

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis
Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

KHARAZE KHADIDJA et ZIANI HALIMA

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : génétique fondamentale et appliquée

THÈME

Etude phénotypique du cancer

Soutenu le 23/09/2019

DEVANT LE JURY

Président	MR.CHIBANI ABD EL WAHEB	Prof	Université de Mostaganem
Examineur	MR.NEBECHE SALIM	M.C.B	Université de Mostaganem
Encadreur	MR. GUEDOUAR YUCEF	M.C.B.	Université de Mostaganem

2018-2019

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions « Allah » qui nous a donné la patience, le courage et la volonté pour réaliser ce mémoire

*Nous tenons aussi à présenter nos sincères remerciements à notre encadreur le **Dr. GUEDOUAR YUCEF** pour la confiance qu'il nous a accordée en acceptant cet encadrement*

Pour sa disponibilité tout au long de l'élaboration de ce mémoire, pour son aide, Ses critiques et ses suggestions, et surtout pour sa patience dans la correction de ce mémoire.

*Nous remercions **Dr. CHIBANI ABD ELWAHEB** d'avoir accepté la présidence du jury de la soutenance.*

*Nous remercions **Dr. NABECHR SALIM** qui a accepté d'examiner ce modeste travail.*

Enfin, nous remercions tous ceux ou celles qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire.

Avous tous, un grand Merci

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mon cher père qui ma énormément aide et qui a sacrifié toutes sa vie afin de me voir devenir ce que je suis,

A Ma Mère

Tes sacrifices et tes Prières m'ont permis de vivre ce jour. Rien ne saurait exprimer la fierté, la reconnaissance et l'Amour que je te porte. Que Dieu le Tout Puissant te procure, santé et longue Vie.

A ma grand-mère et grand père que dieu la grande pour nous.

A mon oncle Mohammed,

Avec tout mon amour pour ton soutien et tes encouragements. J'espère rester à la hauteur de tes espoirs. Ta bonté n'a d'égal que ta sagesse. Que Dieu te protège et t'accorde santé et longue Vie.

A Mes Sœurs Kahla, Dahbia, Zahiya, Djamila, Khayra, Karima et mon petit frère Mansour, Mohamed

A toute ma famille Kharaze

A toutes mes amies Halima, Souad, Sakina,, Karima , Arbia

A tout le groupe de ma promotion

A tout ceux et celles qui M'ont encouragés, entourés de leur soutien durant les moments difficiles avec tant d'amour et de compréhension.



Khadidja

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mon cher père (ALLAH YERHEMAHE) qui ma énormément aide et qui a sacrifié toutes sa vie afin de me voir devenir ce que je suis,

A Ma Mère

Tes sacrifices et tes Prières m'ont permis de vivre ce jour. Rien ne saurait exprimer la fierté, la reconnaissance et l'Amour que je te porte. Que Dieu le Tout Puissant te procure, santé et longue Vie.

A ma grand-mère et grand père que dieu la grande pour nous.

A mes oncles Mohammed, Tahar, Hadj

Avec tout mon amour pour ton soutien et tes encouragements. J'espère rester à la hauteur de tes espoirs. Ta bonté n'a d'égal que ta sagesse. Que Dieu te protège et t'accorde santé et longue Vie.

A Mes Sœurs Rahma, Amina , Amel , Djamia, Arbia et mon petit frère Abd elnnour , Wasim

A toute ma famille ZIANI et HAMDI CHERIF.

A toutes mes amies Khadidja , Souad, Sakina ,Karima , Zohra, Nadya

A tout le groupe de ma promotion

A tout ceux et celles qui M'ont encouragés, entourés de leur soutient durant les moments difficiles avec tant d'amour et de compréhension.



Halima

Résumé :

Le cancer est un problème majeur de santé publique dans le monde qui touche tout les catégories jeunes et vieux, riches et pauvres, hommes, femmes et enfants, qui constitue une charge énorme pour les malades, les familles et les sociétés. Il s'agit de l'une des premières causes de mortalité dans le monde. Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon, du sein et le cancer colorectal. Ce type de cancer à plusieurs causes connus et d'autres non connus où l'âge et les facteurs génétiques sont les plus favorables.

Notre objectif est de faire une étude théorique sur le cancer du sein, du poumon et du colon, démontrée leur importance et l'agressivité de c'est cancer.

Notre travail consiste une étude rétrospective comparative et descriptive, durant allant de février à Avril 2019. Cette étude a porté sur 80 patientes atteintes de cancer du sein confirmé par un anatomopathologiste.

L'étude révèle que le cancer du sein touche des femmes relativement jeunes <40 ans : 21,25%, la taille tumorale T2 : 45%, T3 : 10%, le type histologique prédominant c'est le carcinome canalaire infiltrant 72,5%, le Grade SBRIII : 26,25%, présence d'envahissement ganglionnaire pN+ : 58,75%, RE+ : 23,75%, RE- : 76,25%, RP+ : 30%, RP- : 70%, HER2+ : 46,50%, HER2- : 42,50%.

Caractéristiques des 40 tumeurs du poumon : patientes de moins de 50 ans (25,50%), T2 (37,50%), T3 (22,50%), Type Histologique prédominant c'est l'épidermoïde (62,50%).

Caractéristiques des 20 tumeurs du colon : patientes de moins de 50 ans (10%), T2 (40%), T3 (20%), Type Histologique prédominant c'est l'adénocarcinome Liberkhunien (60%).

Mots-clés : cancer du sein, cancer du poumon, cancer du côlon, carcinomes mammaires invasifs, tumeur épidermoïde, adénocarcinome Liberkhunien, immunohistochimie.

الملخص :

يعد السرطان مشكلة صحية عامة رئيسية في العالم تؤثر على جميع فئات الشباب والكبار من الرجال والنساء والأطفال ، وهو عبء كبير على المرضى والأسر والمجتمعات. إنه أحد الأسباب الرئيسية للوفيات في العالم. أكثر أنواع السرطانات التي يتم تشخيصها شيوعاً في العالم هي سرطان الرئة والثدي والقولون. هذا النوع من السرطان له العديد من الأسباب المعروفة وغيرها. حيث العمر والعوامل الوراثية هي الأكثر ملاءمة . هدفنا هو إجراء دراسة نظرية عن سرطان الثدي والرئة والقولون ، مما يدل على أهمية وعدوانية سرطان.

يتكون عملنا من دراسة استرجاعية مقارنة وصفية تستمر من جانفي الى غاية فيفري 2019. شملت هذه الدراسة 80 مريضا بسرطان الثدي.

وجدت الدراسة أن سرطان الثدي يصيب النساء اقل من 40 سنة بنسبة 21.25 % . اما حجم الورم **T2** 45 % و **T3** 10 % ، والنوع النسيجي السائد هو تسلل سرطان الأفتية بنسبة 72.5 % مع العلم ان الصف **SBRIII** ذات النسبة 26.25 % ، وجود غزو عقليوي **pN +** ، 58.75 % ، **RE +** 23.75 % ، **RE-** 76.25 % ، **RP +** 30 % ، **RP-** 70 % ، **HER2 +** 46.50 % ، **HER2-** 42.50 %

خصائص أورام الرئة عند 40 مريض حيث ان نسبة المرضى الذين تقل أعمارهم عن 50 سنة (25.50 %) ، **T2** (37.50 %) ، **T3** (22.50 %) ، السائدة نوع النسيج هو البشرية بنسبة 50 . 62 % .

خصائص أورام القولون عند 20 مريض هي ان نسبة المرضى الذين تقل أعمارهم عن 50 سنة (10 %) ، **T2** (40 %) ، **T3** (20 %) ، نوع النسيج السائد هو **Liberkhunien** 60 % adenocarcinoma

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، سرطان الرئة ، سرطان القولون ، سرطان الثدييات الغازية ، ورم الخلايا الحرشفية ، سرطان الغدد الليمفاوية الليمفاوية ، الكيمياء المناعية.

Abstract:

Cancer is a major public health problem in the world that affects all categories of People young and old, rich and poor, men, women and children, which is a huge burden for the sick, families and societies. It is one of the leading causes of mortality in the world. The most commonly diagnosed cancers in the world are those of lung, breast and colorectal cancer. These types of cancers have several known causes and others where age and genetic factors are most favourable.

Our work consists of a comparative and descriptive retrospective study, lasting from.. February to April 2019 This study involved 80 patients with breast cancer confirmed by a pathologist.

The Study finds breast cancer affects relatively young women <40 years old:

21.25%, tumor size T2: 45%, T3: 10%, the predominant histological type is infiltrating ductal the carcinoma 72.5%, Grade SBRIII 26.25%, presence of ganglionic invasion pN +: 58.75%, RE + 23.75%, RE-76.25%, RP + 30%, RP-70%, HER2 + 46.50%, HER2- 42.50%.

The Characteristics of the 40 lung tumors: patients under 50 (25.50%), T2 (37.50%), T3 (22.50%), with the predominant Histological type is the epidermoid (62.50%) .

The Characteristics of colon tumors : patients under 50 years (10%), T2 (40%), T3 (20%), predominant histological type is Liberkhunien adenocarcinoma (60%).

Our goal is to do a theoretical study on breast, lung and colon cancer, demonstrating the importance and aggressiveness of it's cancer.

Most key: breast cancer, lung cancer, colon cancer, invasive mammary carcinoma, squamous cell tumor, Liberkhunien adenocarcinoma , immunohistochemistry.

Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

ADC : AdénoCarcinome

BRCA1: Breast cancer 1.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2.

IHC: immunohistochimie

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma

MLH1: mut L homologue 1

MSH2: mut S homologue 2

MSH6: mut S homologue 6

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie.

NSCLC : Non Small Cell Lung Carcinoma.

CNEGC : carcinome neuro-endocrine à grandes cellules.

CCR: Cancer ColoRectal.

CPC : carcinome à petites cellules.

CBPNPC : carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules.

ATP : Adénosine TriPhosphate.

APC : Adenomatous Polyposis Coli. .

Myc : Myelocytomatosis Oncogene .

Bcl2: B-cell Leukemia/lymphoma 2.

RE : Récepteurs à l'oestrogène .

ITK: inhibiteur de tyrosine kinase.

SBR : Scarff Bloom et Richardson.

RP Récepteur de Progestérone

SCLC: Small Cell Lung Cancer,

Sommaire

1	Definition de cancer	9
2	La cancérogenèse	9
2.1	Propriétés des cellules cancéreuses	9
2.2	Les étapes de la cancérogénèse	10
2.2.1	Phase d'initiation	10
2.2.2	Phase de promotion	11
2.2.3	Phase de progression	11
3	La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux	11
4	Bases moléculaires du cancer	12
4.1	Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer	13
4.1.1	Agents initiateurs	13
4.1.2	Agents promoteurs	13
4.2	Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse	13
4.2.1	Les oncogènes	13
4.2.2	Les gènes suppresseurs de tumeur	14
4.2.3	Les gènes de maintien de l'intégrité	14
4.3	Contrôle de l'expression et/ou de l'activation	15
4.3.1	Mutations ponctuelles, délétions, insertions	15
4.3.2	Réarrangements chromosomiques	15
4.3.3	Délétions chromosomiques	15
4.3.4	Amplification génique	15
4.3.5	Autres mécanismes moléculaires	16
4.4	Facteurs favorisant l'activation	16
4.4.1	Facteurs génétiques	16
4.4.2	Facteurs viraux	16
4.4.3	Facteurs physiques	17
4.4.4	Facteurs chimiques	17
4.5	Progression tumorale et cycle cellulaire	17
4.6	Progression tumorale et apoptose	17
4.7	Progression tumorale et immortalité	18

4.7.1	La cellule cancéreuse a une prolifération illimitée	18
5	Méthodes Diagnostiques des Tumeurs	18
5.1	Diagnostic morphologique	18
5.1.1	Examen des coupes histologiques	18
5.1.2	Immunohistochimie	19
5.2	Stratégie diagnostique	19
5.3	Types de prélèvements	20
5.3.1	Prélèvements cytologiques	20
6	Les différents types de cancer	21
6.1	Le cancer du sein	21
6.2	Le Cancer du côlon	22
6.3	Cancer du poumon	22
1	Etude anatomopathologique	25
1.1	Les prélèvements tissulaires (biopsie).....	25
1.2	Étude macroscopique	26
1.3	La déshydratation	27
1.4	L'inclusion en paraffine	27
1.5	La confection des coupes	28
1.6	La coloration des lames par l'hématoxyline éosine	29
1.7	Montage	30
1.8	Lecture microscopique	31
2	Technique immunohistochimique	31
2.1	Le repérage de la composante carcinomateuse infiltrante	31
2.2	La confection des coupes.....	31
2.3	Le prétraitement thermique	32
2.4	Le déparaffinage.....	32
2.5	La réhydratation	32
2.6	Le démasquage des sites antigéniques	32
2.7	Le blocage des activités enzymatiques.....	33
2.8	L'incubation avec l'anticorps primaire	33
2.9	L'incubation avec l'anticorps secondaire	34
2.10	La révélation.....	34
2.11	La contre coloration.....	34

2.12	Le rinçage et la révélation	34
2.13	Le montage	34
2.14	L'observation microscopique	34
2.15	La lecture des lames:	35

Laliste de Figure :

