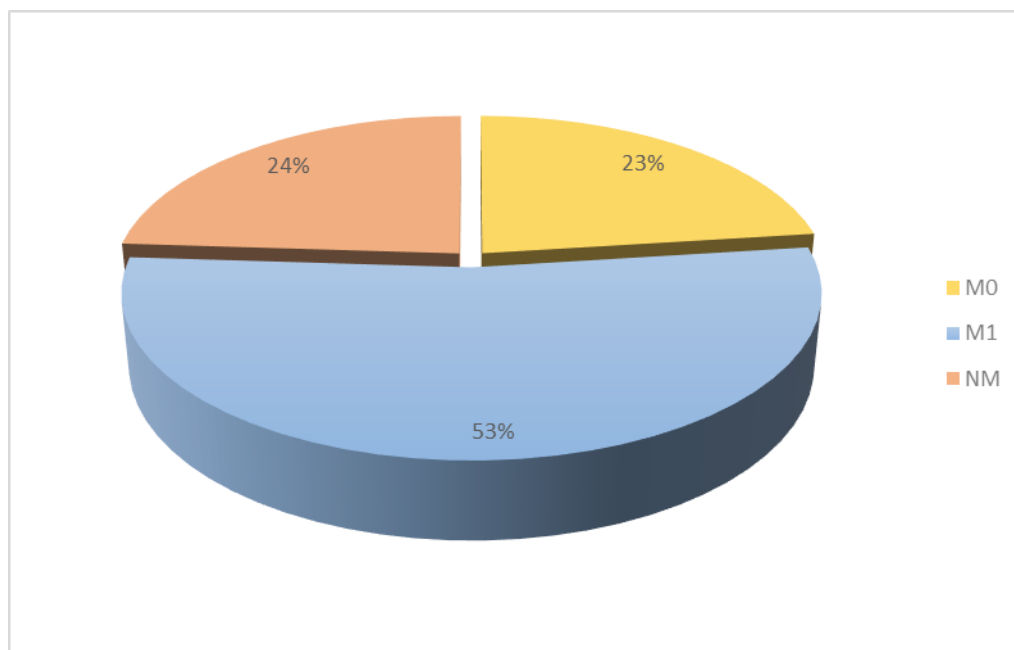


Figure 48: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence de métastases.

Les résultats montrent une prédominance des formes métastatiques au moment du diagnostic. En effet, les patients en stade M1 représentent 56 cas (53 %), contre 25 cas (23 %) pour le stade M0.

Par ailleurs, il convient de noter que 26 cas (24%) ne comportaient pas d'information sur le statut métastatique, ce qui peut limiter la précision de l'analyse globale.

III.5. Localisations métastatiques

Tableau 19: Distribution des localisations métastatiques dans le cancer du poumon.

Site de métastatique	Nombre	Pourcentage
Cérébrale	13	12%
Hépatique	13	12%
Osseuse	25	23%
Surrénaliens	15	14%
Absence	28	26%
NM	24	22%

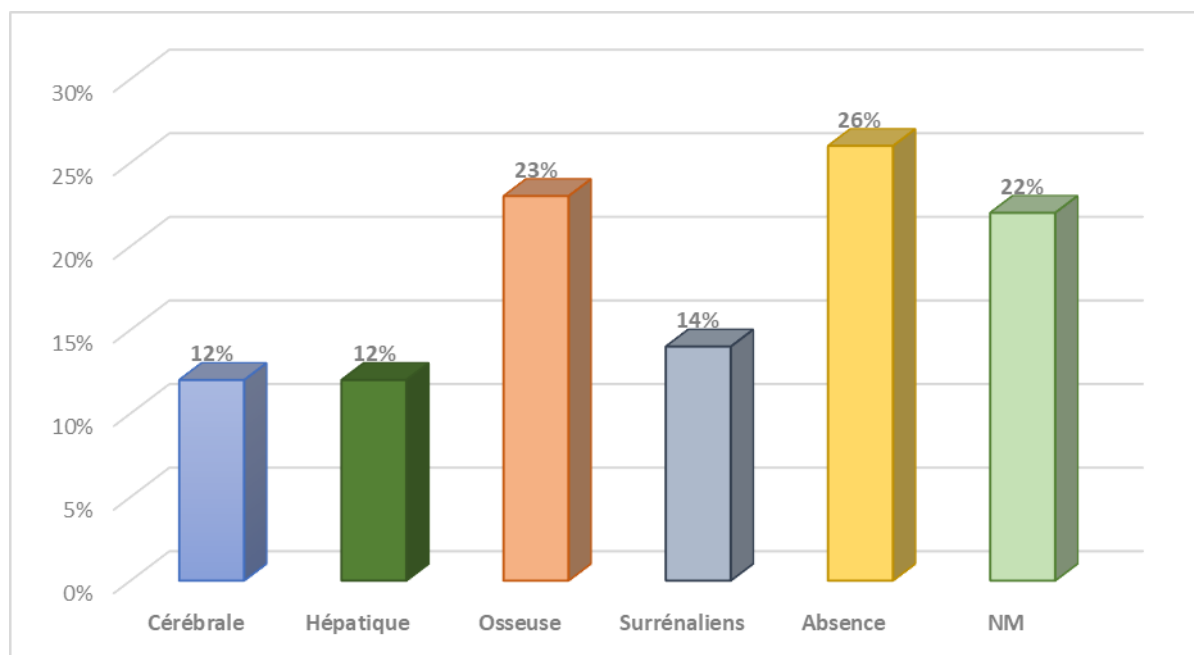


Figure 49: Distribution des localisations métastatiques dans le cancer du poumon.

L'analyse des sites métastatiques montre que les localisations osseuses sont les plus fréquentes avec 25 cas (23 %), suivies des atteintes surrénaliennes avec 15 cas (14 %). Les métastases cérébrales et hépatiques présentent une fréquence équivalente, chacune avec 13 cas (12 %).

Par ailleurs, 28 patients (26 %) ne présentent pas de métastases, tandis que les données ne sont pas renseignées pour 24 patients (22 %).

Il convient également de préciser que certains patients présentaient plusieurs sites métastatiques simultanément, traduisant une dissémination tumorale multifocale.

III.6. Épanchement pleural

Tableau 20: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence d'épanchement pleural.

Epanchement pleural	Présence	Absence	NM
Nombre	15	55	37
Pourcentage	14%	51%	35%

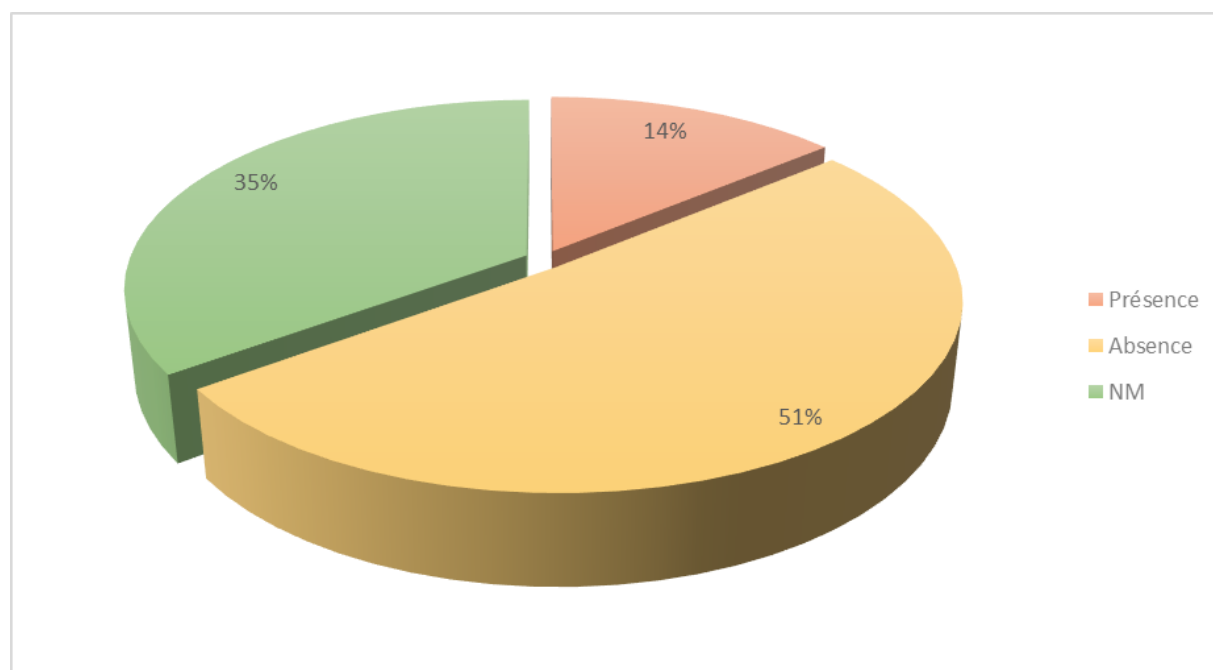


Figure 50: Répartition des cas de cancer du poumon selon la présence d'épanchement pleural.

L'analyse de l'épanchement pleural montre qu'il est présent chez 15 patients (14 %), tandis que la majorité des patients, soit 55 cas (51 %), ne présentent pas d'épanchement pleural. Cependant, une proportion importante de dossiers ne comporte pas cette information, avec 37 cas (35 %) non renseignés.

IV. Résultats histopathologiques et immunohistochimiques

IV.1 Type histologique (ADK / CE / CPC / NOSE)

Tableau 21: Répartition des cas de cancer du poumon selon le type histologique.

Type histologique	Nombre	Pourcentage
ADK	51	48%
CE	18	17%
CPC	2	2%
NOSE	7	7%
NM	29	26%

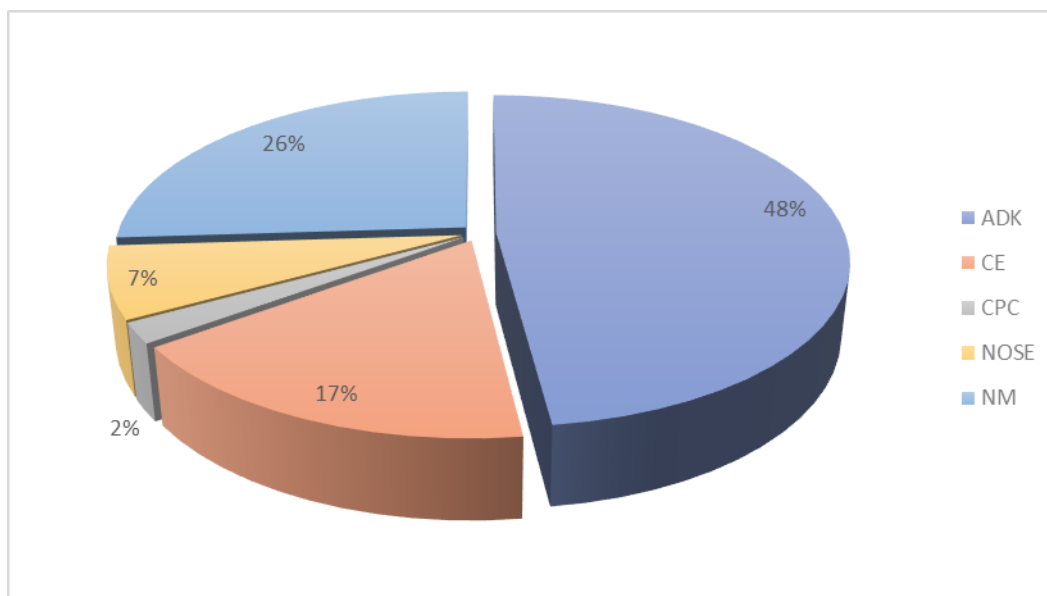


Figure 51: Répartition des cas de cancer du poumon selon le type histologique.

