

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 68

**METASTASES MEDULLAIRES DES CANCERS:
ASPECTS HEMATOLOGIQUES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

MLLE HANANE EL JAZIRI
Née le 25 Janvier 1987 à Nador

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Moelle osseuse – Métastases – Myélogramme – Cytométrie en flux.

JURY

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. DAMI

Professeur Agrégé de Biochimie

Mme. M. NAZIH

Professeur Agrégé d'Hématologie

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

17 JUIN 2013



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : PROFESSEUR ABDELMALEK FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie

Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSE KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil

Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAC Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufous
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabih
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale

Pr. BENHARBIT Mohamed
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. KARIM Abdelouahed
 Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 Pr. ZERAIDI Najja

Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie

Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation

Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid

Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique

Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**Enseignants Militaires*

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces





Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Touts les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect et la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que je dédie cette thèse à





A mes très chers parents :

El JAZIRI Abderrahman et El MJIDI Zohra

*Les deux personnes qui ont toujours été présentes
pour me chérir, me protéger et me soutenir tant moralement que
matériellement pour que je puisse atteindre mon but.
Vos bénédictions ont été pour moi le meilleur soutien
durant ce long parcours.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance
et ma gratitude à votre égard,*

*Puisse cette thèse symboliser le fruit de vos longues années
de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon amour et
de mon attachement indéfectible.*





A mes très Chers Frères et sœurs

Fatima et son mari Abdellatif et leurs enfants

Khouloud, Achraf et Najlae.

Saida et son mari Omar et leurs futurs bébé.

Khadija et son mari Jamal et leur petite fille Sahar.

Oumnia et son fiancé Mustapha, Nadia, Bouchra.

Et mes frères Younes et Mohammed.

Mille mercis pour votre affection, votre aide

et votre soutien qui ont marqué tous les stades de ma vie.

Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez

dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.

Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur,

de santé et de prospérité.





A toute la famille EL JAZIRI.

A mes chers grands-parents maternels Fatma et Hassan.

*Trouvez ici les expressions de ma tendresse, mon respect et de mon
affection inaltérable.*

Que Dieu vous protège.

A la mémoire de mes grands-parents paternel

A mes très chères amies: Kaltoum, Lamiaa, Khadija,

Rachida, Zineb, Rajae, Sanae, Karima, Fatima, Imane, Nabila....

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur
qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des
souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous
dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A tous ceux qui me sont trop chers

et que j'ai omis de citer





Remerciements





A notre Maître et Président de thèse

Monsieur ABDELKADER BELMEKKI.

*Professeur d'hématologie et Chef de la Division Transfusion Sanguine
à l'Inspection du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*C'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant la présidence
du jury de cette thèse.*

*J'ai eu le grand privilège de compter parmi vos étudiants et je rends
hommage à votre sérieux votre humanisme et votre haute compétence.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond
respect et de notre estime.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder prospérité et bonheur, et
vous assister dans la réalisation de vos projets.*





*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur AZLARAB MASRAR,
Professeur d'hématologie biologique et Chef
de Service à l'hôpital Ibn Sina Rabat.*

*Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon
profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui
Grâce à votre esprit didactique et rigoureux et vos précieux conseils
a pu être mené à bien.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance
éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.
Puisse Dieu le tout puissant vous accorder prospérité et bonheur
et vous assister dans la réalisation de vos projets.*





*A notre Maître et juge de thèse
Madame MONA NAZIH
Professeur agrégé d'hématologie*

*Nous avons été très sensibles à l'amabilité
de votre accueil et l'intérêt que vous avez voulu accorder
à ce travail en acceptant de le juger.*

*Veillez trouver ici, chère maître, le témoignage
de notre reconnaissance et de notre respect.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder la prospérité
et le bonheur, et vous assister dans la réalisation de vos projets.*





*A notre Maître et juge de thèse
Monsieur ABDELLAH DAMI
Professeur agrégé de biochimie*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande
sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.
Puisse Dieu le tout puissant vous accorder prospérité et bonheur, et
vous assister dans la réalisation de vos projets.*



Sommaire

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DES METASTASES MEDULLAIRES DES CANCERS.	3
I-LE CYCLE CELLULAIRE :	4
1-Définition :	4
2- Description générale :	4
3-Système de contrôle du cycle cellulaire.	6
II-GENESE DES METASTASES DES CANCERS :	8
A-Histoire de la maladie :	8
B-Principes des métastases	9
C-Etapes de formation des métastases :	9
1- La formation de la tumeur primaire :	11
2-Angiogenèse :	13
3- L'invasion du tissu de soutien et l'arrivée dans le sang :	17
4- La préparation à la migration :	18
5- Le transport :	19
6- L'arrêt dans un organe :	19
7- L'adhérence à la paroi vasculaire interne :	19
8- Sortie du vaisseau :	20
9- L'adaptation au microenvironnement : l'ancrage.....	20
10-Lymphangiogenèse :	22
11-Les micro-métastases :	22
D- Les différents modes de dissémination métastatique :	24
1-Dissémination par voie lymphatique :	24
2- Dissémination par voie sanguine :	24
III-LE REMODELAGE OSSEUX :	26
A- Le système RANK/RANK-L/OPG	27

B- La voie Wnt/ β -catenin	29
IV-METASTASES OSSEUSES DES TUMEURS SOLIDES :	30
A- Mécanismes des métastases ostéolytiques.....	31
B- Mécanismes des métastases ostéocondensantes.....	33
DEUXIEME PARTIE : LES CANCERS OSTEOMEDULLAIRES	
METASTATIQUES	35
I- LE NEUROBLASTOME :	36
A-Physiopathologie :	36
1-Genèse.....	36
2- Les métastases ostéomédullaires:	39
a- Myélogramme	39
b-Biopsie ostéomédullaire	41
B-Aspects cellulaires et histologiques :.....	41
C-Profil immunophénotypique :	45
1-Rappels sur la cytométrie en flux :	46
D-Traitements :	47
II-RETINOBLASTOME :	48
A-Physiopathologie :	48
1-Genèse.....	48
2- Les métastases ostéomédullaires:	50
a- Myélogramme	50
b- Biopsie ostéomédullaire	51
B-Aspects cellulaires et histologiques :.....	51
C-Profil immunophénotypique :	54
D-Traitement.....	54
1- L'énucléation.....	54
2- La radiothérapie orbitaire.....	54
3- La chimiothérapie	55
4- Le traitement local.....	55

III-CANCER DU SEIN :	56
A-Physiopathologie :	56
1-Genèse.....	56
a- Facteurs de risque.....	56
a-1 -L'âge.....	56
a-2 Les facteurs familiaux et génétiques.....	57
a-3 Facteurs cliniques.....	58
a-4 L'imprégnation hormonale.....	58
a-5 L'alimentation et le mode de vie.....	58
2-Les métastases ostéomédullaires :	59
a -Myélogramme.....	59
2-Biopsie ostéomédullaire.....	60
B- Aspects cellulaires et histologiques :	60
1. Les cancers du sein in-situ.....	60
2. Les carcinomes invasifs (infiltrants).....	61
3. Les autres tumeurs malignes du sein.....	61
C-Profil immunophénotypique :	63
D-Traitement:	63
1. Chirurgie.....	63
2. Radiothérapie.....	64
3. Chimiothérapie.....	64
4. Hormonothérapie.....	64
5. Nouvelles stratégies thérapeutiques.....	65
V-CANCER DU POUMON :	66
A-Physiopathologie :	66
1-Genèse.....	66
a- Facteurs de risque.....	66
a-1 Le tabac.....	66
a-2 Exposition professionnelle.....	67

2-Les métastases ostéomédullaires:.....	68
1-Myélogramme	68
b-Biopsie ostéomédullaire.....	70
B- Aspects cellulaires et histologiques :.....	70
1. Les cancers bronchiques non-a petites cellules	71
a. Adénocarcinomes.....	71
b. Carcinomes épidermoïdes :	72
c. Carcinomes à grandes cellules.....	73
2. Les cancers bronchiques à petites cellules :	74
C- Profil immunophénotypique :	75
D- Traitements	76
1. Chirurgie.....	76
2. Chimiothérapie	77
3. Radiothérapie.....	77
4. Autres traitements	79
VI-LE CANCER DE LA PROSTATE	80
A-Physiopathologie:.....	80
1-Genèse.....	80
a- Facteurs de risque	80
a-1 Facteurs familiaux et hérédité.....	80
a-2 Facteurs ethniques.....	82
a-3 L'âge en tant que facteur de risque.....	82
a-4 Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance	82
a-5 Facteurs environnementaux : alimentation et autres facteurs.....	84
2- Les métastases ostéomédullaires :	85
a- Myélogramme.....	85
b- Biopsie ostéomédullaire.....	86
B-Aspects cellulaires et histologiques :.....	87
C-Profil immunophénotypique :	87

D - Traitements	88
1. La prostatectomie.....	88
2 . La radiothérapie	88
3 . La chimiothérapie	88
4 . L'hormonothérapie.....	88
CONCLUSION	89
RESUMES	89
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	89

Liste des abréviations

AC MO	: Anticorps monoclonaux.
ACTH	: Adreno CorticoTropic Hormone.
ADC	: Adénocarcinomes.
ATM	: Ataxia Telangiectasa Mutated.
BMP	: Bone morphogenetic proteins
BRCA	: Breast Cancer.
CaP	: Cancer de la prostate.
CBNPCs	: Cancers bronchiques non-a petites cellules.
CBPCs	: Cancers bronchiques à petites cellules.
CDH1	: Gène codant l'E-cadhérine.
CDKs	: Cyclin-dépendent Kinases.
CFU-GM	: Colony forming unit-granulocyte macrophage.
CGC	: Carcinomes à grandes cellules.
CHK2	: Checkpoint Kinase 2.
CMF	: Cytométrie en flux.
COX-2	: Cyclooxygénase-2.
CRH	: Corticotropin Releasing Hormone.
CTGF	: Connective tissue growth factor.
CTXα	: Télopeptide C terminal.
CYP17	: 17-alpha-hydroxylase.
DHEA	: Déhydroépiandrostérone.
DES	: Diéthylstilbestrol.
Dickkopf-1	: DKK1.
ET-1	: Endothéline-1.
ER	: Oestrogènes.
FG	: Fibroblast growth factors.
FH	: Histologie favorable.
FITC	: <u>Isothiocyanate</u> de Fluorescéine.

FZD	: Frizzled.
GNB	: Ganglioneuroblastome.
HSD	: Hydroxystéroïde déhydrogénase.
IF	: Immunofluorescence directe.
IGF-IGFBPs	: IGF binding protein.
IGF	: Insulin-like growth factors.
LBA	: Lavages broncho-alvéolaires.
LPA	: Acide lysophosphatidique.
LRP	: Low density lipoprotein receptor-related protein.
M-CSF	: Macrophage colony stimulating factor.
MKI	: Index mitose-caryorrhexie.
NB	: Neuroblastome.
OPG	: Ostéoprotégérine.
PCaP	: gène prédisposant au cancer de la prostate.
PDGF	: Platelet derived growth factors.
PE	: Phycoérythrine.
PR	: Progestérone.
PSA	: Prostate specific antigen.
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog.
PTH	: Hormone parathyroïde.
PTHrp	: Parathyroid hormone related protein.
Rb1	: Gène du rétinoblastome.
sFRP2	: Secreted frizzled-related protein.
STK11	: Ser/Thr Kinase 11.
SERM	: Selective estrogen receptor modulator.
UH	: Histologie non favorable.
uPA	: Urinary plasminogen activator.
VDR	: Vitamine D et son récepteur.
VEGF	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Liste Des Figures

FIGURE 1. Différentes phases du cycle cellulaire	6
FIGURE 2. Le contrôle du cycle cellulaire.	7
FIGURE 3. Les 6 concepts de Douglas Hanahan et Robert Weinberg.....	12
FIGURE 4. Schéma de l'angiogenèse	13
FIGURE 5. Etapes principales de l'angiogenèse par bourgeonnement	14
FIGURE 6. Etapes principales de l'angiogenèse par intussusception.....	15
FIGURE 7. Les phases prévasculaire et vasculaire de la tumorigenèse	16
FIGURE 8. La balance angiogénique	17
FIGURE 9. Les différentes étapes de formation de métastases.....	23
FIGURE 10. Les différentes voies de la dissémination métastatique	25
FIGURE 11. Cycle de remodelage osseux	27
FIGURE 12. Interactions entre les ostéoblastes et les ostéoclastes au sein de l'unité multicellulaire de remodelage osseux.....	28
FIGURE 13. Le système RANK/RANKL/OPG en présence d'OPG qui se lie sur RANKL	29
FIGURE 14. Le cycle vicieux dans les métastases ostéolytiques.....	32
FIGURE 15. Déroulement d'une métastase ostéocondensante	34
FIGURE 16. Formation de la crête neurale	38
FIGURE 17. Frottis médullaires montrant l'envahissement de la moelle par les cellules tumorales d'un neuroblastome	40
FIGURE 18. Biopsie ostéomédullaire d'un neuroblastome	41
FIGURE 19. Histologie de coupes de tumeurs neuroblastiques.....	42
FIGURE 20. Classification des neuroblastomes en histologie favorable ou non favorable selon les différents critères de l'INPC	44
FIGURE 21. Composants majeurs d'un cytomètre en flux.....	46
FIGURE 22. Leucocorie	49

FIGURE 23. Frottis médullaire montrant l'envahissement de la moelle par les cellulestumorale d'un rétinoblastome	50
FIGURE 24. biopsie ostéomédullaire d'un rétinoblastome.....	51
FIGURE 25. rosettes de type Flexner-Wintersteiner	53
FIGURE 26. rosettes de type Homer-Wright	53
FIGURE 27. Frottis médullaire montrant l'envahissement de la moelle par les cellules tumorales d'un carcinome lobulaire in situ	59
FIGURE 28 . biopsie ostéomédullaire d'un carcinome lobulaire in situ.....	60
FIGURE 29. Représentation des différentes tumeurs de la glande mammaire.....	62
FIGURE 30. Frottis médullaires montrant l'envahissement de la moelle par les cellules tumorales d'un carcinome bronchique	69
FIGURE 31. Biopsie ostéomédullaire d'un carcinome bronchique.....	70
FIGURE 32. Adénocarcinome pulmonaire.....	72
FIGURE 33. Carcinome épidermoïde bronchique	73
FIGURE 34. Carcinome neuroendocrine a grande cellules.....	74
FIGURE 35. Carcinome bronchique a petites cellules	75
FIGURE 36. Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de la prostate	81
FIGURE 37. Frottis médullaire montrant l'envahissement de la moelle par les cellules tumorales d'un carcinome prostatique	85
FIGURE 38. Biopsie ostéomédullaire d'un carcinome prostatique.....	86
FIGURE 39. histologie d'une prostate normale (A), histologie du Cancer de la prostate (B) ..	87



Introduction



Les métastases médullaires des cancers constituent un groupe hétérogène de pathologies relativement fréquentes. Leur développement implique des interactions entre les cellules malignes, le microenvironnement médullaire et les cellules osseuses elles-mêmes. Ces métastases ostéomédullaires constituent un événement majeur dans l'évolution de beaucoup de tumeurs.

Deux techniques sont actuellement associées pour l'examen de la moelle osseuse : le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire. Ces deux techniques peuvent être combinées à la cytométrie en flux qui est devenue en quelques années un outil performant dans le diagnostic spécifique de la métastase surtout en cas de disponibilité des marqueurs oncogéniques.

L'objectif de notre travail est de rapporter les aspects physiopathologiques et diagnostics des métastases médullaires en soulignant l'apport du laboratoire d'hématologie dans la prise en charge des patients.



*Première partie :
Physiopathologie des métastases
médullaires des cancers.*



I-LE CYCLE CELLULAIRE :

1-Définition :

Le cycle cellulaire est l'ensemble des modifications que subit une cellule entre sa formation, à partir de la division d'une cellule mère, et le moment de sa division en deux cellules filles grâce à la mitose. Il comprend 2 phases principales:

- Une phase de croissance (augmentation de la masse) : cette phase préparatoire occupe la plus grande partie du cycle cellulaire, on l'appelle l'interphase.
- Une phase de division : après avoir grossi la cellule se scinde en deux cellules filles. Cette phase très courte comparée à l'interphase, s'appelle la mitose [1].

2- Description générale :

A) L'interphase :

a- La phase G₀ : Cette phase est en fait hors du cycle ; elle est aussi appelée phase de quiescence. Il s'agit d'une phase d'attente au cours de laquelle la cellule peut :

- se différencier [2].
- se mettre en attente jusqu'à ce qu'un signal lui fasse changer d'état pour retourner dans le cycle [3].
- entrer en apoptose.

La phase G₀ est caractérisée par une faible activité transcriptionnelle et enzymatique et un transport membranaire réduit ; les cellules y sont de plus petite taille et à 2n chromosomes.

b- La phase G₁ : Cette phase, la première du cycle, est caractérisée par une grande activité transcriptionnelle et enzymatique. Sa durée variable conditionne le temps de génération [1]; dans les cellules cancéreuses sa durée est de l'ordre d'une dizaine d'heures. La quantité d'ADN reste constante au cours de cette phase.

c- La phase S : Cette phase correspond à la phase de synthèse de l'ADN. Elle dure de 6 à 8 heures. Au cours de cette phase, la quantité d'ADN va passer de 2n à 4n chromosomes.

d-La phase G2: Une fois la réplication de l'ADN terminée, la cellule tétraploïde (4n chromosomes) entre dans cette phase. Elle dure quelques heures, temps nécessaire pour que la cellule vérifie que la phase de réplication a été correctement effectuée avant d'entrer en mitose.

B) La mitose (phase M) :

C'est la phase de division de la cellule. Au sein de cette phase, il faut distinguer la caryodiérèse (séparation de l'ADN) et la cytotdiérèse (séparation du cytoplasme des deux cellules filles) qui clôturent le cycle.

La caryodiérèse comprend 4 grandes étapes :

- ✓ **Prophase** : condensation des chromosomes et fragmentation de l'enveloppe nucléaire
- ✓ **Métaphase** : poursuite de la condensation des chromosomes, et mise en place des microtubules.
- ✓ **Anaphase** : partage des chromosomes, migration des chromatides aux deux pôles de la cellule et apparition du sillon de division.
- ✓ **Télophase** : arrêt de la migration, décondensation et déspiralisation des chromosomes puis formation de la membrane nucléaire [2].

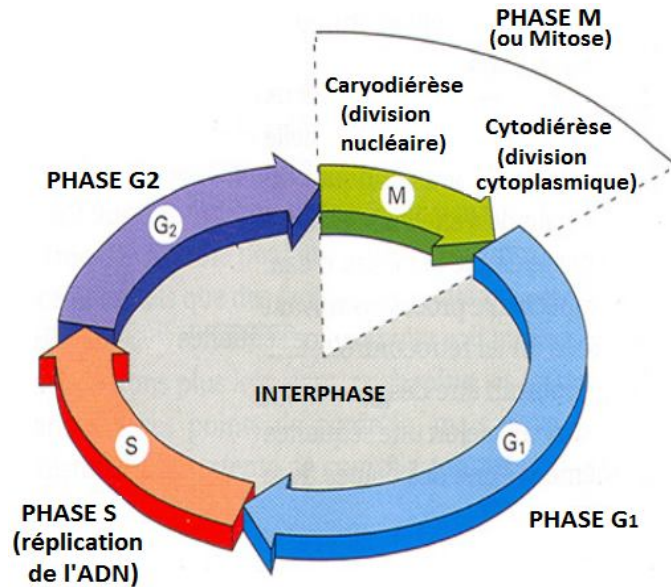


Figure 1: Différents phases du cycle cellulaire [4]

3-Système de contrôle du cycle cellulaire.

Les protéines essentielles à la progression du cycle cellulaire sont les kinases CDKs (Cyclin-dépendent Kinases) (**figure 2**). Trois niveaux de régulation de ces protéines ont été décrits : l'association avec une sous-unité activatrice, la cycline ; un profil de phosphorylation faisant intervenir des phosphorylations activatrices et inhibitrices et enfin la fixation des inhibiteurs des CDKs, les protéines CKIs.

Les CDKs sont actives uniquement sous forme de complexe avec des unités régulatrices spécifiques dont le niveau varie en fonction des différentes phases du cycle cellulaire; les Cyclines.

Les cyclines D sont exprimées lors des phases G1 et sont dégradées en phase S par le protéasome après leur ubiquitinylation.

Les cyclines qui interviennent dans la mitose (A et B) s'accumulent durant les phases G1, S et G2 et sont dégradées en mitose.

Il existe de nombreuses CDKs mais seules 4 (CDK1, 2, 4 et 6) ont un rôle clairement défini dans la régulation du cycle cellulaire.

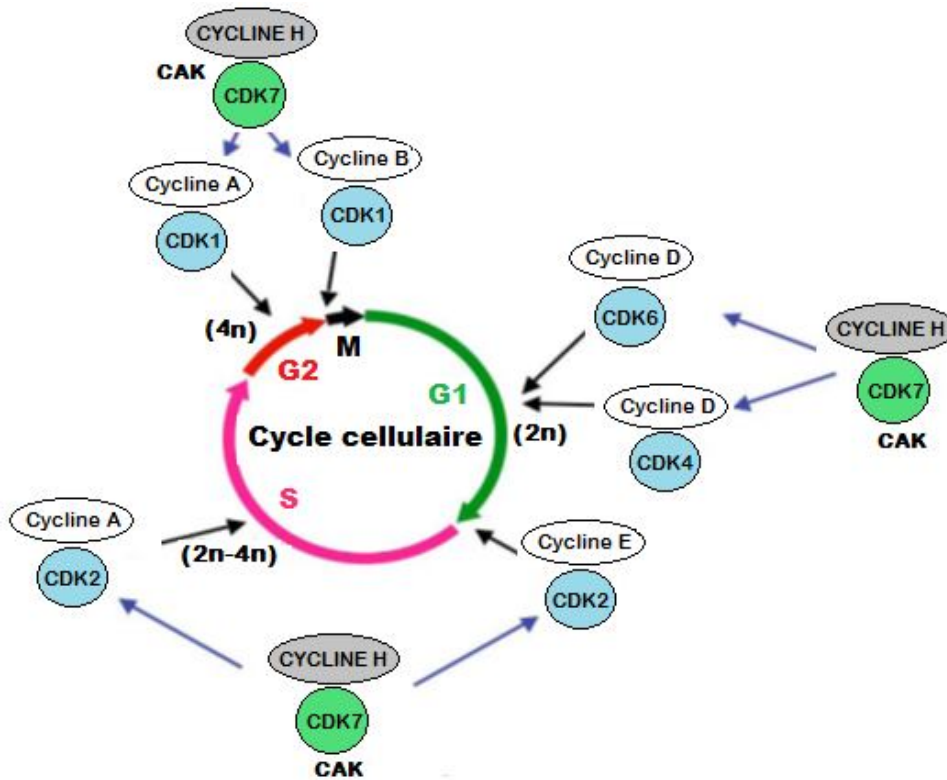


Figure 2: le contrôle du cycle cellulaire [5].

II-GENESE DES METASTASES DES CANCERS :

A-Histoire de la maladie :

La migration de cellules cancéreuses pour former une masse tumorale à distance de la tumeur primitive a été soupçonnée pour la première fois par **John Hunter** puis démontrée au début du XIXe siècle, par **Bayle et Récamier** à partir de milliers d'autopsies.

En fait, **Joseph Claude Récamier**, fut le premier à proposer le terme de « métastase » dans son traité sur le cancer en 1829 .Il a décrit l'hypothèse de migration puis de greffe des cellules cancéreuses à partir de la tumeur primaire vers un organe à distance.

La métastase se définit par la croissance d'un organisme pathogène ou d'une cellule tumorale à distance d'une tumeur principale appelée primitive.

-Sans employer le terme de métastase, **Fabrice d'Aquapende** (1537-1619), avait déjà soupçonné la possibilité de migration des cellules tumorales à distance du site primitivement atteint par diffusion sanguine ou lymphatique.

-**Stephen Paget** (1855-1926), a proposé très tôt la théorie de « la graine et du sol ».

Il proposait l'hypothèse de la cellule cancéreuse et de l'environnement tissulaire de la tumeur métastatique, c'est-à-dire de la nécessaire adéquation entre une cellule cancéreuse et son milieu environnant pour qu'elle engendre une métastase.

-**Douglas Hanahan et Robert Weinberg** ont parfaitement défini toutes les caractéristiques fonctionnelles et moléculaires des cellules tumorales dans un article en 2000 qui reste la référence pour définir la cellule tumorale : immortalité, dysrégulation de la croissance, résistance à l'apoptose, pouvoir angiogénique et pouvoir métastatique.

-C'est en 1971, que **Judah Folkman** franchit une étape essentielle dans la compréhension de la croissance tumorale. Il démontre que, dès 2 mm³ de volume, la tumeur maligne a besoin d'une vascularisation propre pour continuer sa croissance.

C'est le concept de la néo-angiogenèse, qu'il étudiera et décrira jusqu'à sa mort récente en 2008.

Aujourd'hui, même si beaucoup de mécanismes restent à comprendre, le clinicien sait que la découverte d'une métastase est un événement décisif dans l'histoire de la maladie [6].

B-Principes des métastases

Les 3 grands principes qui gouvernent la cascade métastatique peuvent être résumés ainsi:

1^{er} principe : le processus métastatique dépend à la fois des propriétés intrinsèques de la cellule tumorale et des réponses des cellules de l'hôte.

Les tumeurs sont biologiquement très hétérogènes : elles sont constituées de sous populations cellulaires ayant des caractéristiques phénotypiques et génotypiques différentes. Chacune d'elles a la capacité potentielle de compléter certaines étapes du processus métastatique mais ne peuvent pas conduire tout le processus lui-même.

2^{ème} principe : le processus métastatique est extrêmement sélectif pour les cellules qui y parviennent et qui se sont affranchies avec succès toutes les étapes de formation des métastases.

3^{ème} principe : les métastases sont spécifiques d'organes (théorie de la graine et du sol de Paget) c'est-à-dire qu'elles utilisent des médiateurs spécifiques qui sont différents d'un organe à l'autre. En d'autres termes la survenue de métastases dépend de multiples interactions entre les cellules potentiellement métastatiques et le microenvironnement local qui est favorable et compatible à leur implantation [7].

C-Etapes de formation des métastases :

Le processus métastatique correspond à la dissémination de cellules à partir d'une tumeur primaire vers des organes à distance. Il s'apparente avant tout à une cascade non seulement dans la succession des étapes mais également dans la vision qu'on peut avoir d'un déchaînement de phénomènes et d'une irréductibilité des événements aboutissant à l'émergence de tumeurs secondaires.

Ce processus correspond à une longue série d'étapes séquentielles, évolutives liées les unes aux autres. L'échec ou l'accomplissement inadapté d'une étape conduit à l'arrêt de la cascade et donc à l'arrêt de la dissémination métastatique.

L'hétérogénéité des cellules tumorales est largement admise. Elle est une caractéristique fondamentale des tumeurs et reflète l'instabilité des génomes des cancers : mutations, réarrangements chromosomiques ou altérations épigénétiques.

Récemment, il a été admis que cette instabilité n'est pas seulement le fait de cancers avancés mais qu'elle survient dans les étapes précoces de la tumorigenèse.

Cependant, au sein d'une même tumeur, le taux d'instabilité génétique des clones cellulaires métastatiques est beaucoup plus important que celui des clones non-métastatiques, confirmant ainsi qu'il existe un lien très fort entre instabilité génétique et métastases [7].

Aujourd'hui, l'acquisition du phénotype métastatique et sa spécificité pour l'organe cible ne sont pas encore parfaitement élucidés mais on commence à mieux appréhender les conditions minimales pour que la cellule métastatique envahisse un organe cible [8].

En tout, 11 étapes sont indispensables :

- ✓ La formation de la tumeur primaire.
- ✓ B-l'angiogenèse.
- ✓ L'invasion du tissu de soutien et l'arrivée dans le sang.
- ✓ La préparation à la migration.
- ✓ Le transport.
- ✓ L'arrêt dans un organe.
- ✓ L'adhérence à la paroi vasculaire interne.
- ✓ La sortie du vaisseau.
- ✓ I - L'adaptation au microenvironnement : l'ancrage
- ✓ J- Lymphangiogenèse.
- ✓ K- les micro-métastases.