Figure 1: Propriétés des cellules cancéreuses.....	10
Figure 2: les étapes de cancérogenèse	11
Figure 3: L'activation de nouveaux oncogènes.....	12
Figure 4: Détection d'une amplification de l'EGFR	15
Figure 5 : Le cancer du sein	21
Figure 6: Le cancer du colon ,	22
Figure 7: cancer du poumon	23
Figure 8: Le Prélèvement tissulaire.....	26
Figure 9: Placement des prélèvements dans un flacon de formol	26
Figure 10: L'appareil de Déshydratation.....	27
Figure 11: L'inclusion	28
Figure 12: Etapes de l'inclusion en paraffine.....	28
Figure 13: le microtome	29
Figure 14: Différents réactifs de la coloration.....	30
Figure 15: Montage des lames.	31
Figure 16: Etapes de l'immunohistochemie.....	32
Figure 17: Etapes de l'Immunohistochimie (suite).	33
Figure 18: Etapes de l'Immunohistochimie.....	35
Figure 19: Répartition des patientes selon l'age.....	38
Figure 20: Répartition des tumeurs selon la taille pT	38
Figure 21: Répartition des tumeurs selon le type histologique.....	39
Figure 22: Répartition les tumeurs selon le Grade SBR.....	39
Figure 23: Répartition des ganglions lymphatiques selon N.....	40
Figure 24: Répartition selon l'expression des récepteurs d'oestrogène	41
Figure 25: Répartition selon l'expression des récepteurs progéstérones	42
Figure 26: Répartition selon l'expression membranaire de HER2.....	42
Figure 27: Répartition des patientes selon l'age.....	43
Figure 28: Répartition des tumeurs selon la taille PT	44
Figure 29: Répartition des tumeurs selon le type histologique.....	44
Figure 30: Répartition des patientes selon l'age.....	45
Figure 31: Répartition des tumeurs selon la taille PT.....	46
Figure 32: Répartition des tumeurs selon le type histologique.....	46
Figure 33: Types histologiques : a) ADK lieberkhünien bien différencié	47

Laliste de tableau

Tableau 1: protocole de La coloration des lames par l'hématoxyline éosine	30
Tableau 2: Répartition selon Age des patientes (80 cas)	55
Tableau 3: Répartition selon la Taille tumorale	55
Tableau 4: Répartition selon le type histologique	55
Tableau 5: Répartition selon le Grade SBR	55
Tableau 6: Répartition selon l'envahissement ganglionnaire (N)	55
Tableau 7: Répartition selon l'expression des récepteurs d'oestrogène (RE)	55
Tableau 8: Répartition selon l'expression des récepteurs progéstérones (RP)	56
Tableau 9: Répartition selon l'expression menbranaire de HER2	56
Tableau 10: Répartition selon Age des patientes.....	56
Tableau 11: Répartition selon la Taille tumorale	56
Tableau 12: Répartition des tumeurs selon le type histologique	56
Tableau 13: Répartition selon Age des patientes:	57
Tableau 14: Répartition selon la Taille tumorale	57
Tableau 15: Répartition selon le type histologique	57

Introduction :

Le cancer est un groupe hétérogène de maladies : plus de 100 sous-types de cancers sont connus chez l'humain, dont plusieurs peuvent affecter un même organe. Il est associé à une croissance anormale des cellules, qui présentent une dérégulation des processus de prolifération et de mort cellulaire.

Ces cellules peuvent acquérir de nouvelles capacités, telle la propriété d'envahir les tissus adjacents et de former des métastases à d'autres tissus ou organes, pouvant ainsi entraîner la morbidité ou la mort de l'hôte.

Dans plusieurs cas, les causes exactes du cancer sont inconnues, mais il reste clair qu'il s'agit de l'action conjuguée de facteurs environnementaux et génétiques agissant ensemble pour l'initiation (modification initiale de l'ADN) ou la promotion (prolifération des cellules initiées) du cancer .

Le vieillissement est un autre facteur fondamental dans l'apparition du cancer. On observe en effet une augmentation spectaculaire de l'incidence avec l'âge, très vraisemblablement due à l'accumulation des risques de cancers spécifiques tout au long de la vie, conjuguée au fait que les mécanismes de réparation tendent généralement à perdre de leur efficacité avec l'âge **(Bouزيد ,2013)** .

A l'heure actuelle, on a des connaissances étendues sur les causes du cancer, les interventions pour sa prévention et la prise en charge de la maladie. On peut réduire et endiguer le cancer en appliquant des stratégies fondées sur des bases factuelles pour la prévention, le dépistage précoce et la prise en charge des patients. Avec une détection précoce et un traitement adéquat, les chances de guérison sont grandes pour de nombreux cancers.

En Algérie, le cancer du colon est classé en deuxième position des cancers les plus fréquents, après le cancer du poumon chez l'homme et celui du sein chez la femme. Selon des statistiques de l'institut national de santé publique (2015) **(Laouar et Daoudi, 2016)**.

L'objectif alors est de mettre en exergue la situation épidémiologique de cette maladie au niveau de la wilaya de Mostaganem et de s'initier à la connaissance et l'utilisation des approches et techniques biologiques, appliquées dans le diagnostic de cancer à savoir les examens anatomopathologiques et l'immunohistochimie . Cette investigation, réalisée au

niveau de l'Hôpital Mostaganem ; service l'anapath . repose sur une étude descriptive dont 140 patients sont atteints de cancer . (80 Cas cancer de sein et 20 Cas de cancer du colon et 40 Cas cancer du poumon)

Chapitre I

Etude bibliographique

1 Définition de cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire, ou tumeur maligne, anormalement importante formée à partir de la transformation par mutation ou instabilité génétique d'une cellule initialement normale. Parfois, les cellules cancéreuses envahissent les tissus environnants, ou se détachent de la tumeur d'origine pour migrer vers d'autres régions du corps, c'est ce qu'on appelle des métastases. C'est pourquoi il est important de dépister le cancer le plus tôt possible afin d'éviter cette migration

La majorité des cancers prennent plusieurs années à se former et peuvent apparaître à tout âge. Ils sont cependant découverts généralement chez des personnes âgées de 60 ans et plus. Les symptômes sont très variables d'une personne à l'autre mais aussi en fonction du type de cancer et de son stade (**Mosnier et al., 2005**).

2 La cancérogenèse:

C'est un ensemble d'événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) en tissu cancéreux ainsi qu'une accumulation d'altérations génétiques et une acquisition progressive des propriétés des cellules cancéreuses (**Debry, 2013**).

2.1 Propriétés des cellules cancéreuses :

- Insensibilité aux signaux extérieurs : perte de l'inhibition du contact.
- Formation anormale de vaisseaux : néo angiogenèse.
- Échappement aux défenses immunitaires.
- Potentiel de prolifération illimité « immortalisation ».
- Échappement à la mort cellulaire programmée.
- Prolifération incontrôlée : processus autocrine
- Invasion des tissus et création de métastases. (**Fig.1**) (**Kinzler et al.,1996**).

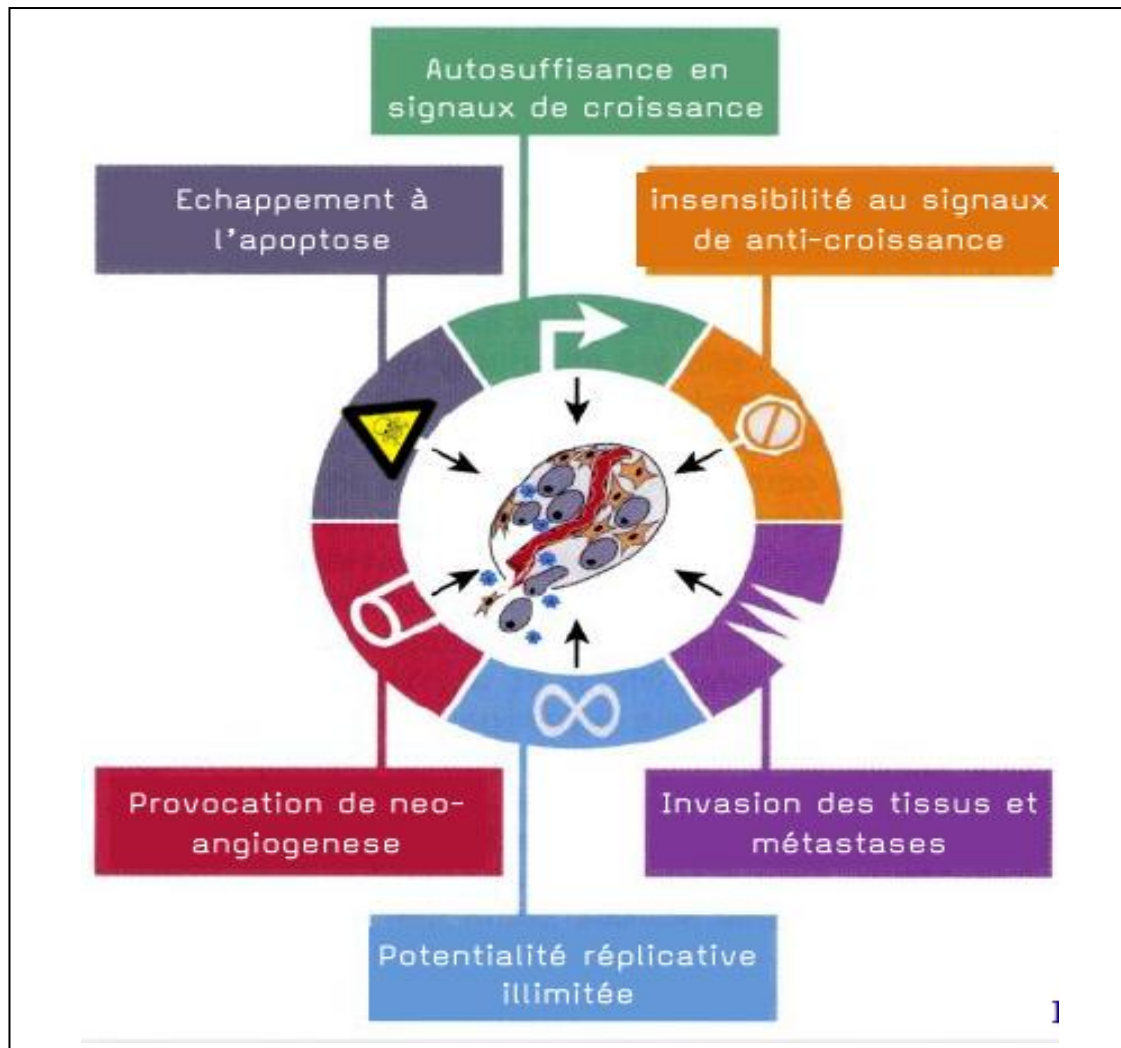


Figure 1: Propriétés des cellules cancéreuses

(Hanahan et Weinberg 2000).

2.2 Les étapes de la cancérogénèse :

On peut distinguer, schématiquement, trois étapes dans la genèse d'un cancer, dont les deux premières sont connues uniquement par les modèles expérimentaux et l'étude de

L'épidémiologie des tumeurs humaines (Fig. 2) (Tougeron, 2014) :

2.2.1 Phase d'initiation :

Elle résulte d'une interaction brève et irréversible entre un agent cancérogène et le matériel génétique du tissu cible ; la réaction engendre une lésion moléculaire (ou mutation) qui transforme certaines cellules en cellules quiescentes, phénotypiquement indistinctes

Des autres cellules, mais qui mémorisent une altération génétique qui sera exprimée lors d'une stimulation ultérieure. Cette mutation est due à une absence de réparation ou une

réparation incomplète ou non conforme de l'ADN. Les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer, puisqu'ils coordonnent le développement et la division cellulaire. Par mutation, ils deviennent des oncogènes en favorisant la prolifération cellulaire (Troll et Wiesner, 1985).

2.2.2 Phase de promotion :

Au cours de cette phase, une prolifération des cellules transformées (acquises des mutations) après l'initiation, forment alors des tumeurs, sous l'action d'un agent promoteur qui n'est en lui-même ni mutagène ni cancérigène. En outre, il n'a d'effet biologique que s'il est appliqué en permanence ; quand l'action du stimulus promoteur est supprimée, ses effets disparaissent (Alberts et al. 2002).

2.2.3 Phase de progression :

Cette phase correspond donc à l'étape de passage d'une tumeur bénigne à la malignité tumorale et est associée à un changement caryotypique, à une augmentation du taux de multiplication, la dissémination des cellules tumorales dans l'organisme par effraction de l'organe original qui va entraîner des métastases (Fig.2) (Pitot et al. 2006).