Les résultats montrent une nette prédominance de l'adénocarcinome (ADK), avec 51 cas (48 %), suivi du carcinome épidermoïde (CE) avec 18 cas (17 %). Le carcinome à petites cellules (CPC) est rare, avec 2 cas (2 %), tandis que les autres types non spécifiés (NOSE) représentent 7 cas (7 %).

Il est également important de préciser que l'information histologique n'était pas disponible pour 29 dossiers (26%).

IV.2 Nécrose tumorale

Tableau 22: Distribution des cas selon la nécrose tumorale.

Nécrose Tumorale	Présence	Absence	NM
Nombre	41	15	51
Pourcentage	38%	14%	48%

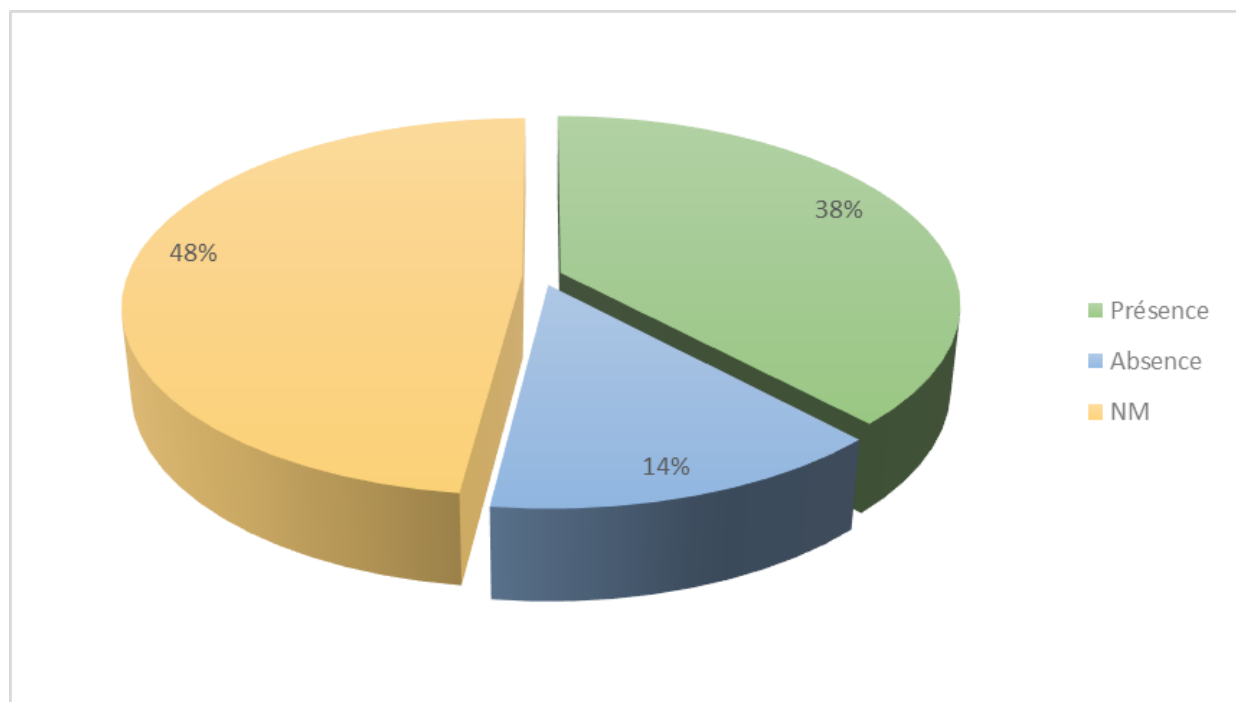


Figure 52: Distribution des cas selon la nécrose tumorale.

Les résultats montrent une prédominance de la nécrose tumorale chez les patients atteints de cancer du poumon. En effet, 41 cas présentent une nécrose tumorale (38 %), contre 15 cas sans nécrose (14 %). 51 cas (48 %) ne comportaient pas d'information concernant la nécrose tumorale.

IV.3 Type de stroma tumoral

Tableau 23: Répartition des cas de cancer du poumon selon le type de stroma tumoral.

Stroma tumoral	Nombre	Pourcentage
Fibro-inflammatoire	25	23%

Fibrovasculaire	7	7%
Inflammatoire	3	3%
Fibreux	9	8%
NM	63	59%

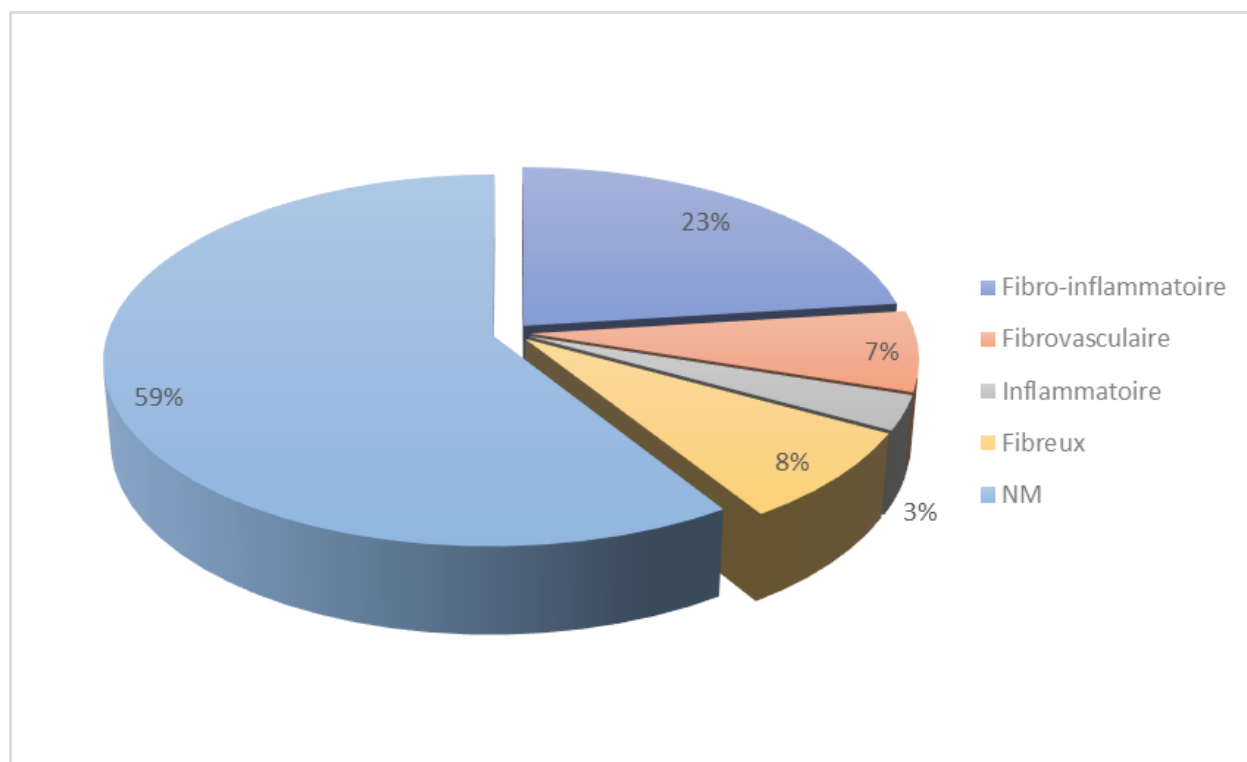


Figure 53: Répartition des cas de cancer du poumon selon le type de stroma tumoral.

Les résultats montrent une prédominance du stroma fibro-inflammatoire, observé dans 25 cas (23 %). Il est suivi du stroma fibreux avec 9 cas (8 %), puis du stroma fibrovasculaire avec 7 cas (7 %). Le type inflammatoire est le moins fréquent, avec 3 cas (3 %).

Cette distribution suggère que le microenvironnement tumoral est dominé par une composante fibro-inflammatoire, traduisant une interaction importante entre les cellules tumorales et la réponse inflammatoire de l'hôte.

Il convient également de préciser qu'une part importante des dossiers ne contenait pas d'information concernant le type de stroma (63 cas, 59 %).

IV.4 Profils immunohistochimiques

IV.4.1. Étude statistique globale des marqueurs

- TTF1 :

Tableau 24: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur TTF1.

TTF1	Nombre	Pourcentage
Positif	35	33%
Négatif	30	28%
NM	42	39%

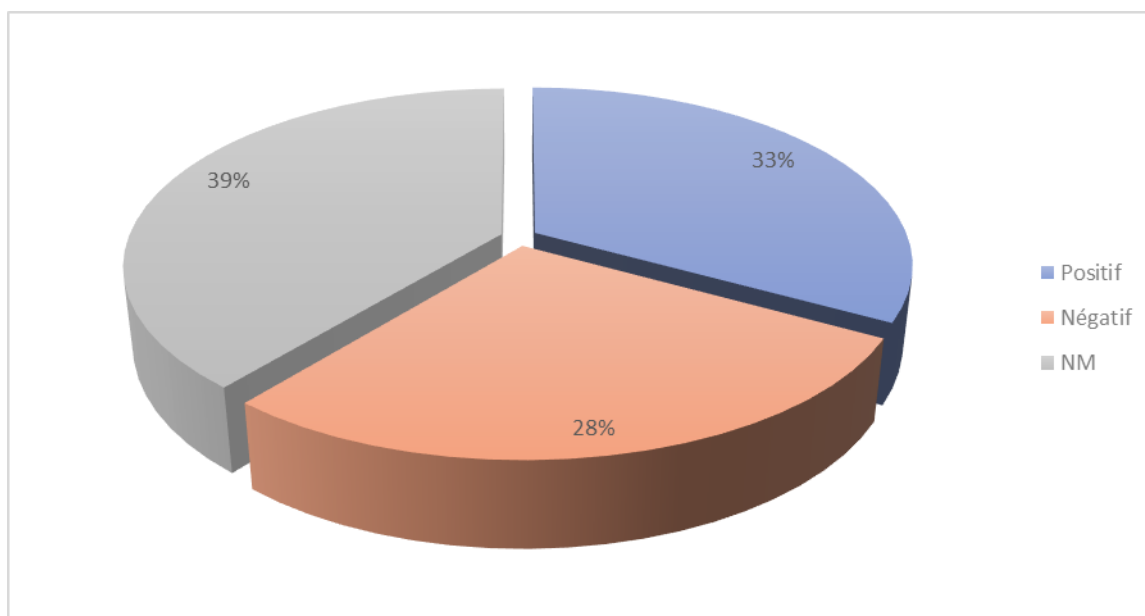


Figure 54: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur TTF1.

Les résultats montrent une légère prédominance des cas positifs pour le marqueur TTF1, avec 35 cas (33 %), contre 30 cas négatifs (28 %).

Cette distribution met en évidence une expression relativement fréquente du TTF1 dans les cancers du poumon étudiés. Sur le plan histopathologique, l'expression du TTF1 est principalement associée aux adénocarcinomes pulmonaires, où ce marqueur est largement utilisé comme outil diagnostique et d'orientation histologique. Ainsi, la fréquence élevée de positivité observée dans cette série pourrait être liée à la prédominance des adénocarcinomes.

Par ailleurs, il convient de préciser que l'information concernant le statut TTF1 était absente pour 42 dossiers (39 %), ce qui peut limiter la portée et la représentativité de l'analyse.

- **P40 :**

Tableau 25: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur P40.