A chacune de ces étapes, il existe des contrôles qui sont théoriquement activés de manière efficace afin de combattre la diffusion du cancer.

En pratique, les tumeurs primitives semblent être très hétérogènes et seul un faible contingent de cellules est capable de passer toutes ces étapes en résistant au contrôle mis en place.

En fait, les cellules cancéreuses pourraient s'orienter vers un phénotype métastatique, mais n'acquérir définitivement ce phénotype qu'avec l'activation de plusieurs autres oncogènes ou la perte de gènes suppresseurs de tumeurs.

A l'origine du phénomène de dissémination métastatique, la cellule tumorale doit acquérir la possibilité de migrer. Elle doit se différencier pour acquérir la mobilité : c'est la transformation épithélio-mésenchymateuse. Une fois la migration finie, et la cellule installée dans son nouvel environnement le phénomène inverse s'effectue : une transition mésenchymato-épithéliale. L'adaptation des cellules cancéreuses se fait en fonction du milieu dans lequel elles se trouvent à un moment donné [8].

1- La formation de la tumeur primaire :

La formation de la tumeur primaire est principalement due à la transformation cellulaire maligne c'est-à-dire le passage d'un état normal à un état tumoral. Cette cellule tumorale acquiert la capacité de proliférer indéfiniment et de disséminer dans d'autres sites que le site naturel. Cette transformation est directement liée à la présence d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. Un grand nombre d'altérations génétiques est nécessaire pour transformer ces cellules normales en cellules tumorales à phénotypes transformés. C'est la somme de plusieurs altérations génétiques qui entraîne l'émergence d'une transformation maligne dans une cellule normale.

La cellule tumorale acquiert des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles spécifiques. Morphologiquement, les changements sont évidents (cellules arrondies, noyau volumineux et plus réfringent...), et sur le plan fonctionnel de nombreuses anomalies apparaissent. En effet, la prolifération s'effectue en l'absence de facteurs de croissance, il existe une perte d'inhibition de contact qui définit l'homéostasie et qui conduit donc à un

enchevêtrement anarchique. De plus, les cellules tumorales perdent la nécessité d'un support d'ancrage pour vivre, cela permet aux cellules transformées de proliférer sans support, cette caractéristique est à l'origine de la capacité à disséminer et donc potentiellement à métastaser [8].

Ces notions fondamentales, ont été complétées et synthétisées par **Hanahan et Weinberg** qui a défini 6 capacités acquises définissant la cellule tumorale [8].

- ✓ Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération.
- ✓ Insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
- ✓ Acquisition d'une résistance à l'apoptose.
- ✓ Potentiel illimité de réplication.
- ✓ Stimulation de l'angiogénèse.
- ✓ Pouvoir d'invasion et de dissémination (métastases) [7].

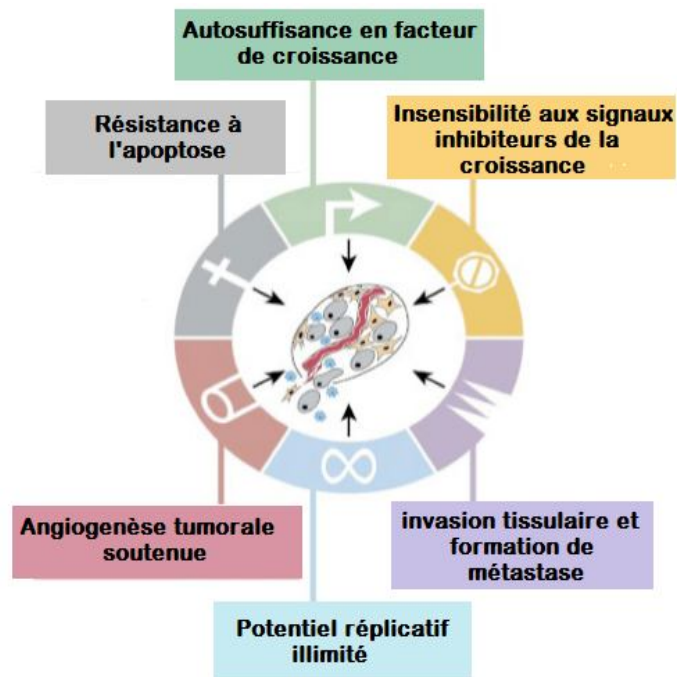


Figure 3 : Les 6 concepts de Douglas Hanahan et Robert Weinberg [7].

2-Angiogenèse :

C'est en 1787 que le Dr **John Hunter**, chirurgien britannique, introduit le terme angiogenèse qui décrit la création « genèse » des vaisseaux sanguins « angio ». Autrement dit, l'angiogenèse peut être définie comme l'ensemble des processus conduisant à la formation de nouveaux capillaires sanguins par l'excroissance ou le bourgeonnement de vaisseaux préexistants[9].

L'angiogenèse s'applique à des phénomènes tumoraux [7].

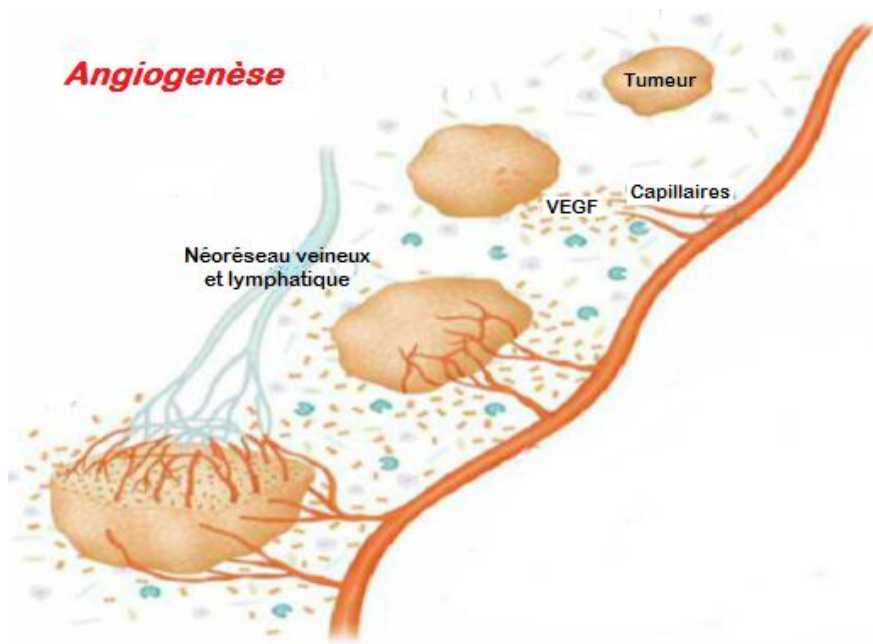


Figure 4: Schéma de l'angiogenèse [10].

a-Mécanismes de l'angiogenèse :

La connaissance des mécanismes moléculaires qui gouvernent l'angiogenèse est importante pour le développement de nouveaux moyens thérapeutiques ayant pour but d'empêcher ou de stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins selon les circonstances.

Trois mécanismes fondamentaux de l'angiogenèse ont été identifiés : l'angiogenèse par bourgeonnement (*sprouting*), l'intussusception (*splitting*) et la septation (*bridging*). Ce dernier mécanisme se caractérise par la création de canaux vasculaires séparés à l'intérieur des vaisseaux suite à la croissance des cellules endothéliales, ce qui conduit à des ponts entre branches vasculaires [9].

Ce mécanisme étant encore mal connu, il ne sera pas davantage détaillé.

➤ **Le bourgeonnement :**

L'angiogenèse par bourgeonnement a été le premier mécanisme identifié.

Au cours du *sprouting*, les cellules endothéliales (CE) sont tout d'abord activées par des facteurs de croissance liés à leurs récepteurs et vont libérer des enzymes (des protéases), ce qui conduit à la dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire (MEC). La migration orientée des CE à l'aide de molécules d'adhésion nommées intégrines est suivie d'une phase de prolifération dans la matrice environnante. Enfin, par différenciation et polarisation, les CE s'organisent en structures tubulaires avec une nouvelle lame basale, des germes (*sprouts*) se connectent aux vaisseaux voisins et forment un lumen. Afin de stabiliser ces néovaisseaux immatures, les CE vont induire la mise en place de la paroi vasculaire et la MEC va se régénérer. Ce procédé est contrôlé par une balance de facteurs pro- et anti-angiogénique [9] (figure5).

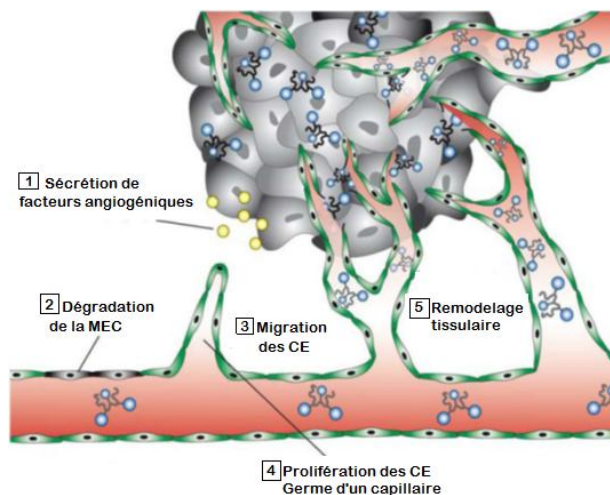


Figure 5 : Etapes principales de l'angiogenèse par bourgeonnement [9].

➤ **L'intussusception :**

L'intussusception désigne, en physiologie, le mode d'accroissement d'un organisme ou d'une cellule vivante, par la pénétration et l'incorporation de matériaux et/ou d'éléments nutritifs empruntés au monde extérieur. Contrairement à l'angiogenèse par bourgeonnement qui est un mécanisme bien défini, l'angiogenèse par intussusception (*splitting*) est un concept relativement récent, découvert de manière fortuite par **Peter H. Burri** et son équipe en 1990 alors qu'ils travaillaient sur la transformation du réseau capillaire dans les poumons chez le rat et l'humain [9]. Elle est caractérisée par un élargissement et une séparation (*split*) des vaisseaux déjà formés. Elle ne nécessite pas une prolifération importante des CE mais plutôt un réarrangement des structures préformées.

Elle se décompose en quatre étapes. Tout d'abord, les parois des deux capillaires opposés entrent en contact et forment un pont inter-endothélial d'environ 1 μm de diamètre. Il s'ensuit une réorganisation des jonctions intercellulaires de l'endothélium avec une perforation centrale de la bicouche endothéliale pour permettre aux facteurs de croissance et aux cellules de pénétrer dans le lumen. Puis, un cœur interstitiel appelé pilier est formé entre les deux nouveaux vaisseaux au niveau de la zone de contact qui est envahie par les péricytes et les myofibroblastes. Enfin, ces cellules se déposent en fibres de collagène afin de fournir une matrice extracellulaire pour le grossissement des capillaires sans qu'elles changent de structure [9].

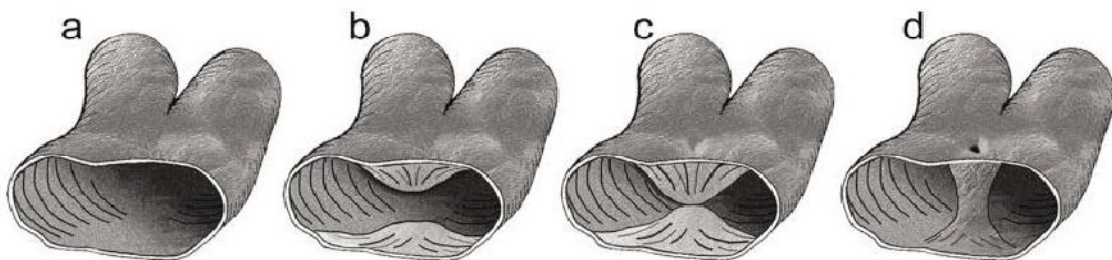


Figure 6 : Etapes principales de l'angiogenèse par intussusception [9].

b- Le "Switch" angiogénique :

La croissance des tumeurs solides est contrôlée à la fois par des mécanismes strictement intratumoraux et par des interactions entre la tumeur et le tissu environnant.

En effet, les nouveaux vaisseaux sanguins approvisionnent la tumeur en oxygène et en nutriments permettant ainsi son expansion au-delà d'1 à 2 mm³. Ils éliminent les déchets métaboliques et fournissent également des cytokines et des facteurs de croissance qui stimulent directement la croissance des cellules cancéreuses.

La progression tumorale est caractérisée par une phase prévasculaire et une phase vasculaire.

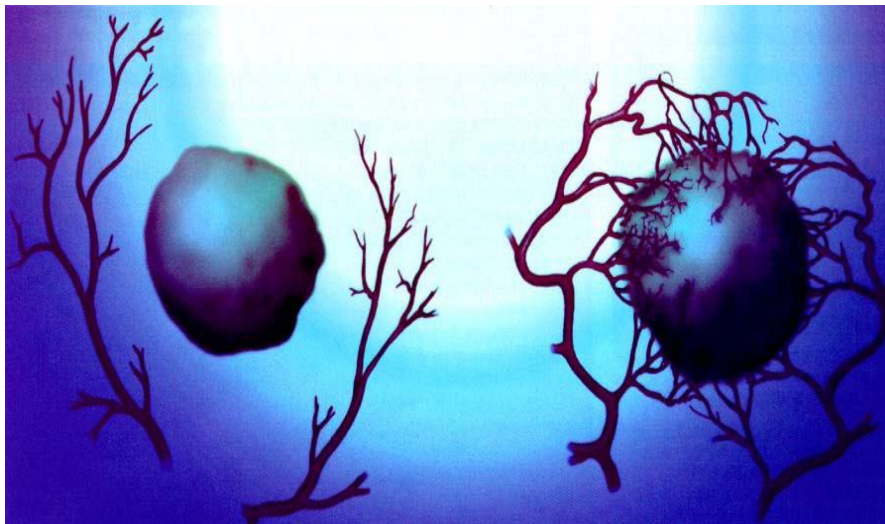


Figure 7: Les phases prévasculaire et vasculaire de la tumorigenèse [11].

Le passage de la phase prévasculaire à la phase vasculaire a été dénommé « Switch » angiogénique.

Le « Switch » angiogénique peut être déclenché par de nombreux signaux tels que le stress métabolique (pO₂ faible, pH faible ou hypoglycémie) ou mécanique (pression générée par des cellules en prolifération), une réponse immunitaire/inflammatoire (cellules immunitaires ou inflammatoires qui ont infiltré le tissu) ou encore des mutations génétiques (activation d'oncogènes et délétion de gènes suppresseurs de tumeurs qui contrôlent la production de régulateurs de l'angiogénèse).

La phase prévasculaire est caractérisée par une augmentation de la croissance tumorale suivie par un plateau durant lequel le taux de cellules en prolifération est balancé par le taux de cellules en apoptose. La phase vasculaire est reconnue par une croissance exponentielle, une invasion tissulaire et une dissémination des cellules tumorales ; l'augmentation rapide de la croissance tumorale durant cette phase est due en grande partie à une diminution du taux de cellules en apoptose [11].

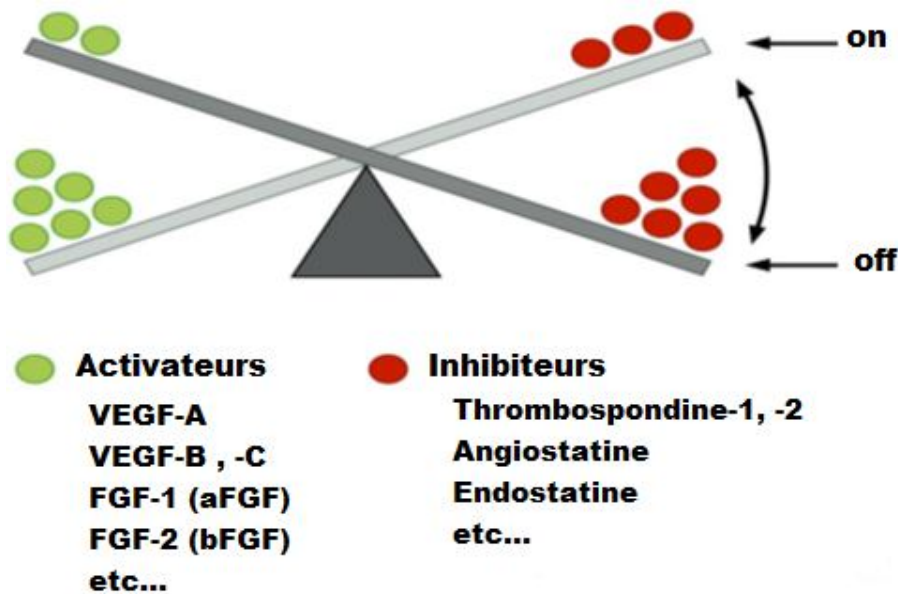


Figure 8 : La balance angiogénique [11-13].

3- L'invasion du tissu de soutien et l'arrivée dans le sang :

La perte d'adhésion cellulaire est un concept qui a été introduit par **Coman** en 1944, il a émis l'hypothèse que toute migration cellulaire était due à une perte d'adhésion entre des cellules.

En fait, aujourd'hui, il a bien été établi que la cohésion de la tumeur peut parfois céder à la pression des cellules en croissance et créer ainsi une rupture de la cohésion cellulaire.

La perte d'adhésion intercellulaire et d'attachement au substrat est de facteur indispensable à la migration cellulaire. De nombreux éléments sont impliqués dans cette adhésion, principalement les desmosomes au niveau cellulaire mais également les cadhérines, les lectines et les intégrines au niveau moléculaire.

Toutes ces molécules d'adhésion cellulaire sont des protéines transmembranaires aux multiples fonctions. Exprimées à la surface des cellules, elles jouent un rôle dans l'interaction entre les cellules de même type (homotypiques) mais également d'un type différent (hétérotypiques).

La perte de cohésion entre les cellules est également sous la dépendance d'enzymes comme les métalloprotéines (également les cathepsines et les glycosidases) synthétisées par les cellules tumorales et d'autres enzymes comme l'urokinase qui sont sécrétées par les cellules de l'hôte.

Leur action principale est la lyse qui est déclenchée lorsqu'elles se lient aux récepteurs présents sur les cellules tumorales. Dans les conditions normales en cas de perte d'adhésion au substrat, les cellules s'apoptosent, mais pour rester vivantes les cellules détachées (en suspension) doivent résister à cette mort en mettant en jeu des « parades » comme des voies de survie atypiques (PI3 kinase-AKT) ou des surexpressions de protéines anti-apoptotiques (BCL-2 par exemple) [8].

4- La préparation à la migration :

En général, peu de cellules circulantes resteront vivantes et encore moins donneront naissance à une métastase. En fait, leur survie dépend de leur capacité à résister aux agressions mécaniques (pression sanguine, friction dans les capillaires, résistance au système immunitaire...).

Le recrutement de plaquettes est parfois nécessaire pour que, agrégées autour de la cellule tumorale, elles les protègent des agressions mécaniques. De plus elles préparent l'adhésion aux parois des vaisseaux et protègent de la toxicité des cellules lymphocytaires NK. La toxicité de ces dernières arrive souvent à tuer la cellule tumorale [8].

5- Le transport :

Le transport des cellules tumorales s'effectue par le sang ou la lymphe. De la tumeur primitive au site métastatique, la durée du « voyage » des cellules circulantes est extrêmement variable mais peut être très brève (quelques secondes).

La détection de ces cellules tumorales circulantes représente un défi très important, leur présence en effet est un facteur péjoratif qui peut conduire à un changement d'orientation thérapeutique.

La survie de la cellule tumorale circulante est conditionnée à sa résistance à l'apoptose, aux effecteurs immunitaires et bien sûr à sa résistance mécanique. Pour ce faire, il existe des interactions avec les plaquettes sous forme d'agrégation et une facilitation à l'accès aux facteurs de croissance. Ces cellules circulantes, pendant le transport sont néanmoins le plus souvent détruites par le système immunitaire, sauf si celui-ci est défaillant et ne permet plus aux lymphocytes T, aux NK ou aux macrophages de jouer leur rôle de défense [8].

6- L'arrêt dans un organe :

Les cellules circulantes peuvent, avec le ralentissement du flux sanguin, s'agréger pour former des micrométastases qui embolisent un vaisseau.

Cet arrêt va permettre aux cellules agrégées de se fixer avant de se développer. La préférence des cellules tumorales pour s'arrêter sur certains organes est liée à différents facteurs comme le drainage de la circulation à partir de la tumeur primitive (foie pour les cancers digestifs), de la taille du lit capillaire de l'organe, des facteurs de croissance tissulaire (moelle osseuse, poumon) et de la qualité de la surveillance immunitaire (moelle, os...) [8].

7- L'adhérence à la paroi vasculaire interne :

Que ce soit sur les cellules endothéliales ou sur la membrane basale sous-jacente, lors du ralentissement du flux sanguin, les cellules tumorales peuvent trouver une attache pour se fixer. Les adhésines semblent jouer un rôle important dans cette adhésion ectopique.

À l'opposé, si la cellule tumorale continue à être circulante, ce qui est la grande majorité des cas, il y a un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose de cette cellule sous la dépendance étroite de la protéine p53, qui par la cascade de Caspases conduit à la mort cellulaire [8].

8- Sortie du vaisseau :

Les cellules tumorales vont ensuite s'infiltrer dans le tissu cible après avoir traversé la paroi vasculaire. Une fois cette étape franchie, la cellule peut avoir accès à des facteurs de croissance et débiter ainsi sa prolifération. Celle-ci peut démarrer de manière synchrone ou au contraire la cellule peut rester dormante [8].

9- L'adaptation au microenvironnement : l'ancrage

La cellule s'ancre enfin au niveau de la membrane basale en particulier grâce aux intégrines. Le microenvironnement est alors un élément extrêmement important à prendre en considération pour le développement des cellules tumorales.

Outre le stroma, de nombreux facteurs de croissance sont synthétisés à proximité. Ces cytokines peuvent provenir des cellules endothéliales, des macrophages (IL-1), des fibroblastes (IL-6) ou des cellules de l'organe envahi.

A l'opposé, d'autres cytokines (TNF, TGF β) pourraient inhiber la croissance et laisser ces micro-métastases dans l'état. Ces constatations peuvent conduire à des réflexions sur de nouvelles voies thérapeutiques.

Petit à petit des cellules provenant de la moelle osseuse sont mobilisées comme précurseurs de cellules formant l'endothélium. Elles reproduiront le même schéma que celui de la tumeur primitive pour former la néo-angiogenèse [8].

En effet au delà de 2 mm³ de volume, la métastase souffre car elle est menacée d'asphyxie. Pour survivre, elle est obligée d'aller à la rencontre d'un vaisseau sanguin dans le tissu sain adjacent et de produire pour son propre compte de nouveaux capillaires. Au cours de ce processus dit d'angiogenèse, la tumeur émet divers messagers (facteurs de croissance) qui diffusent jusqu'au vaisseau sanguin le plus proche.

Ce phénomène d'angiogenèse peut parfois être contrôlé pendant plusieurs années réalisant ainsi le phénomène de « dormance ». Après avoir retiré une tumeur primitive, il arrive parfois que la métastase se développe plus de 10 ans après sans que l'on sache exactement, pour quelles raisons pendant ces années aucun phénomène tumoral n'apparaît, c'est à dire aucune angiogenèse ne débute alors que la cellule tumorale s'est greffée déjà sur les tissus cibles. Cette dormance ne signifie pas obligatoirement une absence de prolifération. En fait, la prolifération est présente mais il existe un taux très important d'apoptose, cette apoptose étant probablement induite par l'hypoxie.

Tant que l'angiogenèse ne se développe pas, l'hypoxie règne et la cellule ne peut pas se développer. Lorsque d'autres gènes suppresseurs sont délétés (perte totale du p53 par exemple) on observe alors une diminution de la sensibilité des cellules à l'hypoxie et donc une prolifération possible.

Ainsi, trois mécanismes se conjuguent pour expliquer les relations entre la croissance tumorale et l'angiogenèse :

- ✧ Utilisation des stimuli angiogénique normaux en rapport avec les mécanismes physiopathologiques (hypoxie +++).
- ✧ Production exagérée de facteurs angiogénique.
- ✧ Perte des régulateurs de l'angiogenèse par altération génétique.

Les cellules qui se multiplient sur le site de la métastase sécrètent alors des fibronectines qui piègent les cellules de la moelle pour créer un « nid » pour les cellules cancéreuses. Les cellules tumorales peuvent alors s'y retrouver et proliférer, c'est le concept de la niche prémétastatique.

Au total, les phénomènes biologiques qui conditionnent l'évolution métastatique d'une tumeur sont imparfaitement connus.

La présence de cellules cancéreuses dans la circulation sanguine et/ou lymphatique est nécessaire à la dissémination métastatique sans être suffisante. Moins de 0,1 % des cellules circulantes ont la capacité de franchir toutes les étapes de la « cascade » pour donner naissance à un foyer métastatique.

L'environnement de l'organe qui abrite les métastases est aussi important.

Les cellules cancéreuses produisent des substances particulières qui modifient la structure de certains tissus tels que l'os (Osteoclast Activating Factor), le tissu de soutien ou le stroma (stromélysine), et facilitent ainsi le développement des métastases [8].

10-Lymphangiogenèse :

La lymphangiogenèse correspond à la prolifération et au développement de nouveaux lymphatiques provenant de l'hôte.

Parallèlement à l'angiogenèse, la lymphangiogenèse se développe avec l'accroissement de la métastase avec des mécanismes de régulation similaires à l'angiogenèse mais utilisant des voies différentes, il a été évoqué que cette lymphangiogenèse faciliterait la diffusion métastatique lymphatique.

Les premiers facteurs favorisant la lymphangiogenèse ont été le VEGF-C et VEGF-D [8,44].

11-Les micro-métastases :

La présence de micro-métastases est un facteur pronostique très souvent négligé par les cliniciens. L'étude des micrométastases va donc probablement s'accroître dans les prochaines années grâce à la standardisation des techniques de détection qui vont permettre une utilisation en routine.

De plus, si l'on s'intéresse à la cinétique tumorale, les analyses comparatives entre les cellules micro-métastatiques et les cellules de la tumeur primitive pourront probablement permettre de mieux comprendre la genèse des métastases. Cela devrait permettre de déterminer le profil de la tumeur primitive responsable de la dissémination métastatique et l'étude du phénotypique des cellules micro-métastatiques à la recherche de cellules souches tumorales circulantes.

La capacité à métastaser n'est pas une propriété inhérente à toutes les cellules néoplasiques. Certaines cellules très agressives formeront très fréquemment et très rapidement des métastases (cancers à petites cellules,...) alors que d'autres métastaseront plus rarement et surtout plus lentement malgré un pouvoir d'infiltration locale important [8].