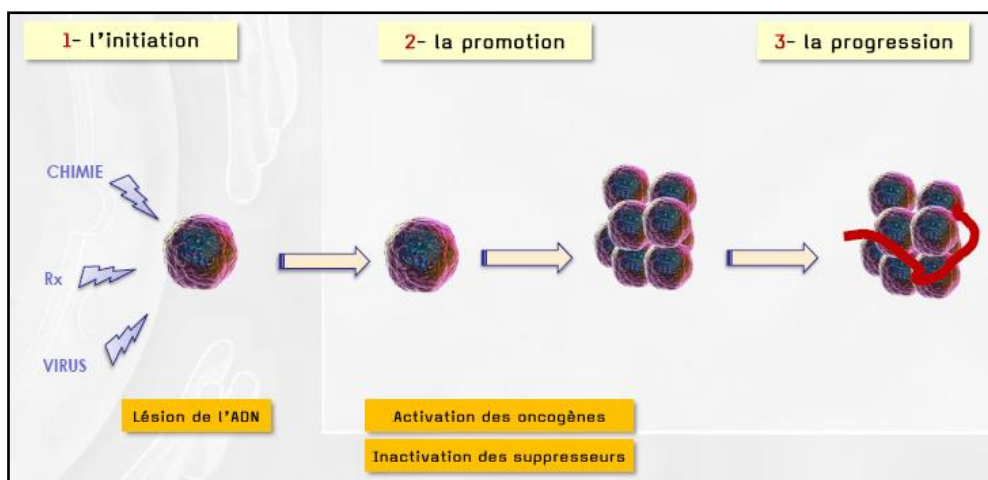


Figure 2: les étapes de cancérogenèse (Yokota, 2000)

3 La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux :

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie

(Immortalisation). Ces cellules dérivent d'une (monoclonales) ou de plusieurs cellules d'origine. Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'anomalies de leur génome (génotype). Ces anomalies sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (predispositions familiales).

Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver, certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (phénotype). Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques (Costes et al., 2005).

4 Bases moléculaires du cancer :

Un néoplasme est la conséquence d'anomalies successives qui perturbent de façon permanente la prolifération cellulaire. Dans la cellule cancéreuse il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires :

- activation de voies stimulatrices
- Suppression de voies inhibitrices

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse, L'activation de nouveaux oncogènes se poursuit tout au long de la progression tumorale : processus multi-étape (Fig. 3) (Hanahan et Weinberg 2000).

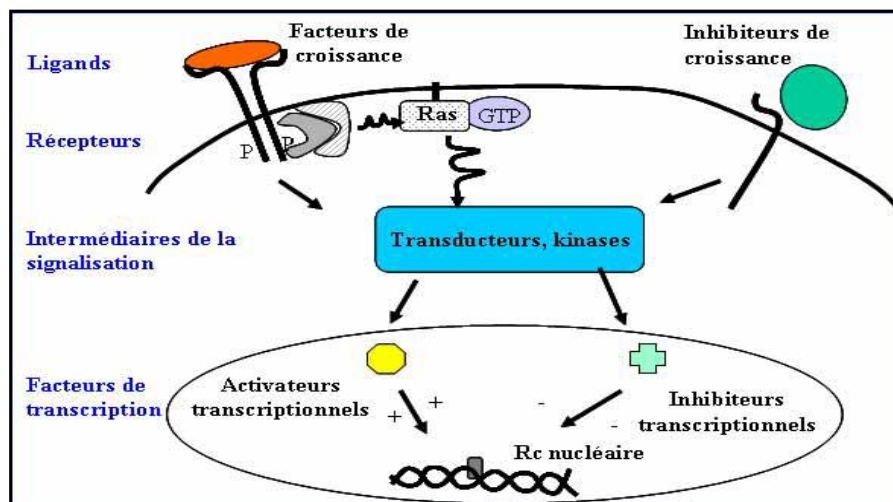


Figure 3: L'activation de nouveaux oncogènes

4.1 Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer :

4.1.1 Agents initiateurs :

Ils induisent une lésion définitive de l'ADN (par exemple mutation...). Souvent, ces carcinogènes sont activés par réactions métaboliques (cytochrom p450) :

Carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac), Amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc...), 2-naphtylamine, agents Alkylants, aflatoxine b1...

- Virus (hépatite B, Epstein Barr,...).
- Radiations.

4.1.2 Agents promoteurs :

Ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Expérimentalement, on a pu montrer une réduction du temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs en présence d'agents promoteurs. Exemples :

- esters de phorbol (TPA) (huile de croton)
- hormones: estrogènes (cancer du sein)
- nutrition: alcool (tumeurs ORL), graisse alimentaire (cancers coliques)...
- schistosomiase et cancer de la vessie (**Hanahan et Weinberg 2000**).

4.2 Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogénèse :

4.2.1 Les oncogènes :

Certains virus animaux sont capables d'induire des tumeurs. Les propriétés transformantes de ces virus sont dues à la présence dans leur génome de séquences particulières, les oncogènes viraux (v-onc). Ces gènes renferment à eux seuls toute l'information pour l'activité transformantes. Ces gènes sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, les protooncogènes, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication. Ces proto-oncogènes sont conservés dans toutes les espèces (de l'insecte à l'homme) et jouent un rôle essentiel dans l'embryogenèse, dans la transcription de l'ADN. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur exprimés deviennent des oncogènes Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur. Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- **gènes immortalisants** : codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN.

•gènes transformant : (*KRAS, RET, KIT*). (Hanahan et Weinberg 2000). .

4.2.2 Les gènes suppresseurs de tumeur :

Plus récemment ont été mis en évidence des gènes suppresseurs de tumeur ou antioncogènes qui sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction. Le premier anti-oncogène décrit est le gène Rb du rétinoblastome:

- neurofibromatose de type 1 : gène NF1
- neurinome de l'acoustique : gène NF2
- polypose colique familiale : gène APC L'anti-oncogène le plus souvent impliqué est la p53.
- mutations somatiques dans de très nombreux cancers.
- mutation germinale dans le syndrome de Li- Fraumeni (tumeurs du sein, cerveau, osseuse, cortico-surrénalienne ou leucémie).

Les oncogènes et anti-oncogènes codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires: signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose. Récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase (KIT, EGFR, HER2/neu), (Helmig et Schneider., 2007).

4.2.3 Les gènes de maintien de l'intégrité :

Des agents toxiques (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multi-fonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6..).

En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH1...). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose. Au cours du cycle cellulaire il existe des points de contrôle systématiques où le génome est vérifié. L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'antioncogènes). Ils sont impliqués dans la progression tumorale sur le mode récessif (Hanahan et Weinberg., 2000).

4.3 Contrôle de l'expression et/ou de l'activation :

Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'expression et ou l'activation des gènes impliqués dans la tumorigenèse. Ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs.

4.3.1 Mutations ponctuelles, délétions, insertions :

Pour les proto-oncogènes, un seul événement est généralement suffisant pour l'activation (dominant). Pour les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de surveillance du génome, un double événement est nécessaire pour que le gène soit inactivé au niveau des 2 allèles (récessif), (Mavaddat *et al.* , 2013).

4.3.2 Réarrangements chromosomiques :

Les translocations peuvent soit aboutir à l'expression d'une protéine chimérique résultant de la fusion entre 2 gènes, soit aboutir à l'hyper expression d'un oncogène en raison de la transposition de la région codante de celui-ci à proximité de séquences régulatrices d'autres gènes. (Cheng *et al.* , 2012).

4.3.3 Délétions chromosomiques :

Il peut en résulter une perte de fonction d'un anti-oncogène. Cette perte de fonction peut être récessive (Rb) ou dominante (p53)

4.3.4 Amplification génique :

Ce phénomène serait surtout tardif dans le cancer et correspond à une multiplication du nombre de copies d'un gène. Il en résulte en une augmentation de son expression, (Fig. 4). D'une protéine chimérique résultant de la fusion entre 2 gènes, soit aboutir à l'hyper expression d'un oncogène en raison de la transposition de la région codante de celui-ci à proximité de séquences régulatrices d'autres gènes, (Fig.4) (Cheng *et al.* , 2012).

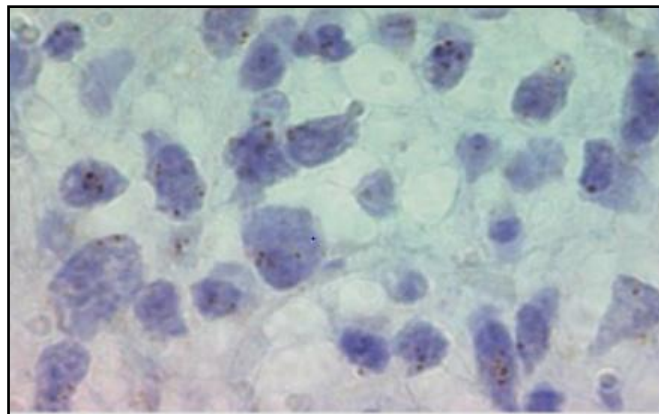


Figure 4: Détection d'une amplification de l'EGFR par CISH (hybridation in situ révélée par un chromogène) dans un adénocarcinome colorectal.

4.3.5 Autres mécanismes moléculaires :

Anomalie de la méthylation de l'ADN codant pour les séquences régulatrices de ces gènes. L'hypo ou l'hyper-méthylation des gènes peut modifier leur transcription alors que la séquence d'ADN est normale. On parle de (mécanismes épigénétiques) par opposition aux mécanismes génétiques (avec altération de l'ADN). (**Mavaddat et al., 2013**).

4.4 Facteurs favorisant l'activation :

4.4.1 Facteurs génétiques :

Cancer de transmission autosomique dominante à pénétrance variable :

- le rétinoblastome peut se transmettre de façon autosomique dominante avec une pénétrance élevée. S'il existe une délétion constitutionnelle de la région q14 du chromosome 13, responsable d'une inactivation du gène *rb1* = gène suppresseur, un deuxième événement somatique a beaucoup plus de chance de se produire dans la même cellule : 2 locus alléliques mutés.

-certaines tumeurs de Wilms : délétion 11 p13

-le cancer médullaire de la thyroïde des NEM2 est en relation avec une anomalie du gène *RET*. Cet oncogène agit de façon dominante.

-altérations des gènes du maintien de l'intégrité du génome, (**Lichtenstein et al. 2000**).

4.4.2 Facteurs viraux :

• **rétrovirus** : parmi les virus à ARN la plupart agissent directement comme des oncogènes chez l'animal (oncogène viral préactivé). Il n'en existe pas d'exemple chez l'homme. Chez l'homme, le rétrovirus HTLV1 s'intègre au hasard dans le génome, il est dépourvu d'oncogène mais contient un gène transactivateur capable d'activer les gènes de l'interleukine 2 et de son récepteur dans les lymphocytes T.

• **les virus oncogènes à ADN** : ne renferment pas d'oncogène de type v-onc, le plus souvent ils semblent agir par trans-activation de gènes cellulaires (mutagénèse insertionnelle).

• **d'autres virus agissent de façon plus indirecte** : Le virus d'Epstein Barr induit chez les sujets immunodéprimés (HIV, endémie paludique, transplantés) une intense prolifération polyclonale des lymphocytes B infectés et augmente ainsi le risque de survenue de translocations chromosomiques. Au cours de ces translocations somatiques peuvent se produire des juxtapositions accidentelles de gènes, capables d'activer des proto - oncogènes : la translocation, juxtaposition de *c-myc* et du gène de la région constante des immunoglobulines. (**Gouadfel et Badis, 2013**).

4.4.3 Facteurs physiques :

- les radiations ionisantes favorisent les mutations et les cassures chromosomiques.
- les ultraviolets entraînent des cassures de l'ADN, impossibles à réparer chez les malades atteints de xeroderma pigmentosum (anomalie génétique associée) : survenue de multiples cancers cutanés (**Kobayashi. 2013**).

4.4.4 Facteurs chimiques :

- Les cancers professionnels dus aux dérivés du benzopyrène.
- Le tabac.
- L'aflatoxine induit des mutations très spécifiques du gène p53 (**Gouadfel et Badis., 2013**).

4.5 Progression tumorale et cycle cellulaire :

La progression du cycle cellulaire est finement régulée par des « points de contrôle », qui permettent notamment une régulation de la vitesse de prolifération et un maintien de l'intégrité du génome cellulaire. Dans beaucoup de tumeurs, ces points de contrôle sont altérés.

En cas de cancer, les signaux extracellulaires ou intracellulaires reçus par la cellule vont être capables d'activer les complexes cycline/cdk ou d'altérer l'activité des inhibiteurs

Le résultat sera la levée du verrou Rb et l'entrée de la cellule en cycle.

Le cancer du col de l'utérus. Les papillomavirus humains sont des petits virus à ADN double brin capables d'infecter les tissus épithéliaux, le plus souvent de façon asymptomatique. Certains types d'HPV dits à haut risque sont associés au cancer du col de l'utérus. On sait désormais que ce virus s'intègre dans le génome de la cellule hôte où il code pour des protéines virales capables de se lier et de dégrader respectivement p53 et Rb, ce qui entraîne une levée du verrou du cycle cellulaire (**Lantuejoul et al., 2016**).

4.6 Progression tumorale et apoptose :

La cellule cancéreuse devient résistante à l'apoptose. L'apoptose est impliquée dans le contrôle de l'homéostasie cellulaire, et est sous le contrôle de nombreux gènes :

- **Gènes pro-apoptotiques** ; exemple : *P53, MYC*
- **Gènes de survie ou anti-apoptotiques** ; exemple : *BCL-2*.

En cas de lésion de l'ADN, le gène *P53* est activé, permettant, par l'intermédiaire de p21, l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation des lésions de l'ADN ou l'activation de l'apoptose.

Il existe des anomalies du gène p53, des cancers (mutations, délétions) entraînant la suppression du point de vérification de G1 et donc de la voie apoptotique en cas d'instabilité génomique ou d'anomalies chromosomiques. Dans le lymphome folliculaire, la translocation aboutit à la juxtaposition du gène *BCL-2* avec le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines et entraîne la surexpression de la protéine bcl-2. L'accumulation de cette protéine anti-apoptotique augmente la survie des lymphocytes B, ce qui accroît le risque d'acquisition de nouvelles anomalies génétiques conduisant au développement du lymphome folliculaire (*Costes et al. , 2005*).