P40	Nombre	Pourcentage
Positif	14	13%
Négatif	37	35%
NM	56	52%

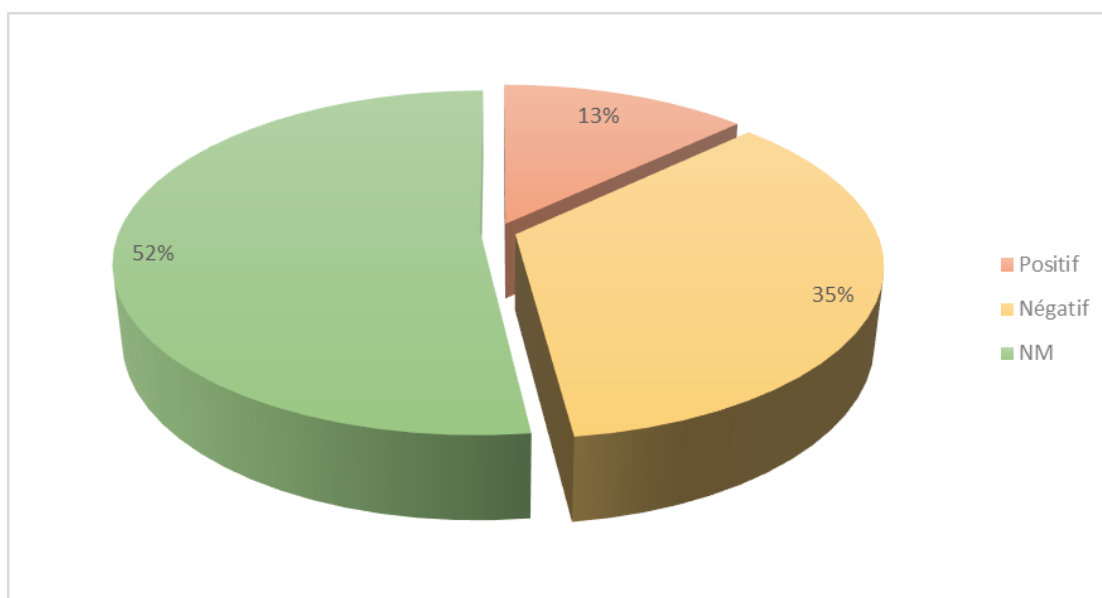


Figure 55: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur P40.

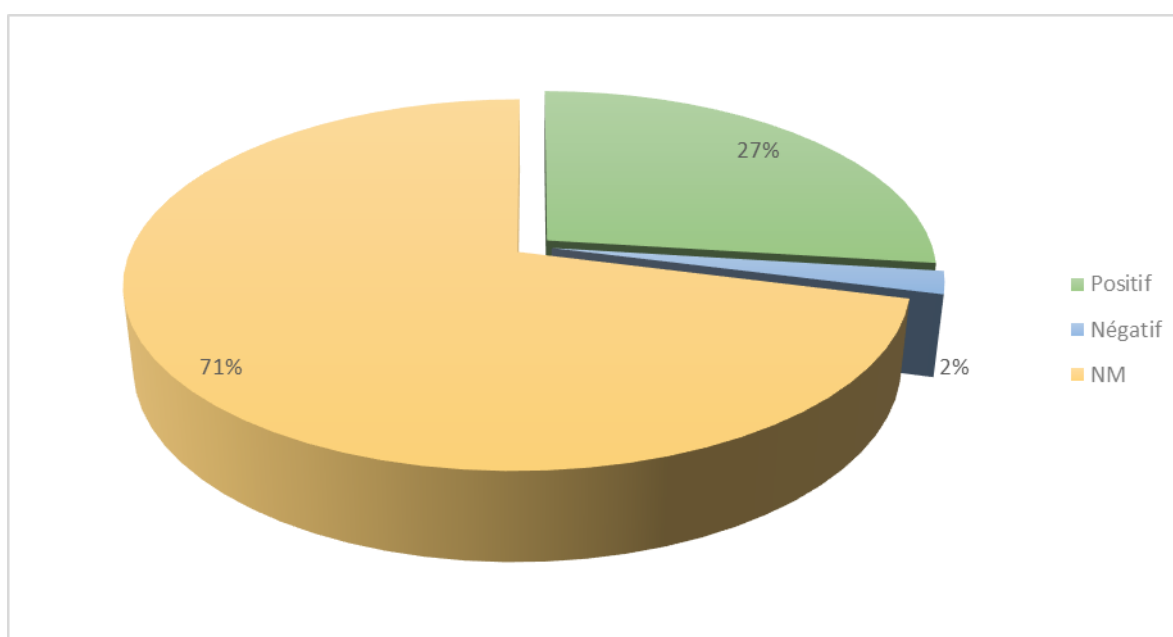
Les résultats montrent une prédominance des cas négatifs pour le marqueur P40. En effet, 37 cas sont négatifs (35 %), contre 14 cas positifs (13 %). Cette distribution indique une faible expression du P40 dans la majorité des cas étudiés. Sur le plan histopathologique, le P40 est considéré comme un marqueur immunohistochimique hautement spécifique du carcinome épidermoïde pulmonaire. Ainsi, la positivité observée dans une partie des cas pourrait être liée à la présence de ce sous-type histologique dans la population étudiée.

Par ailleurs, il convient de signaler que les données concernant le marqueur P40 étaient absentes pour 56 dossiers (52 %).

- **CK 7 :**

Tableau 26: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur CK7.

CK 7	Nombre	Pourcentage
Positif	29	27%
Négatif	2	2%
NM	76	71%

**Figure 56:** Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur CK7.

Les résultats montrent une forte prédominance des cas positifs pour le marqueur CK7, avec 29 cas positifs (27 %), contre seulement 2 cas négatifs (2 %).

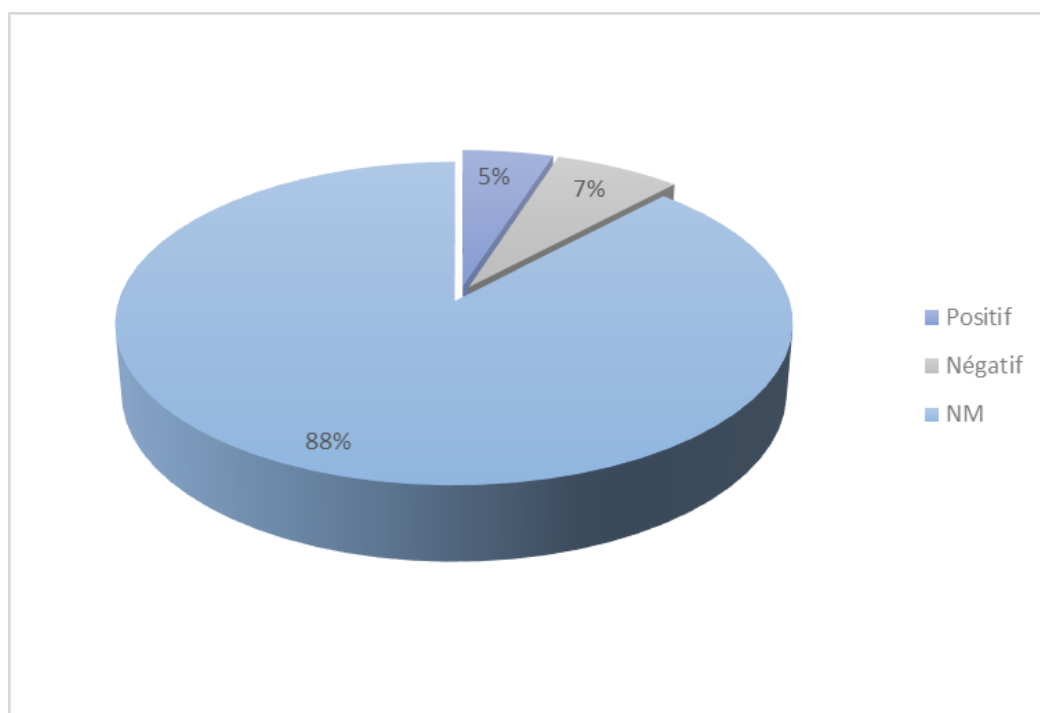
Cette distribution met en évidence une expression importante du CK7 dans les cancers du poumon étudiés. Sur le plan histopathologique, le CK7 est fréquemment exprimé dans les adénocarcinomes pulmonaires, tandis que son expression est généralement faible dans les carcinomes épidermoïdes. Ainsi, la forte positivité observée dans cette série pourrait être liée à la prédominance des adénocarcinomes parmi les types histologiques identifiés.

Il est également à noter que les informations relatives au statut CK7 faisaient défaut pour 76 dossiers (71 %).

- **EGFR :**

Tableau 27: Répartition des cas de cancer du poumon selon le statut du marqueur EGFR.

EGFR	Nombre	Pourcentage
Positif	5	5%
Négatif	7	7%
NM	95	88%

**Figure 57:** Répartition des cas de cancer du poumon selon le statut du marqueur EGFR.

Les résultats montrent une prédominance des cas négatifs pour le marqueur EGFR. En effet, 7 cas sont négatifs (7 %), contre 5 cas positifs (5 %).

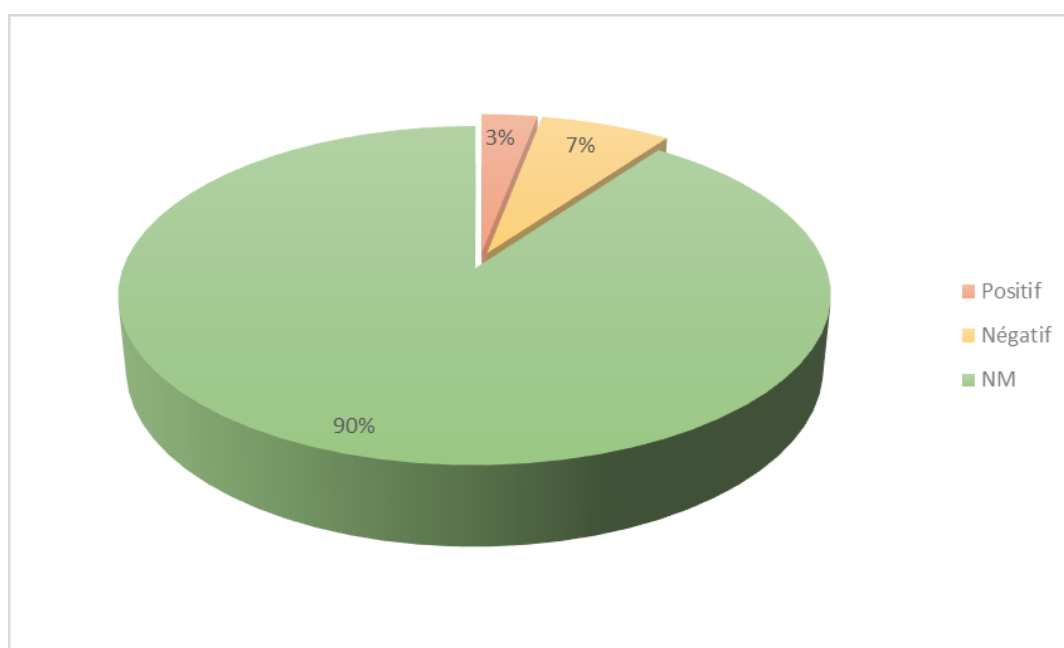
Cette distribution suggère une expression relativement faible de l'EGFR dans les cas étudiés. Étant donné que ce marqueur est souvent impliqué dans certains types de cancers du poumon, notamment l'adénocarcinome, ces résultats peuvent refléter une variabilité biologique ou un effectif limité.

Il est également important de préciser que les données relatives au statut EGFR étaient indisponibles pour 95 dossiers (88%).

- PDL1 :

Tableau 28: Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur PD-L1.

PDL1	Nombre	Pourcentage
Positif	3	3%
Négatif	8	7%
NM	96	90%

**Figure 58:** Répartition des cas de cancer du poumon selon l'expression du marqueur PD-L1.

Les résultats montrent une prédominance des cas négatifs pour le marqueur PD-L1. En effet, 8 cas sont négatifs (7 %), contre 3 cas positifs (3 %).

Il convient également de préciser que le statut PD-L1 n'était pas disponible pour 96 dossiers (90 %).