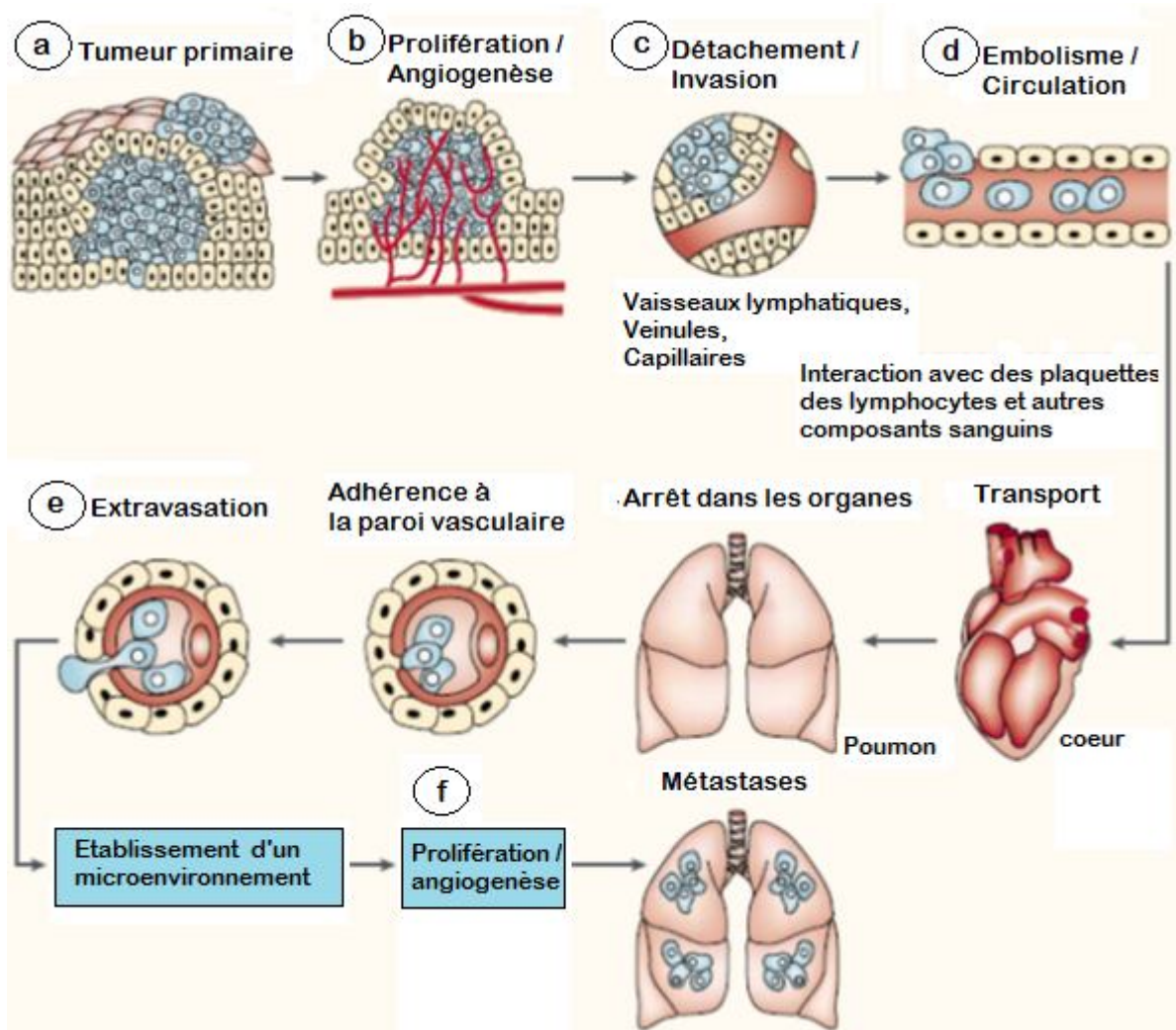


Figure 9: les différentes étapes de formation de métastases [7,11].

D- Les différents modes de dissémination métastatique :

Après l'extension locale, les cellules cancéreuses vont pouvoir se disséminer principalement par voies lymphatique et sanguine [14].

1-Dissémination par voie lymphatique :

Les vaisseaux lymphatiques constituent la principale voie de dissémination des carcinomes.

Après atteinte de la paroi lymphatique, les cellules cancéreuses sont transportées par le courant lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire abordé par le sinus cortical.

Le destin des cellules néoplasiques présentes dans les ganglions est variable, elles peuvent y être détruites par les cellules lymphoïdes, s'y fixer et rester quiescentes ou s'y multiplier pour donner lieu à une métastase ganglionnaire.

Elles peuvent également traverser le ganglion et gagner les lymphatiques efférents pour finalement se déverser dans la circulation.

Dans de rares cas elles peuvent infiltrer tout le trajet des vaisseaux lymphatiques [15].

2- Dissémination par voie sanguine :

Les cellules cancéreuses soit après passage par la voie lymphatique, soit directement, pénètrent les capillaires sanguins et sont entraînées par la circulation vers les organes qui filtre le plus gros volume de sang [15].

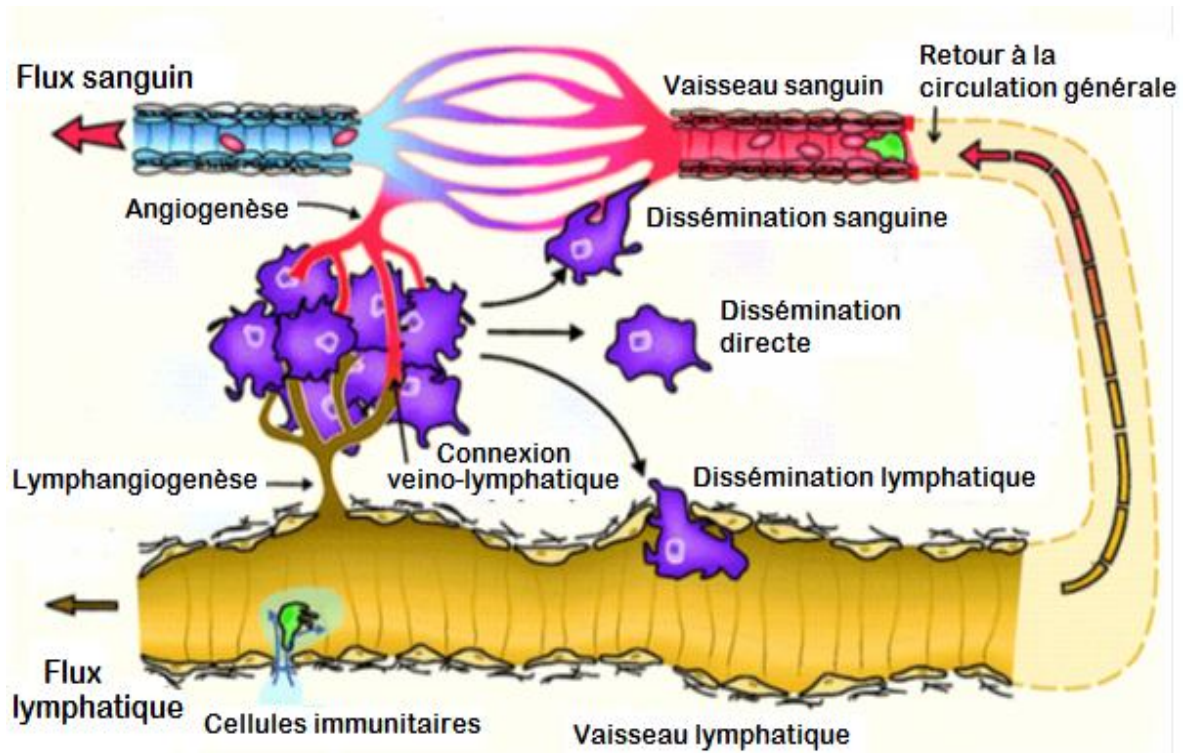


Figure 10 : Les différentes voies de la dissémination métastatique [16].

Lorsque des cellules néoplasiques issues d'une tumeur primitive vont migrer et se localiser à l'intérieur de la moelle, elles vont interférer d'une part, avec le développement des différentes lignées hématopoïétiques issues de nombreuses cellules souches, mais aussi et de façon concomitante avec le remodelage osseux.

III-LE REMODELAGE OSSEUX :

Le remodelage résulte d'un couplage entre les ostéoclastes et les ostéoblastes qui agissent de façon cohérente pour maintenir la masse osseuse.

Les ostéoclastes sont des cellules multinuclées qui dérivent d'un précurseur commun avec la lignée granulocyte-macrophage d'origine hématopoïétique (CFU-GM ; colony forming unit-granulocyte macrophage). Les ostéoblastes quant à eux, sont des cellules mononuclées dérivant d'une cellule souche mésenchymateuse ou cellule stromale. En élaborant la matrice osseuse, les ostéoblastes synthétisent d'abord la phase organique (protéines collagéniques et non collagéniques) et la minéralisent dans un second temps. Les ostéoblastes incorporent ainsi plusieurs facteurs de croissance sous forme inactive, TGF- β (transforming growth factor - β), BMP (bone morphogenetic proteins), insulin-like growth factors (IGF)...

Lorsque les ostéoclastes résorbent la matrice osseuse, ils libèrent de nombreuses enzymes protéolytiques (cathepsine K, matrix métalloprotéase...) qui vont hydrolyser les protéines collagéniques, libérant ainsi les facteurs de croissance qui deviennent activés localement. Ces facteurs agissent sur les cellules stromales pour permettre à nouveau la différenciation des ostéoblastes ; le TGF- β inhiberait aussi la différenciation des précurseurs des ostéoclastes en ostéoclastes matures. Ce couplage est possible grâce à un certain nombre de mécanismes moléculaires dont les deux les plus connus sont, la voie RANK/RANKL/OPG et la voie Wnt/ β -catenin [17].

En général, le cycle de remodelage osseux s'échelonne en 5 étapes : initiation, résorption, inversion, formation, quiescence [18].

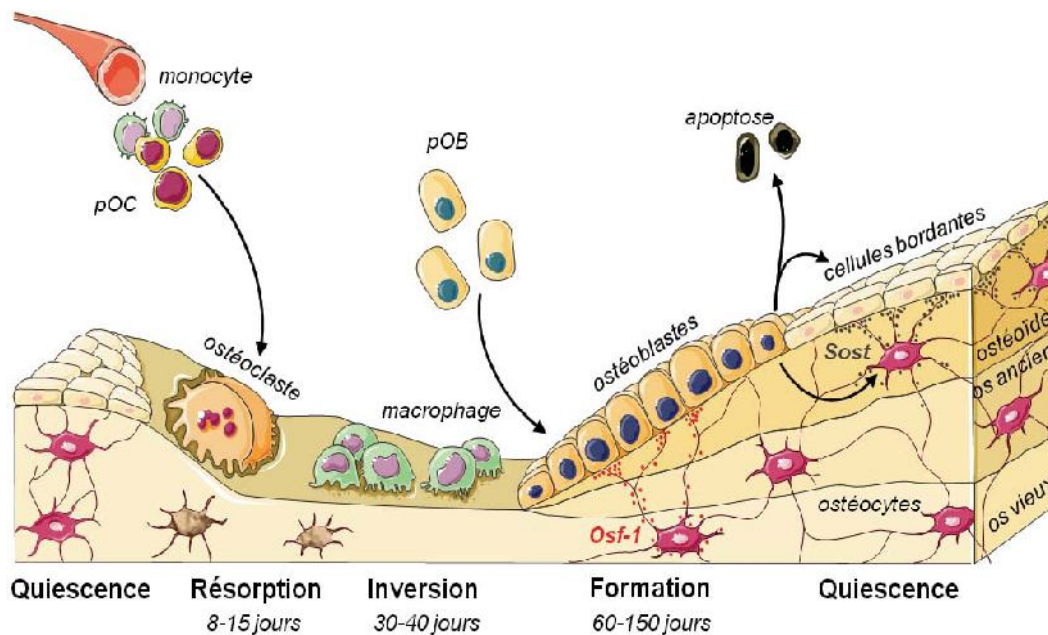


Figure 11 : Cycle de remodelage osseux [18].

A- Le système RANK/RANK-L/OPG

Le récepteur RANK (récepteur pour l'activation du facteur de transcription NF- κ B) est exprimé à la surface des précurseurs des ostéoclastes [17]. Son ligand RANK-L est une protéine membranaire exprimée dans les cellules stromales de la moelle, les ostéoblastes et les cellules bordantes ainsi que dans les lymphocytes activés. Les précurseurs ostéoblastiques peuvent libérer dans le microenvironnement une cytokine, le M-CSF (macrophage colony stimulating factor).

L'expression de RANKL est induite par les cytokines ou hormones stimulant la résorption osseuses telles que l'hormone parathyroïde (PTH) ou la PTHrp (parathyroid hormone related protein), la vitamine D et les prostaglandines [17].

En présence de M-CSF et lors du contact entre les précurseurs ostéoblastiques et ostéoclastiques, une prolifération puis une fusion des précurseurs ostéoclastiques surviennent en donnant des précurseurs ostéoclastiques tardifs qui se rapprocheront des surfaces osseuses pour donner des ostéoclastes actifs : c'est le processus d'ostéoclastogenèse [17]. Cependant un troisième acteur intervient dans cette voie, l'ostéoprotégérine (OPG) qui est un récepteur de RANKL. L'OPG est membre de la superfamille des TNF (de même que RANK) et est produite par les ostéoblastes.

Elle bloque la liaison RANK/RANK-L en s'attachant à RANKL qui ne peut plus se lier aux précurseurs ostéoclastiques, inhibant ainsi l'ostéoclastogenèse.

Le rapport OPG/RANKL détermine le nombre d'ostéoclastes formés sur les surfaces osseuses, il est faible chez les sujets normaux mais un déséquilibre entraîne une ostéoclastogenèse puis une perte osseuse [17,21].

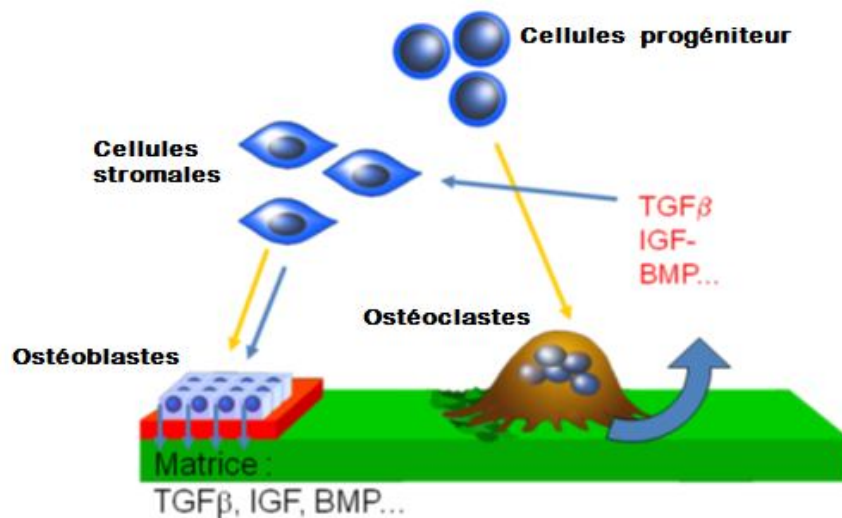


Figure 12 : Interactions entre les ostéoblastes et les ostéoclastes au sein de l'unité multicellulaire de remodelage osseux (couplage résorption/formation) [17].

B- La voie Wnt/ β -catenin

La voie Wnt/ β -catenin joue un rôle dans la formation osseuse car elle favorise la prolifération, l'expansion et la survie des précurseurs et des ostéoblastes immatures.

La β -caténine est une glycoprotéine de la famille des cadhérines qui jouent un rôle majeur dans l'adhésion cellulaire. La voie Wnt favorise aussi l'expression d'OPG par les ostéoblastes et inhibe l'expression de RANKL.

En absence de molécules Wnt dans le microenvironnement, un complexe de destruction de la β -caténine est formé. Le complexe phosphoryle la β -caténine qui est reconnue et dégradée par les protéases. Dans la voie canonique, les glycoprotéines Wnt se lient aux récepteurs de la famille frizzled (FZD). L'ensemble Wnt-FZD s'attache aux protéines LRP 5 ou LRP6 (low density lipoprotein receptor-related protein). Le complexe Wnt-FZD-LRP 5 (ou 6) active la protéine dishevelled qui empêche la formation du complexe de destruction de la β -caténine.

La β -caténine peut ainsi aller dans le noyau et s'attache au facteur de transcription T-cell factor 4 pour activer l'expression des gènes cibles.

Les ostéoblastes expriment aussi plusieurs facteurs solubles qui inhibent la voie canonique de Wnt comme Dickkopf-1 (DKK1), secreted frizzled-related protein (sFRP2).

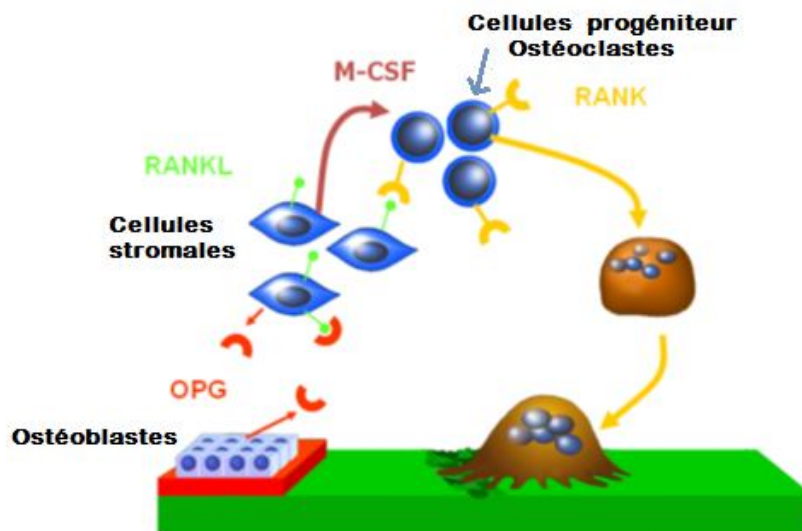


Figure 13 : Le système RANK/RANKL/OPG [17].

IV-METASTASES OSSEUSES DES TUMEURS SOLIDES :

Les métastases osseuses constituent une complication fréquente dans l'évolution d'une tumeur maligne et l'on estime que plus de la moitié des malades développent une métastase osseuse dans le cours évolutif de leur maladie.

L'installation sélective des cellules tumorales dans l'os est due à :

- ✧ La capacité à se détacher du site tumoral primaire grâce à une perte d'expression des molécules d'adhésion cellule-cellule (cadhérine E, intégrines...) et à la surexpression de métalloprotéinases matricielles leur permettant de migrer dans la moelle.
- ✧ La capacité à adhérer sélectivement aux endothéliums des capillaires de la moelle osseuse par des molécules d'adhésion ($\alpha\beta3$ pour les métastases prostatiques).
- ✧ La rencontre de chémoattractant ; la chémokine stromal-cell derived factor1 (SDF-1) et son récepteur CXCR4 jouent un rôle important pour les métastases prostatiques).
- ✧ La rencontre de taux élevés de facteurs de croissance (EGF, IGF, TGF, FGF ...) dans le microenvironnement médullaire [19].

Les métastases ostéolytiques et ostéocondensantes sont observées après localisation médullaire de cellules malignes provenant d'une tumeur primitive [20].

Dans le cas des métastases ostéolytiques, le remodelage est déséquilibré en faveur de la résorption osseuse mais des foyers d'ossification sont fréquemment observés sur les coupes histologiques si des territoires larges sont analysés. Les métastases ostéocondensantes sont dues à une activation des ostéoblastes suffisamment importante pour contrebalancer et dépasser la résorption ostéoclastique ; il s'ensuit un déséquilibre en faveur de l'apposition ostéoblastique [17].

A- Mécanismes des métastases ostéolytiques

La plupart des cellules cancéreuses, dont celles des adénocarcinomes mammaires produisent des facteurs qui stimulent la résorption osseuse: PTHrP (parathyroid hormone related protein), les interleukines IL-11, IL-8, IL-6, RANK-L, le TNF α .

La PTHrP, de par son homologie structurale avec l'hormone parathyroïdienne, elle se fixe au récepteur de la PTH, PTH1R présent à la surface des ostéoblastes pour stimuler l'expression RANK-L. La PTHrP est exprimée dans 50 à 60% des adénocarcinomes mammaires chez la femme et son expression est plus importante dans les métastases osseuses que dans les sites primaires [17].

La PTHrP peut agir aussi de façon autocrine en faisant produire les cellules cancéreuses un facteur pro-ostéoclastique le CTGF/CCN2 (connective tissue growth factor).

L'interleukine IL-6 est un stimulant de l'ostéoclastogenèse et peut renforcer les effets de la PTHrP. La production de RANKL se traduit par une diminution d'OPG dans le microenvironnement et les protéines RANKL activent les précurseurs ostéoclastiques qui vont se différencier en ostéoclastes. Lors de la résorption, les ostéoclastes libèrent des facteurs de croissance séquestrés dans l'os, comme le TGF- β , l'IGF-1 et 2, et les protéines BMP. Or le TGF- β est un puissant promoteur de la croissance tumorale.

Ainsi dans les métastases ostéolytiques, un cycle vicieux se met en place : Une fois que les cellules cancéreuses sont immobilisées dans la moelle osseuse ; elles produisent du PTHrP qui stimule l'ostéoclastogenèse qui, à son tour, libère du TGF- β agissant comme stimulant de la croissance tumorale. En effet le TGF- β libéré sous forme active agit à travers la voie des protéines smad, notamment les protéines smad 4, pour induire la sécrétion du PTHrP par les cellules cancéreuses. La PTHrP libérée stimule de nouveau la résorption de l'os.

La résorption osseuse libère aussi des fragments peptidiques de collagène qui ont un pouvoir chimiotactique sur les cellules tumorales comme l' α CTX (télopeptide C terminal).

Il a aussi été montré que les cellules tumorales induisaient dans le microenvironnement osseux, une libération d'acide lysophosphatidique (LPA) par les plaquettes sanguines qui exercent à leur tour, une action mitogène sur les cellules tumorales favorisant donc en retour la production de facteurs ostéoclastogéniques [17].

Les cellules tumorales produisent également des protéines qui inhibent l'activité des ostéoblastes comme la protéine DKK1 qui intervient dans la voie Wnt ou la protéine Noggin. Noggin est une protéine soluble qui bloque la différenciation des ostéoblastes en inhibant l'action des BMP 2 et 4. L'action des cellules cancéreuses, pro-ostéoclastique et inhibitrice de l'activité des ostéoclastes, conduit à une dérégulation du remodelage osseux en faveur de la résorption osseuse.

Nous voyons donc qu'il existe un cercle vicieux entre le remodelage osseux et la croissance tumorale.

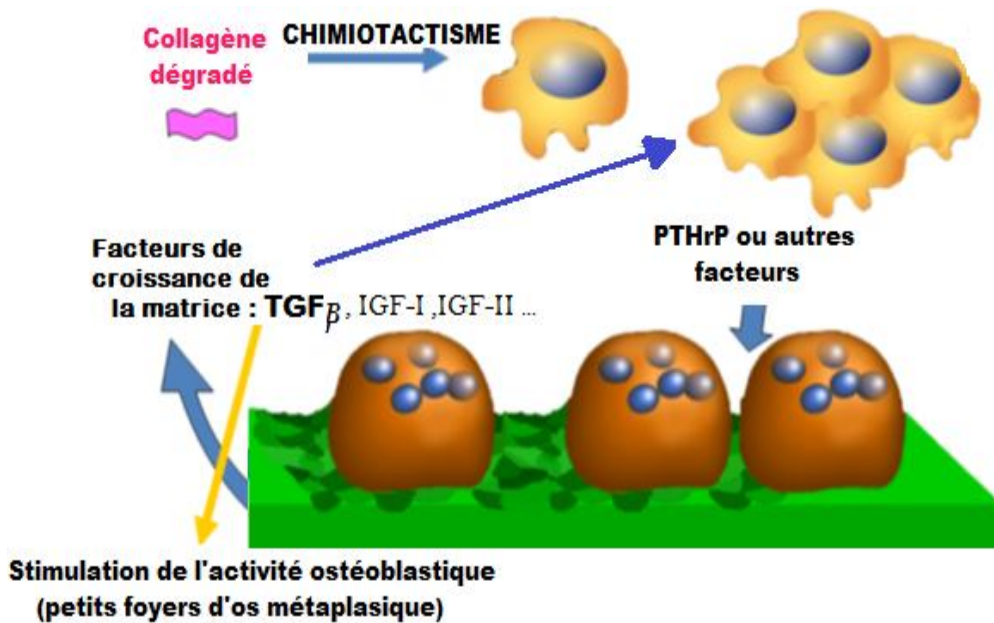


Figure 14 : Le cycle vicieux dans les métastases ostéolytiques [17]

B- Mécanismes des métastases ostéocondensantes

Les métastases ostéocondensantes sont rencontrées principalement au cours de l'évolution du cancer de la prostate. Les cellules de l'adénocarcinome prostatique synthétisent du PTHrP, de l'IL-1, de l'IL-6 et du M-CSF, ces facteurs sont responsables de l'ostéoclastogénèse entraînant une ostéolyse toujours associée au cancer de la prostate. Les cellules synthétisent aussi des facteurs de croissance qui favorisent la formation osseuse comme l'ET-1 (endothéline-1), les IGF-1 et 2, les BMP, l'OPG, le TGF- β (sous forme inactive), les protéases uPA (urinary plasminogen activator) et PSA (prostate specific antigen), les FG (fibroblast growth factors), PDGF (platelet derived growth factors) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF.

L'endothéline-1 stimule la prolifération des ostéoblastes, inhibe la motilité des ostéoclastes.

L'ET-1 inhibe aussi l'expression de DKK1, inhibiteur de la voie Wnt.

Comme dans les métastases ostéolytiques, un cycle vicieux se déroule lors des métastases ostéocondensantes.

Une fois que les cellules cancéreuses arrivent dans l'os, elles secrètent dans le microenvironnement des facteurs de croissance (ET-1, VEGF, FGF, BMP). En même temps, elles produisent du PTHrP qui va stimuler l'activité ostéoclastiques entraînant une ostéolyse conduisant à une libération dans le microenvironnement de facteurs de croissance en particulier le TGF- β . Le microenvironnement ainsi enrichi en facteurs de croissance, favorise la différenciation des ostéoblastes et leur activité.

Les protéases PSA et uPA, produites par les cellules tumorales vont agir sur plusieurs niveaux : diminution des taux de PTHrP produits dans le microenvironnement ; clivage des complexes formés par les protéines de transport et les facteurs de croissance notamment le complexe IGF-IGFBPs (IGF binding protein), favorisant ainsi la biodisponibilité des IGFs actifs. Ils augmentent l'activité mitotique des ostéoblastes. Les protéases uPA et PSA activent aussi le TGF- β synthétisé par les cellules cancéreuses ou par les ostéoclastes pour le transformer en TGF- β actif sur les ostéoblastes, sur les cellules cancéreuses mais inhibiteur de la différenciation ostéoclastique [17].

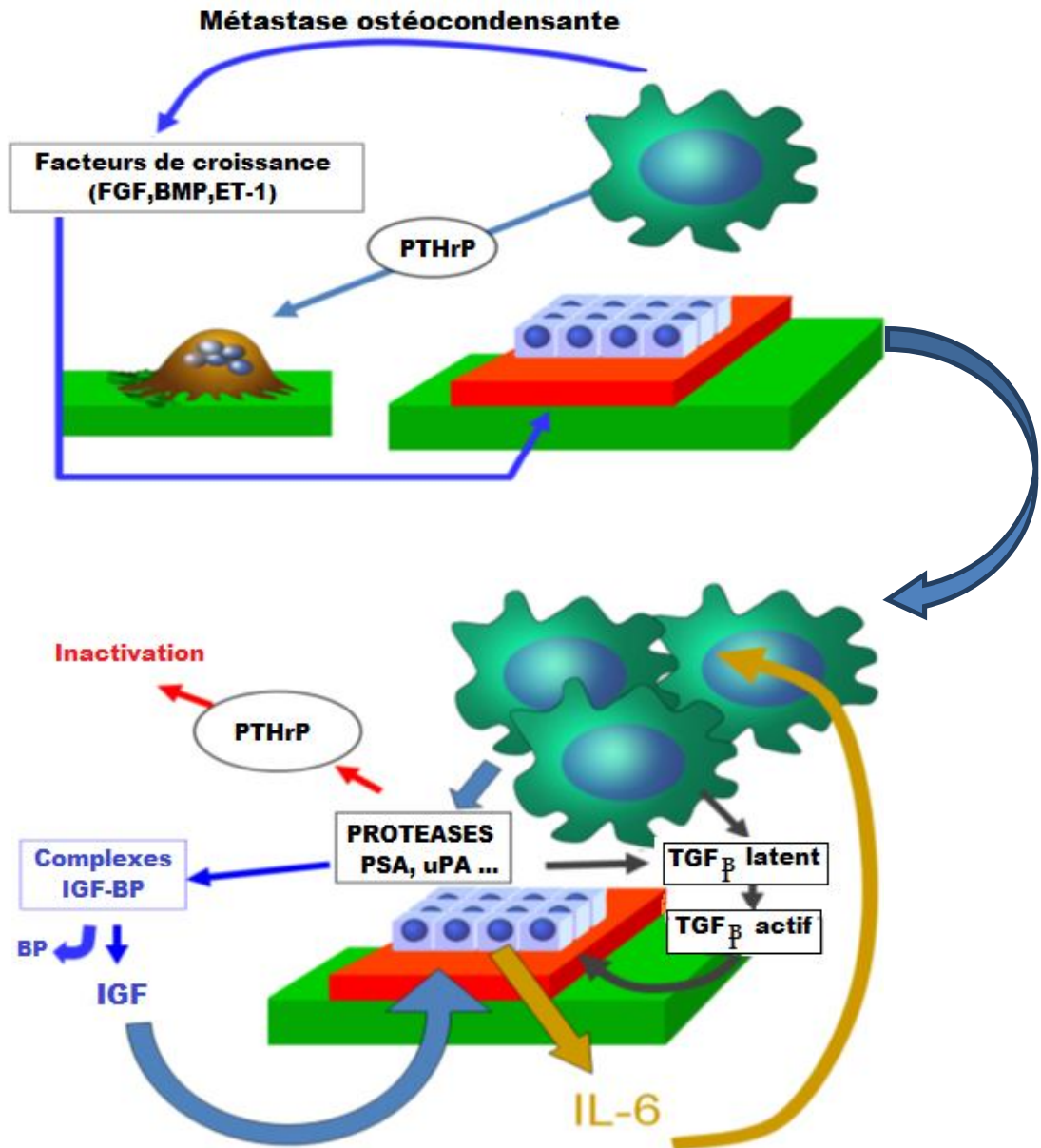




Figure 15 : Déroulement d'une métastase ostéocondensante [17].