4.7 Progression tumorale et immortalité :

4.7.1 La cellule cancéreuse a une prolifération illimitée :

Les cellules normales sont programmées pour un certain nombre de dédoublements aux extrémités des chromosomes se trouvent des séquences répétitives (télomères) qui sont érodées à chaque réplication. Lorsqu'elles disparaissent et que les extrémités des chromosomes ne sont plus protégées il y a arrêt de la prolifération . Dans la plupart des cellules tumorales (90%) on observe un maintien des télomères au cours des réplifications successives. Ceci est dû à la surexpression des télomérases, qui sont capables d'ajouter des séquences répétées à l'extrémité des chromosomes. (*Morere . 2010*).

5 Méthodes Diagnostiques des Tumeurs :

L'étude anatomopathologique a pour but de préciser :

1. la nature histologique de la tumeur ;
2. son agressivité potentielle ;
3. son pronostic ;
4. sa capacité à répondre à des traitements de plus en plus spécifiques.

5.1 Diagnostic morphologique :

Le diagnostic cyto- ou histologique nécessite de disposer d'échantillons de bonne qualité, représentatifs de la tumeur et n'ayant pas subi d'altérations pendant leur prélèvement ou leur transport.

5.1.1 Examen des coupes histologiques :

Lorsqu'elles sont colorées à l'HES constitue la base du diagnostic anatomopathologique (typage histologique, grade, stade). De nombreuses techniques complémentaires, morphologiques ou non, peuvent être utilisées pour confirmer ou préciser le diagnostic.

D'autres colorations permettant la mise en évidence de particularités des cellules tumorales sont souvent utiles au diagnostic. (Pitot *et al.*, 2006).

5.1.2 Immunohistochimie :

L'immunohistochimie avec des anticorps mono-ou polyclonaux est fréquemment utilisée en pathologie tumorale. L'utilisation de combinaisons d'anticorps dont le choix est orienté par l'étude histologique permet de préciser dans la plupart des cas la nature des tumeurs peu différenciées et l'origine primitive des métastases.

-Des anticorps permettent de déterminer la nature des filaments intermédiaires du cytosquelette des cellules. Ces filaments ont une répartition spécifique au sein des grands types de cellules : filaments de cytokeratine dans les cellules épithéliales, filaments de vimentine dans les cellules conjonctives, filaments de desmine dans les cellules musculaires, neurofilaments dans les cellules nerveuses. Ainsi un carcinome est habituellement cytokeratine positif et vimentine négatif, alors qu'un sarcome a le phénotype inverse.

- Les marqueurs de surface sont aussi spécifiques de types cellulaires : antigène CD20 (lymphocyte B), antigène épithélial de membrane (cellules épithéliales), Neural Cell Adhesion Molécule (NCAM) (cellules nerveuses et neuro-endocrines), etc.

--Des marqueurs cytoplasmiques correspondant à des produits de sécrétion ou des molécules fonctionnelles sont aussi exploités : mucines (adénocarcinomes), chromogranine (cellules neuro-endocrines), HMB45 (mélanocytes), thyroglobuline (thyroïde)

Les marqueurs pronostiques ont été abordés dans le chapitre précédent. Des anticorps dirigés contre des molécules ayant une valeur pronostique ou thérapeutique sont de plus en plus utilisés. Ainsi, la quantification des récepteurs hormonaux dans les noyaux des cellules tumorales de l'adénocarcinome du sein renseigne sur les effets potentiels d'un traitement antihormonal. (Bounedjar *et al.*, 2016).

5.2 Stratégie diagnostique :

L'objectif de la prise en charge médicale d'un patient cancéreux est de le traiter le mieux possible, et au moindre coût. Dans la grande majorité des cas, un diagnostic anatomopathologique, avec au minimum un typage de la tumeur, est nécessaire avant le traitement. Toutefois, ceci nécessite le plus souvent un geste invasif qu'il faut mettre en balance avec les risques et l'intérêt pour le patient. Ainsi, chez un patient cirrhotique présentant de volumineux nodules hépatiques et une élévation importante du taux sérique d'alphafoetoprotéine, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire est pratiquement certain, et le désagrément et le risque d'une biopsie de confirmation histologique ne sont pas compensés

Par le bénéfice escompté pour le patient. (**Ferretti et al., 2008**).

5.3 Types de prélèvements :

Le choix du type de prélèvement est discuté en fonction notamment du patient (état général, antécédents, urgence, souhaits), des hypothèses diagnostiques et des possibilités thérapeutiques.

5.3.1 Prélèvements cytologiques :

Par exemple : frottis de lésions cutanéomuqueuses, aspirations bronchiques, cytoponction d'organes profonds. Ils sont les moins invasifs.

Bien que les informations qu'ils apportent soient souvent incomplètes, elles peuvent être rapidement obtenues, et sont souvent utiles pour déterminer le geste le plus approprié pour la suite de la démarche diagnostique (biopsie, chirurgie, chimiothérapie première). Elles sont par fois suffisantes pour décider de la thérapeutique (**Julie . 2012**).

- Biopsies :

Elles constituent une alternative pour les organes pleins (ex : nodule hépatique ou pancréatique). Fondé dessus (ex : lymphome gastrique, carcinome bronchique à petites cellules, adénocarcinome colique).

- Prélèvements chirurgicaux :

Ils sont les plus invasifs. Il faut toutefois encore distinguer les prélèvements à visée uniquement diagnostique qui peuvent être de petite taille, (biopsie ganglionnaire ou médiastinale) et les résections à but thérapeutique. Ce sont ces derniers prélèvements qui fourniront le plus d'informations (le stade d'un adénocarcinome colique dans une iléocoléctomie). (**Gouadfel et Badis .,2013**).

6 Les différents types de cancer :

Il existe un certain nombre de cancers différents, ayant chacun leurs propres symptômes et pouvant toucher diverses parties du corps. Parmi les cancers les plus fréquents, on retrouve :

- Le cancer du sein
- Le cancer du colon
- Le cancer du poumon

6.1 Le cancer du sein

Le cancer du sein ou (carcinome mammaire) se définit comme une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales de sein (**Fig. 5**) (**Belkacem . 2011**).

Chez la femme, le sein est une glande sécrétrice hypertrophiée. Durant la lactation, des amas de lobes en forme de grains de raisin (gland mammaire ou acini) produisent le lait qui remplit et enfle un system de canalisations particulièrement ramifiées. Environ 90% des cancers du sein trouvent leur origine dans les cellules épithéliales des canaux galactophores (carcinome canalaire), comme ils peuvent se développer aussi à partir des cellules des lobules (carcinome lobulaire) de la glande mammaire. Ils sont dits « in situ » lorsque les cellules cancéreuses sont confinées aux canaux et lobules. Cependant il est dit « infiltrant » lorsque les cellules cancéreuses sont présentes dans les tissus qui les entourent (**Fig.5**) (**Julie. 2012**).

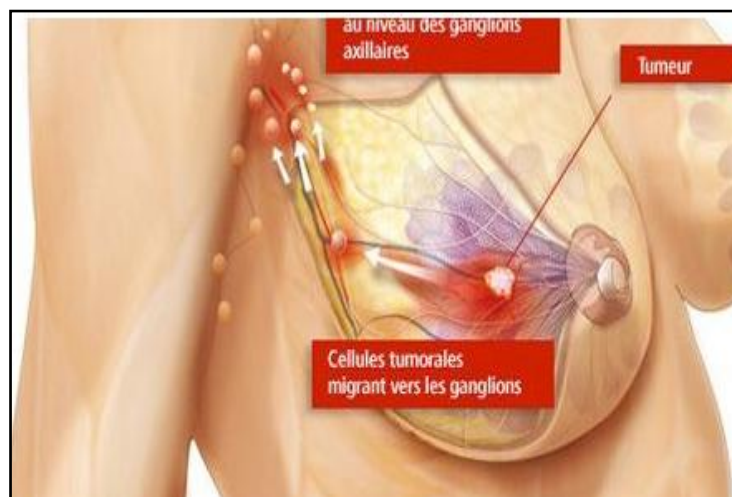


Figure 5 : Le cancer du sein (**Bastian. 2001**).

6.2 Le Cancer du côlon :

Le cancer colorectal (CCR) se développe à partir des cellules qui tapissent la paroi interne du colon ou du rectum. Il est provoqué par des mutations (ou dérèglements) des gènes. (Fig.6)

Ces mutations transforment progressivement la cellule normale en cellule cancéreuse. Le CCR provient d'une tumeur bénigne appelée polype adénomateux, qui a évolué lentement et ensuite devenue cancéreuse appelé adénocarcinome (ADK) liberkunien qui a la particularité de grossir de manière anarchique, d'envahir localement le colon ou/et le rectum puis les ganglions lymphatiques pour constituer les métastases hépatiques, pulmonaires en général, (Fig.6) (Gramont. 2012).

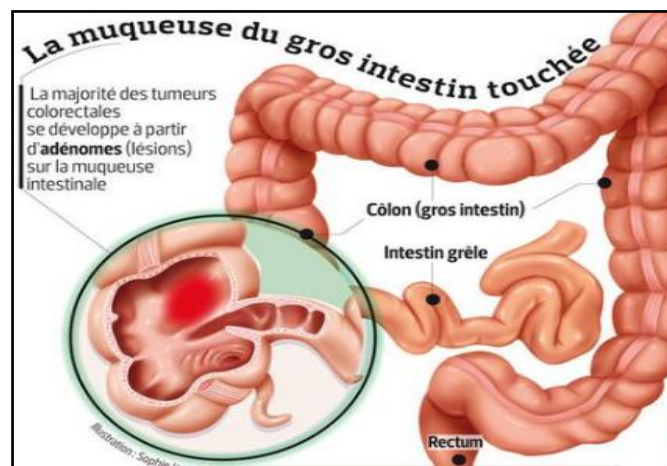


Figure 6: Le cancer du colon , (Guennouni . 2014)

6.3 Cancer du poumon :

Le cancer du poumon ou cancer bronchique se développe le plus souvent à partir des cellules des bronches. On distingue deux grands types de cancers bronchiques : les cancers bronchiques non à petites cellules et les cancers bronchiques à petites cellules. Ils représentent respectivement environ 80 % et 20 % des cancers bronchiques (Fig. 7) (Rothschild *et al* ., 2010).

a- Le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (NSCLC) :

Cette distinction est rendue nécessaire car les 2 types de cancer ont des caractéristiques totalement différentes : origine, temps de doublement, fréquence des métastases, sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Ainsi, les cancers bronchiques non à petites cellules

ont une origine malpighienne, un temps de doublement plus lent de l'ordre de quelques mois, sont peu sensibles aux cytotoxiques, le traitement curatif reposant sur la chirurgie. On distingue trois grands groupes de NSCLC :

Les carcinomes épidermoïdes 62.5%

Les adénocarcinomes 30%

Les carcinomes à grandes cellules.

Parmi les NSCLC, les sous-types histologiques les plus fréquemment rencontrés chez L'homme sont les carcinomes épidermoïdes, alors que chez la femme les adénocarcinomes Prédominent. Globalement, il semble que l'incidence relative des adénocarcinomes soit en Augmentation. Les taux de survie sont médiocres (58 % de décès dans l'année qui suit le diagnostic), ils sont en moyenne de 10 % à 5 ans en Europe. En fonction du stade, les NSCLC Peuvent être traités par chirurgie, par radiothérapie ou par chimiothérapie, ou par une combinaison de ces modalités thérapeutiques. (Chater. 2014).

b- Carcinome bronchopulmonaire à petites cellules (SCLC)

Contrairement aux NSCLC les SCLC constituent une entité quasi homogène. Les SCLC appartiennent à un ensemble de carcinomes à différenciation neuro-endocrine. Les SCLC apparaissent comme des tumeurs très agressives, le plus souvent découvertes à des stades métastatiques ; elles sont chimiosensibles, mais la rémission est le plus fréquemment de courte durée et le taux de survie à 30 mois est d'environ 5 %. La survie est fonction du stade, elle est meilleure à 5 ans que pour les NSCLC (de 17 % à 60 %). Pour ces formes histologiques, la thérapie génique est en cours de développement. (Copin . 2016).

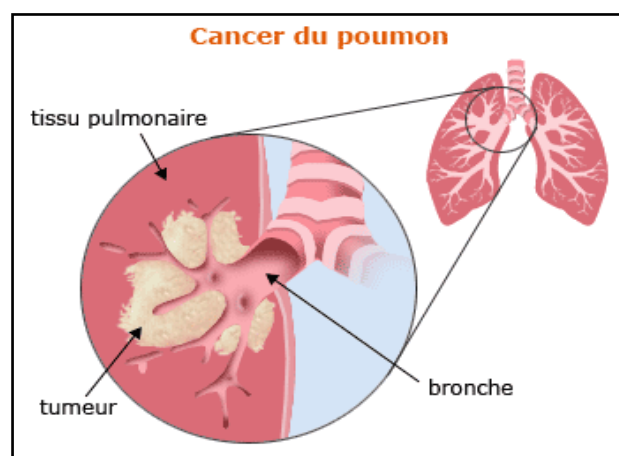


Figure 7: cancer du poumon (Wissler, 2012).