Après avoir présenté l'analyse statistique globale de l'expression des marqueurs, nous illustrons ci-dessous leurs aspects microscopiques spécifiques selon le type histologique du cancer du poumon.

IV.4.2. Aspects microscopiques et profils IHC selon le type histologique

IV.4.2.1. Profils immunohistochimiques des carcinomes pulmonaires non à petites cellules

IV.4.2.1.1. Profil immunohistochimique d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules de type adénocarcinome

Comme illustré dans les figures ci-dessous, les cellules tumorales présentent une morphologie glandulaire dans le profil HE, avec un noyau coloré en violet foncé et un cytoplasme rose. Le profil IHC de TTF-1 montre une positivité nucléaire intense (colorée en marron), tandis que le profil IHC de CK7 et de Napsin A indique une positivité cytoplasmique. En revanche, le profil IHC de p40 montre une négativité nucléaire (colorée en bleu). Ces résultats combinés appuient le diagnostic d'un adénocarcinome.

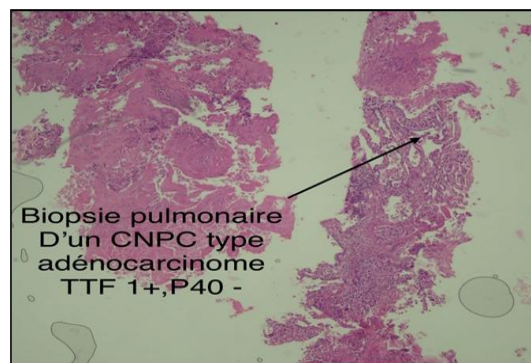


Figure 59: Biopsie pulmonaire d'un CNPC de type adénocarcinome (×10).

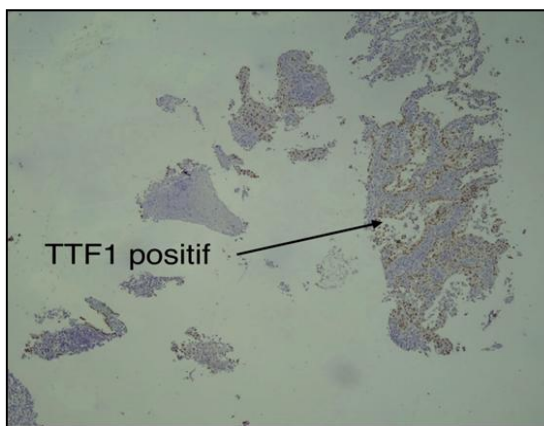


Figure 60: Positivité nucléaire de TTF-1 (×10).

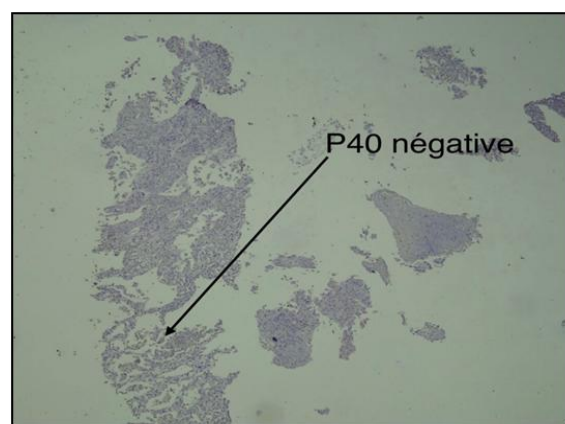


Figure 61 : Négativité nucléaire de P40 (×10).

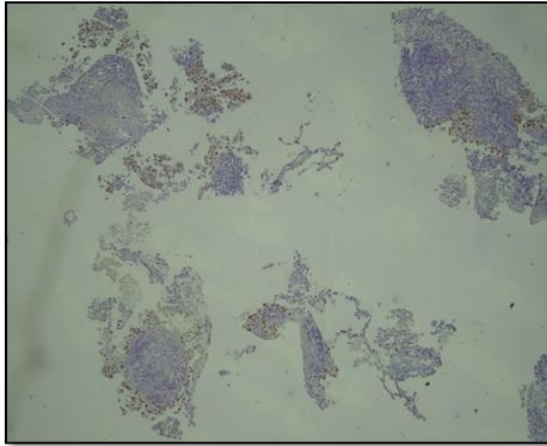


Figure 62: Positivité cytoplasmique de Napsin A ($\times 10$)

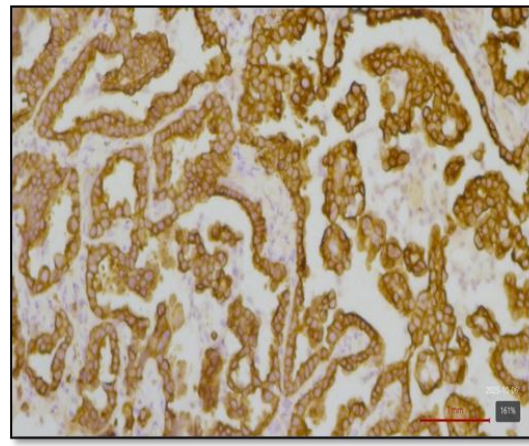


Figure 63: Positivité de CK7 dans les cellules tumorales ($\times 40$).

IV.4.1.1.2. Profil immunohistochimique d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules de type épidermoïde

Dans les figures ci-dessous, les cellules tumorales présentent, dans le profil HE, une forme polygonale et de petites tailles, avec un noyau coloré en violet foncé et un cytoplasme rose. Le profil IHC de P40 montre une intense positivité nucléaire (colorée en marron), tandis que le profil IHC de TTF1 révèle une négativité nucléaire (colorée en bleu). Ces résultats soutiennent le diagnostic d'un carcinome épidermoïde.

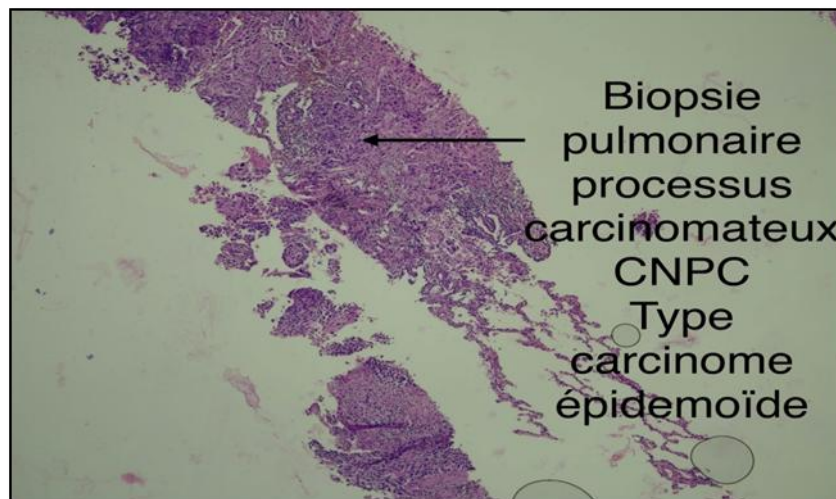


Figure 64: Biopsie pulmonaire d'un CNPC de type carcinome épidermoïde (Coloration HE) ($\times 10$).

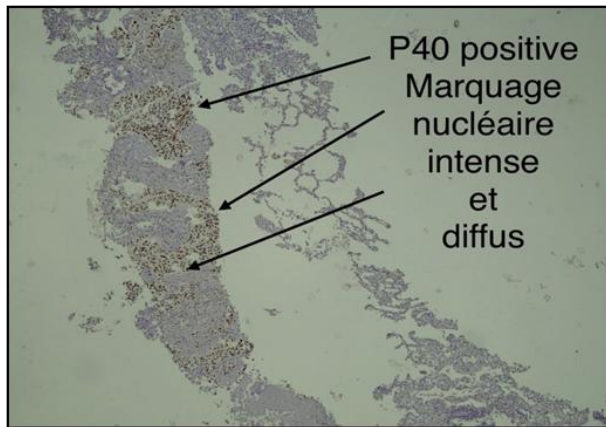


Figure 65: Positivité intense de P40 ($\times 10$).

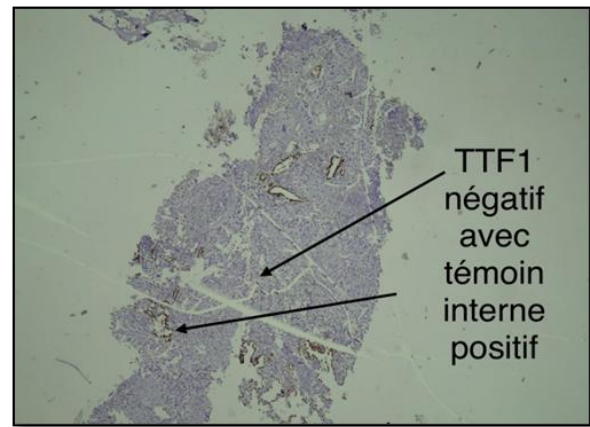


Figure 66: Absence de marquage de TTF-1 ($\times 10$).

IV.4.2.1.1.3. Profil biomoléculaire et immunohistochimique d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules de type adénocarcinome (Statut EGFR / PD-L1)

Comme illustré dans les figures ci-dessous, les cellules tumorales présentent une morphologie glandulaire dans le profil HE, avec un noyau coloré en violet foncé et un cytoplasme rose. Le profil moléculaire de l'EGFR montre une mutation activatrice positive (statut muté), tandis que le profil IHC de PD-L1 indique une forte expression membranaire diffuse. En revanche, le score de proportion tumorale (TPS) est supérieur à 50% ($>50\%$). Ces résultats combinés appuient le diagnostic d'un adénocarcinome pulmonaire et ouvrent la voie à une prise en charge thérapeutique personnalisée par thérapies ciblées et immunothérapie.

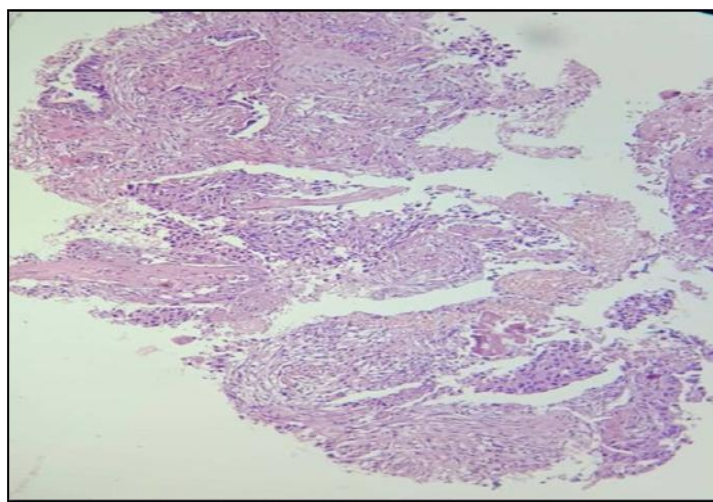


Figure 67: Aspect histologique d'un adénocarcinome pulmonaire montrant une architecture glandulaire (Coloration HE) ($\times 40$).

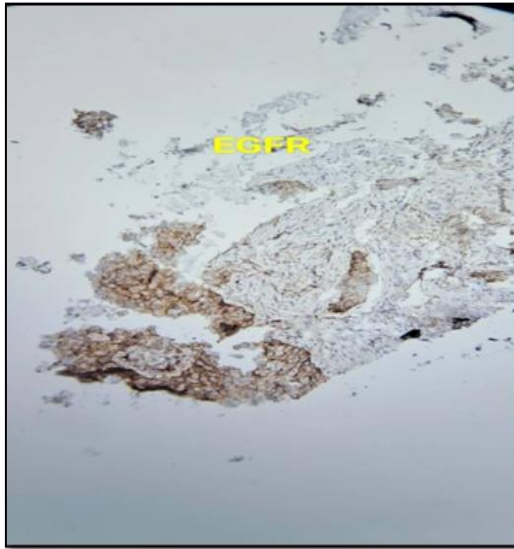


Figure 68: Marquage immunohistochimique montrant une forte expression membranaire positive de l'EGFR ($\times 40$).