Deuxième partie :
Les cancers ostéomédullaires
métastatiques



La recherche de cellules malignes infiltrant la moelle osseuse est souvent indispensable lors du bilan initial de certaines tumeurs.

Aux méthodes cytologiques (myélogramme) et histologiques classiques (biopsie ostéoméduleuse) s'ajoute la cytométrie en flux pour améliorer le diagnostic d'un envahissement médullaire.

Chez les enfants, les tumeurs métastatiques ostéoméduleuses les plus fréquemment rencontrées sont le neuroblastome et le rétinoblastome.

Chez les adultes, le cancer du poumon, du sein et de la prostate sont les plus prédominants.

I- LE NEUROBLASTOME :

A-Physiopathologie :

1-Genèse

Le neuroblastome (NB) ou sympathoblastome [22,23] est une tumeur embryonnaire [24] pédiatrique maligne affectant principalement le nourrisson et le jeune enfant [25,29] généralement âgé de moins de cinq ans.

C'est une tumeur extracérébrale survenant dans les cellules qui engendrent normalement le système nerveux sympathique.

Il représente la tumeur solide la plus fréquente du jeune enfant [22-35].

L'étiologie des neuroblastomes n'est pas connue [22,26, 32]. Il semble que des facteurs environnementaux ne soient pas impliqués [32].

Quelques études ont essayé d'établir une relation entre la tumeur et certaines expositions intra-utérines, mais aucune n'a pu être démontrée et confirmée par de plus grandes cohortes [26].

Malgré l'existence de très rares cas familiaux, la majorité des cas n'est pas expliquée par une anomalie génétique.

Cependant, certains terrains génétiques prédisposent aux neuroblastomes comme la neurofibromatose de type I, la maladie de hirschsprung, le syndrome de wiedeman-Beckwith ou le syndrome d'ondine [36].

Le NB dérive des cellules de la crête neurale [22, 24, 26, 30, 31, 32, 35, 37, 38].

Au 19^{ème} jour du développement embryonnaire, l'ectoderme se transforme en tube neural primitif. Quelques jours plus tard, des amas cellulaires se détachent du tube neural lorsqu'il se replie sur lui-même et représenteront la future crête neurale (**figure 16**). Ces cellules ont un grand potentiel migratoire [23, 32]. et vont donc migrer vers de nombreux endroits du corps afin de donner naissance au système nerveux périphérique, c'est-à-dire les neurones et les cellules gliales des systèmes nerveux sympathique, parasympathique et sensoriel, ainsi qu'à certaines cellules non neuronales en périphérie du système nerveux telles les cellules de Schwann [23].

Les cellules de la crête neurale sont initialement des cellules souches pluripotentes [23, 32], mais leur potentiel de différenciation se restreint avec le développement. Elles peuvent demeurer indifférenciées, elles sont alors appelées neuroblastes, ou se différencier en cellules ganglionnaires et en cellules de Schwann, elles sont alors considérées matures.

Des cellules immatures imitant un neuroblastome d'un point de vue histologique peuvent être retrouvées dans les glandes surrénales de tous les fœtus normaux et chez quelques nouveau-nés qui décèdent d'une autre cause. Toutefois, ces tumeurs in situ ont tendance à régresser spontanément [23].

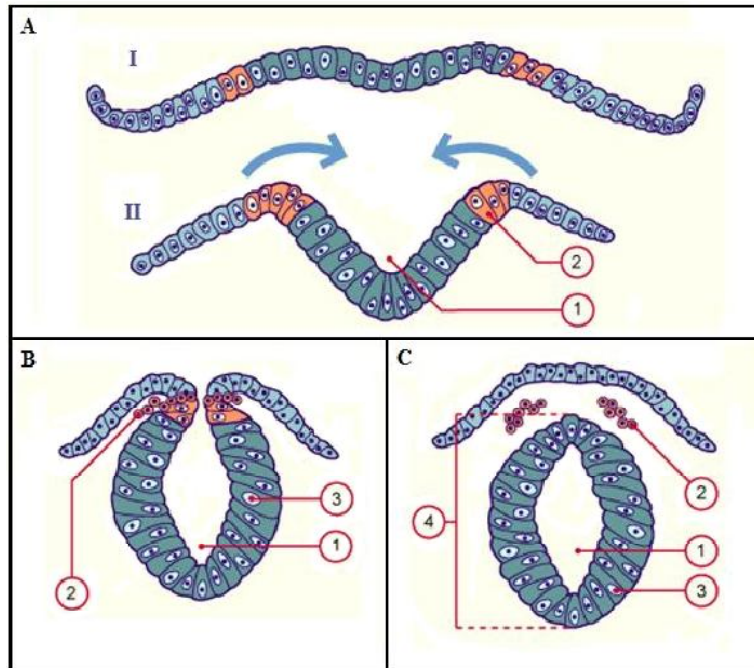


Figure 16 : Formation de la crête neurale [23].

Lors du développement embryonnaire, la plaque neurale (AI) se replie sur elle-même (AII), les flèches en indiquent le sens. Il y a alors formation de la gouttière neurale (1) et les cellules oranges (2), constituant les cellules de la crête neurale en devenir, commencent à se détacher (B, 2) du neuroépithélium (B, 3). La gouttière neurale devient alors le canal épendymaire (C, 1), alors que le tube neural est formé (C, 4) et que les cellules de la crête neurale sont prêtes à migrer (C, 2).

Les cellules de la crête neurale peuvent subir une transformation maligne; il s'agit alors de tumeurs neuroblastiques, qui comprennent les tumeurs des ganglions du système nerveux sympathique et de la médullosurrénale.

Le neuroblastome, est le membre le plus important de cette famille [23].

2- Les métastases ostéomédullaires:

Dans le NB, les métastases se développent à distance de la tumeur primitive, essentiellement dans les tissus ostéomédullaires.

Ce sont les bilans d'extension médullaire, cytologiques (myélogramme) et histologiques (biopsie ostéomédullaire) qui révèlent ces métastases.

Près de la moitié des patients atteints de neuroblastomes sont porteurs de métastases au diagnostic.

Les recommandations actuelles sont de réaliser quatre myélogrammes et deux biopsies ostéomédullaires interprétables [23, 25, 33, 35, 36].

Les métastases osseuses de NB sont mixtes c'est-à-dire ostéolytiques et ostéocondensantes [39].

a- Myélogramme

Les cellules d'un frottis médullaire d'un NB sont petites, rondes, ou ovoïdes, peu différenciées ou indifférenciées, au noyau hyperchromatique, et au cytoplasme peu abondant, les nucléoles sont petits et discrets (**Figure : 17**).

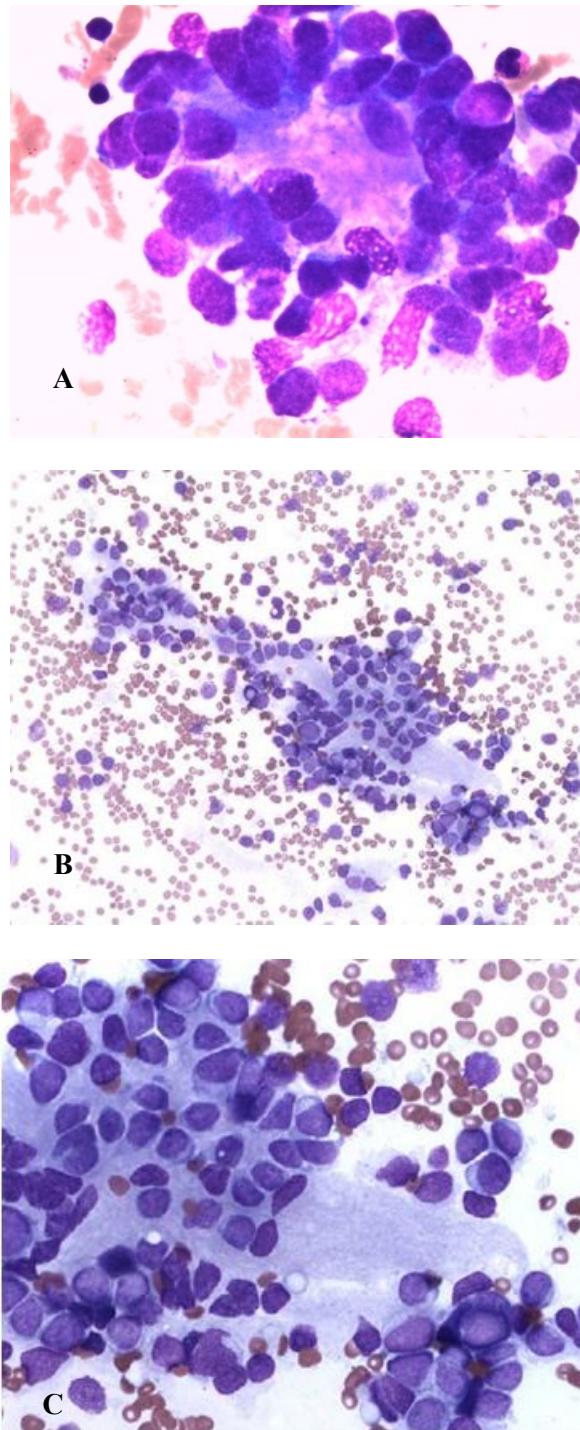


Figure 17: Frottis médullaires montrant l’envahissement de la moelle par les cellules tumorales d’un neuroblastome (A et B) Wright- Giemsa, x 500 (C) et x1000 (C) [40- 42].

b-Biopsie ostéomédullaire

Les cellules tumorales de NB forment des nids sur biopsie ostéomédullaire.

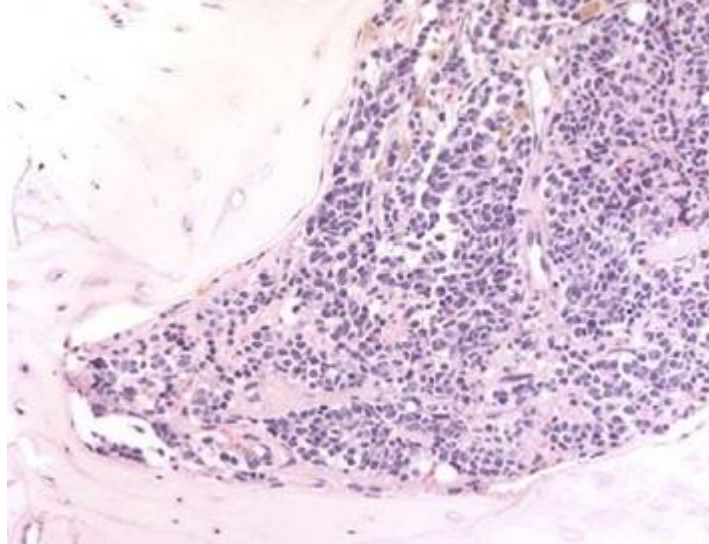


Figure 18: Biopsie ostéomédullaire d'un neuroblastome (H&Ex400) [41].

B-Aspects cellulaires et histologiques :

Le NB est une tumeur à petites cellules rondes, composé de cellules indifférenciées de taille homogène, au noyau dense hyperchromatique et au cytoplasme peu abondant [22, 25, 26, 43].

L'histologie a une grande importance dans le pronostic du neuroblastome, puisqu'il existe un vaste spectre de tumeurs, autant bénignes que malignes et très agressives.

Afin d'avoir une homogénéité pour la stratification histologique, la classification qui a longtemps été utilisée à l'échelle internationale avait été proposée par Shimada en 1984.

Toutefois, cette classification a été révisée par l'International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) et, bien que la classification Shimada soit encore utilisée, l'INPC est devenu la référence.

Elle distingue les tumeurs à histologie favorable(FH) des tumeurs à histologie non favorable (UH) non seulement par les caractéristiques histologiques (développement du stroma schwannien, différenciation neuroblastique), mais également par l'âge des patients et l'index mitose-caryorrhexie (MKI), défini comme le pourcentage de cellules en division (mitose) et/ou ayant du matériel nucléaire condensé et fragmenté (caryorrhexie).

Ainsi, elle peut distinguer 4 catégories morphologiques de base (**figure 20**) : le ganglioneurome (GN), le ganglioneuroblastome mélangé, le ganglioneuroblastome nodulaire et le NB [23].

Dans le cas des tumeurs neuroblastiques, le stroma contient plus ou moins de cellules de Schwann. On distingue alors les tumeurs à stroma riche (ganglioneuromes et ganglioblastomes) ou pauvre (neuroblastomes) en cellules de Schwann (**Figure19**).

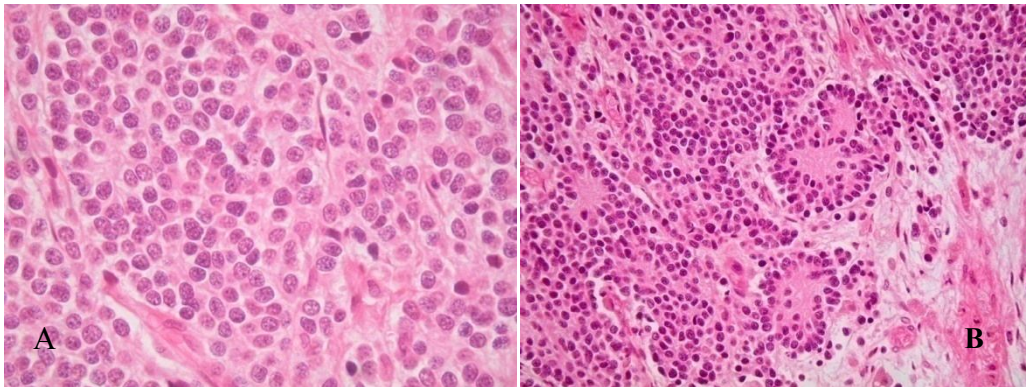


Figure 19 : Histologie de coupes de tumeurs neuroblastiques [32].

A : tumeur neuroblastique à stroma riche en cellules de Schwann. B : neuroblastome, caractérisé par des petites cellules rondes.

La première distinction entre les tumeurs se situe au niveau de leur contenu cellulaire.

Le GN est composé uniquement de cellules matures ganglionnaires et de cellules de Schwann et est considéré bénin. Au contraire, une tumeur composée principalement de neuroblastes (cellules indifférenciées) est appelée neuroblastome. Trois types de neuroblastomes sont retrouvés selon le pourcentage de neuroblastes en voie de différenciation de la tumeur : indifférenciés (0%), pauvrement différenciés (<5%) et différenciés (>5%). Finalement, une tumeur comprenant des cellules matures et des neuroblastes en différenciation et qui est composé de plus de 50% de stroma schwannien est un ganglioneuroblastome (GNB). La présence de tissu immature dans le NB et le GNB indique l'agressivité ou le potentiel agressif de la tumeur. Les GNB, représentant 15% des tumeurs neuroblastiques, sont des tumeurs potentiellement malignes, quoi qu'ils n'aient pas d'amplification MYCN et ont un meilleur pronostic que le NB indifférencié.

Il existe deux types de GNB distincts : la forme nodulaire, qui est définie par la présence de nodules de neuroblastes visibles macroscopiquement, et la forme mélangée, qui contient de petits îlots de neuroblastes dans un stroma abondant. Le terme neuroblastome est souvent utilisé pour désigner l'ensemble des tumeurs neuroblastiques malignes (NB et GNB).

Après avoir classifié les tumeurs selon le type de cellules qu'elles contiennent, l'INPC fait une autre stratification des tumeurs selon leur MKI et l'âge au diagnostic.

Le groupe à histologie défavorable inclut les tumeurs indifférenciées ou avec un MKI élevé à tout âge, les tumeurs pauvrement différenciées ou avec un MKI intermédiaire chez les patients âgés de plus de 18 mois et les tumeurs différenciées ou MKI bas après 60 mois. Le groupe à histologie favorable comprend tous les autres cas, ainsi que les GN [23].

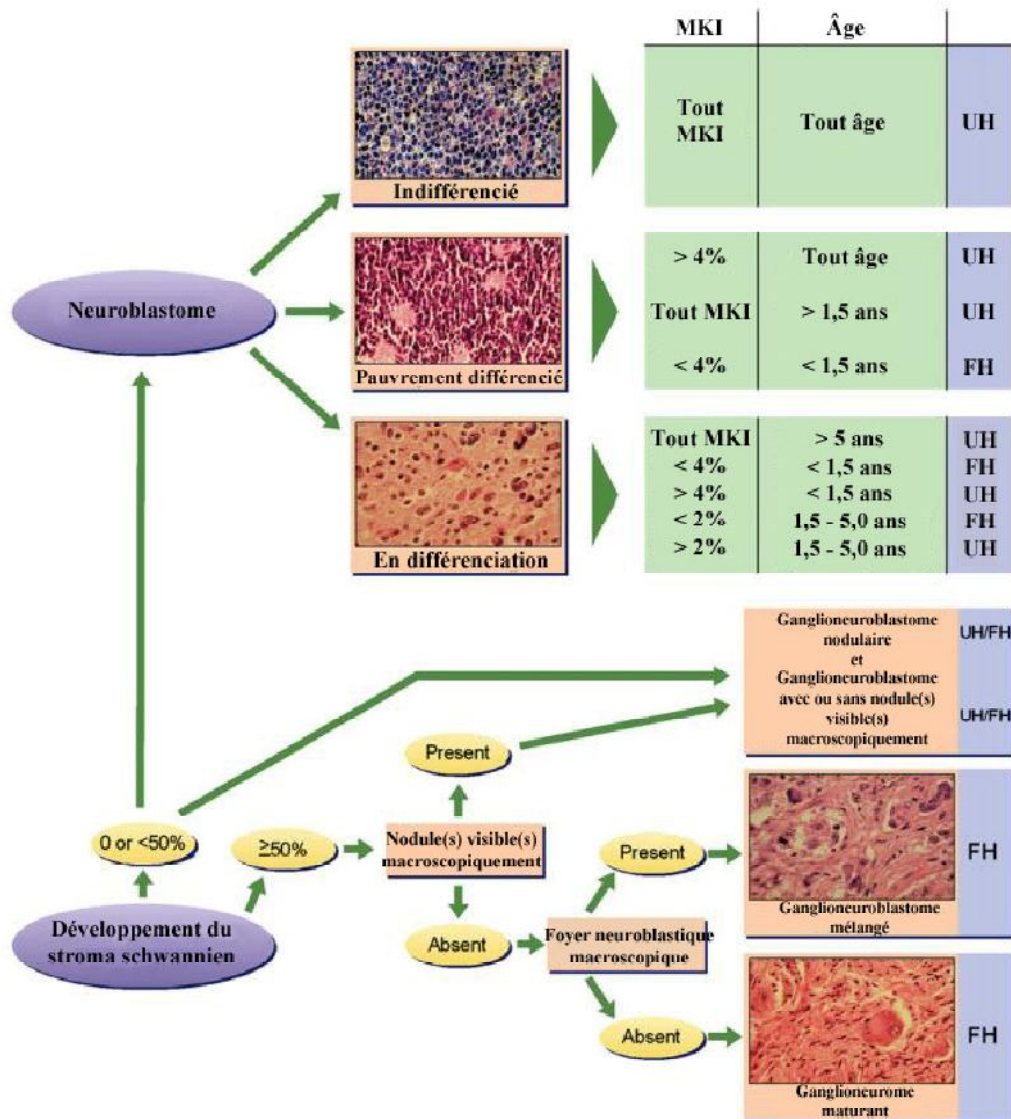


Figure 20: Classification des neuroblastomes en histologie favorable ou non favorable selon les différents critères de l'INPC [23].

C-Profil immunophénotypique :

La ploïdie tumorale correspond à l'analyse du contenu en ADN des cellules tumorales. De nombreuses études sur les tumeurs solides ont établi une relation entre l'existence d'anomalies de la ploïdie et la progression tumorale, le développement de métastases et une baisse du taux de survie [44, 45].

Les neuroblastomes présentent des anomalies au niveau de leur contenu en ADN. Grâce aux analyses cytogénétiques, il est possible de distinguer 4 niveaux de ploïdie :

- Les tumeurs presque diploïdes et les tumeurs presque tétraploïdes, sont trouvées chez les enfants de plus d'un an, et associées à un pronostic défavorable.

Plus de 50% de ces tumeurs sont déjà métastatiques au diagnostic et une régression est très rarement, si jamais, observée.

Ces tumeurs sont caractérisées par des réarrangements chromosomiques tels que des amplifications ou des délétions, provoquant une grande instabilité génomique et par conséquent une grande agressivité.

- Les tumeurs presque triploïdes et les tumeurs presque pentaploïdes sont associées à un devenir favorable.

Ces tumeurs forment peu de métastases et ont tendance à devenir mature ou à régresser spontanément.

Elles sont caractérisées par des gains ou des pertes de chromosomes entiers, sans réarrangements structuraux. Cela crée une instabilité mitotique avec anomalies de la ségrégation chromosomique engendrant une faible agressivité tumorale.

Cependant, le contenu en ADN ne constitue un facteur pronostique que chez les enfants de moins de 1 an [32].

La méthode actuelle la plus simple et semi-automatique pour l'étude de contenu en ADN des cellules tumorales est la cytométrie en flux (CMF) [26].

1-Rappels sur la cytométrie en flux :

L'analyse en CMF de cellules marquées par des anticorps monoclonaux (Ac mo) fluorescents est la méthode de référence pour la caractérisation immunophénotypique des tumeurs malignes.

Les cellules en suspension marquées passent ensuite dans un flux liquide traversant une source de rayonnement laser permettant l'analyse quantitative de l'expression de l'Ag dans la population cellulaire [46-51].

L'immunofluorescence directe (IF) est la méthode de marquage la plus largement pratiquée.

Les fluorochromes les plus couramment utilisés sont : l'isothiocyanate de Fluorescéine (FITC) et la phycoérythrine (PE) [48, 49].

Le cytomètre en flux est un instrument complexe nécessite la combinaison de:

- ✓ Système fluidique.
- ✓ Système optique.
- ✓ Système électronique.
- ✓ Et un système informatique [52].

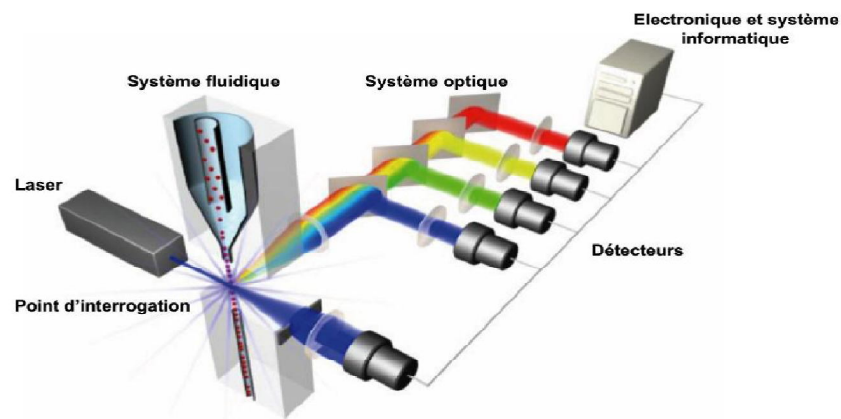


Figure 21: Composants majeurs d'un cytomètre en flux [53].

Dans le NB, les marqueurs utilisés par la CMF dans le Diagnostic de la moelle osseuse sont : CD19, CD20, CD10, CD45, CD44, CD56, CD81, CD9, et CD34 [51].

D-Traitements :

Le traitement du NB peut combiner la chimiothérapie et la chirurgie, parfois même la radiothérapie. Ce sont des thérapies lourdes dont les risques de toxicité et de séquelles doivent être pris en considération. La grande variabilité clinique est prise en compte lors de l'établissement de la stratégie thérapeutique.

Pour les neuroblastomes de risque faible, le traitement est habituellement limité à l'observation ou à l'exérèse chirurgicale. Puisqu'ils ont tendance à régresser spontanément, les stades 4s ne requièrent pas de traitement sauf s'il y a progression tumorale ou menace vitale, mais ils sont étroitement surveillés.

En ce qui a trait aux neuroblastomes de risque intermédiaire, la stratégie est guidée par l'évolution clinique et anatomique de la tumeur, pouvant nécessiter une chimiothérapie à dose minimale efficace puis un traitement chirurgical.

Ce groupe de neuroblastomes est le plus hétérogène et dont l'évolution est la plus variable.

Pour les patients dans la catégorie des risques élevés, les améliorations thérapeutiques des vingt dernières années n'ont amélioré que faiblement leur chance de survie. La stratégie thérapeutique actuelle combine la chimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie, la chimiothérapie myélo-ablative avec thérapie cellulaire et la radiothérapie [23].

II-RETINOBLASTOME :

A-Physiopathologie :

1-Genèse

Le rétinoblastome représente la tumeur oculaire maligne la plus fréquente chez l'enfant [54, 58, 59, 60, 61, 62].

Elle est unilatérale dans 2/3 des cas et bilatérale dans 1/3 de cas. C'est une tumeur d'origine génétique [55].

Le rétinoblastome est le modèle de développement tumoral par défaut d'anti-oncogène. Premier gène suppresseur de tumeur pressenti, puis identifié, le gène du rétinoblastome Rb1, qui joue un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire, se situe au niveau du bras long du chromosome 13 (13q14) [29] et possède 27 exons.

Le développement d'un rétinoblastome est lié à l'inactivation nécessaire, mais probablement non suffisante, par mutation ou délétion, des deux allèles du gène RB1 : chez les enfants prédisposés (porteurs de formes héréditaires, bilatérales ou unilatérales multifocales), le premier événement survient au niveau des cellules germinales, et toutes les cellules de l'organisme portent l'allèle muté ; la seconde altération est acquise et présente dans les seules cellules tumorales.

Chez les autres enfants (formes non héréditaires unilatérales unifocales), ces deux événements surviennent au niveau des cellules somatiques ; ces données confirment l'hypothèse émise par **Knudson** en 1975. Nous remarquons que 90 % des rétinoblastomes sont des formes sporadiques alors que les formes familiales (au moins deux cas dans la famille) ne comptent que pour 10 % : la transmission de ces dernières se faisant de façon autosomique dominante, avec une pénétrance élevée supérieure à 90 %, il est devenu clair que la plupart des formes héréditaires sont dues à une néomutation germinale : celle-ci est dans la grande majorité des cas d'origine paternelle [55- 57].

Le rétinoblastome met en jeu le pronostic vital de l'enfant et également le pronostic visuel [57].

Le pronostic vital lié à la tumeur, est un problème majeur dans les pays en voie de développement du fait de la fréquence dans ces pays, de l'extension orbitaire et des métastases.

Les deux symptômes révélateurs majeurs et encore trop souvent méconnus sont :

La **leucocorie** et le **strabisme**.

La **leucocorie** (reflet blanc pupillaire, « œil de chat ») correspond à la visualisation directe de la tumeur à travers l'aire pupillaire (**Figure 22**).

Le **strabisme**, qu'il soit signalé par les parents ou observé par les médecins, ne doit pas non plus être négligé, même chez le jeune enfant. Il ne faut pas confondre le spasme accommodatif physiologique avec un authentique strabisme du nourrisson.