Chapitre II

Etude Expérimentale

Notre travail est réalisé a (L'hôpital de jour , mazagran service d'oncologie avec Docteur **NAGADI** et L'hôpital de chigivara dans Laboratoire d' anatomopathologie , avec Docteur **KERFOUF.Y**) dans Mostaganem de février à Avril 2019 et comporte un échantillonnage de 180 patientes pour lesquelles les diverses caractéristiques tumorales sont précisées.

1 Etude anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique est une méthode d'étude basée essentiellement sur l'image qui consiste à étudier des tissus ou des cellules prélevés pour repérer et analyser des anomalies liées à une maladie, elle se fait d'abord à l'œil nu, puis au microscope, par anatomopathologiste ou pathologiste. Cette étude permet d'établir le diagnostic, de préciser le type de cancer et ainsi d'orienter le choix des traitements.

Matériels :

- Cassettes. Pincettes. - Moules métalliques. Ho- Etuve
- Porte lame - Microscope optique- Automate.
- Microtome. - Cuves à coloration.- Lames
- Lamelles. -Aiguilles.- Compresses - Plateau inox

Produits divers

- Eau distillée. -Alcool (éthanol).
- Milieu de montage : Eukitt. -Fixateur : aldéhyde formique (le formol).

Colorants

- Hématoxyline.
- Eos

1.1 Les prélèvements tissulaires (biopsie)

La biopsie est un Prélèvement sur le corps vivant d'un fragment de tissu ou d'organe en vue d'un examen microscopique ou d'une analyse biochimique. Pour réaliser une biopsie, on

utilise une sonde d'échographie, un guide qui sera clipper sur la sonde et une aiguille à biopsie (**Fig. .8**)

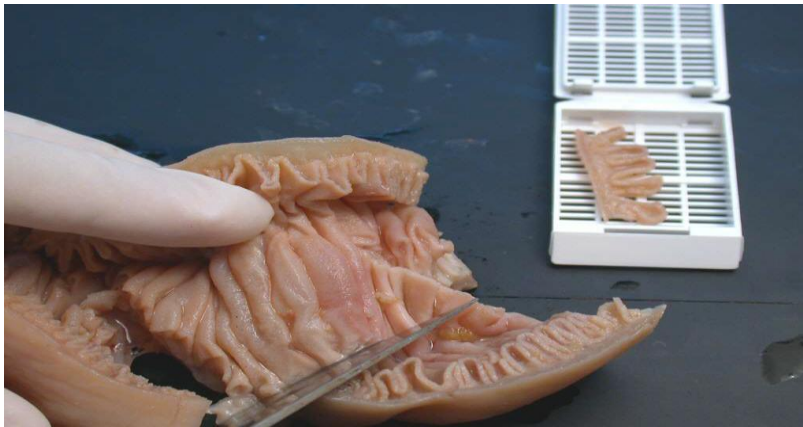


Figure 8: Le Prélèvement tissulaire

1.2 Étude macroscopique :

La macroscopie est un diagnostic à l'œil nu. Le plus souvent les tissus sont préalablement fixés par une solution de formol de 4 à 6 heures, dans le but de figer les structures, et immobiliser les antigènes afin que les structures ne soient pas endommagées, et que les antigènes ne soient pas élués par les différents bains réactionnels. Chaque prélèvement doit être correctement étiqueté, mentionnant au minimum le nom, le prénom et le matricule de patient (**Fig.9**)



Figure 9: Placement des prélèvements dans un flacon de formol

1.3 La déshydratation :

Cette étape prépare les tissus à l'inclusion en paraffine. Elle est réalisée dans un automate pendant 24 heures de temps. Les cassettes vont se déplacer d'un baquet à un autre, sachant que cet appareil contient 12 baquets :

- 2 baquets contenant du formol (pour 4 heures).
- 4 baquets d'alcool (8 heures pour chaque baquet).
- 4 baquets de xylène (8 heures pour chaque baquet).
- 2 baquets chauds de paraffine (4heure) la paraffine n'est pas miscible à l'eau, La pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine. (**Fig.10**)



Figure 10: L'appareil de Déshydratation

1.4 L'inclusion en paraffine :

L'inclusion permet la réalisation de coupes fines et régulières, elle ne se fera pas de façon correcte que si la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire (alcool) :

- On prélève les échantillons par une pince à partir des cassettes.
- On place les échantillons puis on les fixe dans des moules métalliques.
- On couvre les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce.
- On rajoute la paraffine chaude.
- On les laisse refroidir sur le côté de l'appareil (**Fig . 11 et 12**)



Figure 11: L'inclusion



Figure 12: Etapes de l'inclusion en paraffine.

1.5 La confection des coupes :

- On fixe les blocs dans le microtome et on commence les coupes.
- On démarre la coupe à 25 μm pour éliminer l'excès de la paraffine, ensuite le microtome est réglé dans l'intervalle de 5 à 10 μm pour l'obtention des coupes tissulaire fine.
- On prépare une solution composant de gélatine dissoute dans l'eau du robinet
- On met des gouttes de solution de gélatine ci-dessus des lames à l'aide d'une aiguille.
- On place les coupes tissulaires fine sur les lames, ces lames doivent marquées par le même numéro du bloc qui lui correspond. On met les lames sur la plaque chauffante régler à 56°C. Les lames sont mises dans la porte lames.
- On les place dans une étuve à 56°C afin de les déshydrate. (**Fig. . 13**)



Figure 13: le microtome

1.6 La coloration des lames par l'hématoxyline éosine :

La coloration joue un rôle très important dans la technique histopathologique, puisqu'elle permet de différencier les parties élémentaires de la cellule tels que : noyaux, cytoplasme...etc. (**Fig.14**)

Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu est coloré. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hématéine, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine). Dans notre étude, la coloration est réalisée par l'hématoxyline Eosine (HE). Cette dernière associe l'hématéine qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose ; ces étapes sont résumées dans le tableau suivant :

Réactions	Solution utilise	Durée
Déparaffinage	Toluène I	10 minutes
	Toluène II	10 minutes
	Ethanol	5 minutes
	Ethanol	5 minutes
	Ethanol	5 minutes
	Hématoxyline	30 secondes

Coloration	Eau acide	30 secondes
	Bicarbonate de Lithium	30 secondes
	Ethanol	30 secondes
	Ethanol	30 secondes
	Eosine alcoolique	30 secondes
	Ethanol	30 secondes
	Acéton	30 secondes
	Acétone	5 minutes
Eclaircissement	Toluène III	10minutes
Montage	Lamelle montée sur lame avec de l'Eukitt	

Tableau 1: protocole de La coloration des lames par l'hématoxyline éosine



Figure 14: Différents réactifs de la coloration

1.7 Montage :

Cette opération a pour but de fixer à l'aide d'une substance appropriée une lamelle de verre sur des échantillons histologique après la coloration.

Le montage se fait classiquement entre lame et lamelle en utilisant Eukitt, il permet une protection : mécanique des coupes tissulaires et chimique des colorant. (**Fig . 15**)



Figure 15: Montage des lames.

1.8 Lecture microscopique :

La lecture des lames se fait avec un microscope photonique lié à un ordinateur qui permet de visualiser et d'enregistrer l'image observée sous le microscope. Elle permet d'affirmer le caractère tumoral ou non d'une lésion et améliore dénomination de la tumeur, basée sur le type cellulaire d'origine. L'examen ultra-structural permet d'apprécier les lésions de type inflammatoire et il est également utilisé afin d'approfondir le diagnostic à l'aide d'un microscope photonique

2 Technique immunohistochimique

Les techniques d'Immunohistochimie (IHC) sont réalisées sur les prélèvements fixés et inclus en paraffine contenant les tumeurs primitives pour la détermination des facteurs moléculaires avec les anticorps spécifiques. (**Fig.16**)

2.1 Le repérage de la composante carcinomateuse infiltrante

Ce repérage est réalisé en l'histologie. C'est une étape indispensable puisque la mise en évidence des récepteurs par les anticorps spécifiques au niveau de la tumeur ne prend en compte que la composante infiltrante. La réalisation des témoins internes et/ou externes est capitale.

2.2 La confection des coupes

Des coupes de 2 à 4 μ réalisées au microtome sont montées sur lames traitées au 3-aminopropyltriéthoxy-silane à 2% (Sigma).

2.3 Le prétraitement thermique

Les lames, rangées dos à dos et placées dans un porte lames, subissent un prétraitement thermique dans l'étuve à 40°C durant 24 heures.



Les coupes réalisées au microtome sont collées sur les lames à l'aide d'albumine bovine.



Séchage les coupes sur la plaque chauffante.

Etiquetage les coupes correspondant au bloc

Figure 16: Etapes de l'immunohistochimie

2.4 Le déparaffinage

Est réalisé dans deux bains de toluène de 05 minutes à température ambiante.

2.5 La réhydratation

Elle s'effectue à l'aide de deux bains d'éthanol absolu, suivis de deux autres bains d'eau distillée durant 05 minutes chacun.

2.6 Le démasquage des sites antigéniques

Il a pour but de restaurer en plaçant la solution de démasquage durant 45 minutes à 90°C dans un bain Marie, puis à température ambiante pendant 20 minutes, suivi par 2 bains de l'eau distillé et 2 bains de TBS à 10% durant 5 minutes chacun.

Les antigènes à localiser avant l'incubation avec les anticorps.

Les lames sont mises dans la solution de démasquage.

2.7 Le blocage des activités enzymatiques

Après avoir repéré les composantes infiltrant, le prélèvement est entouré à l'aide du Dakopen sur la lame pour délimiter la zone choisie. Le blocage est réalisé à l'aide de deux gouttes **HRP1** (Dual Endogenous Enzyme bloc K 4065 Dako) déposées sur la zone délimitée. Cette réaction dure 10 minutes dans la chambre humide suivie de deux bains de TBS pendant 5 minutes chacun. (Fig.17)

2.8 L'incubation avec l'anticorps primaire

Dans la chambre humide à une température ambiante de 18 à 25°C, l'incubation avec l'anticorps primaire pendant 1 heure a lieu, suivi de deux bains de TBS pendant 5 minutes. Une à deux gouttes d'anticorps primaire est déposée dans les limites du marquage.



Déparaffinage: 2 bains de toluene

Batterie des anti-corps



Solution PBS pour démasquage des sites.

Dépôt des anticorps sur les lames

Figure 17: Etapes de l'Immunohistochimie (suite).

2.9 L'incubation avec l'anticorps secondaire

une à deux gouttes du **HRP2** (Label polymer-HRP K 4065) sont déposées sur la zone délimitée de chaque lame. La réaction durera 30minutes dans la chambre humide suivi de deux bains de TBS de 5 minutes chacun. (**Fig. 18**)

2.10 La révélation

La solution de révélation est préparée extemporanément à partir de 750µl de **DAB 3**

(DAB + Substrate Buffer K 4065) et 3 gouttes de DAB + Chromogen (K 4056), une à deux gouttes de cette dernière sont déposées sur chaque lame durant 2 minutes suivi d'un rinçage à l'eau distillée.

2.11 La contre coloration

Les lames remises dos à dos dans un porte lames sont plongées dans l'Hémalun de MAYER durant 5 minutes.

2.12 Le rinçage et la révélation

les lames sont trempées dans un bain d'eau courante ensuite l'eau ammoniacale (à 2%) suivi deux bains d'eau distillée.

2.13 Le montage

Le montage des lamelles sur lames a lieu dans un milieu de montage miscible à l'eau fourni par DAKO (C0565 Dako Cytomation Glycerogel Monting Medim).

2.14 L'observation microscopique

L'observation est faite au faible grossissement en vue de repérer la structure d'ensemble; puis au moyen et fort grossissement pour l'appréciation du marquage dans l'ordre suivant:

- Les lames traitées avec les anticorps anti-récepteurs nucléaires
- Les lames traitées avec les anticorps anti-oncoprotéine membranaires.
- Les lames traitées avec les anticorps anti-pan-cytokératines



Plaque porte lames avec les anticorps secondaires



Batterie de DAB 3



2 Bains PBS



Le résultat des lames après la réaction du DAB 3

Figure 18: Etapes de l'Immunohistochimie.

2.15 La lecture des lames:

la lecture des lames marquées par les anticorps anti récepteurs hormonaux est différente de celle des lames marquées par l'anticorps anti-oncoprotéine et l'anticorps anti-pan-cytokératine. (Guedouar et al. 2014)

Résultats et discussions

Résultats et discussions

Résultantes :

Les résultats de notre travail sont exposés en 3 parties.

- La 1^{ière} partie est consacrée à l'étude des caractéristiques clinico-pathologiques des 80 cas de carcinomes infiltrants du cancer du sein.
- La 2ème partie concerne l'étude des caractéristiques clinico-pathologiques des 40 cas du cancer du poumon.
- Dans la 3ème partie, l'analyse des caractéristiques clinico-pathologiques des 20 cas du cancer du côlon.

I-Cancer de sein :

1- Caractéristiques des carcinomes infiltrants de notre série :

Notre analyse de l'ensemble des tumeurs (80 cas) montre une répartition variable selon les paramètres cliniques, histopathologiques et biologiques.