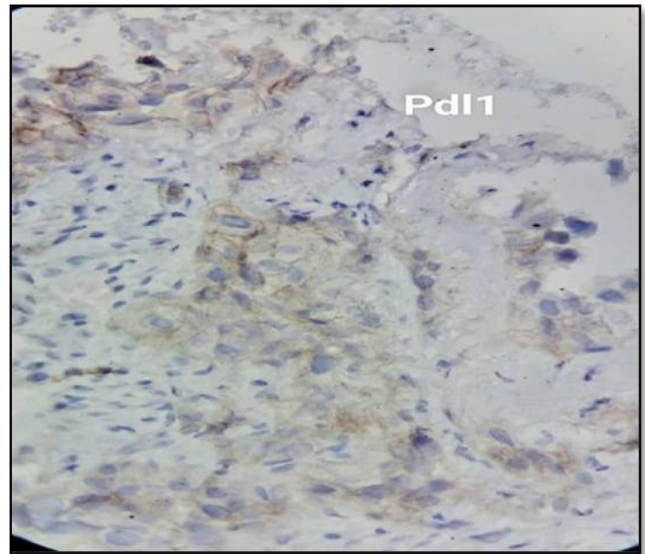


Figure 69: Profil immunohistochimique révélant une forte positivité membranaire pour PD-L1 avec un score TPS $> 50\%$ ($\times 40$).

V. Discussion

Les résultats de cette étude montrent une diminution progressive du nombre de cas de cancer du poumon enregistrés entre 2023 et 2026. Cette baisse pourrait être liée à plusieurs facteurs, notamment une amélioration des mesures de prévention contre le tabagisme, une sensibilisation accrue de la population aux facteurs de risque (136) ou encore des variations dans le recrutement et l'enregistrement des cas.

Toutefois, cette diminution doit être interprétée avec prudence, car les données de l'année 2026 semblent incomplètes, prenant en considération les contraintes organisationnelles et structurelles au niveau hospitalier, l'absence d'un service spécialisé de radiothérapie ainsi que la surcharge due à l'absence d'un centre hospitalier entièrement dédié au traitement du cancer dans la région, la prise en charge étant limitée à une partie d'un service hospitalier. Ces facteurs ont probablement conduit plusieurs patients à être orientés vers d'autres wilayas. Certains patients opérés dans d'autres structures hospitalières ne poursuivaient pas systématiquement leur suivi dans cet établissement, ce qui peut également expliquer la diminution du nombre de cas recensés ainsi que les données manquantes observées dans plusieurs dossiers médicaux.

Concernant l'âge, la prédominance des patients âgés de 50 à 70 ans confirme que le cancer du poumon touche principalement les sujets d'âge moyen et avancé. Ces résultats concordent avec ceux de plusieurs études épidémiologiques indiquant que l'incidence du cancer pulmonaire augmente avec l'âge en raison de l'exposition prolongée aux carcinogènes et de l'accumulation progressive des mutations génétiques [138]. La faible proportion des sujets jeunes peut s'expliquer par une durée d'exposition plus courte aux facteurs de risque.

La nette prédominance masculine observée dans cette étude est également en accord avec les données de la littérature. Le cancer du poumon demeure plus fréquent chez les hommes en raison d'une consommation tabagique historiquement plus élevée et d'une plus grande exposition professionnelle aux substances toxiques. Cependant, plusieurs études récentes montrent une augmentation progressive des cas chez les femmes, liée à l'évolution des habitudes tabagiques féminines [139].

Le tabagisme représente le principal facteur de risque identifié dans cette série, avec une forte proportion de patients fumeurs. Ces résultats concordent avec les données de l'Organisation mondiale de la Santé, qui estime que le tabac est responsable d'environ 85 %

des cancers du poumon. Le faible pourcentage d'ex-fumeurs pourrait être expliqué par la diminution progressive du risque après l'arrêt du tabac, bien que celui-ci persiste pendant plusieurs années. La présence de cas chez les non-fumeurs peut être liée à d'autres facteurs tels que le tabagisme passif, la pollution atmosphérique, les expositions professionnelles ou certaines mutations génétiques.

L'étude montre également que la majorité des patients ne présentent pas d'antécédents familiaux de cancer du poumon. Cela suggère que les facteurs environnementaux, particulièrement le tabagisme, jouent un rôle plus important que les facteurs héréditaires dans cette population. Toutefois, certaines études ont démontré qu'une susceptibilité génétique peut augmenter le risque de développer un cancer pulmonaire, notamment chez les sujets non-fumeurs [140].

Les résultats montrent que plusieurs pathologies sont associées chez les patients atteints de cancer du poumon, avec une prédominance de l'hypertension artérielle et du diabète. La présence fréquente de comorbidités dans cette population peut être liée à l'âge avancé des patients ainsi qu'aux facteurs de risque communs, notamment le tabagisme et les troubles métaboliques. Ces observations sont en accord avec les données de la littérature. Peter M. de Groot et al. (2018) rapportent que les patients atteints de cancer du poumon présentent fréquemment des maladies cardiovasculaires et métaboliques associées, particulièrement chez les sujets âgés et les grands fumeurs. De plus, certaines études montrent que l'HTA et le diabète peuvent influencer la prise en charge thérapeutique et le pronostic des patients atteints de cancer pulmonaire. La présence de données manquantes dans plusieurs dossiers peut néanmoins limiter la précision de l'analyse globale. [140]

Les symptômes cliniques observés, notamment la toux, la dyspnée et les douleurs thoraciques, sont comparables aux manifestations cliniques classiquement rapportées dans le cancer du poumon. L'hémoptysie, bien que moins fréquente, reste un signe d'alerte important souvent associé aux formes localement avancées. La fréquence relativement élevée des symptômes respiratoires dans cette étude confirme le diagnostic souvent tardif de la maladie. En effet, Roy S. Herbst et David R. Gandara (2018) rapportent que la toux constitue le symptôme le plus fréquent du cancer du poumon, liée à l'irritation ou à l'obstruction des voies aériennes. La dyspnée est également largement décrite et peut résulter d'une obstruction bronchique, d'une atteinte parenchymateuse ou de complications comme l'épanchement pleural [141]. Par ailleurs, William D. Travis (2021) souligne que la douleur thoracique est

généralement associée aux formes localement avancées de la maladie, notamment en cas d'extension pleurale ou pariétale. L'hémoptysie, bien que moins fréquente, est décrite comme un symptôme plus spécifique des tumeurs centrales et peut parfois constituer un signe révélateur du diagnostic. L'asthénie, souvent retrouvée dans les maladies tumorales, reflète l'altération de l'état général et l'évolution systémique du cancer. Dans l'ensemble, ces données confirment que le cancer du poumon se manifeste principalement par des symptômes respiratoires non spécifiques, ce qui explique en grande partie le retard diagnostique observé dans la majorité des cas, la maladie étant souvent découverte à un stade déjà avancé. [142]

Les résultats de notre étude mettent en évidence une prédominance des atteintes du poumon droit par rapport au poumon gauche, tandis que les formes bilatérales restent moins fréquentes. Cette distribution est cohérente avec certaines observations anatomiques rapportées dans la littérature. En effet, William D. Travis et al. (2021) indiquent que le poumon droit, en raison de son volume plus important et de son anatomie bronchique, peut-être davantage exposé aux agents carcinogènes inhalés. Plusieurs études anatomopathologiques rapportent également une fréquence plus élevée des tumeurs pulmonaires droites, particulièrement dans les cancers liés au tabagisme. [142]

Concernant le siège précis de la masse tumorale, une prédominance des localisations apicales et hilaires a été observée. Cette distribution peut être liée à des facteurs anatomiques ainsi qu'à une exposition plus importante des segments supérieurs pulmonaires aux substances carcinogènes inhalées, notamment chez les fumeurs. Ces résultats sont en accord avec les observations de Peter M. de Groot et al. (2018), qui indiquent que les régions supérieures du poumon sont fréquemment touchées dans les cancers bronchopulmonaires. De plus, les localisations hilaires sont souvent associées aux tumeurs développées à proximité des bronches principales, expliquant la fréquence des symptômes respiratoires observés chez les patients. [140]

Toutefois, la présence de nombreuses données manquantes concernant la localisation tumorale précise dans plusieurs dossiers constitue une limite importante qui peut réduire la représentativité des résultats et la précision de l'analyse globale.

La prédominance des stades avancés (III et IV), des atteintes ganglionnaires N2–N3 et des métastases à distance montre que la majorité des patients sont diagnostiqués tardivement. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Molina et al. (2008), qui indiquent que le cancer

du poumon est souvent découvert à un stade avancé en raison de l'absence de symptômes spécifiques au début de la maladie. Le retard diagnostique, l'accès limité au dépistage précoce et la banalisation des symptômes respiratoires chez les fumeurs peuvent également expliquer cette situation [143].

Concernant les métastases, les localisations osseuses étaient les plus fréquentes, suivies des métastases surrenaliennes, cérébrales et hépatiques. Cette distribution est cohérente avec les données de la littérature montrant que les os représentent l'un des principaux sites métastatiques du cancer du poumon (Riihimäki et al., 2014). Les métastases osseuses sont souvent associées à une altération importante de la qualité de vie et à un pronostic défavorable. [144]

L'épanchement pleural est retrouvé chez une partie des patients atteints de cancer du poumon, tandis que la majorité n'en présente pas. Cette complication est généralement associée à une extension tumorale vers la plèvre et traduit le plus souvent une évolution locorégionale avancée de la maladie. Ces observations sont cohérentes avec la littérature. Plusieurs auteurs rapportent que l'épanchement pleural malin constitue une manifestation relativement fréquente du cancer pulmonaire, mais qu'il apparaît surtout dans les stades avancés de la maladie. Richard W. Light (2002) souligne que l'épanchement pleural malin est fortement associé à une progression tumorale et constitue un indicateur de mauvais pronostic [145]. De même, José M. Porcel (2010) rapporte que cette atteinte pleurale reflète souvent une dissémination tumorale et est plus fréquente dans les formes évoluées. [146]

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome constitue le type le plus fréquent, suivi du carcinome épidermoïde. Cette répartition est en accord avec les tendances actuelles rapportées dans la littérature mondiale, où l'adénocarcinome est devenu le sous-type histologique dominant du cancer du poumon (Travis et al., 2021). Cette évolution pourrait être liée aux modifications des habitudes tabagiques et à l'utilisation des cigarettes filtrées, favorisant une inhalation plus profonde des substances cancérigènes vers les régions périphériques du poumon, siège habituel des adénocarcinomes. [142]

Nos résultats mettent en évidence une fréquence importante de la nécrose tumorale chez les patients atteints de cancer du poumon. Cette observation peut être expliquée par la croissance rapide des cellules tumorales, entraînant une diminution de l'apport sanguin au centre de la tumeur et favorisant ainsi les phénomènes de nécrose. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par William D. Travis et al. (2021), qui soulignent que la nécrose tumorale est

fréquemment observée dans les formes agressives et avancées du cancer pulmonaire. Plusieurs travaux indiquent également que la présence d'une nécrose tumorale peut être associée à un pronostic plus défavorable et à une activité proliférative importante des cellules cancéreuses. Cependant, le nombre élevé de dossiers incomplets limite la représentativité de cette analyse. [142]