Dans le cadre du rétinoblastome, le strabisme est lié à une tumeur recouvrant toute ou une partie de la macula entraînant une perte visuelle centrale de l'œil concerné [57].



Figure 22 : Leucocorie [57].

2- Les métastases ostéomédullaires:

La gestion de rétinoblastome métastatique évolue, mais il est encore un défi en oncologie pédiatrique.

Les atteintes métastatiques dans le rétinoblastome sont essentiellement l'os et la moelle osseuse.

Une étude cytologique et histologique de la moelle osseuse sera effectuée pour la recherche de ces métastases [56-62].

Dans ce cas, nous pouvons les explorer par un minimum de deux myélogrammes et deux biopsies ostéomédullaires en raison du caractère focal de l'envahissement recherché [63].

Les métastases osseuses de rétinoblastome sont de type ostéolytique [39].

a- Myélogramme

Dans un frottis médullaire d'un rétinoblastome, les cellules malignes sont rondes, petites, avec un peu de cytoplasme et un noyau généralement hyperchromatique [59].

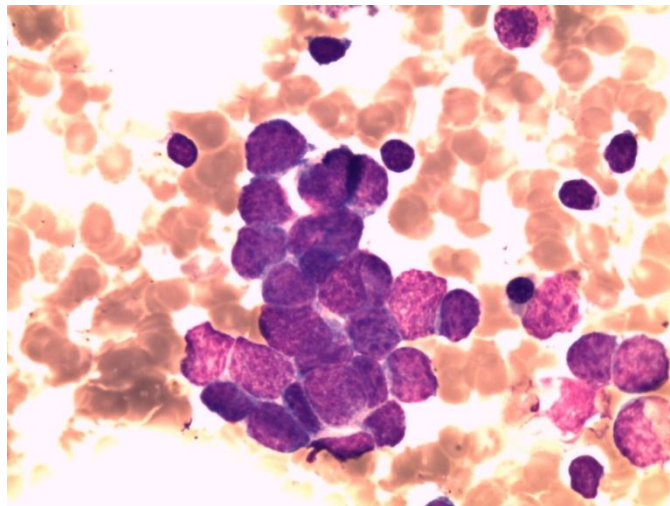


Figure 23: Frottis médullaire montrant l'envahissement de la moelle par les cellules tumorales d'un rétinoblastome [64].

b- Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire d'un rétinoblastome montre un dépôt de cellules tumorales.

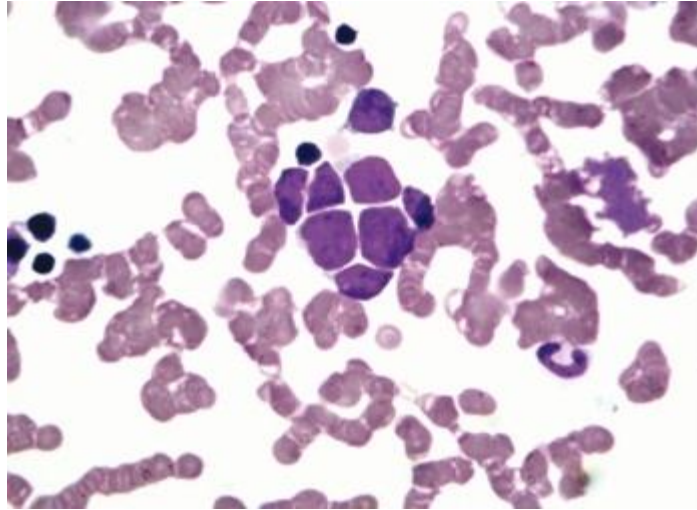


Figure 24: biopsie ostéomédullaire d'un rétinoblastome ($\times 400$) [59].

B-Aspects cellulaires et histologiques :

Macroscopiquement, Le rétinoblastome ne se voit pratiquement jamais dans un œil microphthalmalme ; le plus souvent la taille du globe est normale. Ce n'est que dans les cas avancés que l'on peut observer une buphtalmie.

Dans certains cas, il existe une phtisie du globe.

Au microscope, la cellule type du rétinoblastome est une cellule de petite taille avec un noyau volumineux hyperchromatique, très basophile, pauvre en cytoplasme.

L'examen microscopique montre des aspects de différenciation multiple le plus souvent intriqué.

➤ **Rétinoblastome indifférencié**

La monotonie cellulaire est sa caractéristique essentielle, les mitoses y sont nombreuses. L'architecture est dans l'ensemble trabéculaire ou pseudo glomérulaire.

➤ **Rétinoblastome différencié**

Il existe trois groupes :

✧ **Formes à rosettes de type Flexner-Wintersteiner**

Elles sont caractérisées par des formations arrondies constituées de cellules cylindriques disposées radialement autour d'une cavité centrale bordée par une fine cuticule.

✧ **Forme à rosettes de type Homer-Wright**

Il s'agit là aussi de formes arrondies, composées de cellules cubocylindriques soudées par leur pôle basal sans aucune lumière centrale identifiable.

✧ **Forme à fleurettes**

Il s'agit là d'aspect non plus circulaire mais arciforme, en bouquets constitués par la réunion de cellules émettant des prolongements très éosinophiles.

Nous rencontrons souvent dans la même tumeur la coexistence de plages indifférenciées, et des zones de fleurettes ou de rosettes [57].

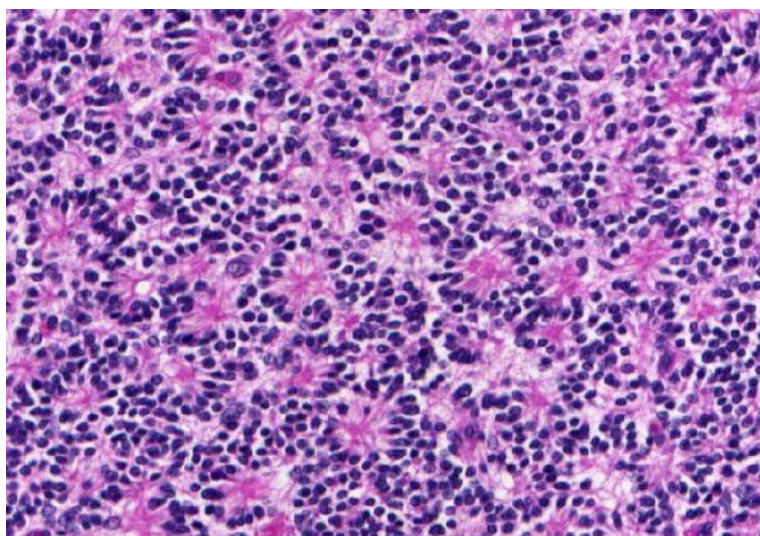


Figure 25 : rosettes de type Flexner-Wintersteiner [65, 66].

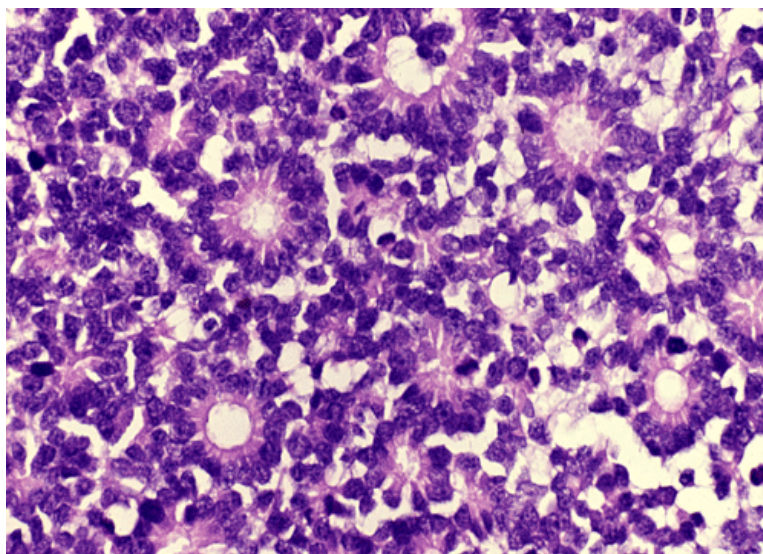


Figure 26 : rosettes de type Homer-Wright [65, 66].

C-Profil immunophénotypique :

Dans le rétinoblastome, plusieurs études montrent que les tumeurs sont presque toujours diploïdes alors que les tumeurs tétraploïdes sont rares [67].

Les marqueurs les plus utilisés par CMF dans le diagnostic du rétinoblastome sont : CD44, CD133 et CD90 [68].

D-Traitement :

Le traitement du rétinoblastome s'est transformé durant les dix dernières années du fait des progrès de la chimiothérapie et des traitements conservateurs locaux qui ont remplacé progressivement les indications de la radiothérapie externe. Ce traitement a deux buts : préserver la vie et préserver la vue.

1- L'énucléation : Bien que mutilant, a contribué à la transformation du pronostic vital de l'affection. Elle est indiquée dans le traitement des tumeurs évoluées inaccessibles aux traitements conservateurs, elle consiste à enlever le globe oculaire après désinsertion des muscles oculomoteurs et section du nerf optique.

Le volume du globe est remplacé par une bille de préférence biocolonisable (implant en hydroxyapatite). Après 6 semaines l'oculiste peut confectionner une prothèse après moulage de la cavité conjonctivale.

2- La radiothérapie orbitaire : Ce traitement efficace a permis à de nombreux enfants de conserver une vision utile, malheureusement au prix de séquelles majeures, c'est pour cette raison que l'orientation thérapeutique actuelle se fait vers une diminution des irradiations externe.

Actuellement elle reste indiquée dans les tumeurs volumineuses inaccessibles aux traitements conservateurs même après chimiothérapie de réduction et lorsqu'il y a un envahissement vitré en diffus.

3- La chimiothérapie : Les progrès les plus récents dans le traitement ont été réalisés depuis l'avènement des nouvelles molécules de chimiothérapie comme l'étoposide et la carboplatine. Ces molécules qui ont permis dans un premier temps une amélioration de la survie des formes extra oculaires, sont actuellement utilisées comme traitement néoadjuvant qui permet une réduction de la masse tumorale initiale ce qui la rend plus accessible à un traitement conservateur local.

Plus récemment la chimiothérapie est utilisée comme traitement conservateur exclusif, surtout à défaut de traitement local.

4- Le traitement local : Est plus performant depuis l'avènement de la thermo chimiothérapie, qui consiste à réaliser une perfusion de carboplatine suivie dans les deux heures par un traitement de la tumeur par le laser diode qui va entraîner une hyperthermie au niveau de la tumeur et renforcer l'action de la carboplatine.

Les autres traitements locaux sont représentés par :

✧ **La thermothérapie :** elle comprend trois entités :

- **La cryothérapie :** Elle consiste à geler la tumeur par une cryode, elle s'applique aux petites tumeurs antérieures.
- **La photocoagulation :** elle consiste à détruire la tumeur par une énergie lumineuse intense.
 - xénon (le plus utilisé)
 - Argon, diode.
- **La curiethérapie :** Elle est utilisée pour les tumeurs périphériques non accessibles à une cryothérapie [55].

III-CANCER DU SEIN :

A-Physiopathologie :

1-Genèse

Le cancer du sein est un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. [69].

Il représente un enjeu de santé publique [70,71].

Il est le plus fréquent des cancers de la femme aussi bien dans le monde qu'au Maroc [72].

Le cancer du sein, comme tous les cancers, résulte d'altérations génétiques et épigénétiques affectant des cellules normales. Par la suite, ces changements touchent non seulement les cellules malignes mais peuvent également atteindre les cellules qui interagissent avec la tumeur telles que les cellules immunitaires, vasculaires et stromales [73].

a- Facteurs de risque

Les facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein sont multiples et peuvent se cumuler.

a-1 -L'âge

L'âge est un facteur important dans le développement de la plupart des cancers. L'incidence du cancer du sein augmente rapidement avec l'âge de la patiente jusqu'à atteindre un pic de fréquence autour de 50 ans, suivi d'un ralentissement de cette augmentation [73].

L'âge n'est pas un facteur pronostique consensuel : certains auteurs décrivent une évolution plus rapidement péjorative chez les patientes les plus âgées ; néanmoins des formes plus agressives sont observées chez les patientes les plus jeunes [74].

a-2 Les facteurs familiaux et génétiques

En cas de cancer du sein familial, des mutations germinales de certains gènes de prédisposition au cancer du sein sont recherchées. Nous distinguons différents types de mutations, plus ou moins pénétrantes, c'est-à-dire associées de manière plus ou moins importante au risque de cancer du sein. Parmi les mutations à forte pénétrance se trouvent celles affectant les gènes de réparation de l'ADN BRCA1 et BRCA2 (Breast Cancer 1 and 2) situés respectivement au niveau des loci 17q21 et 13q12 et qui sont à eux seuls responsables de la moitié des cancers à prédisposition génétique.

L'oncogène MYC situé sur la région chromosomique 10q26: code pour une protéine membranaire, qui régule l'expression de nombreux autres gènes; il est amplifié dans plus de 30% des cancers du sein.

L'oncogène ErbB2 situé sur 8q12: code pour un récepteur de facteur de croissance; il est amplifié et surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein.

L'anti-oncogène p53 situé sur la région 17q13: c'est un gène suppresseur de tumeurs; présente une mutation dans 20 à 40% des cancers du sein.

L'anti-oncogène RB situé sur la région 13q14: code pour une protéine qui intervient dans la réplication de l'ADN; dans 15 à 30% des cancers du sein ce gène présente des délétions et des mutations.

D'autres gènes ont été incriminés comme TP53 (codant le gène suppresseur de tumeur p53), PTEN (Phosphatase and tensin homolog), STK11 (Ser/Thr Kinase 11) et CDH1 (gène codant l'E-cadhérine). Des mutations des gènes ATM (Ataxia Telangiectasa Mutated) et CHK2 (Checkpoint Kinase 2), impliqués dans les points de contrôle du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN, sont également capables d'augmenter de manière modérée le risque de cancer du sein.

Finalement, la plupart des cancers du sein familiaux seraient associés à une combinaison de plusieurs polymorphismes de faible pénétrance affectant des gènes impliqués dans des processus majeurs comme la détoxification des xénobiotiques, la réparation de l'ADN, l'apoptose ou la prolifération cellulaire [75].

a-3 Facteurs cliniques. Une femme avec des antécédents de cancer du sein a 3 à 4 fois plus de risque de développer un nouveau cancer du sein. En outre, certaines lésions bénignes, en particulier les hyperplasies atypiques, confèrent un risque accru de développer un carcinome mammaire [73].

La présence d'un tissu mammaire dense (observé lors d'une mammographie), c'est-à-dire avec une forte proportion de tissu glandulaire et une plus faible proportion de tissu adipeux, représente également un facteur de risque.

a-4 L'imprégnation hormonale. Les œstrogènes sont connus depuis longtemps pour favoriser la prolifération cellulaire. Par conséquent, une exposition prolongée aux œstrogènes au cours de la vie provoque une élévation du risque d'apparition d'un cancer du sein. Dans ce contexte, une puberté précoce (< 12 ans), une ménopause tardive (> 55 ans), ainsi que la prise de contraceptifs oraux ou de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause pendant plus de 10 ans apparaissent comme des facteurs de risque [73, 75].

Par ailleurs, la nulliparité ou une première grossesse tardive (> 35 ans), se traduisant par une prolifération sans différenciation des cellules mammaires sur une longue durée, peuvent accroître légèrement le risque de cancer du sein.

En revanche, le nombre de grossesses et l'allaitement prolongé pourraient limiter le risque de développer ce type de cancer.

a-5 L'alimentation et le mode de vie semblent jouer un rôle non négligeable dans l'apparition du cancer du sein. En effet, diverses études ont démontré une association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein.

De même, une alimentation riche en graisses ainsi que l'obésité chez les femmes ménopausées représentent des facteurs de risque, en partie du fait de l'augmentation des taux sériques d'œstrogènes dans ces conditions. A l'inverse, il a été montré qu'une activité physique régulière présentait des propriétés protectrices [75].

2-Les métastases ostéomédullaires :

L'évolution du cancer du sein est dominée par le risque d'apparition des métastases puisque, de nos jours, le cancer du sein métastatique est presque constamment mortel.

L'os (moelle osseuse) est parmi les organes les plus souvent touchés par des métastases de cancer du sein [41, 76, 77, 78, 79, 80, 81].

Les cancers du sein sont le plus souvent associés aux métastases ostéolytiques [17].

a -Myélogramme

La ponction de moelle osseuse montre plusieurs amas de cellules grandes malignes, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé.

Parfois, ces cellules peuvent être petites, avec une apparence difficile à discerner de celles des lymphocytes ou des blastes [41, 81, 82].

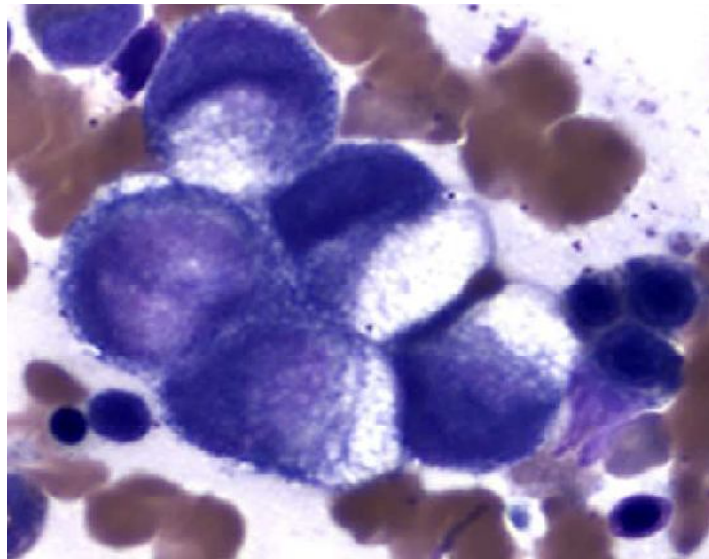


Figure 27 : Frottis médullaire montrant l'envahissement de la moelle par les cellules tumorales d'un carcinome lobulaire in situ (Wright-Giemsa x500) [41].

2-Biopsie ostéomédullaire

Les cellules tumorales sont distribuées tout au long de la biopsie ostéomédullaire.

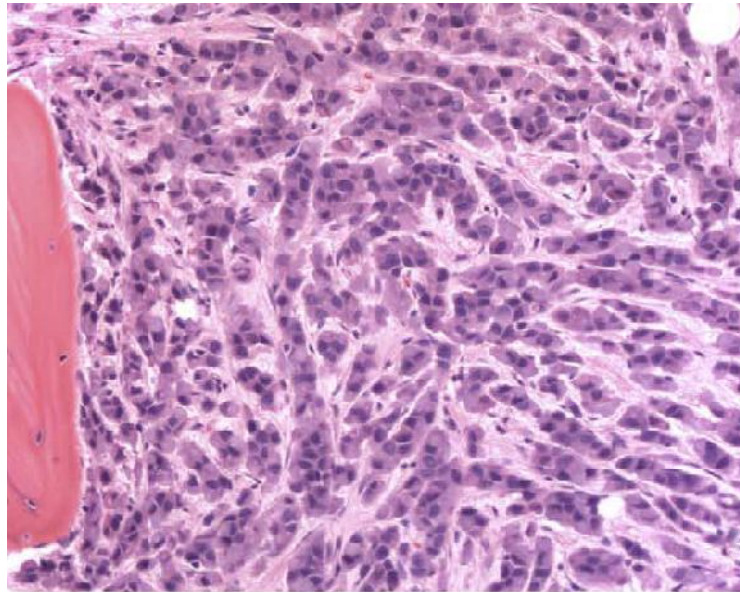


Figure 28: biopsie ostéomédullaire d'un carcinome lobulaire in situ (H&E, x200) [41].

B- Aspects cellulaires et histologiques :

Il existe différents types histologiques du cancer du sein.

1. Les cancers du sein in-situ

Des tumeurs non infiltrantes peuvent présenter des cellules d'allures agressives et malignes avec un pléiomorphisme cellulaire et une augmentation de l'activité mitotique. Nous appelons cancer in-situ, une tumeur mammaire constituée de cellules d'allures malignes mais avec absence d'envahissement des tissus voisins et un respect de la lame basale. Lorsque les cellules cytologiquement malignes sont confinées aux canaux galactophores, nous parlons d'épithélioma canalaire in situ encore appelé adénocarcinome intracanalair. Lorsque les cellules malignes sont confinées aux lobules, nous parlons d'épithélioma lobulaire in situ ou d'adénocarcinome intralobulaire.

Le diagnostic des cancers in situ est important car ces tumeurs peuvent devenir infiltrantes, et le traitement à un stade pré-invasif permet généralement une guérison définitive.

2. Les carcinomes invasifs (infiltrants)

Le carcinome canalaire invasif de forme commune représente 80% des carcinomes infiltrants. L'aspect histologique de ces tumeurs est très varié : les cellules carcinomateuses se disposent en lobules, en travées ou forment des tubes. Le stroma, d'abondance variable, est fibreux, plus ou moins hyalinisé, et peut être le siège de remaniements (infiltrat inflammatoire, microcalcifications...).

Le carcinome lobulaire invasif représente 4% des carcinomes invasifs. Ces tumeurs sont généralement mal limitées, difficilement mesurables et reconnues qu'à la palpation. La forme typique est constituée de cellules rondes isolées, ayant un cytoplasme peu abondant et creusé d'une vacuole rejetant le noyau en périphérie. Certaines formes sont moins typiques, réalisant des cordons, des alvéoles ou même des tubes. Ces carcinomes lobulaires atypiques auraient un pronostic plus défavorable que la forme typique.

Le carcinome mucineux ou colloïde muqueux survient plutôt chez la femme âgée et représentent 1% des carcinomes mammaires invasifs. Cette tumeur bien délimitée est d'aspect translucide. Les cellules sont pauvres en mitose et disposées en lobules ou réalisent des tubes au sein de plages de mucus (**Figure 29**).

3. Les autres tumeurs malignes du sein

Plus les tumeurs sont indifférenciées, plus elles sont agressives. A l'inverse, plus une tumeur est différenciée, plus son évolution est favorable. C'est le cas du carcinome tubuleux qui représente 3 à 5% de tous les cancers invasifs du sein. Macroscopiquement, cette tumeur est de petite taille (inférieure à 1 cm de diamètre). Il en est de même de certaines formes histologiques particulières et rares telles que les carcinomes papillaires, métaplasiques et médullaires [83].

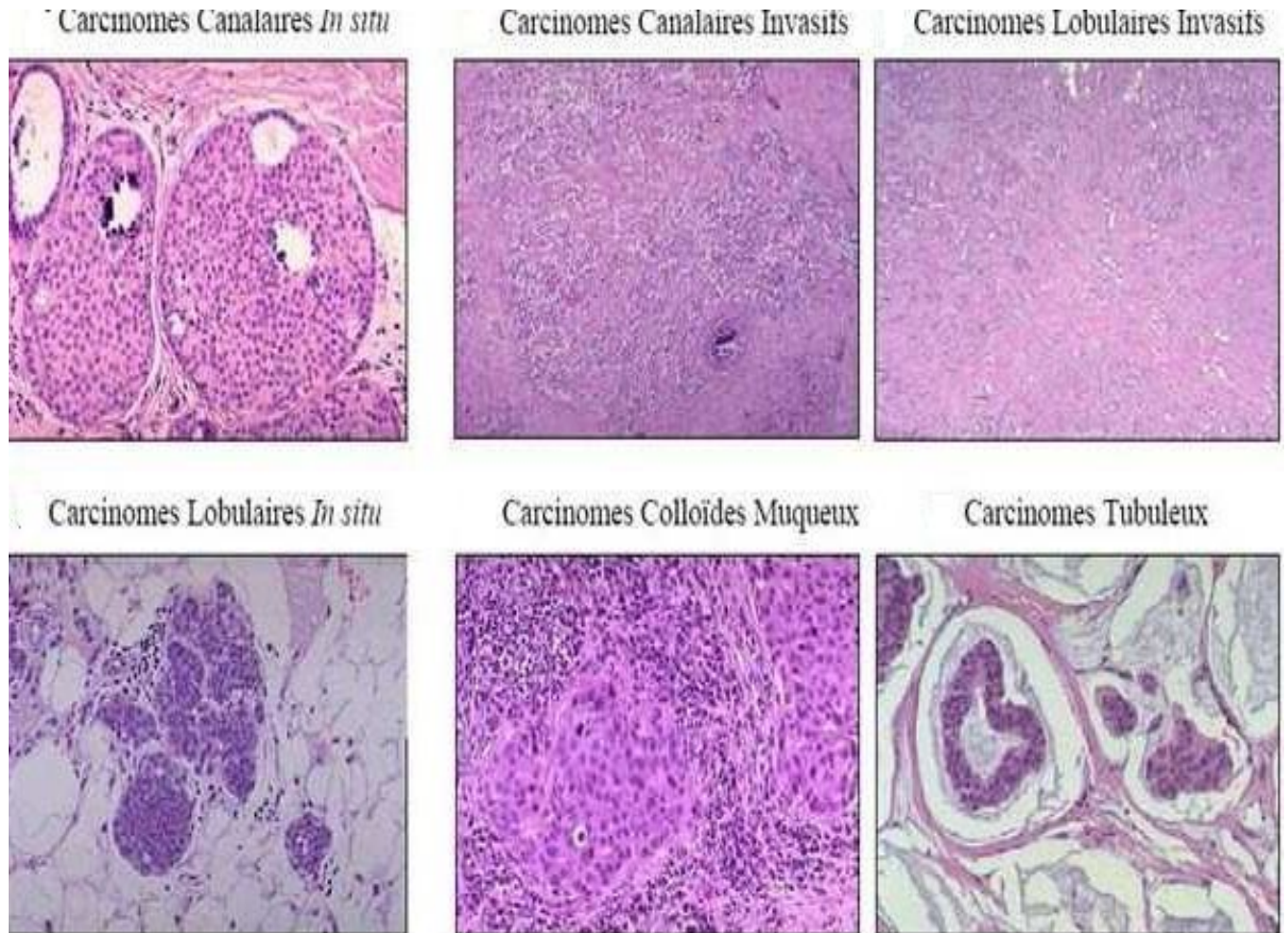


Figure 29 : Représentation des différentes tumeurs de la glande mammaire [83].

C-Profil immunophénotypique :

Le calcul de la fraction de cellules en phase S par cytométrie en flux avec analyse simultanée du contenu en ADN dans le cancer du sein, a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature.

Les malades ayant une tumeur à cellules diploïdes ont une survie significativement supérieure à ceux qui ont des tumeurs à cellules aneuploïdes.

De même, l'étude de la phase S étudie les populations cellulaires qui entrent dans un cycle.

La combinaison de la ploïdie et de la phase S individualise deux groupes de pronostic :

- ✓ Les tumeurs à cellules diploïdes avec un faible pourcentage en phase S de pronostic très favorable.
- ✓ Les tumeurs diploïdes à fort pourcentage en phase S et les tumeurs à cellules aneuploïdes dont le pronostic est défavorable [84, 85].

Les marqueurs les plus utilisés par la CMF dans le cancer du sein sont : CD44, CD24, CD49 [86].

D-Traitement:

L'objectif du traitement du cancer du sein est d'enlever la tumeur et de supprimer toutes les cellules cancéreuses. Il existe différents types de traitements qui peuvent être réalisés seuls ou en associations.

1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement le plus anciennement utilisé pour soigner les cancers du sein. Il en existe 2 types: la chirurgie conservatrice (tumorectomie) qui a pour but d'enlever la totalité de la tumeur sans enlever la totalité du sein, et la mastectomie qui consiste à enlever tout le sein [73].

2. Radiothérapie

Comme la chirurgie, la radiothérapie est un traitement local du cancer. Elle consiste à utiliser des rayons qui atteignent la tumeur et détruisent les cellules cancéreuses. Selon la zone à traiter, les rayons utilisés peuvent être différents (photons, rayons X ou électrons). Ces divers types de rayons peuvent être combinés. La radiothérapie peut être proposée avant une chirurgie du sein (radiothérapie préopératoire) pour diminuer la taille de la tumeur ou après une chirurgie du sein (radiothérapie post-opératoire) pour diminuer le risque de rechute locale [73].