1-1- Caractéristiques clinico-histopathologiques :

Nous avons réalisé la répartition des patientes selon les paramètres cliniques. L'étude histologique des prélèvements permet de préciser les paramètres tumoraux tels que : la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR et l'envahissement ganglionnaire.

1-1-1-Répartition selon Age des patientes (80 cas):

L'âge de nos patients varie entre 20 et 80 ans avec un moyenne d'âge de 49.43 ans
La tranche d'âge la plus touchée par la maladie est entre 40 et 60 ans (61,25%) et les femmes de moins de 40 ans avec un pourcentage de (21,25%) suivi de la tranche 60 à 80 ans avec un pourcentage de 17.5%.

- L'âge est un facteur clinique important car il est lié au statut hormonal de la femme, (moins de 50 ans étant l'âge de la ménopause admis statistiquement). (Guedouar et al. 2014)

Résultats et discussions

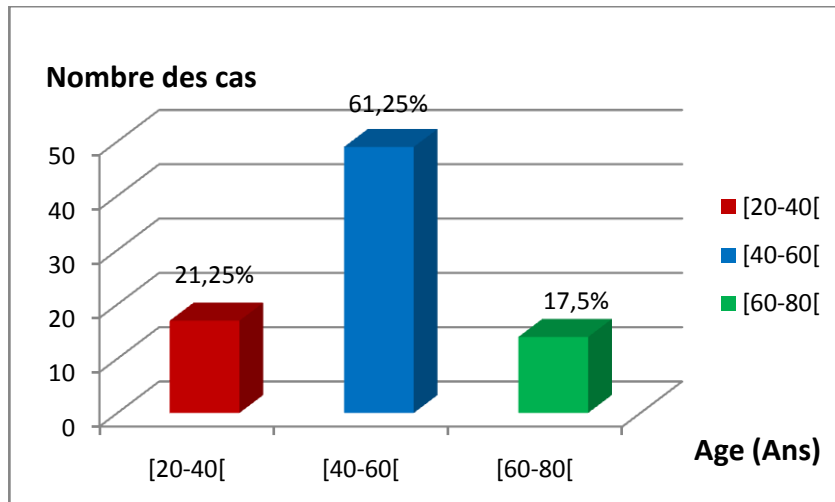


Figure 19: Répartition des patientes selon l'âge.

1-1--2-Répartition selon la Taille tumorale :

Dans notre série, la taille se reparti de pT1 – pT4 (1.5cm – 8.5cm) et la taille prédominante est pT2 (45%), suivi de pT1 (38.75%).

La taille de la tumeur est liée à l'évolution de la maladie ; plus une tumeur est volumineuse, plus son évolution est défavorable. (Guedouar *et al.* 2014)

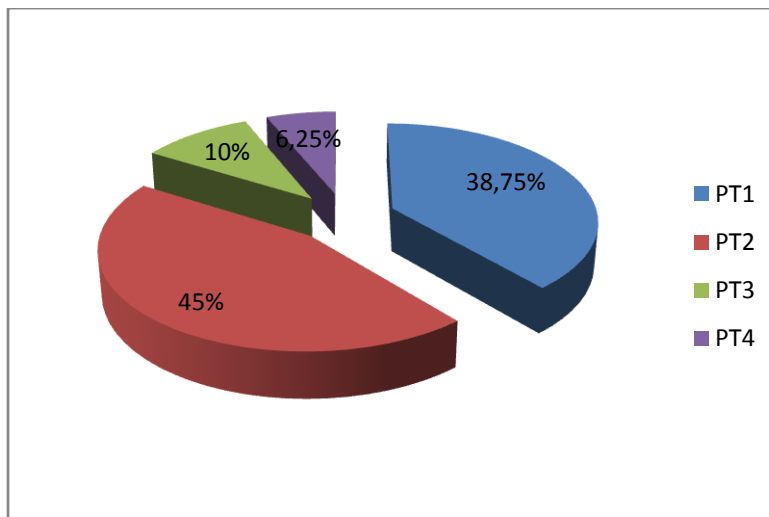


Figure 20: Répartition des tumeurs selon la taille pT

Résultats et discussions

1-1-3--Répartition selon le type histologique :

Dans notre série, 72% de nos patients présentent un carcinome canalaire infiltrant, seules 28% des patientes présentent un Carcinome lobulaire infiltrant. (Guedouar *et al.* 2014), (Bekkouche *et al.* 2013).

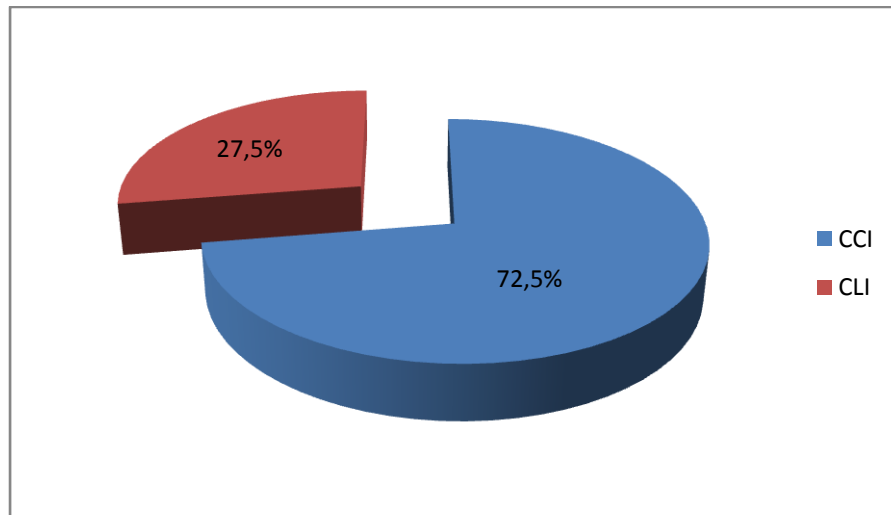


Figure 21: Répartition des tumeurs selon le type histologique.

1-1-4-Répartition selon le Grade SBR

La classification histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) permet de distinguer trois grades (I, II, III). Le grade SBR II et III sont nettement dominant (71,25% et 26,25%). Ce qui concorde avec les résultats obtenus dans les précédentes études. (Guedouar *et al.* 2014), (Bekkouche *et al.* 2013).

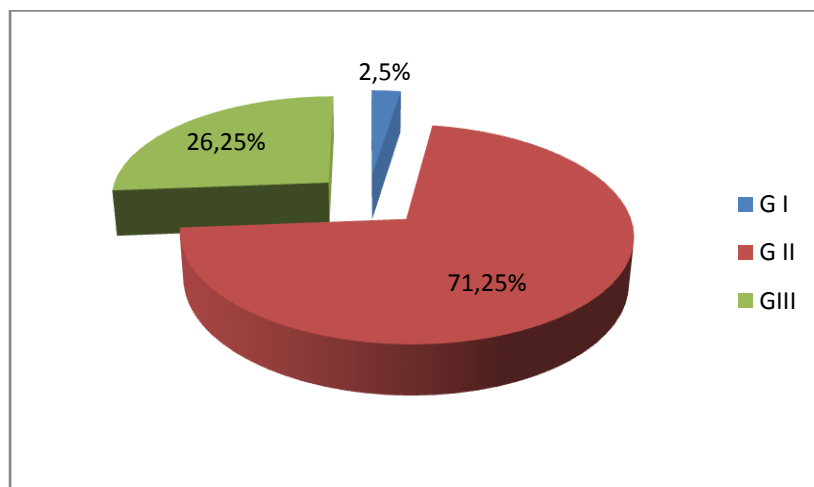


Figure 22: Répartition les tumeurs selon le Grade SBR

Résultats et discussions

1-1-5-Répartition selon l'envahissement ganglionnaire (N) :

L'analyse de la chaîne ganglionnaire axillaire est un facteur important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes.

L'envahissement ganglionnaire est retrouvé dans 41,25 % des cas, ce qui souligne une évolution défavorable. (Guedouar et al. 2014).

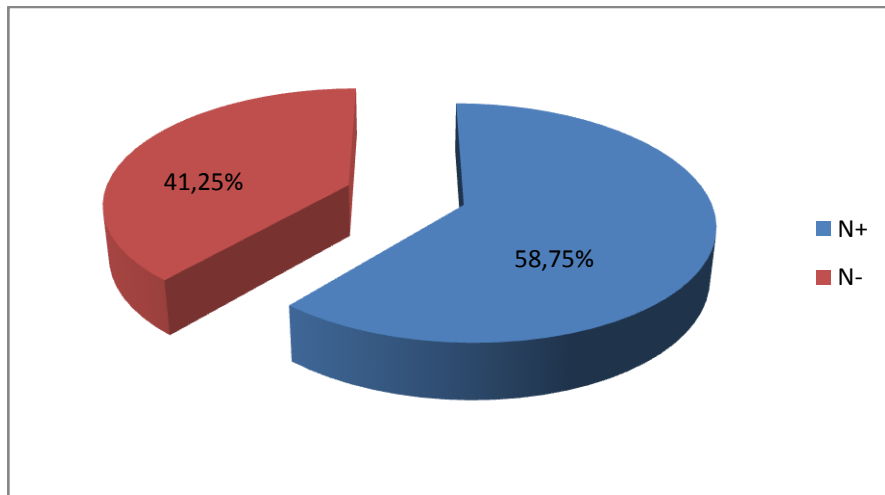


Figure 23: Répartition des ganglions lymphatiques selon N.

1-2- Caractéristiques Biologiques :

Nos travaux portent sur les facteurs biologiques ou moléculaires utilisés en routine et ayant une utilité clinique prouvée tels qu'ils sont définis par le Consensus Américain de Pathologie (CAP).

Ces facteurs de catégorie 1 sont représentés par les récepteurs hormonaux (RE et RP) et l'oncoprotéine HER2.

1-2-1- Répartition des carcinomes selon les récepteurs nucléaires:

La détermination de l'expression des récepteurs hormonaux nucléaires au niveau de la composante infiltrante est réalisée par la technique immunohistochimie.

Résultats et discussions

1-2-1-1- Expression des récepteurs d'oestrogène (RE) :

Nos résultats montrent une prédominance des RE- (76,25%) par rapport au RE+ (23,75%).

L'absence d'expression des récepteurs oestrogéniques dans les carcinomes est un facteur défavorable.

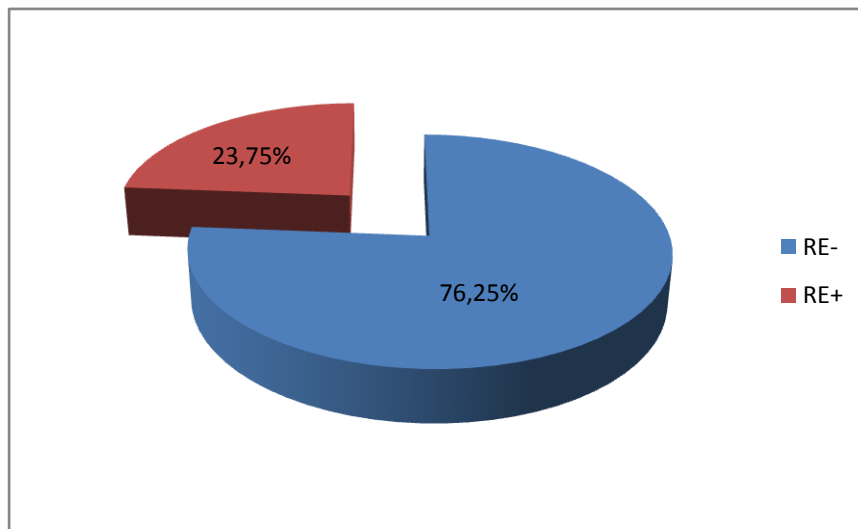


Figure 24: Répartition selon l'expression des récepteurs d'oestrogène

1-2-1-2- Expression des récepteurs progestérones (RP):

L'analyse immunohistochimique des carcinomes infiltrants montre la présence des récepteurs progestéroniques RP dans 70%. L'absence de RP est notée dans 30% des cas

La présence des récepteurs hormonaux RE + et/ou RP+ est corrélée à un pronostic favorable.

Résultats et discussions

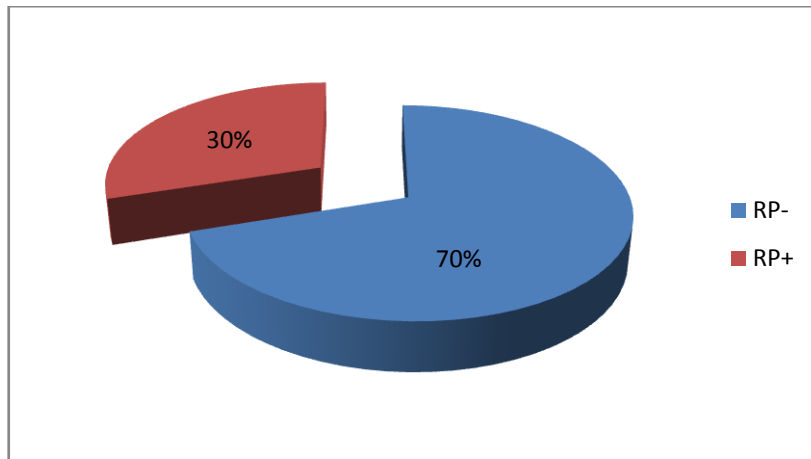


Figure 25: Répartition selon l'expression des récepteurs progéstérones .