Une prédominance du stroma fibro-inflammatoire au sein du microenvironnement tumoral. Cette distribution suggère une interaction importante entre les cellules tumorales, la fibrose et la réponse inflammatoire de l'hôte. Ces observations concordent avec les données de la littérature. Robert L. Ferris et al. (2022) rapportent que le microenvironnement tumoral du cancer du poumon est souvent caractérisé par une composante inflammatoire et fibreuse importante, jouant un rôle majeur dans la progression tumorale, l'angiogenèse et les mécanismes d'échappement immunitaire. Cette prédominance pourrait ainsi refléter une activité tumorale importante et une interaction complexe entre la tumeur et les tissus environnants. Toutefois, la présence de nombreuses données manquantes peut réduire la représentativité des résultats obtenus. [147]

L'expression immunohistochimique des marqueurs TTF1, P40 et CK7 observée dans cette étude est globalement compatible avec les profils histologiques connus du cancer du poumon. La positivité fréquente du TTF1 et du CK7 est cohérente avec la prédominance des adénocarcinomes, tandis que la positivité du P40 reste principalement associée aux carcinomes épidermoïdes. Ces résultats concordent avec les travaux de Rekhtman (2020), qui souligne l'importance de ces marqueurs dans la classification histopathologique des tumeurs pulmonaires. [148]

Ces examens peuvent ne pas être réalisés systématiquement chez tous les patients, notamment lorsque les ressources sont limitées ou lorsque les prélèvements tumoraux sont insuffisants ; ainsi l'introduction relativement récente des thérapies ciblées et de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer du poumon peut également expliquer le manque de données dans les dossiers anciens. Malgré ces limites, la faible positivité de l'EGFR retrouvée dans cette étude reste compatible avec certaines recherches menées dans des populations majoritairement masculines et fortement tabagiques, où les mutations EGFR sont généralement moins fréquentes. En revanche, la positivité du PD-L1 varie fortement selon les études et les caractéristiques biologiques des tumeurs. Plusieurs travaux montrent que

l'expression du PD-L1 est très hétérogène et dépend du sous-type histologique, du statut tabagique et du microenvironnement tumoral. [149]

Dans notre étude, le profil immunohistochimique des carcinomes pulmonaires non à petites cellules a montré une utilité diagnostique importante dans la différenciation entre les sous types histologiques.

Concernant l'adénocarcinome pulmonaire, les cellules tumorales ont présenté une positivité nucléaire intense du TTF-1 ainsi qu'une positivité cytoplasmique de CK7 et de Napsin A, associées à une négativité de P40. Ces résultats concordent avec l'étude de Fatima et al. (2011) qui ont montré que TTF-1 et Napsin A sont des marqueurs sensibles et spécifiques des adénocarcinomes pulmonaires, tandis que l'absence d'expression de P40 permet d'exclure un carcinome épidermoïde. [150]

Pour le carcinome épidermoïde, une forte positivité nucléaire de P40 associée à une négativité de TTF-1 a été observée dans notre étude. Ce profil immunohistochimique est largement décrit dans la littérature comme caractéristique des carcinomes épidermoïdes pulmonaires, notamment dans l'étude d'Ikeda et al. (2015), qui ont rapporté que le marqueur P40 présente une forte spécificité pour les carcinomes épidermoïdes pulmonaires, contrairement au TTF-1 qui est généralement négatif dans ce sous-type. Notant ainsi que le P40 est actuellement considéré comme l'un des marqueurs les plus spécifiques de la différenciation malpighienne. [151]

Par ailleurs, l'étude du statut moléculaire a révélé une expression positive de l'EGFR ainsi qu'une forte expression membranaire de PD-L1 avec un TPS supérieur à 50 %. Ces résultats soulignent l'importance de l'analyse biomoléculaire et immunohistochimique dans l'orientation thérapeutique des patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire, notamment pour l'utilisation des thérapies ciblées anti-EGFR et de l'immunothérapie anti-PD-L1 (Peng et al., 2021). [152]

L'immunohistochimie associée aux analyses moléculaires représente actuellement un outil indispensable pour confirmer le diagnostic, préciser le sous-type histologique et guider la prise en charge thérapeutique des carcinomes pulmonaires non à petites cellules.

Notre étude met en évidence l'importance des données manquantes dans plusieurs variables cliniques, histologiques et moléculaires. Cette limite méthodologique peut réduire la précision

statistique et influencer la représentativité des résultats. Elle souligne la nécessité d'une meilleure standardisation du recueil des données médicales et d'un renforcement des explorations anatomopathologiques et moléculaires dans la prise en charge du cancer du poumon.

Conclusion

Le présent travail a consisté en une présentation de la situation du cancer du poumon dans la wilaya de Tiaret, une région qui ne disposait jusqu'ici d'aucune donnée locale sur cette maladie. Notre série de 107 cas, recueillis entre Janvier 2023 et Mars 2026, nous a permis de tirer plusieurs renseignements.

Les hommes représentent 85 % de nos cas, et le tabac a été retrouvé comme facteur principal chez 55 % des patients. Ce n'est pas une surprise, mais cela confirme que le tabagisme reste le problème central dans notre population.

Le point important à souligner est le stade tardif auquel les patients arrivent ; Aucun cas n'a été découvert à un stade précoce ! Tous les patients étaient soit au stade III (18 %), soit au stade IV (48 %). Les métastases étaient présentes dans 53 % des cas, touchant surtout les os. Cela veut dire que la maladie est déjà bien avancée au moment où le diagnostic est posé, ce qui rend le traitement plus difficile et le pronostic moins favorable.

L'adénocarcinome était le type le plus fréquent avec 48 % des cas. Les marqueurs utilisés dans la technique d'immunohistochimie, notamment le TTF1, le CK7, le P40 et la Napsin A, nous ont bien aidés à identifier et classer ces tumeurs. Le CK7 était positif dans 27 % des cas et le TTF1 dans 33 %, ce qui va de pair avec la fréquence élevée des adénocarcinomes.

Nous ne cachons pas les limites de ce travail. Beaucoup de dossiers étaient incomplets, et la nature rétrospective de l'étude ne nous a pas permis de tout contrôler. Mais nous pensons que ce travail reste utile, car il pose les premières bases d'une connaissance locale de cette maladie.

I. Recommandations

À partir de ce que nous avons observé, nous proposons ce qui suit :

- ✓ Mener des campagnes de sensibilisation contre le tabac, surtout auprès des jeunes et dans les zones rurales de la wilaya.
- ✓ Mettre en place un programme de détection précoce par scanner thoracique à faible dose pour les personnes les plus à risque, notamment les gros fumeurs entre 50 et 75 ans.
- ✓ Améliorer la façon dont les informations médicales sont notées et conservées dans les dossiers des patients, car des données complètes sont indispensables pour mieux comprendre cette maladie.
- ✓ Créer un registre des cancers au niveau de la wilaya de Tiaret pour suivre l'évolution de la maladie dans le temps.

- ✓ Enfin ; Rendre les analyses moléculaires comme l'EGFR et le PD-L1 plus accessibles dans nos hôpitaux, pour que chaque patient puisse bénéficier d'un traitement adapté à son profil biologique.

Références

Bibliographique

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
2. Registre des cancers d'Alger. Rapport d'activité 2019-2021. Alger: Institut National de Santé Publique (INSP); 2023.
3. Chater A. Cancer broncho-pulmonaire et thérapeutique [thèse de doctorat]. Tlemcen: Université Abou Bekr Belkaid; 2014. 129 p.
4. World Health Organization. Lung cancer: fact sheet. Geneva: WHO; 2024.
5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 WHO Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260.
6. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):377-407. doi:10.1016/j.jtho.2018.12.005.
7. Beldjoudi MF. Implication de la transduction du signal par le facteur de transcription E2F1 dans les cancers broncho-pulmonaires: détection de glycanes tronqués par la lectine recombinée rPVL [thèse de doctorat]. Batna: Université Mostefa Benboulaïd Batna 2; 2019. p. 3.
8. Leroux MM. Étude des mécanismes de régulation de la mort cellulaire apoptotique [thèse de doctorat]. Lille: Université de Lille; 2014.
9. Benlahouès D. Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire. *L'Aide-soignante.* 2013;27(146):10-12.
10. Chaudhry R, Omole AE, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lungs. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [updated 2024 Apr 20].
11. Dillenseger JP. Atlas d'anatomie générale et radiologique. Paris: Elsevier Health Sciences; 2025. p. 162.
12. Bommas U, Bennani MA, Teubner P, et al. Tractus respiratoire. In: Cours d'anatomie. Bruxelles: De Boeck; 2008. p. 211-226.
13. Amador C, Weber C, Varacallo MA. Anatomy, Thorax, Bronchial Tree. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
14. Riquet M. Anatomie du poumon humain. *Radiol Imagerie Med Cardiovasc Thorac Cerv.* 2014;9(1):1-11.
15. Boulet LP, éd. Physiopathologie respiratoire appliquée. Québec: Presses de l'Université Laval; 2013. p. 9-10.

16. Lüllmann-Rauch R. Histologie. 2e éd. Sprumont P, traducteur. Bruxelles: De Boeck Supérieur; 2008. p. 361-381.
17. Guillot L, Nathan N, Tabary O, Thouvenin G, Le Rouzic P, Corvol H, et al. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(11):2568-2573. doi:10.1016/j.biocel.2013.08.009.
18. Adam D, Perotin JM, Lebargy F, et al. Régénération de l'épithélium des voies aériennes. *Rev Mal Respir*. 2014;31:300-311.
19. Mordant P, et al. Réseaux lymphatiques du poumon et de la paroi thoracique. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69(3):173-180. doi:10.1016/j.pneumo.2012.10.004.
20. Riquet M, Mordant P, Pricopi C, Achour K, Le Pimpec Barthes F. Anatomie, microanatomie et physiologie des lymphatiques des poumons et de la paroi thoracique. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69(2):102-110. doi:10.1016/j.pneumo.2012.12.007.
21. Powers KA, Dhamoon AS. Physiology, pulmonary ventilation and perfusion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: NCBI Bookshelf.
22. Alonso JM. Immunité et physiopathologie des infections de l'arbre respiratoire. *Med Mal Infect*. 2008;38(8):433-437. doi:10.1016/j.medmal.2008.06.013.
23. Wang SS, Liu W, Ly D, Xu H, Qu L, Zhang L. Tumor-infiltrating B cells: their role and application in anti-tumor immunity in lung cancer. *Cell Mol Immunol*. 2019;16:6-18. doi:10.1038/s41423-018-0027-x.
24. Riquet M, Rivera C, Gibault L, Pricopi C, Mordant P, Badia A, et al. Extension lymphatique du cancer du poumon: une anatomie enchaînée dans des zones. *Rev Pneumol Clin*. 2014;70(1-2):16-25. doi:10.1016/j.pneumo.2013.07.001.
25. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: World Health Organization; 2024. Available from: Global Cancer Observatory.
26. Institute for Health Economics. Tableau de bord du cancer en Algérie: analyse du fardeau de la maladie et de l'accès aux soins. Sweden: IHE; 2025.
27. Ben Soltana F, Majdoub Fehri S, Msilini F, Kwas H. Relation entre le cancer bronchopulmonaire primitif et le tabagisme. *Rev Mal Respir Actual*. 2025;17(1):190.
28. Chevalier C, Nguyen A. Composition et nocivité du tabac. *Actual Pharm*. 2016;55(560):22-25. doi:10.1016/j.actpha.2016.09.005.