3. Chimiothérapie

Il s'agit d'un traitement utilisé pour les formes métastatiques pour lesquelles la chimiosensibilité est largement démontrée, et en traitement adjuvant pour les formes non métastatiques. De nombreux médicaments existent et sont prescrits seuls ou en associations. Ils peuvent être classés en 4 familles selon leur mode d'action : les antimétabolites qui bloquent les cellules en métaphase aboutissant ainsi à l'apoptose ; les agents alkylants sont des molécules de synthèse qui inhibent la progression de l'ADN polymérase ; les antimétabolites qui perturbent la synthèse de l'ADN en bloquant les enzymes nécessaires à la synthèse des nucléotides et enfin les inhibiteurs de la topoisomérase II qui inhibent la relégation des 2 brins d'ADN après le relâchement des contraintes de torsion nécessaires au processus de réplication. La durée optimale de la chimiothérapie est en général de quatre ou six cures [73].

4. Hormonothérapie

Le traitement médical par hormonothérapie est ancien.

Ce traitement est, d'une manière générale, bien toléré et peut permettre des survies très prolongées et n'est efficace que dans les tumeurs hormono dépendantes. Cette hormonosensibilité est déterminée par la présence ou non de récepteurs hormonaux dans les cellules cancéreuses, notamment de récepteurs des oestrogènes (ER) et de la progestérone (PR). La limite permettant de déterminer si une tumeur est ER ou PR positive ou négative a été le sujet de nombreux débats.

5. Nouvelles stratégies thérapeutiques

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont à l'étude et sont regroupées sous le terme de thérapies ciblées. Elles concernent l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui agissent comme des interrupteurs en bloquant les voies de signalisation surexprimées dans la cellule cancéreuse.

Une autre stratégie vise à inactiver la cyclooxygénase-2 (COX-2), dont l'implication dans la progression et l'angiogenèse des tumeurs a été démontrée.

Actuellement, les recherches se penchent vers des inhibiteurs des voies de signalisation des facteurs de croissance dont beaucoup interagissent avec l'ER et contrôlent le développement et la croissance des tumeurs [73].

V-CANCER DU POUMON :

A-Physiopathologie :

1-Genèse

Le cancer du poumon est une maladie fréquente [87] situé au premier rang de la fréquence des cancers et représente la principale cause de mort par cancer chez l'homme et chez la femme dans le monde [88] et ce quel que soit le statut socio-économique [89].

Il représente un véritable problème de santé publique [90].

Le cancer primitif du poumon se développe à partir des cellules constituant les bronches, moins souvent à partir des cellules des bronchioles ou des alvéoles pulmonaires.

Après des dizaines d'années d'expositions répétées aux multiples carcinogènes inhalés contenus dans la fumée de tabac, des cellules de la muqueuse respiratoire peuvent accumuler de nombreuses mutations et des modifications cytogénétiques touchant des gènes suppresseurs de tumeurs et des gènes impliqués dans la croissance tumorale, conférant progressivement un phénotype malin à des cellules bronchiques [87, 91, 92, 101].

a- Facteurs de risque

Divers facteurs de risque sont retrouvés dans les données épidémiologiques sur les cancers pulmonaires. La responsabilité de ces facteurs de risque dans le développement de cette pathologie est inégale, le tabagisme étant en tête.

a-1 Le tabac

De très nombreuses particules entrent dans la composition de la fumée de cigarette [93]. Ces particules sont responsables de nombreux dommages au niveau pulmonaire causés par le stress oxydatif qu'elles produisent lorsqu'elles sont en contact avec les poumons [94].

Le lien de causalité entre la consommation de tabac et les cancers broncho-pulmonaires a été établi il y a de nombreuses années. En effet, le tabagisme est responsable à lui seul de plus de 90% des cancers broncho-pulmonaires [95].

De plus, on observe que l'augmentation de l'incidence des cancers du poumon chez la femme est corrélée à l'augmentation du tabagisme dans cette population, tandis que la diminution de la consommation de tabac entraîne une diminution des cas chez l'homme [96].

La durée du tabagisme, la consommation cumulée, l'âge ainsi que la qualité du tabac sont autant de facteurs à prendre en compte dans le développement des cancers pulmonaires.

Chez certaines catégories professionnelles ou secteurs d'activité, la proportion de travailleurs tabagiques importante permet d'observer une augmentation du risque relatif de décès par cancer du poumon [97].

Hormis la consommation active du tabac, il est à noter que le tabagisme passif est responsable d'une élévation du risque de cancer bronchique de 20 à 30 % chez les conjoints des fumeurs [98]. Dans un tel contexte nous comprendrons facilement que la lutte contre le tabagisme, ainsi que le sevrage sont des enjeux majeurs en termes de prévention des cancers pulmonaires.

Toutefois ce bilan est à contraster. En effet seuls 10 à 20 % des fumeurs développent un cancer au niveau pulmonaire. Des facteurs génétiques jouent vraisemblablement un rôle dans la survenue de ce type de cancer [99].

a-2 Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle à des substances cancérigènes est la seconde cause de cancers bronchiques. Les agents mis en cause sont variables et leur implication dans le développement de la maladie peut être gradée en agents cancérigènes certains ou agents probablement cancérigènes. L'amiante, le nickel, le chrome, l'arsenic, les produits à base de pétrole ainsi que le radon sont fréquemment impliqués dans le développement de cancers bronchiques [95].

2-Les métastases ostéomédullaires:

Selon différentes études, les métastases des carcinomes pulmonaires sont les tumeurs métastatiques osseuses les plus fréquemment diagnostiquées [41, 91, 100, 101, 102].

Les cancers bronchiques à petites cellules ont plus de propension à la métastase osseuse que les adénocarcinomes.

Les autres types de cancer du poumon métastasent rarement à la moelle osseuse.

Les métastases osseuses des cancers pulmonaires sont mixtes, ostéolytiques et ostéocondensantes [100].

1-Myélogramme

Dans un frottis médullaire, les cellules tumorales sont souvent isolées (A) ou en grappes (B), de taille intermédiaire, rondes ou ovales, ou fusiformes avec peu de cytoplasme, noyau ovale hyperchromatique, la chromatine est granuleuse, les nucléoles sont discrètes ou absentes [41].

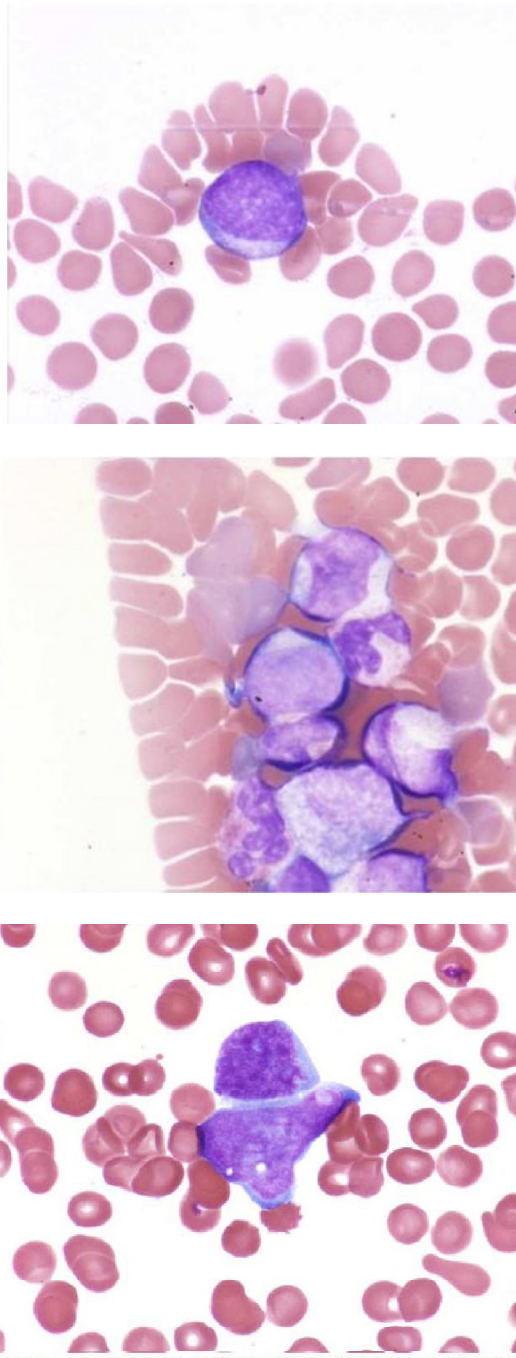


Figure 30: Frottis médullaires montrant l'envahissement de la moelle par les cellules tumorales d'un carcinome bronchique (A, B, C Wright-Giemsa x1000) [41].

b-Biopsie ostéoméduillaire

Les cellules néoplasiques sont disposées en forme de nids, les noyaux sont grands, avec des nucléoles indistincts.

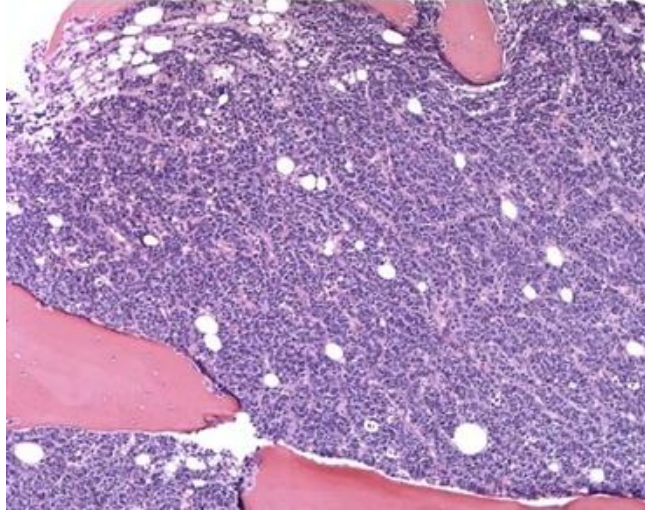


Figure 31 : Biopsie ostéoméduillaire d'un carcinome bronchique (H&E x100) [41].

B- Aspects cellulaires et histologiques :

Les 2 types histologiques majeurs de cancer du poumon sont les cancers bronchiques non-a petites cellules (CBNPCs) et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPCs).

Ces 2 types de cancer bronchique présentent des caractéristiques cliniques différentes dans leur présentation, leur dissémination métastatique et leur réponse à la thérapie [91].

Le diagnostic du cancer bronchique peut être établi par histologie ou par cytologie.

L'étude histologique dans le diagnostic du cancer du poumon est basée sur l'examen de divers types de prélèvements, incluant la bronchoscopie, la biopsie par aspiration, les lavages broncho-alvéolaires (LBA) et les biopsies chirurgicales (thoracoscopie, biopsie d'excision, lobectomie ou pneumonectomie) [91].

1. Les cancers bronchiques non-a petites cellules

Les CBNPCs représentent 75% des cancers bronchiques.

Ils regroupent les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes a grandes cellules car ces types histologiques présentent des caractéristiques cliniques et biologiques similaires [91].

a. Adénocarcinomes

Les adénocarcinomes (ADC) représentent actuellement le type histologique de cancer du poumon le plus fréquent dans le monde.

Environ 30% des CBNPCs sont des ADCs. Ils sont souvent accompagnés d'une effusion pleurale maligne.

Les ADCs sont caractérisés par le développement précoce de métastases alors que souvent les symptômes du développement de la tumeur primaire ne sont pas encore visibles [91].

Les ADCs sont divisés en plusieurs sous-groupes de cancers bronchiques qui comprennent les adénocarcinomes glandulaires, les adénocarcinomes papillaires, les adénocarcinomes broncho alvéolaires et les adénocarcinomes muco-sécrétants. La plupart des ADCs sont histologiquement hétérogènes : ils consistent en au moins 2 types histologiques coexistants dans la même tumeur [91].

Les ADCs glandulaires sont caractérisés par le développement de cellules tumorales formant des glandes et des acini. Les ADCs papillaires sont caractérisés par le développement de structures papillaires à la surface de fins noyaux fibrovasculaires. Les ADCs bronchoalvéolaires sont peu communs, ils sont constitués de cellules uniformes cuboïdales proliférant le long des septums alvéolaires. Les ADCs muco-sécrétants sont quant-à eux caractérisés par des cellules tumorales peu différenciées produisant de la mucine dans leur cytoplasme [91].

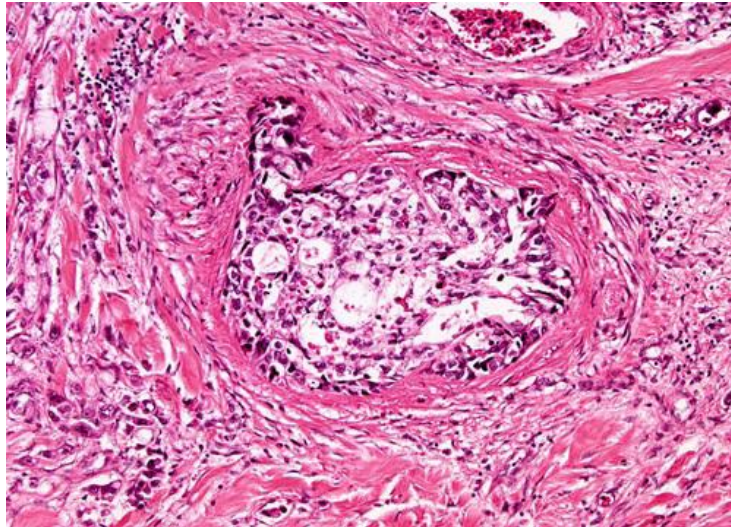


Figure 32: Adénocarcinome pulmonaire (coloration HES, Gx10) [103].

b. Carcinomes épidermoïdes :

Les carcinomes épidermoïdes représentent environ 30% de l'ensemble des CBNPCs.

Deux tiers des carcinomes épidermoïdes sont formés par des tumeurs de localisation centrale, le tiers restant est constitué de tumeurs pulmonaires périphériques.

Les carcinomes épidermoïdes sont constitués de cellules tumorales bien différenciées avec un cytoplasme abondant et kératinisé.

Les carcinomes épidermoïdes sont divisés en plusieurs sous-groupes de cancers bronchiques qui comprennent les carcinomes épidermoïdes papillaires, les carcinomes épidermoïdes à cellules claires, les carcinomes épidermoïdes à petites cellules et les carcinomes épidermoïdes basaloïdes [91].

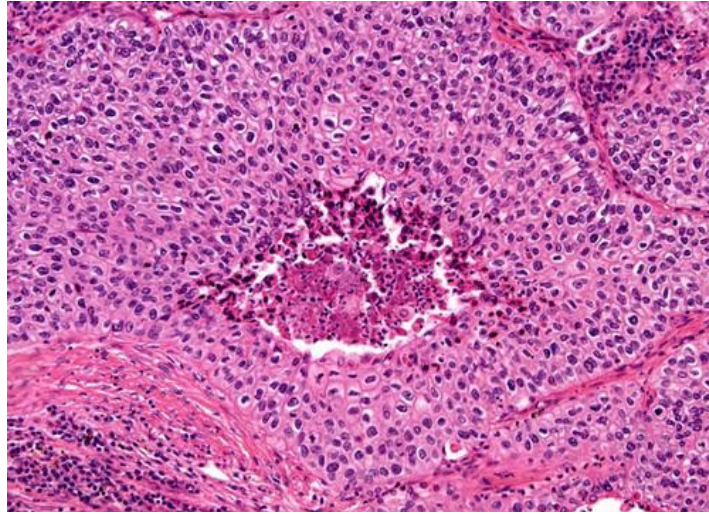


Figure 33: Carcinome épidermoïde bronchique (coloration HES, Gx10) [104].

c. Carcinomes à grandes cellules

Les carcinomes à grandes cellules (CGC) représentent 9% de l'ensemble des CBNPCs. La plupart du temps les CGCs se développent dans la périphérie pulmonaire. Ils peuvent cependant parfois avoir une localisation centrale.

Les CGCs sont caractérisés par l'apparition de grandes plages tumorales nécrotiques.

Ils sont constitués de grandes cellules organisées en couches ou en nodules avec un cytoplasme abondant et des noyaux vésiculaires présentant un nucléole saillant. Les CGCs incluent les CGCs neuroendocrines, les CGCs basaloïdes et les CGCs à cellules claires [91].

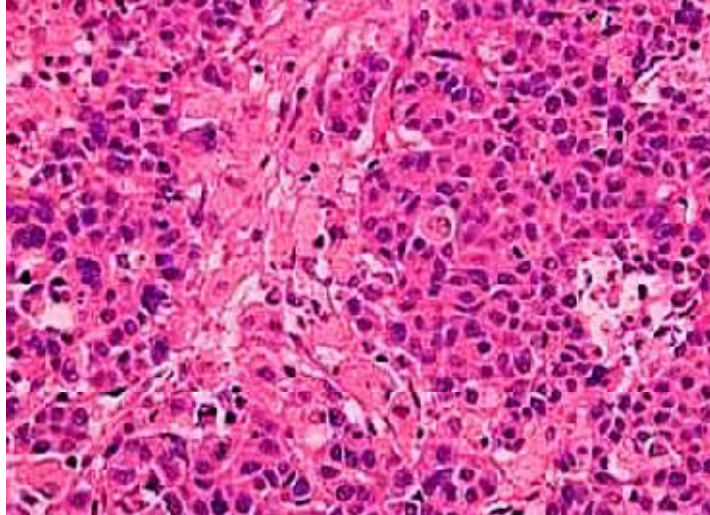


Figure 34: Carcinome neuroendocrine à grande cellule (coloration HES, Gx20) [105].

2. Les cancers bronchiques à petites cellules :

Les CBPCs proviennent de cellules épithéliales présentant des caractéristiques neuroendocrines. Ils représentent 20% de l'ensemble des cancers bronchiques. Deux tiers des CBPCs sont des masses tumorales péri-hilaires. Un CBPC typique est péri-bronchique avec infiltration de la sous-muqueuse bronchique et des tissus péri-bronchiques.

Les CBPCs sont caractérisés par le développement de petites cellules cancéreuses en amas denses avec un cytoplasme peu abondant, une chromatine nucléaire finement granulaire, un nucléole petit ou absent, et de multiples mitoses. Ce type de cancer bronchique provoque souvent l'apparition de métastases ganglionnaires nombreuses et d'une nécrose tissulaire importante.

Les CBPCs sont généralement agressifs avec une dissémination métastatique précoce.

Ils présentent donc souvent des métastases au moment du diagnostic.

Les lésions précancéreuses de ces cancers sont donc peu connues puisqu'ils sont déjà à des stades avancés au moment du diagnostic. Les CBPCs sont radio et chimiosensibles, c'est pourquoi ils sont traités de façon quasi-systématique par ces 2 techniques.

L'association avec la consommation tabagique est très forte pour Les CBPCs [91].

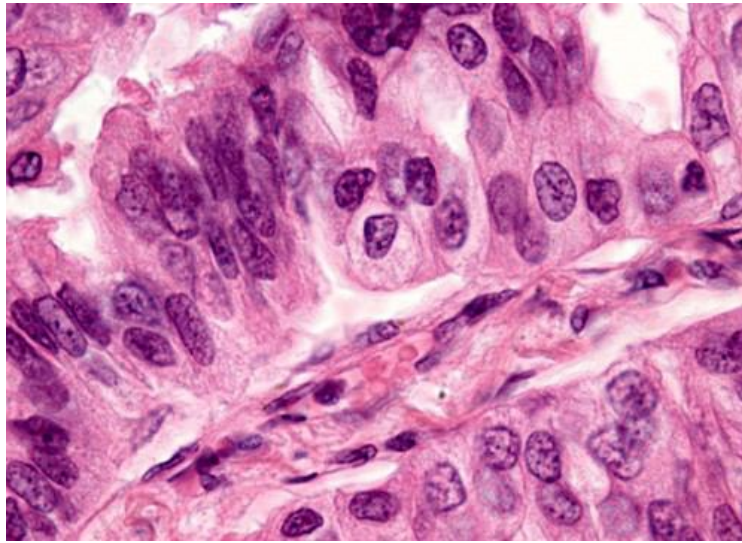


Figure 35: Carcinome bronchique à petites cellules (coloration HES, Gx40) [106].

C- Profil immunophénotypique :

La fréquence des désordres chromosomiques a largement été montrée dans les CBNPC.

De nombreuses publications y font référence, dans les domaines aussi bien de la recherche que du diagnostic. Ces désordres chromosomiques des cellules tumorales peuvent être mis en évidence selon plusieurs méthodes dont la CMF qui détecte de multiples anomalies chromosomiques, ainsi que des changements de ploïdie (aneuploïdies) [91, 107].

Dans les cancers broncho-pulmonaires, différents marqueurs cellulaires, peuvent être explorés en CMF, qui a l'avantage d'une grande rapidité. Par exemple, en cas de suspicion d'un CBPC, un marquage par le CD56 des cellules CD45 négatives permet une réponse rapide [107].

D- Traitements

La chirurgie est indiquée en première intention à chaque fois que possible.

Une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie est maintenant couramment utilisée, en particulier pour traiter les cancers bronchiques de stade avancé ainsi que dans le traitement de tumeurs présentant des métastases. Cette combinaison est utilisée de façon quasi systématique pour le traitement des cancers bronchiques à petites cellules [91].

1. Chirurgie

La chirurgie est indiquée lorsqu'elle permet d'enlever la totalité de la tumeur. Pour opérer, il faut que le cancer soit de petite taille, localisé au poumon et que le patient soit dans un état général suffisamment bon pour supporter l'ablation d'une partie ou de tout un poumon [91]

Les tumeurs primaires pulmonaires peu étendues sont traitées préférentiellement par ablation chirurgicale. Il en est de même pour les tumeurs moyennement étendues.

L'ablation chirurgicale de la tumeur est beaucoup moins souvent possible chez les patients présentant une tumeur étendue.

La chirurgie n'est pas utilisée comme traitement des tumeurs présentant des métastases.

Les cancers bronchiques à petites cellules sont agressifs et se disséminent facilement. Pour cette raison, Les CBPCs ne sont généralement pas traités par ablation chirurgicale [91].

La chirurgie n'est possible que dans environ 25% des CBNPCs.

Le traitement chirurgical est généralement suivi d'une radiothérapie pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles et, parfois, de chimiothérapie.

Le taux de guérison est fonction de la taille de la tumeur et de son extension éventuelle [91].

2. Chimiothérapie

La chimiothérapie a pour objectif de détruire les cellules cancéreuses et d'éviter les rechutes locales et les métastases. Même si les résultats s'améliorent au cours du temps, ce but est loin d'être toujours atteint et elle doit presque toujours être associée à d'autres traitements : chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie et immunothérapie.

La chimiothérapie est un traitement systémique toxique pour la totalité des cellules capables de se diviser. Les chimiothérapies empêchent la synthèse d'ADN indispensable à la duplication des cellules et détruisent le cytosquelette. Ces traitements s'appliquent particulièrement aux cancers à petites cellules, pour lesquels il est commun de supposer une extension du cancer à d'autres organes même si cette extension n'est pas localisée avec précision [91].

Dans les tumeurs peu étendues, la chimiothérapie réalisée avant une ablation chirurgicale (chimiothérapie néo-adjuvante) permet de prévenir le développement de tumeurs secondaires. Une chimiothérapie post- opératoire est fréquemment réalisée chez les patients présentant des tumeurs moyennement étendues, afin d'éliminer les tumeurs satellites éventuelles et de diminuer les risques de résurgence tumorale [91].

Les patients présentant une tumeur étendue sont souvent traités par chimio- et radiothérapie combinées. Les patients chez qui il a été diagnostiqué une ou des métastases sont traités de façon systématique par une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie.

La chimiothérapie est le traitement de prédilection des CBPCs.

3. Radiothérapie

Du fait de son caractère local, la radiothérapie ne peut toutefois s'appliquer qu'à des tumeurs primaires localisées et peu profondes.

La radiothérapie est utilisée chez les patients présentant une tumeur primaire peu étendue, qui ne sont pas traitables par chirurgie. Une radiothérapie post opératoire peut être réalisée chez les patients présentant des tumeurs moyennement étendues afin d'éliminer les tumeurs satellites éventuelles et diminuer ainsi les risques de résurgence tumorale. Les patients présentant une tumeur étendue sont souvent traités par radio- et chimiothérapie combinées. Les patients chez qui il a été diagnostiqué une ou des métastases sont traités de façon systématique par une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie. La radiothérapie peut être utilisée en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement des CBPCs.

Il existe différentes sortes de radiothérapies :

- la radiothérapie externe transcutanée : elle utilise une source de rayonnements ionisants placée à distance des tissus irradiés (rayons gamma du cobalt, rayons X ou électrons des accélérateurs linéaires). Plus l'énergie du rayonnement est élevée, plus les tissus touchés par la dose maximale sont profonds. Par exemple, les rayons gamma et X touchent les tissus sous-cutanés alors que des rayons d'énergie supérieure les épargnent.
- la curiethérapie : elle utilise des éléments radioactifs artificiels scellés se présentant sous forme de fils, de source maintenue par une gaine (Césium 137) ou de grains (Iode 125). Ces éléments radioactifs sont placés dans le tissu tumoral (curiethérapie interstitielle) ou à leur contact (curiethérapie endocavitaire). Ces sources sont parfois implantées définitivement (grains d'Iode 125). La curiethérapie est utilisée seule ou en complément de la radiothérapie externe, elle est réservée au traitement de la tumeur primaire qui doit être accessible. La curiethérapie permet de soumettre la tumeur à des doses élevées de radioactivité avec une décroissance des doses dans sa périphérie, permettant de délivrer la dose nécessaire à l'éradication de la tumeur visible et une dose inférieure adaptée aux extensions tumorales éventuelles non visibles macroscopiquement.

Cette technique permet un assez bon respect des tissus sains.

- la radiothérapie métabolique : elle utilise des particules injectées dans la circulation et qui se fixent dans des sites préférentiels. Elle fait le plus souvent appel à de l'Iode 131 dans certaines formes de cancers de la thyroïde. De plus, certaines substances chimiques sont captées par les cellules tumorales de certains types de cancers et y atteignent des concentrations plus élevées que dans les tissus sains.

4. Autres traitements

Un certain nombre d'autres traitements sont utilisés dans la prise en charge des cancers. Ils sont généralement non curatifs à eux seuls mais apportent une augmentation d'efficacité des autres traitements et une amélioration de la qualité de vie du patient.

L'immunothérapie utilisant divers anticorps monoclonaux peut être envisagée dans le cancer du poumon.

Le cancer du poumon n'est pas considéré comme un cancer hormono-dépendant et l'hormonothérapie n'est pas envisagée dans ce type de cancer.

La thérapie photodynamique constitue une autre modalité de traitement des cancers.

C'est un traitement local utilisant des molécules photosensibles s'activant par éclaircissement à certaines longueurs d'onde. L'activation de ces photosensibilisateurs provoque la production de radicaux libres et de dérivés réactifs de l'oxygène capables de lyser directement les cellules tumorales. La production des espèces réactives de l'oxygène induit également une réponse immune inflammatoire et des dommages dans la microvascularisation tumorale.

Une stratégie de photothérapie peut être utilisée dans le traitement de certains cancers du poumon, en particulier les tumeurs de stades précoces, centrales et de petite taille [91].

VI-LE CANCER DE LA PROSTATE

A-Physiopathologie:

1-Genèse

Le cancer de la prostate est le cancer génito-urinaire le plus fréquent chez l'homme.

Il affecte essentiellement les hommes âgés [108].

Il constitue aujourd'hui un problème de santé publique majeur [109-111], et est sujet d'une grande actualité [112].

Le CaP est la tumeur solide maligne [111, 113, 114] qui se développe en présence d'un déséquilibre entre le rythme de division cellulaire et celui d'apoptose, avec une croissance tumorale incontrôlée. Après l'évènement de transformation initial, des mutations d'une multitude de gènes, y compris le gène P53 et celui du rétinoblastome, peuvent engendrer une progression tumorale avec survenue de métastases [113].

a- Facteurs de risque

Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein et l'origine ethnique.

a-1 Facteurs familiaux et hérédité

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate (HPC1). Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : le locus de prédisposition nommé PCaP (gène prédisposant au cancer de la prostate) dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43), les locus HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), et PG1 (8p22-23) (**Figure 36**).