1-2-1-3-pression membranaire de l'oncoprotéine HER2 :

La lecture des lames permet de distinguer 3 groupes:

- Le groupe négatif HER2- = Score 0 et 1 (42.5%).
- Le groupe positif HER2+ = Score 3 (46,50%).
- Le groupe douteux à confirmer = HER2 de Score 2 (11.25%). Le profil réel de ce dernier groupe doit être déterminé par FISH.

Nos résultats indiquent que l'oncoprotéine HER2 est fortement exprimée dans 46,25%. Les patientes ayant une tumeur HER2+ ont une survie sans progression et une survie globale moins longues que celles HER2-.

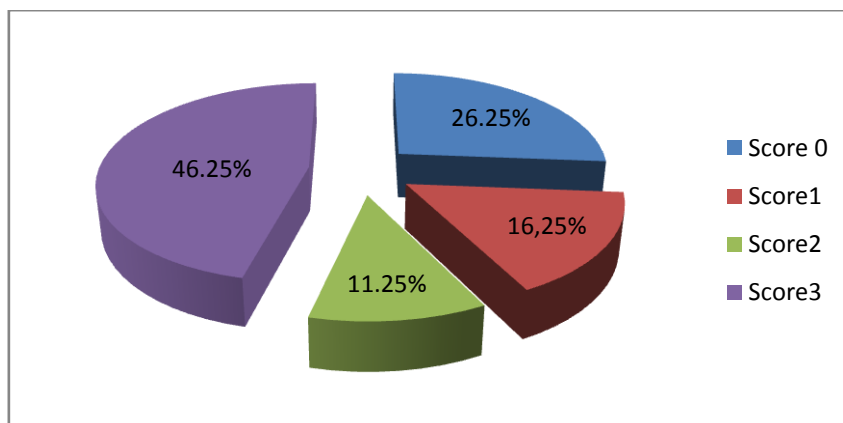


Figure 26: Répartition selon l'expression membranaire de HER2.

Résultats et discussions

2 – cancer du poumon

Nous avons réalisé la répartition des patientes selon les paramètres cliniques. L'étude histologique des prélèvements permet de préciser les paramètres tumoraux tels que : la taille tumorale et le type histologique.

2-1- Répartition selon Age des patientes (40 cas)

L'âge des patients varie de 30 et 90 ans avec un âge moyen de 64.30 ans
Nos résultats montrent que la tranche d'âge 50-70 ans est la plus touchée avec un pourcentage de 52,5%.

Les tranches d'âge 30-50 ans et 70-90 ans sont moins touchées avec 22,5% et 25%. Ce qui concorde avec la littérature.

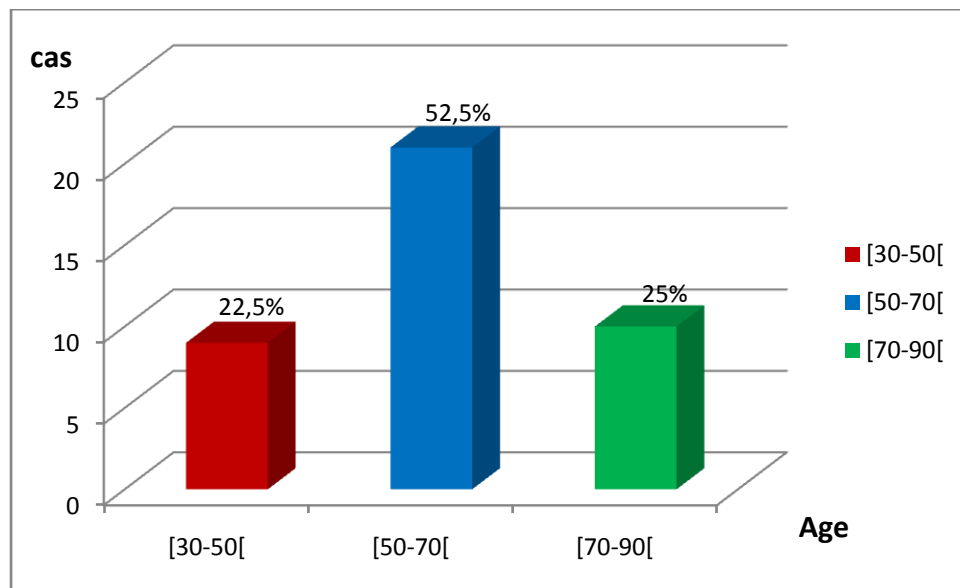


Figure 27: Répartition des patientes selon l'âge.

2-2-Répartition selon la Taille tumorale :

Dans notre série, la taille prédominante est T2 (37,5%) ,

Il s'agit du taux des personnes dont la taille du tumeur se situe entre l'intervalle de (2- 5 cm).

Par la suite on retrouve le T1 avec un taux de 27,5% dont il représente les patients avec un tumeur d'une taille moins de 2cm.

Cependant on distingue le T3 avec un taux de 22,5%, celui-ci représente les patients dont la taille du tumeur est supérieure de 5cm.

En dernier le T4 avec un taux le plus bas qui est équivalent à 15% et dont il représente les patients avec un tumeur d'une taille supérieure de 7 cm.

Résultats et discussions

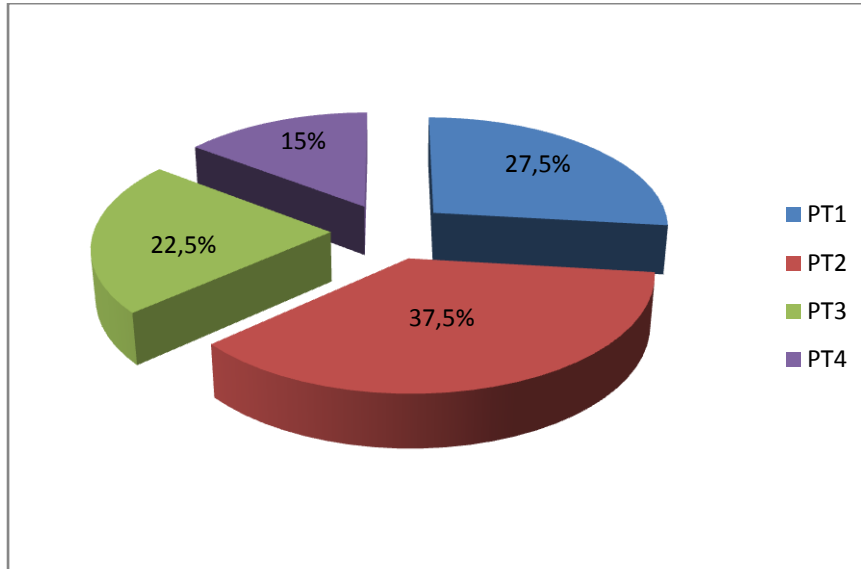


Figure 28: Répartition des tumeurs selon la taille PT

2-3-Répartition selon le type histologique :

On note une nette prédominance du type épidermoïde avec 62.50 %, suivi de l'adénocarcinome avec 30%, puis en dernière position le carcinome à petites cellules qui représente 7.50% de la population générale, aucun cas du type à grandes cellules n'a été enregistré.

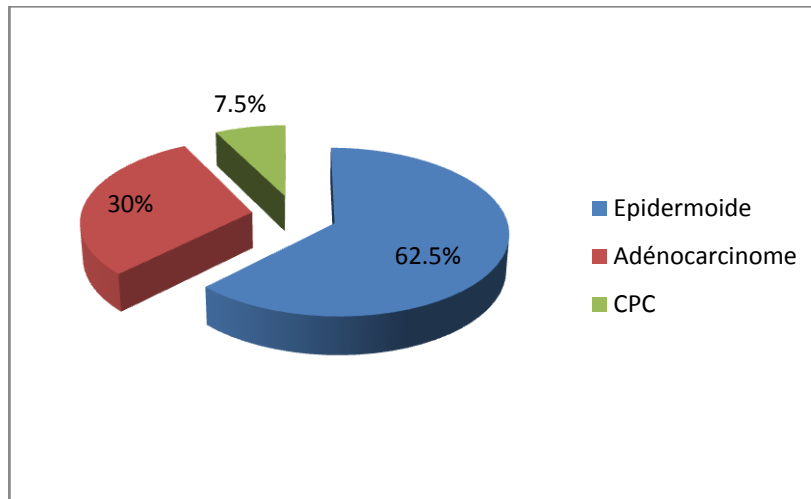


Figure 29: Répartition des tumeurs selon le type histologique

Résultats et discussions

3- Cancer de colon

Parmi les paramètres cliniques, nous avons étudié la répartition des patientes selon l'âge.

De plus, l'analyse histologique des prélèvements permet de préciser les caractéristiques tumorales telles que : la taille tumorale pT, le type histologique.

3-1- Répartition selon Age des patientes (20 cas)

Notre étude regroupe 20 cas de cancer colorectal dont l'âge des malades varie entre 30 et 90 avec un âge moyen de 64.95 ans. Elle est subdivisée selon des classes d'âge d'amplitude 20 ans.

La répartition des patients par tranche d'âge, indique une prédominance dans la tranche d'âge [50-70] ans avec un pourcentage de (50%). L'augmentation de l'incidence du cancer colique pourrait être liée au vieillissement de la population.

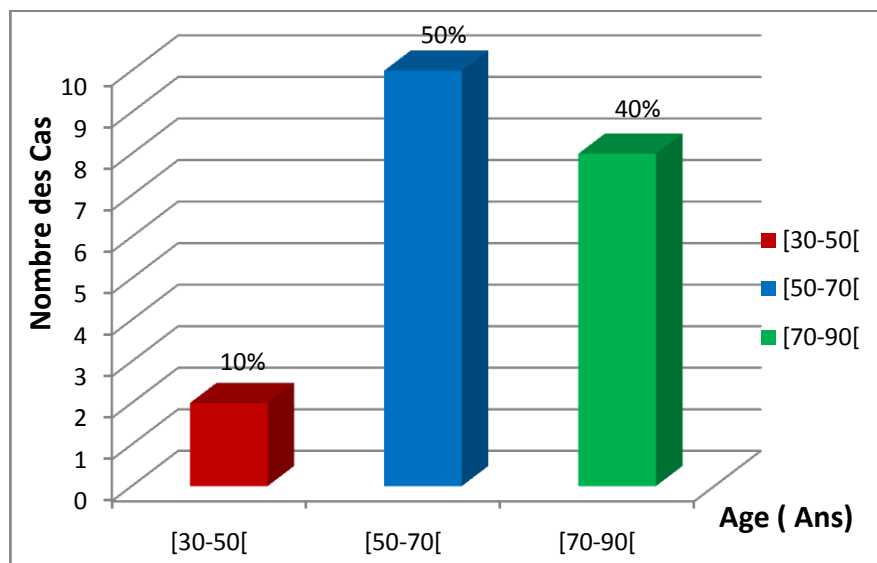


Figure 30: Répartition des patientes selon l'âge.

3-2-Répartition selon la Taille tumorale

Dans notre série, la taille prédominante est T2 (40%) suivie par le T1 et T3 avec un taux de 35% et 20%, le T4 et représenté avec un faible pourcentage de 5%, Ce qui concorde avec la littérature.

Résultats et discussions

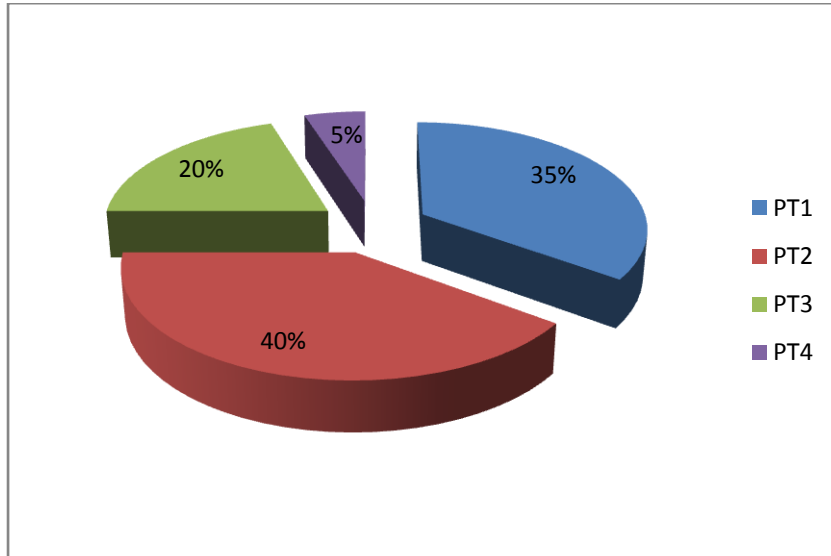


Figure 31: Répartition des tumeurs selon la taille PT

3-3--Répartition selon le type histologique :

Dans notre série, l'ADK Liberkhuniens est le plus fréquent avec un taux de 60% (12 cas) suivis par l'ADK colloïde avec un taux de 25% et *ADK mucineux* avec un pourcentage de (15%).