29. Trédaniel J, Savinelli F, Vignot S, Bousquet G, Le Maignan C, Misset JL. Conséquences du tabagisme passif chez l'adulte. *Rev Mal Respir.* 2006;23(2 Suppl 1):67-73. doi:10.1016/S0761-8425(06)71563-7.
30. Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice JC. Cannabis et cancer bronchique. *Rev Mal Respir.* 2014;31(6):488-498. doi:10.1016/j.rmr.2013.12.002.
31. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* 2005;330(7485):223. doi:10.1136/bmj.38308.477650.63.
32. Quoix E, Lemarié E. Epidemiological novelties in lung cancer. *Rev Mal Respir.* 2011;28(8):1048-1058. doi:10.1016/j.rmr.2011.03.032.
33. Shahbazi F, Morsali M, Poorolajal J. The effect of silica exposure on the risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2021;75:102024. doi:10.1016/j.canep.2021.102024.
34. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-594.
35. Cabrera M, Auguste A, Michineau L, Deloumeaux J, Joachim C. Facteurs de risque professionnels et environnementaux des cancers du poumon aux Antilles françaises. *Med Sci (Paris).* 2020;36(HS1):11-15. doi:10.1051/medsci/2020175.
36. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, van den Brandt PA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(3):657-667. doi:10.1093/ajcn.82.3.657.
37. Denotte M. L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchiques [thèse de doctorat]. Nancy: Université Henri Poincaré-Nancy I, Faculté de Pharmacie; 2009. 85 p.
38. Brennan P, Hainaut P, Boffetta P. Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol.* 2011;12(4):399-408. doi:10.1016/S1470-2045(11)70023-2.
39. Antoine M, Moroch J, Kebir F, Georges M, Ruppert AM, Wislez M, et al. Classification histomoléculaire des cancers pulmonaires. *Rev Mal Respir Actual.* 2018;10(3):236-247.
40. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):3. doi:10.1038/s41572-020-00235-0.
41. Suarez E, Knollmann-Ritschel BEC. Squamous cell carcinoma of the lung. *Acad Pathol.* 2017;4:2374289517705950. doi:10.1177/2374289517705950.

42. Lantuejoul S. Classification anatomopathologique des cancers pulmonaires et de leurs préneoplasies. *Rev Mal Respir Actual*. 2014;6(4):346-357. doi:10.1016/s1877-1203(14)70588-9.
43. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(10):1563-1579. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
44. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
45. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi AT 3rd, Goldstraw P, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(11):1515-1522. doi:10.1097/JTO.0000000000000673.
46. Banat GA, Tretyn A, Pullamsetti SS, Wilhelm J, Weigert A, Olesch C, et al. Cellular and immunological composition of the lung cancer stroma in humans. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139073. doi:10.1371/journal.pone.0139073. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139073>.
47. Xie X, Li X, Tang W. Primary tumor location in lung cancer: the evaluation and management. *Chin Med J*. 2021;135(2):127-136.
48. Gkogkou C, Frangia K, Saif MW, et al. Necrosis and apoptotic index as prognostic factors in non-small cell lung carcinoma: a review. *SpringerPlus*. 2014;3:120. doi:10.1186/2193-1801-3-120.
49. Gomperts BN, Spira A, Massion PP, Walser TC, Wistuba II, Minna JD, Dubinett SM. Evolving concepts in lung carcinogenesis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(1):32-43.
50. Baldacci H, Blons H, Mascaux C, Leroy K. Oncogenèse pulmonaire: de l'altération moléculaire au cancer. *Rev Mal Respir Actual*. 2024;16(2 Suppl 1):2S10-2S18.
51. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):169-181. doi:10.1038/nrc2088.
52. Vallath S, Hynds RE, Succony L, Janes SM, Giangreco A. Targeting EGFR signalling in chronic lung diseases: therapeutic challenges and opportunities. *Eur Respir J*. 2014;44(2):513-522. doi:10.1183/09031936.00146413.

53. Rina A, Maffeo D, Minnai F, et al. The genetic analysis and clinical therapy in lung cancer: current advances and future directions. *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2882. doi:10.3390/cancers16162882.
54. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2018;9(4):423-430.
55. Yan N, Guo S, Zhang H, Zhang Z, Shen S, Li X. BRAF-mutated non-small cell lung cancer: current treatment status and future perspective. *Front Oncol*. 2022;12:863043. doi:10.3389/fonc.2022.863043.
56. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-1971.
57. Uy NF, Merkhofer CM, Baik CS. HER2 in non-small cell lung cancer: a review of emerging therapies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4155. doi:10.3390/cancers14174155. PMID:36077691; PMCID:PMC9454740.
58. Andrini E, Mosca M, Galvani L, Sperandi F, Ricciuti B, Metro G, Lamberti G. Non-small-cell lung cancer: how to manage RET-positive disease. *Drugs Context*. 2022;11:2022-1-5. doi:10.7573/dic.2022-1-5. PMID:35912003; PMCID:PMC9281974.
59. Chan BA, Hughes BG. Thérapie ciblée pour le cancer du poumon non à petites cellules: normes actuelles et promesses d'avenir. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36-54. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
60. Moreau D, Huchot E, Allou N, et al. Profils moléculaires des cancers bronchiques non à petites cellules à La Réunion. *Rev Mal Respir Actual*. 2020;12(1):116-117. doi:10.1016/j.rmra.2019.11.245.
61. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-160S.
62. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-e165S. doi:10.1378/chest.12-2353.
63. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15009. doi:10.1038/nrdp.2015.9.
64. Revel MP, Carette MF, Torrent M, Trédaniel J. Diagnostic et compte rendu standardisé du cancer bronchique non à petites cellules. *J Radiol Diagn Interv*. 2014;95:713-724.

65. Antoine M, Moroch J, Kebir F, et al. Classification histomoléculaire des cancers pulmonaires. *Rev Mal Respir Actual*. 2018;10(3):236-247.
66. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009.
67. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR), lung and bronchus cancer: 2015–2021. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2024. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
68. Kim HC, Jung CY, Cho DG, et al. Five-year overall survival and prognostic factors in lung cancer: a nationwide survey. *Cancer Res Treat*. 2023;55(1):103-111. doi:10.4143/crt.2022.264.
69. Asamura H, Nishimura KK, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groups in the ninth edition. *J Thorac Oncol*. 2024;19(7):1007-1027. doi:10.1016/j.jtho.2024.02.011.
70. Younsi Z. Le cancer du poumon du non-fumeur [thèse de doctorat]. Constantine: Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdel Ali Benbaatouche; 2019. p. 194.
71. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15009.
72. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3):288-300. doi:10.21037/tlcr.2016.06.07.
73. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx225.
74. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 5):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275.
75. Phillips WJ, Leighl NB, Blais N, Wheatley-Price P. Oral targeted therapy for non-small-cell lung cancer. *CMAJ*. 2024;196(22):E770-E774. doi:10.1503/cmaj.231562-f.
76. Jain P, Jain C, Velcheti V. Role of immune-checkpoint inhibitors in lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750075. doi:10.1177/1753465817750075.
77. World Health Organization. Lung cancer. Geneva: WHO; 2023 Jun 26. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>.

78. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2014.
79. Mebratie DY, Dagnaw GG. Review of immunohistochemistry techniques: applications, current status, and future perspectives. *Semin Diagn Pathol.* 2024;41(3):154-160. doi:10.1053/j.semdp.2024.05.001.
80. Ramos-Vara JA. Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet Pathol.* 2005;42(4):405-426. doi:10.1354/vp.42-4-405.
81. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An introduction to the performance of immunohistochemistry. *Methods Mol Biol.* 2019;1897:289-298. doi:10.1007/978-1-4939-8935-5_25.
82. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Antibody validation for protein expression on tissue slides: a protocol for immunohistochemistry. *Biotechniques.* 2020;69(6):461–469. doi:10.2144/btn-2020-0095.
83. Nassiri M, Behnam-Rasouli R, Gopalan V, et al. Refined immunoRNases for the efficient targeting and selective killing of tumour cells: a novel strategy. *Life Sci.* 2022;289:120222. doi:10.1016/j.lfs.2021.120222.
84. Ventéo L, Sutter A. Les différents systèmes d’amplification en immunohistochimie: avantages, inconvénients et optimisation. *Rev Fr Histotechnol.* 2011;24(1):116-117.
85. Golberg M, Wysocki G, Kobos J, et al. Application of automated immunohistochemistry in anatomical research: a brief review of the method. *Transl Res Anat.* 2022;28.
86. Muniz Partida C, Walters E. A novel immunohistochemical protocol for paraffin embedded tissue sections using free-floating techniques. *Front Neuroanat.* 2023;17:1154568. doi:10.3389/fnana.2023.1154568.
87. Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for pathologists: protocols, pitfalls, and tips. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(6):411-418. doi:10.4132/jptm.2016.08.08.
88. Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for pathologists: protocols, pitfalls, and tips. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(6):411-418. doi:10.4132/jptm.2016.08.08.
89. Guerin CJ. Utilisation des anticorps en microscopie: guide d’immunohistochimie. Part 2: protocoles de coloration IHC. *Microscopy Today.* 2023;31(3):34-39. doi:10.1093/mictod/qaad029.
90. Tsutsumi Y. Pitfalls and caveats in applying chromogenic immunostaining to histopathological diagnosis. *Cells.* 2021;10(6):1501. doi:10.3390/cells10061501.

91. Stefanović D, Stefanović M, Nikin Z. La coloration de Romanowsky-Giemsa comme contre-coloration en immunohistochimie: optimisation d'un réactif traditionnel. *Biotech Histochem.* 2013;88(6):329-335. doi:10.3109/10520295.2013.785595.
92. Hawes D, Shi SR, Dabbs DJ, Taylor CR, Cote RJ. Immunohistochemistry. In: *Modern Surgical Pathology.* 2009;48-70. doi:10.1016/B978-1-4160-3966-2.00016-3.
93. Kabiraj A, Gupta J, Bhattacharya T, Bhattacharya P. Principle and techniques of immunohistochemistry: a review. *Int J Biol Med Res.* 2015;6(3):5204-5210.
94. Prichard JW. Overview of automated immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(12):1578-1582.
95. Sharma S, Dey P. Automated immunostaining platform in cytology. *J Cytol.* 2021;38(2):57-63. doi:10.4103/JOC.JOC_145_20.
96. Tan D, Zander DS. Immunohistochemistry for assessment of pulmonary and pleural neoplasms: a review and update. *Int J Clin Exp Pathol.* 2008;1(1):19-31. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2480532/>.
97. Painter JT, Clayton NP, Herbert RA. Useful immunohistochemical markers of tumor differentiation. *Toxicol Pathol.* 2010;38(1):131-141. doi:10.1177/0192623309356449.
98. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(3):311-324. doi:10.1097/00000478-200303000-00004.
99. Masson. *Chimiothérapie anticancéreuse.* Paris: Masson; 2002.
100. Mino-Kenudson M. Immunohistochemistry for predictive biomarkers in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(5):570–587. doi:10.21037/tlcr.2017.07.06.
101. Aversa S, Bellan C. TTF1 expression in pulmonary metastatic rectal adenocarcinoma. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018;2018:6405125. doi:10.1155/2018/6405125. PMID:30631609; PMCID:PMC6304559.
102. Zablockis R, Žurauskas E, Danila E, Gruslys V. Prognostic value of thyroid transcription factor-1 expression in patients with advanced lung adenocarcinoma. *In Vivo.* 2018;32(6):1571-1579. doi:10.21873/invivo.11416.
103. Tan DF, Li Q, Deeb G, et al. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. *Hum Pathol.* 2003;34(6):597-604. doi:10.1016/S0046-8177(03)00180-1.