D'autres locus de prédisposition ont été suggérés dans les régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12, et seraient associés à des formes familiales particulièrement agressives de la maladie. Ces résultats ne font que confirmer l'hétérogénéité génétique de la prédisposition au cancer de la prostate dans sa forme héréditaire, avec au moins un double mode de transmission, autosomique dominant et lié au chromosome X [108].

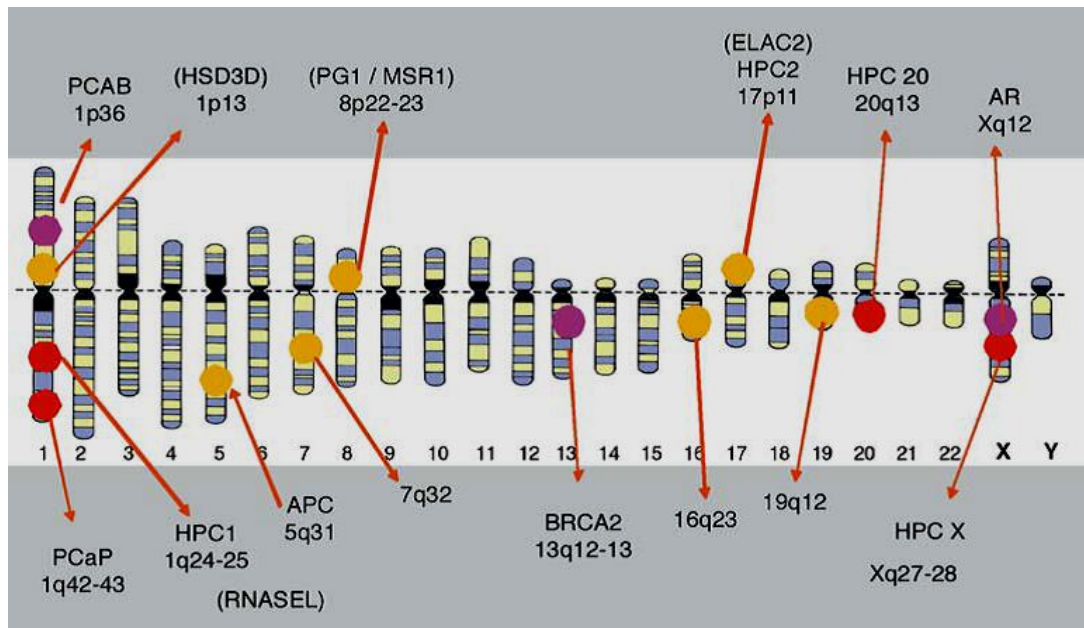


Figure 36: Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de la prostate [108].

La forme familiale est définie par l'apparition d'un cancer de la prostate chez trois apparentés (père, frère, oncle paternel ou maternel).

L'existence d'un ou de plusieurs cas de cancer de la prostate au sein d'une famille confère aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) de la dite famille, un risque relatif de développer un cancer de la prostate variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1^{er} degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer. Par ailleurs, le risque pour un individu est d'autant plus élevé que le cancer est survenu à un jeune âge chez l'apparenté atteint [108].

Des études épidémiologiques ont montré l'association possible d'autres cancers (cancer du sein, tumeurs cérébrales, lymphomes, cancers digestifs) au cancer de la prostate dans certaines familles. Cela suggère l'existence de gènes de prédispositions communes.

a-2 Facteurs ethniques

L'incidence du CaP est plus élevée chez les hommes d'origine africaine ou antillaise.

a-3 L'âge en tant que facteur de risque

Le facteur de risque principal connu aujourd'hui reste l'âge.

Le risque de développer un cancer de la prostate passe de 0,005 % chez les sujets de moins de 39 ans, à 2,2 % chez les sujets de 40 à 59 ans et à 13,7 % chez ceux de 60 à 79 ans. Carter et al. ont montré que 50 % des sujets de 70 à 80 ans présentaient des signes histologiques de malignité.

Nous estimons qu'un homme de 50 ans a un risque de 42 % de développer des signes histologiques de cancer de la prostate, un risque de 9,5 % de développer une maladie clinique et un risque de 2,9 % de mourir d'un cancer de la prostate au cours de sa vie [108].

a-4 Facteurs hormonaux et autres facteurs de croissance

Les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le cancer de la prostate d'autre part.

✓ Les androgènes : jouent un rôle permissif dans la carcinogenèse prostatique.

Un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale.

Le domaine transcriptionnel (région aminoterminal) du récepteur aux androgènes est codé par l'exon 1 du gène AR contenant des répétitions trinuécléotidiques CAG et GGC.

Le nombre de répétitions de CAG varie de 8 à 35 dans la population normale.

Un petit nombre de répétitions CAG (< 18-23) ou GGC (< 16) a été associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate.

Un petit nombre de répétitions CAG serait associé avec un poids prostatique plus élevé.

Il a été montré que la prévalence des allèles courts en CAG et GGC est élevée chez les Afro-Américains qui ont par ailleurs un risque élevé de développer un cancer de la prostate, intermédiaire chez les Blancs non hispaniques à risque intermédiaire, basse chez les Asiatiques à très faible risque.

Plusieurs mutations du gène du récepteur de l'androgène ont été identifiées et sont présentes chez 44 % de malades ayant le cancer de la prostate.

Un polymorphisme des enzymes CYP17 (17-alpha-hydroxylase) et HSD3B1 et B2 (3-bêta hydroxystéroïde déshydrogénase type 1 et type 2) intervenant dans la synthèse de la testostérone a été associé à un risque accru de CaP.

✓ Œstrogènes

Les oestrogènes sont métabolisés en hydroxy-oestrogènes qui sont des composés génotoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy), sous l'action des CYP1A1, CYP1B1 et CYP3A4. Ainsi le risque de cancer augmente avec l'âge du fait de l'élévation des taux d'œstrogènes avec l'âge. Cependant, l'activation du récepteur bêta des œstrogènes par ses ligands régulerait négativement le récepteur des androgènes et est à l'origine d'essai de prévention des cancers de la prostate par des SERM (selective estrogen receptor modulator) comme le tamoxifène [108].

✓ Vitamine D et son récepteur (VDR)

La vitamine D participe à la différenciation de l'épithélium prostatique, régule négativement l'effet stimulant des androgènes et interfère également dans la voie associée à l'IGF1. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement, un taux bas de radiation UV est associé à un risque élevé de cancer de la prostate.

Certains polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D sont associés au risque de cancer de la prostate [108].

✓ Insulin growth factors

Les IGFs et leurs protéines de liaison et de transport (IGFBPs ou Binding Protein) sont des facteurs d'interaction stroma-épithélium. Dans des modèles expérimentaux in vitro et in vivo, l'IGF1 est mitogène pour les cellules de l'épithélium prostatique normal ou cancéreux. Sur le plan épidémiologique, plusieurs études ont porté sur la relation possible IGF/IGFBP et cancer de la prostate. Cependant, d'autres études ne retrouvent pas cette relation IGF1-cancer [108].

a-5 Facteurs environnementaux : alimentation et autres facteurs

Les études épidémiologiques ont parfois des difficultés à affirmer le rôle de ces facteurs compte tenu de la multiplicité des biais possibles, ce qui explique les résultats parfois contradictoires rapportés pour un même facteur de risque [108].

✓ L'alimentation semble jouer un rôle dans la pathogénie du cancer de la prostate.

Les lycopènes et les fibres alimentaires sembleraient avoir un rôle protecteur.

La viande rouge, les graisses animales, le calcium et les produits laitiers ont été incriminés. L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras polyinsaturés (acide alpha linoléique) selon des mécanismes divers : augmentation du taux d'hormones sexuelles, réponse immunitaire, composition des membranes cellulaires en phospholipides, formation de radicaux libres, diminution de la vitamine D, augmentation de l'IGF-1, ou action sur le 5-alpha-réductase-de type 2.

✓ L'inflammation et l'infection :

Les études épidémiologiques ont montré des corrélations considérables entre infection, inflammation et carcinome prostatique. Ces résultats sont cependant non concluants à cause de plusieurs facteurs confondus. Des études ont rapporté une corrélation entre infection à papillomas virus humains 16, 18 et 33 et risque de cancer de la prostate tandis que d'autres études n'ont trouvé aucune corrélation.

✓ L'obésité : il a été mis en évidence un risque accru de survenue du cancer de

La prostate chez les sujets obèses. Ce cancer pourrait également être plus agressif, avec une mortalité accrue de l'ordre de 20 à 34 % [108].

2- Les métastases ostéomédullaires :

Le CaP est caractérisé par un tropisme important des cellules tumorales pour métastaser dans l'os et dans la moelle osseuse.

Il existe deux catégories de métastases osseuses dans ce type de cancer: les métastases ostéolytiques et ostéocondensante [17].

Il touche des patients ayant une forme avancée de la maladie [109- 122].

a- *Myélogramme*

Les cellules tumorales sont habituellement plus nombreuses surtout sur les bords de la lame.

Le plus souvent, sont assez volumineuses, plus grandes que les cellules hématopoïétiques.

Les cytoplasmes sont, en règle, clairs, parfois vacuolisés, les noyaux sont nettement nucléolés [123].

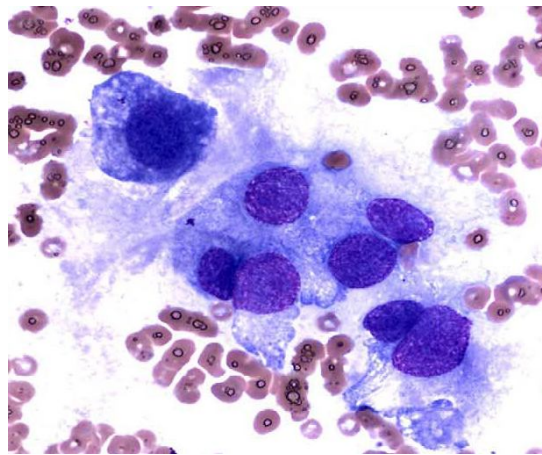


Figure 37: Frottis médullaire montrant l'envahissement de la moelle par les cellules tumorales d'un carcinome prostatique (Wright-Giemsa x1000) [41].

b- Biopsie ostéoméduillaire

La biopsie ostéoméduillaire d'un carcinome prostatique montre un minime foyer métastatique habituellement bien visible et se différencie de la moelle où elles apparaissent comme des cellules étrangères avec des caractères cytologiques de malignité.

Le tissu tumoral a le plus souvent une architecture identique à celle de la tumeur primitive [123].

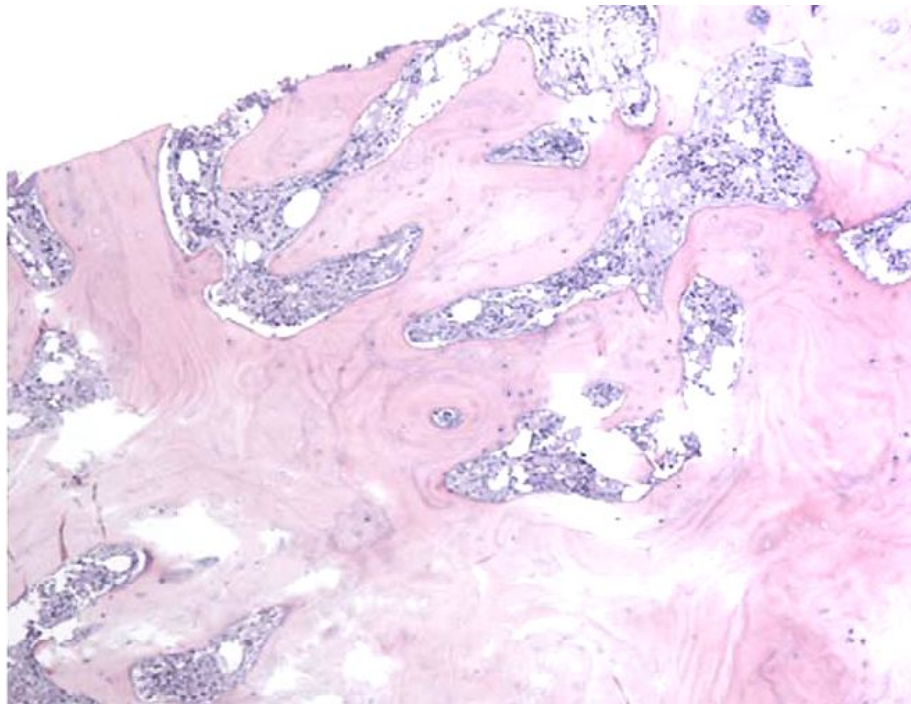


Figure 38: Biopsie ostéoméduillaire d'un carcinome prostatique (H&E x40) [41].

B-Aspects cellulaires et histologiques :

Le CaP est un adénocarcinome de type acineux développé à partir des cellules luminales des glandes prostatiques [111, 112, 113, 124, 125, 126, 127, 128, 129].

Les autres formes sont rares [129].

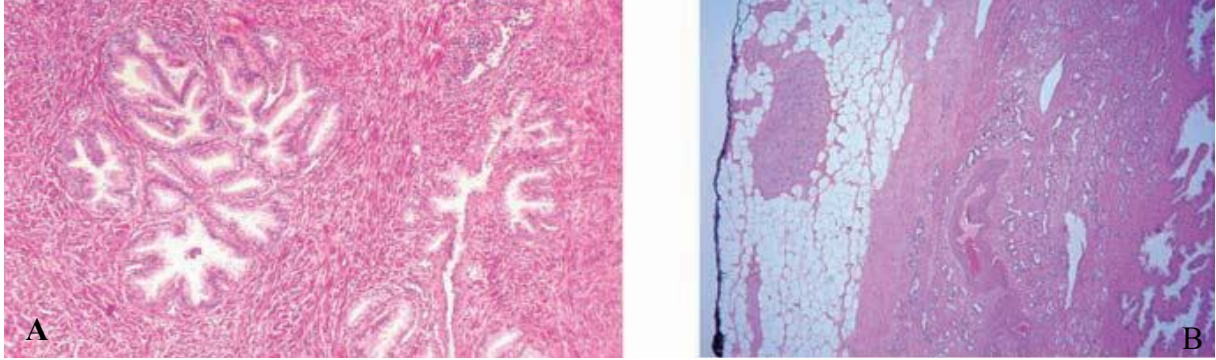


Figure 39: (A) histologie d'une prostate normale, (B) histologie du Cancer de la prostate [129].

C-Profil immunophénotypique :

La plupart des études consacrées aux relations entre la ploïdie et le CaP confirment que l'existence d'une ploïdie anormale est liée à un plus mauvais pronostic [44].

En raison de leur faible contingent cellulaire en prolifération, les tumeurs prostatiques ne sont pas celles qui ont le plus bénéficiées de l'apport de la ploïdie sur le plan pronostique, la détermination du contenu en ADN reste intéressante quand la preuve de l'aneuploïdie est faite. Il y a une diminution de la proportion des tumeurs diploïdes et une augmentation des tumeurs aneuploïdes lorsque la dédifférenciation augmente. La probabilité d'aneuploïdie augmente avec le stade et le grade.

Toutefois la ploïdie est fortement corrélée au grade et n'apparait pas être un marqueur pronostique indépendant et supérieur en valeur prédictive de survie [130].

L'anticorps le plus utilisé par la CMF dans les carcinomes prostatiques est : l'anticorps anti pancytokératine [131].

D - Traitements

1. La prostatectomie

La prostatectomie consiste en l'exérèse de l'ensemble de la prostate, des vésicules séminales et d'une partie des déférents.

De plus, alors que ce traitement par prostatectomie est efficace lors de tumeurs bien localisées jusqu'au stade T2, elle reste insuffisante dès que la tumeur est sortie de son contexte biologique [132].

2. La radiothérapie

La radiothérapie est utilisée pour traiter les cancers qui sont localisés à la prostate.

A titre palliatif, elle peut être utilisée pour diminuer le volume de tumeurs qui ont atteintes les tissus voisins ou pallier à des complications locales. Nous utilisons soit la radiothérapie externe conventionnelle, soit la curiethérapie (ou brachythérapie) qui consiste à placer des sources radioactives directement dans le tissu prostatique.

3. La chimiothérapie

Depuis plusieurs années, la chimiothérapie est utilisée comme traitement palliatif des CaPs résistants à toute hormonothérapie. Jusqu'à ces dernières années, la chimiothérapie permettait d'obtenir des réponses et des palliations transitoires dans l'ensemble mais sans bénéfice démontré en terme de survie globale [132].

4. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est le traitement de première ligne des cancers métastatiques.

Le traitement de ces formes métastatiques reste un traitement palliatif.

Le but du traitement hormonal est de s'opposer à l'action des hormones mâles (androgènes) qui stimulent la croissance de la prostate normale mais aussi la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques. La diminution du taux de testostérone, induit l'apoptose au niveau de l'épithélium glandulaire conduisant à une diminution du volume de la glande prostatique. Ce mécanisme d'induction de l'apoptose explique aussi la régression du CaP.

L'hormonothérapie consiste en une castration médicale qui vise à diminuer le taux de testostérone circulant chez le patient. Il existe plusieurs modalités thérapeutiques. Ces traitements consistent en une castration chirurgicale ou médicale par l'utilisation d'un agoniste de la LH-RH (Luteinizing-Hormone (LH)-Releasing Hormone) seul ou combiné à un antiandrogène.

La combinaison d'un agoniste LH-RH et d'un antiandrogène constitue le blocage androgénique complet (BAC).

Le traitement par les agonistes de la LH-RH vise à saturer les récepteurs LHRH et à diminuer ainsi la production de testostérone par les testicules. La LH-RH, stimule la sécrétion de FSH et de LH par l'hypophyse. L'augmentation de LH entraîne la production de testostérone par les cellules de Leydig au niveau des testicules alors que la FSH stimule la croissance des tubes séminifères et la spermatogenèse. L'administration d'agoniste de la LH-RH par la saturation des récepteurs hypophysaires de la LH-RH conduit dans un premier temps à une augmentation de FSH et de LH et par conséquent à une élévation du taux plasmatique de testostérone. Afin de diminuer les effets de cette élévation du taux de testostérone, « flare-up », au début du traitement un antiandrogène est administré au cours des 10 à 15 premiers jours du traitement. Dans un second temps, l'administration en continue d'agoniste de la LH-RH conduit à un épuisement de la sécrétion hypophysaire de LH, FSH et par conséquent à une nette diminution de la testostérone [132].

Des antagonistes purs de la LH-RH sont actuellement disponibles.

Les anti-androgènes ont pour but de bloquer la liaison des androgènes à leur récepteur (RA). Au cours des premiers jours de traitement avec l'agoniste de la LHRH, le traitement par les anti-androgènes a pour fonction d'empêcher l'activation du RA par la DHT, et ainsi de diminuer l'effet du « flare-up ». Dans un deuxième temps, le taux de testostérone circulante étant infraliminal, les anti-androgènes bloquent principalement l'action des hormones stéroïdes sécrétées par les glandes surrénales. En effet, les glandes surrénales produisent des quantités importantes de précurseurs androgéniques, l'androstènedione, la DHEA (déhydroépiandrostérone) et son dérivé sulfaté la S-DHEA. La DHEA est convertie en

périphérie par l'enzyme 3 β - hydroxystéroïde déhydrogénase (3 β -HSD) en androstènedione qui est elle-même convertie en testostérone par l'enzyme 17 β -hydroxystéroïde déhydrogénase (17 β - HSD). La testostérone ainsi synthétisée peut après conversion en DHT activer le RA au niveau de la prostate. Par ailleurs, le RA est peut aussi être activé directement par l'androstènedione sécrétée par les glandes surrénales. En effet, le RA sauvage pouvait être stimulé par l'androstènedione, mais à des doses plus élevées que celle de la DHT. Par conséquent, les anti-androgènes, après avoir bloqué l'action de la testostérone circulante, empêchent l'activation du RA par la DHT résultant de la conversion des précurseurs surrénaux.

Des traitements de seconde ligne sont donc proposés aux patients ne répondant plus à la première ligne thérapeutique. Les principales options thérapeutiques sont constituées de l'agoniste de la LH-RH utilisé au cours de la première ligne associé à un antiandrogène différent de celui utilisé en première ligne thérapeutique.

De plus, d'autres agents thérapeutiques sont utilisés en hormonothérapie de seconde ligne ; généralement un glucocorticoïde ou un inhibiteur de la biosynthèse des glucocorticoïdes, des progestatifs ou encore des oestrogènes et/ou la chimiothérapie.

Les glucocorticoïdes sont administrés seuls ou en diverses combinaisons. La CRH (Corticotropin Releasing Hormone), synthétisée par l'hypothalamus, stimule la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse, entraînant la sécrétion de glucocorticoïdes au niveau de la glande surrénale. Par conséquent, par un rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, l'administration de glucocorticoïdes conduit à une nette diminution des hormones surrénales entraînant une diminution de l'activation du RA. Le but est de diminuer la production de précurseurs androgéniques surrénaux. L'administration de glucocorticoïdes conduit à la diminution de l'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone) et par conséquent à la diminution des précurseurs sexuels surrénaux comme l'androstènedione.

Les oestrogènes, comme le diéthylstilbestrol (DES), sont administrés seuls ou en combinaison avec la chimiothérapie. Par un rétrocontrôle négatif, les oestrogènes inhibent la sécrétion de la LH-RH par l'hypothalamus et la sécrétion de LH par l'hypophyse conduisant ainsi à l'effondrement du taux plasmatique de testostérone

Les progestatifs, comme les oestrogènes, ont la propriété à forte dose de créer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la LH-RH et celle de la LH [132].



Conclusion



L'apparition de métastases correspond au franchissement réussi par des cellules tumorales de l'ensemble des étapes successives du processus de dissémination.

Les métastases médullaires sont des complications fréquentes de nombreux cancers dont le neuroblastome, le rétinoblastome, le cancer du sein, du poumon et de la prostate.

Deux techniques sont actuellement associées pour l'examen de la moelle osseuse : le myélogramme et la biopsie ostéomédulelle.

La biopsie ostéomédulelle reste un complément utile du myélogramme, surtout lorsqu'il est trop pauvre, ou dans le cas où la recherche d'un envahissement focal non démontré par le myélogramme.

Ces deux techniques peuvent être combinées à la cytométrie en flux qui est devenue en quelques années un outil performant dans le diagnostic spécifique de la métastase surtout en cas de disponibilité des marqueurs oncogéniques.



Résumés



RESUME

Titre : Les métastases médullaires des cancers : aspects hématologiques.

Auteur : Hanane El Jaziri.

Directeur de thèse : Pr.Azlarab Masrar.

Mots clés : moelle osseuse, métastases, myélogramme, cytométrie en flux.

Les métastases médullaires des cancers constituent un groupe hétérogène de pathologies relativement fréquentes. Leur développement implique des interactions entre les cellules malignes, le microenvironnement médullaire et les cellules osseuses elles-mêmes. Chez les enfants, les tumeurs métastatiques ostéomédullaires les plus fréquemment rencontrées sont le neuroblastome et le rétinoblastome. Chez les adultes, le cancer du poumon, du sein et de la prostate sont les plus prédominants.

L'objectif de notre travail est de rapporter les aspects physiopathologiques et diagnostics des métastases médullaires en soulignant l'apport du laboratoire d'hématologie dans la prise en charge des patients.

La recherche d'un envahissement médullaire a une particulière importance au moment du diagnostic pour la définition du stade, du pronostic et donc de l'intensification thérapeutique adéquate. Deux techniques diagnostiques sont associées : le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire, elles fournissent une évaluation de l'atteinte de la moelle osseuse. La cytométrie en flux est une technique complémentaire dans le diagnostic spécifique de la métastase en cas de disponibilité des marqueurs oncogéniques liés à la tumeur en étudiant le cycle cellulaire (ploïdie).

SUMMARY

Title: medullary metastasis of cancers: hematologic aspects.

Author: Hanane El Jaziri.

Supervisor: Pr.Azlarab Masrar.

Keywords: bone marrow, metastasis, myelogram, flow cytometry.

Medullary metastasis of cancers are a heterogeneous group of relatively common diseases.

Their development involves interactions between malignant cells, the bone marrow microenvironment and bone cells themselves.

In children, the bone marrow metastatic tumors most frequently encountered are neuroblastoma and retinoblastoma.

In adults, lung, breast and prostate cancer are the most prevalent.

The aim of our study was to report the pathophysiology and diagnosis of spinal metastasis by highlighting the contributions of hematology laboratory in the management of patients.

The search for a marrow involvement is of particular importance at the time of diagnosis for the definition of stage, prognosis, and therefore adequate therapeutic intensification.

Two diagnostic techniques are associated: the myelogram and bone marrow biopsy, they provide an assessment of the achievement of the bone marrow.

Flow cytometry is a complementary technique in the specific diagnosis of metastasis in case of availability of oncogenic markers linked to the tumor by studying the cell cycle (Ploidy).

مُلخَص

العنوان: النُقائل النخاعية لسرطانات: الجوانب الدموية.

الكاتب: حنان الجزيري.

مدير الأطروحة: الأستاذ عز العرب مسران.

الكلمات الأساسية: النخاع العظامي، النُقائل، تصوير نخاع العظام، التدفق الخلوي.

تشكل النُقائل النخاعية مجموعة غير متجانسة من الأمراض الشائعة نسبياً.

تطورها يتطلب تأثيرات بين الخلايا الخبيثة، المحيط النخاعي، والخلايا العظمية نفسها.

عند الأطفال، الأورام المنبثقة النخاعية العظمية الأكثر مصادفة هي: النوروبلاستوم "ورم الخلايا

البدائية العصبية" وسرطان الشبكية.

بالنسبة للبالغين، يعد سرطان الرئة، سرطان الثدي وسرطان الموتة هي الأكثر إنتشاراً.

هدف دراستنا هو الإبلاغ عن الفيزيولوجيا المرضية وتشخيص النُقائل النخاعية من خلال تسليط

الضوء على مساهمات مختبر أمراض الدم في كيفية إدارة المرضى.

البحث عن غزو نخاعي له أهمية خاصة في وقت التشخيص لتعريف المرحلة، التكهن، وفي الكثافة

العلاجية الكافية. وترتبط اثنتين من التقنيات التشخيصية: تصوير نخاع العظام وأخذ عينة من نخاع

العظم، لأنها توفر تقييماً لمدى إصابة النخاع العظامي.

التدفق الخلوي هو تقنية مكملة في التشخيص المحدد للنُقائل الخبيثة في حال توفر علامات الأورام

المرتبطة بالورم الخبيث من خلال دراسة الدورة الخلوية (الصيغة الصبغية).



Références bibliographique



- [1] **ALBERTS B, BRAY D, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K ET WATSON JD.** Biologie moléculaire de la cellule. **1987**, 1 ère édition - 4è tirage, Flammarion Médecine Sciences, Paris, p:1146.
- [2] **MAILLET M, (1995).** Biologie cellulaire. 7° édition. Paris : Masson. P: 328.
- [3] **FOSTER, I.** Cancer: A cell cycle defect. *Radiography* (**2008**), 14 (2), p. 144-149.
- [4] **HUAHUA CHEN,** Mécanotransduction et cellules souches mésenchymateuses humaines. Etude de l'effet d'une contrainte d'étirement équibiaxial sur la voie de TGF β , Thèse de doctorat en Ingénierie cellulaire et tissulaire, à Nancy, année **2009**.
- [5] **SAMBA LOUAKA,** Détermination de la voie de signalisation cellulaire eucaryote détournée par la protéine bactérienne Cif, thèse de doctorat en Microbiologie Cellulaire, à Toulouse, année **2009**.
- [6] **T. LEBRET, A. MEJEAN (2008),** Les métastases des cancers urologiques : historique, définitions et enjeux, p : 143-145.
- [7] **A. MEJEAN, T. LEBRET(2008),** La cascade métastatique : angiogenèse et nouveaux concepts, p : 157-158.
- [8] **T. LEBRET, A. MEJEAN(2008),** Physiopathologie de la métastase : du primitif au secondaire p : 148-154.
- [9] **STEPHANIE DESHAYES,** synthèse de nanoparticules spécifiques pour le ciblage et l'imagerie de l'angiogenèse tumorale, thèse de doctorat en chimie organique à Bordeaux, année **2009**.
- [10] [http : //gfme.free.fr/journal/Journal14/angiogenese2.jpg](http://gfme.free.fr/journal/Journal14/angiogenese2.jpg).
- [11] **NGOC-QUYNH-NHU NGUYEN** ,étude de l'effet antiangiogène de la prolactine 16k sur la progression tumorale et métastatique et identification de nouveaux peptides antiangiogènes, thèse de doctorat en sciences, à Liège année **2006**.
- [12] **MATHIEU PROVENÇAL,** lien entre l'hémostase et le développement néoplasique rôle spécifique du facteur tissulaire et de l'inhibiteur du facteur tissulaire, thèse de doctorat en médecine, à Montréal, année **2008**.
- [13] **ALEXANDRE DUBRAC,** analyse fonctionnelle et structurale du facteur antiangiogénique pf4v1, thèse de doctorat en biologie, à BORDEAUX, année **2008**.

- [14] **RAGUENEZ G, BLANC E, BENARD J.** Metastatic potentiel: a generic characteristic of the primary tumor, *Bull cancer*. **2004**, 91(2):129-32.
- [15] **JEAN-MARC RIEDINGER, NICOLE ECHE, JEAN-PIERRE BASUYAU, MARIE-FRANCE PICHON (2005)**, Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides, cahier de formation, bio méd N:32, p:32-33.
- [16] <http://www.fasebj.org/cgi/content/full/16/9/922>.
- [17] **HERVE OSCAR NYANGOOGA**, Biomatériaux et angiogenèse : Utilisation dans les métastases et la reconstruction osseuses, thèse de doctorat, à : Angers année **2009**.
- [18] **SYLVAIN CONTIE** la périostine, un nouveau biomarqueur des métastases osseuses développement d'un immunodosage et évaluation préclinique, thèse de doctorat en sciences de la vie, à Lyon, année **2010**.
- [19] **RIADH BADRAOUI**, Histophysiologie du microenvironnement osseux conditionné par l'intoxication au tetradifon et par les métastases osseuses ostéolytiques induites par cellules Wlaker 256/B, thèse de doctorat en Physiologie et physiopathologie humaine, à Sfax, année **2009**.
- [20] **DANIEL CHAPPARD, ERICK LEGRAND, PHILIPPE MASSIN MICHEL FELIX BASLE1, MAURICE AUDRAN**, Pathophysiologie des métastases osseuses, *Progrès en Urologie* (**2003**), 13. Supp. 1 9-17.
- [21] **D. CHAPPARD, B. BOUVARD, M.-F. BASLE, E. LEGRAND, M. AUDRAN**, les métastases osseuses : aspects histologiques et mécanismes physiopathologiques dans les formes ostéolytiques ou ostéocondensantes, une revue, *Morphologie* (**2011**) **95**, 65-75.
- [22] **H RUBIE**, neuroblastome, *Encycl Méd Chir, Pédiatrie*, **2001**, p:12.
- [23] **MARIE-PIER ARSENAULT**, Étude de facteurs génétiques prédictifs dans le neuroblastome, en particulier les anomalies du chromosome 14q, thèse de doctorat en médecine à Montréal, année **2010**.
- [24] **SELMi ABDELKADER**, Les gènes TWIST : cibles transcriptionnelles des gènes MYC dans le neuroblastome, thèse de doctorat en biologie moléculaire intégrative et cellulaire à Lyon **2009**.

- [25] **D. PLANTAZ, D. PASQUIER, J.F. DYON, M. FAVROT, M. BOST,** Neuroblastomes : aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques actuels, Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique, vol.25 - n°4, **2001**.
- [26] **MARIANA BOHNS MICHALOWSKI,** études des altérations épigénétiques des tumeurs des enfants: le cas des ependymomes et des neuroblastomes, thèse de doctorat en biologie, à GRENOBLE, **2006**.
- [27] **N. ALOUI-KASBI, S. FELAH, I. BELLAGHA, S. BARSAOUI, A. HAMMOU,** Le neuroblastome : apport de l'imagerie, Journal de pédiatrie et de puériculture 17 (**2004**) 28-33.
- [28] **D. PLANTAZ,** Le neuroblastome un siècle après Pepper : Quels sont les gènes ? Arch Pédiatr **2001** ; 8 : 917-21.
- [29] **C. ABADIE, M. GAUTHIER-VILLARS, N. SIRVENT, I. COUPIER,** Oncogénétique en oncopédiatrie Archives de Pédiatrie **2012**;19:863-875.
- [30] **KHUONG QUANG DONG ANH,** Neuroblastomes inopérables avec une tumeur en place: survie prolongée et événements très tardifs. Etude d'une série de 16 patients, thèse de doctorat en médecine, à Paris, année **2008**.
- [31] **PEREL Y, D VALTEAU-COUANET, J MICHON, F LAVRAND, C COZE, C BERGERON, A NOTZ, D PLANTAZ, P CHASTAGNER, F BERNARD, C THOMAS AND H RUBIE** .Le pronostic du neuroblastome de l'enfant. Méthodes d'étude et utilisation en pratique clinique, Archives de pédiatrie 11 (**2004**) 834-842.
- [32] **LUCIE CHEVRIER,** Modulation de l'expression de MYCN et de SNAP-25 au cours de la différenciation induite par le neuropeptide VIP dans des lignées de neuroblastome humain, thèses de doctorat en biologie cellulaire et moléculaire, année **2008**.
- [33] **D.COUANET, D.VALTEAU –COUANET.** Neuroblastome. EMC, pédiatrie, 4-100-E-80, **2006**.

- [34] **M. AMRANI HASSANI, M. ALAMI, H. LAHLOU, A. FILALI BABA, S. HAJJAJ, M. HBIBI, L. SMAILI, S. CHAOUKI, M.S. HIDA**, Envahissement médullaire lors du diagnostic d'une tumeur solide chez un enfant (à propos d'un cas), *Revue Marocaine du Cancer* **2010** ; 3 : 7-10.
- [35] **M. TAYLOR, B. GEOERGER, J. LAGODNY, F. FARACE, G. VASSAL, J. ROSSLER**, Neuroblastome : intérêt des traitements anti-angiogéniques. *Archives de Pédiatrie* **2009**;16:457-467.
- [36] **CHANTAL KALIFA, FRANÇOIS PEIN, ODILE OBERLIN, OLIVIER HARTMANN, JEAN LEMERLE**, *Cancers de l'enfant*, **2008**, P : 203-208.
- [37] **ANNE D'ANDON, FRANÇOIS PEIN, DOMINIQUE VALTEAU-COUANET DOMINIQUE COUANET OLIVIER HARTMANN**, le neuroblastome, **2004**.
- [38] **C. LEJUS**, Spécificités anesthésiques liées à la prise en charge anesthésique de l'enfant porteur d'une tumeur, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **25 (2006)** 424-431.
- [39] **PIERRE MAROTEAUX ET AL**, maladies osseuses de l'enfant Paris : Flammarion médecine-sciences, p : 431-437, **1995**.
- [40] photo de laboratoire d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat **2013**.
- [41] **CLAUDIU V. COTTA, MD, PHD, SERGEJ KONOPLEV, MD, PHD, L. JEFFREY MEDEIROS, MD, CARLOS E. BUESO-RAMOS, MD, PHD**, metastatic tumors in bone marrow: histopathology and advances in the biology of the tumor cells and bone marrow environment, *Annals of Diagnostic Pathology* **10 (2006)** 169-192.
- [42] **MIHAELA ONCIU, MD**, *Pediatric Bone Marrow Interpretation*, Volume 3, Issue 4, année **2010**, P : 1091-1125.
- [43] **JO VANDESOMPELE**, delineation of the heterogeneous pattern of genomic changes and identification of differentially expressed genes in neuroblastoma, thèse de doctorat en sciences médicales, à Ghent, année **2002**.

- [44] **STEPHANE MILCENT, MARIANNE LORENZATO, DENIS ENASCHESCU, CORNELIA ENASCHESCU, PHILIPPE BIREMBAUT, FREDERIC STAERMAN**, La ploïdie cellulaire : facteur prédictif de cancer de prostate localement avancé, *Progrès en Urologie* (2007), 17, 819-823.
- [45] **ROMINA COSTANZIA**, évolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des neuroblastomes métastatiques au cours des 25 dernières années à propos de 55 cas traités au CHU de Nancy, thèse de doctorat en médecine, année 2012.
- [46] **ATUL B. MEHTA, A. VICTOR HOFFBRAND**, hématologie, p : 37 ; 2003.
- [47] **KHADIJA KAID SALIM**, leucémie aigue lymphoblastique de l'adulte avec envahissement du système nerveux central, thèse de doctorat en pharmacie, à Rabat, année 2011.
- [48] **GERARD SEBAHOUN**, Hématologie clinique et biologique, p : 565 ; 2005.
- [49] **OLIVIER LEES**, immunophénotypage : apport de la cytométrie à la biologie clinique, *revue française des laboratoires*, 2000, N° :327.
- [50] **H.JOUAULT et M.IMBERT**, la cytométrie en flux : intérêt et application en hématologie, *revue française des laboratoires*, 1995, N° :275.
- [51] **JACOB PM, NAIR RA, NAYAK N, NAIR SP**. Masquerade in rosettes. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55:115-6.
- [52] **GIVAN, A.L (2004)** Flow cytometry: an introduction. *Methods Mol Biol* 263, 1-32.
- [53] **Patrick AUTISSIER(2011)**, Phénotypage des cellules immunitaires par cytométrie en flux multiparamétrique : un outil indispensable du SIDA, p : 41.
- [54] **P.A. NDOYE ROTH , E.A. BA ,A.M. WANE, A.S. SOW, M.N. NDIAYE SOW, A.M. KA ,C.MOREIRA, M.R. NDIAYE, A. WADE**, 649 Association chimiothérapie et chirurgie pour le traitement du rétinoblastome, *Journal Français d'Ophtalmologie* Volume 32, Supplément 1, Avril 2009, P :1S193.
- [55] **HAMADI SIDIBE**, Etude des aspects Epidémiologiques cliniques du Rétinoblastome dans le service de Pédiatrie du CHU Gabriel Touré, thèse de doctorat en médecine, à Mali, année 2009.

- [56] **J.-M. ZUCKER, L. DESJARDINS, D. STOPPA-LYONNET, F. DOZ,** Rétinoblastome EMC-Pédiatrie **2005**.
- [57] **F. DOZ,** Rétinoblastome : aspects récents, Archives de pédiatrie 13 (**2006**) 1329-1337.
- [58] **IHAB SAAD OTHMAN,** Retinoblastoma major review with updates on Middle East management protocols, Saudi Journal of Ophthalmology (**2012**) 26, 163-175.
- [59] **ALI MOHAMMAD JAVED, HONAVAR SANTOSH G, REDDY VIJAY ANAND,** Distant metastatic retinoblastoma without central nervous system involvement
Indian J Ophthalmol. **2013**.
- [60] **P.S. AMARE (KADAM), P. GHULE, J. JOSE, M. BAMNE, P. KURKURE, S. BANAVALI, R. SARIN, S. ADVANI,** Constitutional genomic instability, chromosome aberrations in tumor cells and retinoblastoma, Cancer Genetics and Cytogenetics 150 (**2004**) 33-43.
- [61] **GUILLERMO L. CHANTADA, MD, JORGE ROSSI, PHD, FERNANDO CASCO, MD, ADRIANA FANDINO, MD, MARCELO SCOPINARO, MD, MARIA T. G. DE DAVILA, MD, AND DAVID H. ABRAMSON, MD,** An Aggressive Bone Marrow Evaluation Including Immunocytology With GD2 for Advanced Retinoblastoma, J Pediatr Hematol Oncol **2006**;28:369-373.
- [62] **HELEN DIMARAS, KAHAKI KIMANI, ELIZABETH A O DIMBA, PEGGY GRONSDAHL, ABBY WHITE, HELEN S L CHAN, BRENDA L GALLIE** Retinoblastoma, Lancet **2012**; 379: 1436-46.
- [63] **F PEIN, O HARTMANN, C SAKIROGLU, C BAYLE, MJ TERRIER-LACOMBE, D VALTEAU COUANET, J LUMBROSO, O OBERLIN, D COUANET, C PATTE, L BRUGIERES, J LEMERLE,** Recherche d'un envahissement de la moelle osseuse lors du diagnostic de tumeur solide chez l'enfant. Méthodes, résultats et interprétation. Archives de Pédiatrie Volume 2, Issue 6, **1995**, P : 580-588.

- [64] photo de laboratoire d'Hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat **2013**.
- [65] TORSTEN SCHLOTE, MATTHIAS GRUB, JORG MIELKE, MARTIN ROHRBACH, Atlas de poche d'ophtalmologie, **2006**, p : **169**.
- [66] **DAVID J. SPALTON, ROGER A. HITCHINGS, PAUL A. HUNTER** , Atlas d'ophtalmologie clinique, **2005**, p :**509**.
- [67] **F. DOZ, M. PETER, G. SCHLEIERMACHER, P. VIELH, P. VALIDIRE, M. PUTTERMAN, V. BLANQUET, L. DESJARDINS, J.-L. DUFIER, J.-M. ZUCKER, V. MOSSERI, G. THOMAS, H. MAGDELENAT AND O. DELATTRE**, N-MYC Amplification, Loss of Heterozygosity on the Short Arm of Chromosome 1 and DNA Ploidy in Retinoblastoma, European Journal of Cancer Vol. 32A, No. 4, pp. 645-649, **1996**.
- [68] **MURALI M. S. BALLA, GEETA K. VEMUGANTI, CHITRA KANNABIRAN, SANTOSH G. HONAVAR, AND RAMESH MURTHY**, Phenotypic Characterization of Retinoblastoma for the Presence of Putative Cancer Stem-like Cell Markers by Flow Cytometry, Invest Ophthalmol Vis Sci. **2009**;50:1506 -1514.
- [69] **MOHAMED RIDHA HACHANA**, Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien, thèse de doctorat en biologie et en biotechnologie, à Monastir , année **2009**.
- [70] **BELAID MOUNIR**, cancer du sein et IRM mammaire : point de vue du gynécologue (a propos de 11 cas), thèse de doctorat en médecine, année **2012**.
- [71] **W. JACOT, G. ROMIEU, P.-J. LAMY**, Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles, Médecine Nucléaire 34 (**2010**) 52-57.
- [72] **I. MADELAINE, P. FAURE**, Cancer du sein : actualités diagnostiques et thérapeutiques Journal de Pharmacie Clinique. Volume 22, Numéro 3, 117-22, **2003**.
- [73] **JULIE LECOMTE**, effets des ligands de ppar γ sur la voie de signalisation des oestrogènes dans les cellules cancéreuses mammaires, thèse de doctorat en biologie cellulaire, à Nancy, année **2009**.

- [74] **GUILLAUME GALY**, impacts clinique et économique de l'utilisation de nouvelles molécules de chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique : étude comparative de 2 cohortes de patientes 1994-1998 et 2003-2006, thèse de doctorat en pharmacie, à Lyon, année **2008**.
- [75] **HELENE ALBERT**, épissage alternatif des phosphatases cdc25 dans le cancer du sein : Expression des différents variants dans des modèles cellulaires et tissulaires de cancer mammaire et régulation en conditions de stress génotoxique, thèse de doctorat en sciences de la Vie et de la Santé, à Portugal, année **2011**.
- [76] **LAURENT DOLLE**, stimulation autocrine de la croissance des cellules de cancer du sein par le nerve growth factor, thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé, à Lille, année **2003**.
- [77] **K. CHATTI, A. HARRABI, I. CHABCHOUB, T. KAMOUN, R. SFAR, M. NOUIRA, M.B. FREDJ, N. AYACHI, S.B. AHMED, H. ESSABBAH**, Limites de la scintigraphie osseuse dans le suivi des métastases osseuses du carcinome mammaire : étude du centre tunisien, *Médecine Nucléaire* 36 (2012) 574–581.
- [78] **LAURE TALLOT**, le pharmacien orthoprothésiste conseil et la femme opérée du cancer du sein, thèse de doctorat en pharmacie, à Nancy, année **2011**.
- [79] **SYLVAIN JULIEN**, **L'antigène sialyl-Tn dans le cancer du sein** : Etude de l'O-glycosylation et de son influence sur la croissance de lignées cellulaires Sialyl-Tn positives. Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé, à Lille, année **2004**.
- [80] **FAIZA BASHIR, BILAL SHEIKHU MOHYDIN, IRFAN KHURSHID, SAMINA NAEEM, ABDUL HAYEE**. Bone Marrow Aspiration Biopsy: Work-up of Metastatic Malignant Disorders, **2010**;4(4):530-2.
- [81] **SAROHA V, MANDAL S, SINGH T**. Multiple myeloma masquerading as metastatic breast carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol* **2011**;54:657-8.
- [82] **DANA FARBER ET AL**. Atlas of diagnostic oncology, Elsevier **2003**, P : 269.
- [83] **ZILAL KATTAN**, rôle du superoxyde dismutase à manganèse et de la protéine damaged DNA binding 2 dans la croissance tumorale mammaire, thèse de doctorat en biologie cellulaires et nutrition, à Nancy, année **2009**.

- [84] **HAMMAS NAWAL**, évaluation de l'immuno-marquage par les hormonaux et l'herceptest dans le cancer du sein récepteurs, thèse de doctorat en médecine, année **2009**.
- [85] **L. MOUREAU-ZABOTTO , C. BOUCHET , D. CESARI , S. UZAN , J.P. LEFRANC , M. ANTOINE , C. GENESTIE , E. DENIAUD-ALEXANDRE , J.F. BERNAUDIN , E. TOUBOUL , J. FLEURY-FEITH**, L'évaluation conjointe du contenu en ADN et de la fraction de cellules en phase S est un paramètre pronostique indépendant dans les cancers du sein de stades I et II, *Cancer/Radiothérapie* 9 (2005) 575-586.
- [86] **KELLY M. BRITTON, JOHN A. KIRBY, THOMAS W.J. LENNARD AND ANNETTE P. MEESON**,
Cancer Stem Cells and Side Population Cells in Breast Cancer and Metastasis, *Cancers* 2011, 3, 2106-2130.
- [87] **PR THIERRY URBAN1, DR JOSE HUREAUX, DR YANNICK LEGUEN**, Tumeurs du poumon primitives et secondaires, la revue du praticien, vol 58,29 Février **2008**.
- [88] **GREENLEE RT, MURRAY T, BOLDEN S, WINGO PA**. *Cancer Statistics* 2000.
CA Cancer J Clin 2000, 50: 7- 33.
- [89] **SYLVIE DESJARDINS**, analyse de genes candidats au cancer du sein impliqués dans les interactions avec BRCA1 et BRCA2. Thèse de doctorat en Physiologie-Endocrinologie, à Québec, année **2010**.
- [90] **GUILLAUME GAUD**, Impact de l'expression d'un inhibiteur de protéases à sérine, le TFPI-2, sur le microenvironnement tumoral pulmonaire, thèse de Doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé, à Tours, année **2009**.

- [91] **STEPHANE POULAIN**, Validation d'outils moléculaires pour la cancérologie clinique Etude de l'expression des récepteurs aux rétinoïdes dans les cancers bronchiques, thèse de doctorat en biologie cellulaire et nutrition, à Paris, année **2009**.
- [92] **Lillian Sholtis Brunner, Doris Smith Suddarth**, soins infIRMIERS en médecine et en chirurgie: 1. Généralités, **2006**, p:114.
- [93] **MARCILLA, A., I. MARTINEZ, ET AL. (2012)**. "Comparative study of the main characteristics and composition of the mainstream smoke of ten cigarette brands sold in Spain." *Food Chem Toxicol* **50**(5): 1317-1333.
- [94] **SANGANI, R. G. AND A. J. GHIO (2011)**. "Lung injury after cigarette smoking is particle related." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **6**: 191-198.
- [95] **THIBERVILLE, L. AND C. Paris (2004)**. "Epidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs." *EMC pneumologie* **1**(1): 7-18.
- [96] **EILSTEIN, D., Z. UHRY, ET AL. (2008)**. "Lung cancer mortality in France. Trend analysis and projection between 1975 and 2012, using a Bayesian age-period-cohort model." *Lung Cancer* **59**(3): 282- 290.
- [97] **LAUZEILLE, D., J. L. MARCHAND ET AL. (2010)**. "Consommation de tabac par catégorie socioprofessionnelle et secteur d'activité." *Institut de veille sanitaire* p :52.
- [98] **ZHONG, L., M. S. GOLDBERG, ET AL. (2000)**. "Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis." *Lung Cancer* **27**(1): 3-18.
- [99] **BRAMBILLA, E. AND A. GAZDAR (2009)**. "Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies." *Eur Respir J* **33**(6): 1485-1497.
- [100] **C.DECROISSETTE, C.LOCHER, E. IGLESIAS, C.CHAUAID**, analyse médico économique des métastases osseuses des cancers broncho-pulmonaires, *Rev Mal respir* **2006**, 23:497-502.
- [101] **ROQUES Cédric**, Les métastases rares des cancers broncho-pulmonaires : revue et présentations cliniques, thèse de doctorat en médecine, à Paris, année **2009**.

- [102] **JAN P VAN MEERBEECK, DEAN A FENNELL, DIRK K M DE RUYSSCHER**, Small cell Lung cancer, Lancet **2011**; 378: 1741-55.
- [103] [.http://www.microscopyu.com/staticgallery/pathology/images/adenocarcinomaoflung10x01.jpg](http://www.microscopyu.com/staticgallery/pathology/images/adenocarcinomaoflung10x01.jpg).
- [104] [.http://www.microscopyu.com/staticgallery/pathology/images/epidermoidcarcinoma10x04.jpg](http://www.microscopyu.com/staticgallery/pathology/images/epidermoidcarcinoma10x04.jpg).
- [105] [http:// www.geocities.com/drroy200/LCNeu2.JPG](http://www.geocities.com/drroy200/LCNeu2.JPG).
- [106] <http://www.microscopyu.com/staticgallery/pathology/alveolarcellcarcinoma40x01.html>.
- [107] **J.FLEURY-FEITH, J.-F.BERNAUDIN**, Les examens cytologiques en cancérologie broncho-pulmonaire, Revue des Maladies Respiratoires, année **2011**, **28**, 254-265.
- [108] **YARA SAMEDI SANDRINE ASSIBY**, intérêt du rapport PSA libre/PSA total dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate série de 81 cas, thèse de doctorat en médecine, à Rabat, 2008.
- [109] **C. ROY**, Cancer de la prostate : forme commune, Feuillet de Radiologie, **2005**, 45, n° 5, 323-344.
- [110] **Claire MARTIN**, Rôle de la signalisation Sphingosine kinase-1/ Sphingosine 1-Phosphate dans les interactions stroma-cellules épithéliales au sein des métastases osseuses du cancer de la prostate, thèse de doctorat en Biologie Santé Biotechnologies, à Toulouse, année **2009**.
- [111] **AUDREY DAYON**, rôle de la sphingosine kinase-1 dans la survie et la progression des cellules tumorales prostatiques Incap vers l'androgéno-indépendance, thèse de doctorat en Biologie, Santé et Biotechnologies, à Toulouse, année **2008**.
- [112] **RICHARD APOUROLOU DOLO**, cancer de prostate de découverte fortuite au service d'urologie du CHU Gabriel toure : étude de 116 pièces d'adénomectomie, thèse de doctorat en médecine, à Mali, année **2007**.
- [113] **SANAE BENHAOURECH**, cancer de prostate avec PSA ≤ 4 ng/ml, thèse de doctorat en médecine, à casablanca, année **2010**.

- [114] **NADER AL NAKOUZI**, établissement d'un nouveau modèle préclinique de cancer de la prostate et identification de biomarqueurs de résistance au docetaxel, thèse de doctorat en médecine, à paris, année **2011**.
- [115] **T. LEBRET, A. MEJEAN, N. HOUEDE**, Physiopathologie et nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate, Progrès en urologie **2011** 21, 301-307.
- [116] **T.LIBERT, A. MEJEAN**, l'histoire naturelle du cancer de la prostate métastatique, progrès en urologie **2008**, suppl.7, S322-331.
- [117] **T. LEBRET, A. MEJEAN**, Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des métastases osseuses du cancer de prostate, Progrès en Urologie **2008**, Suppl. 7, S349-S356.
- [118] **F. LECOUVET, A. REZAZADEH AZAR, R. CAMPAGNA, B. VANDE BERG, P.J. VAN CANGH, B. TOMBAL**, apport de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic et le suivi sous traitement systémique des métastases osseuses du cancer prostatique, **2004**.
- [119] **B. TOMBAL, N. TAJEDDINE, J-P. MACHIELS, P.-J. VAN CANGH**, physiopathologie et nouvelles stratégies thérapeutiques des métastases osseuses du cancer de la prostate : du laboratoire au lit du malade, **2004**.
- [120] **CHRISTOPHE MASSARD, KARIM FIZAZI**, tumeurs de la prostate, la revue du praticien VOL. 60, **2010**.
- [121] **WAFAA BAHA**, les nouvelles méthodes thérapeutiques du cancer de la prostate hormonorésistant, thèse de doctorat en médecine à Casablanca, année **2009**.
- [122] **MANIT ARYA, SIMON R. BOTT, IQBAL S. SHERGILL, HASHIM U. AHMED, MAGALI WILLIAMSON, HITEN R. PATEL**, The metastatic cascade in prostate cancer, Surgical Oncology **2006** 15, 117-128.
- [123] **J. AMOUROUX ,V. LE DOUSSAL**, Aspects histo et cytopathologiques des métastases osseuses des cancers de la prostate, Revue Française des Laboratoires, Volume 1997, Issue 295, **1997**, Pages 97-101.

- [124] **MOUSSA FANE**, pathologie tumorale et le cancer de la prostate au service d urologie du chu gabriel toure, thèse de doctorat en médecine, à Mali, année **2009**.
- [125] **MOUMINI POUDIOUGOU**, cancer de prostate de découverte fortuite au service d'urologie du chu point g : étude de 147 pièces d'adénomectomie, thèse de doctorat en médecine, à Mali, année **2009**.
- [126] **EMILIE LABOURET**, faut-il dépister le cancer de la prostate par le PSA? enquête auprès des médecins généralistes de la Haute-Vienne, thèse de doctorat en médecine, à Paris, année **2011**.
- [127] **127. G. FOURNIER, A. VALERI, P. MANGIN, O. CUSSENOT**, Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie, Annales d'urologie 38 (2004) 187–206.
- [128] **P PUECH, A VILLERS, D MOUTON, X LEROY ET L LEMAITRE**, Cancer de la prostate : les aspects cliniques, biologiques et histopathologiques utiles au radiologue, J Radiol **2006**;87:189-200.
- [129] **MOSTOFI FK, SESTERHENN IA, DAVIS CJJ**. A pathologist's view of prostatic carcinoma. Cancer **1993**, 71: **906-932**.
- [130] **OLIVIER CUSSENOT, VINCENT RAVERY, FRANÇOIS DE GRANDCHAMPS, BEATRICE COCHAND-PRIOU, PIERRE TEILLAC, ALAIN LE DUC**, Facteurs pronostiques du cancer de la prostate. Revue de la littérature et perspectives d'avenir, Progrès en Urologie (1994), 4, 17-30.
- [131] **ALEXANDRE DE LA TAILLE, BEATRICE MUSCATELLI (1), MARC COLOMBEL, HELENE JOUAULT, SERGE AMSELLEM, ETIENNE MAZEMAN (4), CLAUDE CLEMENT ABBOU, DOMINIQUE CHOPIN**, Détection in vitro des cellules circulantes dans le cancer de la prostate par immunocytochimie, cytométrie en flux et RT-PCR PSA, Progrès en Urologie (1998), 8, 1058-1064.
- [132] **GAËLLE LAPOUGE**, mécanismes d'action d'une nouvelle classe de mutations du récepteur des androgènes dans les cancers de la prostate, thèse de doctorat dans le discipline des sciences du vivant, à Strasbourg, année **2007**.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
"والله على ما أقول شهيد"

النقائل النخاعية للسرطانات: الجوانب الدموية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: حنان الجزيري

المزدادة في: 25 يناير 1987 بالناظور

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: النخاع العظامي - النقائل - تصوير نخاع العظام - التدفق الخلوي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ مبرز في الكيمياء الإحيائية

السيدة : منى نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم

أعضاء