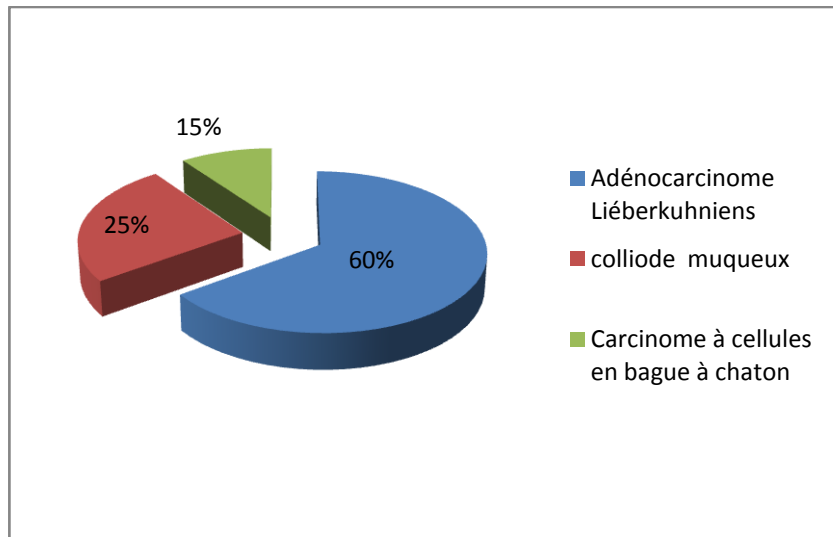


Figure 32: Répartition des tumeurs selon le type histologique.

Résultats et discussions

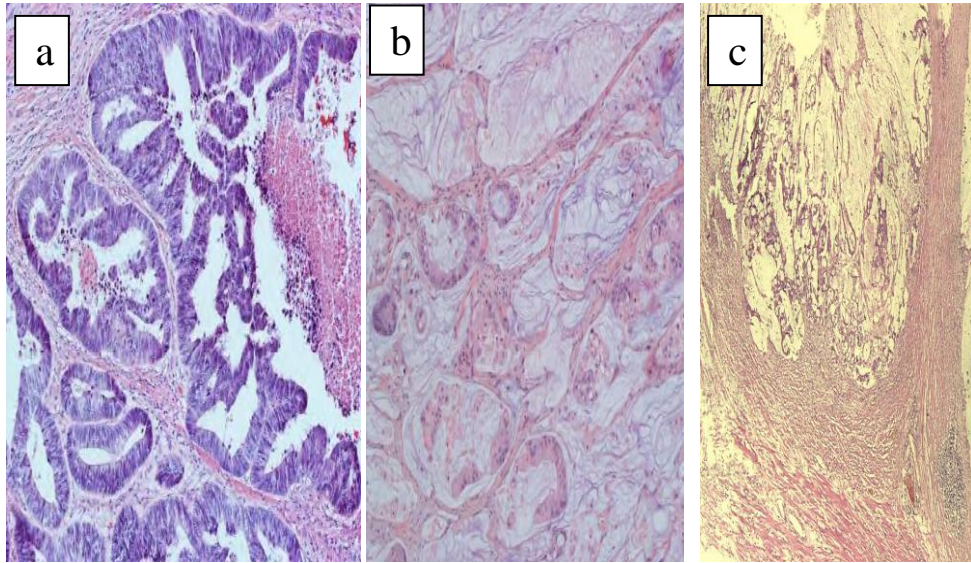


Figure 33. Types histologiques : a) ADK lieberkhünien bien différencié (HE x200) ; b) ADK mucineux; (HE x100) ; c) de l'ADK colloïde (mucineux) (Gx4).

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Un plan de diagnostic du cancer est un élément clé de tout plan global de lutte contre le cancer. Son objectif principal est de soigner les patients atteints de cancer ou de prolonger considérablement leur vie, en garantissant une bonne qualité de vie. Pour qu'un programme de diagnostic et de traitement soit efficace, il ne doit jamais être développé isolément. Il doit être associé à un programme de détection précoce afin que les cas soient détectés à un stade précoce, lorsque le traitement est plus efficace et que les chances de guérison sont plus grandes. Il doit également être intégré à un programme de soins palliatifs afin que les patients atteints d'un cancer avancé, qui ne peuvent plus bénéficier d'un traitement, bénéficient d'un soulagement suffisant de leurs souffrances physiques, psychosociales et spirituelles. En outre, les programmes devraient inclure un volet de sensibilisation visant à éduquer les patients, les membres de leur famille et les membres de la communauté sur les facteurs de risque de cancer et sur la nécessité de prendre des mesures préventives pour éviter le cancer.

Lorsque les ressources sont limitées, les services de diagnostic et de traitement devraient initialement viser tous les patients présentant un cancer pouvant être guéri, tel que le cancer du sein, du colon, de poumon, etc. Avant tout, les services doivent être fournis de manière équitable et durable. Au fur et à mesure que de plus en plus de ressources deviennent disponibles, le programme peut être étendu pour inclure d'autres cancers curables ainsi que les cancers pour lesquels un traitement peut prolonger considérablement la survie.

Références

Références:

- **ARLBETS B, JOHNSON A, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K, WALTER P. (2002) .** Molecular Biology of the Cell. Fourth Edition. New-York: Garland Science 23:42-46.
- **BASTIAN D. 2001;** Développement et anatomie du sein normal. In: Espie M. et GORINS A. editors. Le sein du normal au pathologique. ESKA ; 40-60.
- **BELKACEM SOUHILA HACHERFI. 2011.** Recherche de mutations récurrentes sur le gène BRCA1 impliqué dans la prédisposition au cancer du sein héréditaire chez des jeunes patientes de l'ouest Algérien. Mémoire de Magister en science biologique, université d'Oran,.
- **BEKKOUCHE. Z, GUEDOUAR. Y, BEN ALI. F, EI KEBIR. F. Z, 2013,** Caractéristiques des carcinomes mammaires triple-négatifs dans l'Ouest-algérien, J. Afr. Cancer DOI 10.1007/s12558-013-0282-9.
- BOUNEDJAR A ., BOUZID K ., BENDIB A ., BENHAMMOUDA A ET AL. (2016).** Le cancer est une maladie redoutée, souvent perçue comme “la pire des maladies”. *Media Pub Santé*, 3-5.
- BOUZID K . (2013) .** Cancer des chiffres record pour l'Algérie. *Santé-MAG* 15 :37.
- BOYLE P ET LANGMAN J-S. (2000).** Epidemiology. ABC of colorectal cancer. carcinoma of huma origin (NSCLC-N6). *Anticancer research*, 11, 2239-2244.
- COPIN.M-C.** Large cellcarcinoma, lympho-epithelioma-like carcinoma, NUT carcinoma. *Annales de pathologie* 2016 ; 36 : 24-33.
- **COSTE.V ; F.P. CHATELET . 2005.** Chapitre 8 ; La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux

- CHATER. A . 2014 .** Cancer broncho pulmonaire et thérapeutique. Thèse de doctorat, université
- CHENG L. ET AL. 2012 .** Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol.*; 25(3):347-69
- **DEBRY J-B., 2013,** Cancérologie module 10, 2eme édition, Vernazobres Grego(VG), paris, 238p. ISBN : 978-2-8183-1011-3
- FERRETTI.G,JANKOWSKIA,GALIZZANO.A ET AL. 2008.** Imagerie radiologique et TEP scanner dans le cancer du pounom. *J radiol* ; 89 :387-402
- GUEDOUAR. Y, BEKKOUCHE. Z, Ben Ali. F, El Kebir. F. Z, 2014.** Évaluation phénotypique des sous-types moléculaires en carcinologie mammaire dans une

population de l'Ouest algérien, J. Afr. Cancer 6 :150-158, DOI 10.1007/s12558-014-0318-1.

-GOUADFEL KAHINA ET BADIS KHEIREDDINE. 2012-2013 .contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostique du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années, mémoire de master en science biologique, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou,

-GUENNOUNI N. (2014). Cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques. *Thèse doctorat, Université Mohammed V- Souissi-RABAT*, 138.

- GRAMONT A, HOUSSET M, NORDLINGER B, ROUGIER P. (2012) . Le cancer colorectal en questions. Fondation ARCAD 2ème Ed.1-73. de référence sur la biologie moléculaire du cancer.

-JULIE LECARPENTIER . 2012. " Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé ", Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud Paris XI,

- HANAHAN D, WEINBERG R .2000 .the hallmarks of cancer. Cell, 100 :57-70

-KINZLER K-W ET VOGELSTEIN B. (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer.

-KOBAYASHI LC, JANSSEN I, RICHARDSON H . 2013. et al. Moderate-to-vigorous intensity physical activity across the life and risk of pre- and post-menopausal breast cancer. Breast Cancer Res Treat; 139(3): 851-61.

-LAOUAR H ET DAOUDI S. (2016). Le cancer colorectal Profil épidémiologique anatomopathologique- immunohistochimique. Mémoire Master Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 43

-LANTUEJOU.S, ROUQUETTE.I, BRAMBELLA.E, TRAVIS.D-W. New WHO classification of lung adenocarcinoma and preneoplasia. Annales de pathologie 2016 ; 36 : 5-14.

-LICHTENSTEIN P, HOLM NV, VERKASALO PK.2000. et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. N Engl J Med; 343: 78–85

-MAVADDAT N, PEOCK S, FROST D. ET AL. 2013. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation

- MONSNIER J-F, LAVERGNE A, EMILE J-F. (2005) . Généralités sur les tumeurs. Copy right AFECA 7:1-16. Abou BekrBelkaid. Tlemcen, Algérie; 129p.

-MORERE J-F ET MITRY E. (2010). Les cancers digestifs des sujets âgés. *Springer*, 26.

-MOYON, E., VO, N.H., PRADAL, G. & VERBIST, J.F. (1991). Study of in vitro drug.

- PITOT H.C. Goldsworthy T, Moran S;(2006)..** The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry* 17 (2):133-146.
- ROTHSCHILD S, BETTICHER D, OCHSENBEIN A, STAHEL R, BUBENDORF L, GUGGER M, BRUTSCHE M, PLESS M ET GAUTSCHI O. 2010.** Bedeutung der Histologie für die Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms. *Swiss Medical Forum.*; 10(22): 384-88.
- TOUGERON D. (2014) .** Carcinogenèse colorectale, données fondamentales. EMC. Gastro-entérologie 9 (3) : 1 - 5.
- TROLL W, WIESNER R . (1985) .** The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 25: 509 - 528
- YOKOTA, J. (2000).** Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*, 21, 497-503
- WISSELER.MP. 2012,** Bilan de l'analyse du statut mutationnel EGFR de 1 patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire du CHU_CAV de Nancy. Université de Lorraine. Thèse de doctorat. Université de Nancy. 113p

Annexe

Annaux 01 :

1- Cancer de sein

Tableau 2: Répartition selon Age des patientes (80 cas)

Age	[20-40[[40-60[[60-80[
Nombre de cas	17	49	14
Pourcentage %	21 .25%	45.49%	17.5%

Tableau 3: Répartition selon la Taille tumorale

Taille de tumeur	PT1	PT2	PT3	PT4
Nombre de cas	31	36	8	5
Pourcentage %	38 ,75%	45 %	10 %	6,26 %

Tableau 4: Répartition selon le type histologique

Type histologique	CCI	CLI
Nombre de cas	58	22
Pourcentage %	72.5%	27 .5%

Tableau 5: Répartition selon le Grade SBR

Grade SBR	GI	GII	GIII
Nombre de cas	2	57	21
Pourcentage %	2.5%	71.25%	26.25%

Tableau 6: Répartition selon l'envahissement ganglionnaire (N)

ganglionnaire	N+	N-
Nombre de cas	49	31
Pourcentage %	58.75%	41.25%

Tableau 7: Répartition selon l'expression des récepteurs d'oestrogène (RE).

récepteurs d'oestrogène	RE+	RE-
Nombre de cas	19	61
Pourcentage %	23.75%	76.25%

Tableau 8:Répartition selon l'expression des récepteurs progéstérones (RP).

récepteurs progéstérones	RP+	RP-
Nombre de cas	24	56
Pourcentage %	30%	70%

Tableau 9: Répartition selon l'expression membranaire de HER2 .

HER2	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Nombre de cas	21	13	09	37
Pourcentage %	26.25%	16.25%	11.25%	46.25%

Annexe 02

2-cancer de poumon

Tableau 10: Répartition selon Age des patientes (40 cas).

Age	[30-50[[50-70[[70-90[
Nombre de cas	9	21	10
Pourcentage %	22.5%	52.5%	25%

Tableau 11: Répartition selon la Taille tumorale .

Taille tumorale	PT1	PT2	PT3	PT4
Nombre de cas	11	15	9	6
Pourcentage %	27.5%	37.5%	22.5%	15%

Tableau 12: Répartition des tumeurs selon le type histologique .

type histologique	Epidermoide	Adénocarcinome	CPC
Nombre de cas	25	12	3
Pourcentage %	62.5%	30%	7.5%

Annexe 03 :

3-Cancer de colon

Tableau 13:Répartition selon Age des patientes (20 cas):

Age	[30-50[[50-70[[70-90[
Nombre de cas	2	10	8
Pourcentage %	10%	50%	40%

Tableau 14: Répartition selon la Taille tumorale

Taille tumorale	PT1	PT2	PT3	PT4
Nombre de cas	7	8	4	1
Pourcentage %	35%	40%	20%	5%

Tableau 15: Répartition selon le type histologique .

type histologique	Adénocarcinom Liberkhunien	Adénocarcinom colloïde	Carcinome à cellules en bague à chaton
Nombre de cas	12	5	3
Pourcentage %	60%	25%	15%