104. Walia R, Jain D, Madan K, Sharma MC, Mathur SR, Mohan A, et al. p40 & thyroid transcription factor-1 immunohistochemistry: a useful panel to characterize non-small cell lung carcinoma–not otherwise specified (NSCLC-NOS) category. *Indian J Med Res.* 2017;146(1):42-48. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1221_15.
105. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukuoka J, Shen SS, Jagirdar J. Napsin A is an independent prognostic factor in surgically resected adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2012;77(1):156-161. doi:10.1016/j.lungcan.2012.02.013.
106. Zhou L, Lv X, Yang J, Zhu Y, Wang Z, Xu T. Overexpression of Napsin A sensitizes lung cancer A549 cells resistant to drugs to gefitinib by inhibiting epithelial–mesenchymal transition. *Oncol Lett.* 2018;16:2533-2538. doi:10.3892/ol.2018.8963.
107. Weidemann S, Böhle JL, Contreras H, et al. Napsin A expression in human tumors and normal tissues. *Pathol Oncol Res.* 2021;27:613099. doi:10.3389/pore.2021.613099.
108. Gurda GT, Zhang L, Wang Y, et al. Utility of five commonly used immunohistochemical markers (TTF-1, Napsin A, CK7, CK5/6 and P63) in primary and metastatic adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung: a retrospective study of 246 fine needle aspiration cases. *Clin Transl Med.* 2015;4:1-13.
109. Matthew EM, Zhou L, Vijayvergia N, et al. A multiplexed marker based algorithm for diagnosis of carcinoma of unknown primary using circulating tumor cells. *Cancer Res.* 2015;75(15 Suppl):1600.
110. Court A, Laville D, Dagher S, et al. Anti-CK7/CK20 immunohistochemistry did not associate with the metastatic site in TTF-1-negative lung cancer. *Diagnostics.* 2022;12(7):1589.
111. Ahmad Affandi K, Tizen NMS, Mustangin M, Md Zin RR. p40 immunohistochemistry is an excellent marker for primary squamous cell carcinoma of the lung. *J Pathol Transl Med.* 2018;52(5):283-289.
112. Walia R, Jain D, Madan K, Sharma MC, Mathur SR, Mohan A, et al. p40 and thyroid transcription factor-1 immunohistochemistry: a useful panel to characterize non-small cell lung carcinoma–not otherwise specified (NSCLC-NOS) category. *Indian J Med Res.* 2017;146(1):42-48. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1221_15.
113. Au NH, Blount AM, Cheang M, et al. p63 expression in lung carcinoma: a tissue microarray study of 408 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2004;12(3):240-247.

114. Westfall MD, Pietenpol JA. p63: molecular complexity in development and cancer. *Carcinogenesis*. 2004;25(6):857-864. doi:10.1093/carcin/bgh148.
115. Sujathan K, Veena V, Saritha V, et al. Immuno-expression of TTF-1 and p63 differentiates lung adenocarcinomas in sputum samples. *J Cytol*. 2021;38(3):151.
116. Ragab HM, Samy N, Afify M, El Maksoud NA, Shaaban HM. Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. *J Genet Eng Biotechnol*. 2018;16:479-484.
117. Ishida H, Irie K, Itoh T, Furukawa T, Tokunaga O. Prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in pulmonary adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction. *Cancer*. 1997;80(6):1034-1045. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19970915)80:6<1034::AID-CNCR5>3.0.CO;2-9.
118. Zhang C, Yang C, Shi Q. Effects of TP53 gene mutations on the survival of non-small cell lung cancer (NSCLC): a short review. *Cancer Manag Res*. 2025;17:65-82. doi:10.2147/CMAR.S495006.
119. Campling BG, El-Deiry WS. Clinical implications of p53 gene mutations in lung cancer. In: *Lung cancer: diagnostic and therapeutic methods and reviews*. Methods Mol Med. Vol. 75. Totowa (NJ): Humana Press; 2003. p. 53-77.
120. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res*. 2016;2(4):247-258. doi:10.1002/cjp2.53.
121. Bian C, Li Z, Xu Y, Wang J, Xu L, Shen H. Clinical outcome and expression of mutant p53, p16, and Smad4 in lung adenocarcinoma: a prospective study. *World J Surg Oncol*. 2015;13:128. doi:10.1186/s12957-015-0502-0.
122. Bennoui-Badreddine R. Expression du PD-L1 dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules et dans le microenvironnement tumoral: quel intérêt? [thèse de doctorat]. Blida: Université Saad Dahlab Blida 1; 2020. p. 72.
123. Bellesoeur A. Biomarqueurs des immunothérapies anti-PD-1/PD-L1 : facteurs cliniques, histologiques et immunohistochimiques associés au statut PD-L1. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université Paris Descartes; 2016.
124. Akhtar M, Rashid S, Al-Bozom IA. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):94. doi:10.1186/s13000-021-01151-x.
125. Inamura K. Update on immunohistochemistry for the diagnosis of lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(3):72. doi:10.3390/cancers10030072.

126. Zhang R, Li Y, Nie X, Dong X, Wu G. Prognostic implications of immunohistochemistry markers for EGFR-TKI therapy in Chinese patients with advanced lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations. *OncoTargets Ther.* 2016;9:355-366. doi:10.2147/OTT.S95785.
127. Patel R. EGFR signaling and its inhibition by EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer. *Int J Appl Sci Biotechnol.* 2014;2(4):375-388.
128. Jiang G, Fan C, Zhang X, Dong Q, Wang L, Liu Y, et al. Ascertaining an appropriate diagnostic algorithm using EGFR mutation-specific antibodies to detect EGFR status in non-small-cell lung cancer. *PLoS One.* 2013;8(3):e59183. doi:10.1371/journal.pone.0059183.
129. Inamura K. Update on immunohistochemistry for the diagnosis of lung cancer. *Cancers (Basel).* 2018;10(3):72. doi:10.3390/cancers10030072.
130. Thunnissen E, Boreczuk AC, Flieder DB, et al. The use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer and its differential diagnosis. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):334-346. doi:10.1016/j.jtho.2016.12.004.
131. Wagner BJ, Buettner R. Immunohistochemische und molekulare pathologische Diagnostik von Lungenkarzinomen. *Der Pathologe.* 2020;41:3-13. doi:10.1007/s00292-019-00722-1.
132. Umakanthan S, Chalapathi Rao AV, Mohammed W. Role of immunohistochemistry markers in neoplastic lung lesions. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(6):1382-1388. doi:10.4103/jcrt.JCRT_187_19.
133. La Salvia A, Meyer ML, Hirsch FR, Kerr KM, Landi L, Tsao MS, et al. Rediscovering immunohistochemistry in lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;200:104401. doi:10.1016/j.critrevonc.2024.104401.
134. Genton CY. L'immunohistochimie: son principe, ses applications et ses limites. *Clin Mother Child Health.* 2006;3(1):477-481.
135. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in large series with validation in small specimens. *Mod Pathol.* 2011;24(10):1348-1359. doi:10.1038/modpathol.2011.92.
136. World Health Organization (WHO). Tobacco. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.

137. World Health Organization (WHO), International Atomic Energy Agency (IAEA). Joint publication: guidance on radiotherapy equipment in cancer control. Geneva/Vienna; 2021. Available from: <https://www.who.int>.
138. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
139. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Wspolczesna Onkol*. 2021;25(1):45-52. doi:10.5114/wo.2021.103829.
140. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(3):220-233. doi:10.21037/tlcr.2018.05.06.
141. Herbst RS, Morgensztern D, Horn L. PD-1/PD-L1 immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2107-2121. doi:10.1056/NEJMr1800165.
142. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours: thoracic tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2021.
143. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-594. doi:10.1016/S0025-6196(11)60735-0.
144. Rekhtman N. Lung adenocarcinoma diagnostic immunohistochemistry: a practical approach. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(8):924-936. doi:10.5858/arpa.2019-0453-RA.
145. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1971-1977. doi:10.1056/NEJMcp010731.
146. Porcel JM. Pleural effusions in cancer patients. *Eur Respir J*. 2010;35(2):292-306. doi:10.1183/09031936.00024009.
147. Ferris RL, Lenz HJ, Trotta AM, et al. Rationale for combination of therapeutic cancer vaccines with immune checkpoint inhibitors: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(5):329-340. doi:10.1038/s41571-021-00590-2.
148. Rekhtman N. Lung adenocarcinoma diagnostic immunohistochemistry: a practical approach. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(8):924-936. doi:10.5858/arpa.2019-0453-RA.
149. Herbst RS, Morgensztern D, Horn L. PD-1/PD-L1 immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2107-2121. doi:10.1056/NEJMr1800165.

150. Fatima N, Cohen C, Lawson D, Siddiqui MT. TTF-1 and Napsin A double staining: useful marker for diagnosing lung adenocarcinoma on FNAC cell blocks. *Cytopathology*. 2011;119(2):127-133. doi:10.1002/cncy.20135.
151. Ikeda S, Naruse K, Nagata C, et al. Immunostaining for TTF-1, Napsin A, p40 and CK5 aids in differential diagnosis of NSCLC. *Oncol Lett*. 2015;9(5):2099-2104. doi:10.3892/ol.2015.3045.
152. Peng Z, Lin H, Zhou K, et al. Predictive value of PD-L1 expression before treatment in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2021;19:145.

Annexe

ANNEXE 1

Classification OMS des tumeurs pulmonaires et pleurales (OMS 2021)

1. Tumeurs pulmonaires

A. Tumeurs épithéliales

1. Papillomes

- Papillomes bronchiques

2. Adénomes

- Pneumocytome scléreux
- Adénome alvéolaire
- Adénome papillaire
- Adénome bronchiolaire / Tumeur papillaire mucineuse ciliée
- Cystadénome mucineux
- Adénome des glandes muqueuses

3. Lésions glandulaires précurseurs

- Hyperplasie adénomateuse atypique
- Adénocarcinome in situ

4. Adénocarcinomes

- Adénocarcinome minimalement invasif
- Adénocarcinome invasif non mucineux
- Adénocarcinome invasif mucineux
- Adénocarcinome colloïde
- Adénocarcinome entérique

5. Lésions précurseurs malpighiennes

- Dysplasie malpighienne et carcinome in situ

6. Carcinomes épidermoïdes

- Carcinome épidermoïde
- Carcinome lymphoépithélial

7. Carcinomes à grandes cellules

- Carcinome à grandes cellules

8. Carcinome adénoquameux

- Carcinome adénoquameux

9. Carcinomes sarcomatoïdes

- Carcinome pléomorphe
- Blastome pulmonaire
- Carcinosarcome

10. Autres tumeurs épithéliales

- Carcinome NUT pulmonaire
- Tumeur thoracique indifférenciée déficiente en SMARCA4

11. Tumeurs de type glandes salivaires

- Adénome pléomorphe
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome épithélio-myopithélial
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome à cellules claires hyalinisant
- Myoépithéliome et carcinome myoépithélial

B. Tumeurs neuroendocrines

1. Lésions précurseurs

- Hyperplasie diffuse idiopathique des cellules neuroendocrines pulmonaires (DIPNECH)

2. Tumeurs carcinoïdes

- Carcinoïde typique

- Carcinoïde atypique

3. Carcinomes neuroendocrines

- Carcinome pulmonaire à petites cellules (CPPC)
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC)

C. Tumeurs de tissus ectopiques

- Mélanome
- Méningiome

D. Tumeurs mésenchymateuses

- Hamartome pulmonaire
- Chondrome pulmonaire
- Lymphangiomatose pulmonaire diffuse
- Blastome pleuro-pulmonaire
- Sarcome intimal de l'artère pulmonaire
- Tumeur myofibroblastique péribronchique congénitale
- Sarcome myxoïde pulmonaire primitif avec réarrangement EWSR1-CREB1

E. Tumeurs PEComateuses

- Lymphangioléiomyomatose
- PEComa

F. Tumeurs hématolymphoïdes

- Lymphome MALT
- Lymphome diffus à grandes cellules B
- Granulomatose lymphomatoïde
- Lymphome intravasculaire à grandes cellules B
- Histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans
- Maladie d'Erdheim-Chester

2. Tumeurs de la plèvre

A. Tumeurs mésothéliales bénignes et pré-invasives

- Tumeur adénomatoïde
- Tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée
- Mésothéliome in situ

B. Mésothéliomes

- Mésothéliome localisé
- Mésothéliome diffus

C. Tumeurs hématolymphoïdes

- Lymphome primitif des épanchements
- Lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique