



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

Susceptibilité génétique au cancer broncho-pulmonaire

Présenté et soutenu par : *HADDAD Racha*

Le : 06/07/2017

MEDJDOUB Radia

Jury d'évaluation :

Président du jury : *CHETTOUM Aziz* (MCA - UFM Constantine 1).

Rapporteur : *BOUDOKHANE Ibtissem Mouna* (MAA - UFM Constantine 1).

Examineurs : *SEMMAM Ouarda* (MCB – UFM Constantine 1)

*Année universitaire
2016 - 2017*

Remerciements

Tout d'abord on dit الحمد لله car il nous a donné la sante et la volonté pour accomplir nos études supérieures.

Nous adressons tous nos remerciements à notre encadreur Madame **BOUDOKHANE Ibtissem Mouna** qui nous a sincèrement dirigées.

Nous adressons aussi nos remerciements à Madame **SATTA Dalila**, Professeur à l'Université des frères Mentouri Constantine, responsable de la filière de génétique, pour sa générosité, sa bonté, son dévouement et ses encouragements durant notre parcours.

Egalement à monsieur **RAZGOUNE Mouhammed Larbi** et tous les enseignants de l'équipe de formation, pour la richesse et la qualité de leurs enseignements et leurs grands efforts qui ont été déployés pour assurer à leurs étudiants une formation de qualité et d'actualité.

Nous remercions chaleureusement Madame **REZGOUNE-CHELLET Djalila** pour toute l'aide qu'elle nous a apportée.

Aussi que Monsieur **CHETTOUM Aziz**, le président de jury et Madame **SEMMAME Ouarda**, l'examinatrice.

Ceux qui ne sont pas cités, veuillez bien nous excuser et qu'ils y trouvent tout notre respect et l'expression de notre profonde gratitude.

Qu'il nous soit permis de remercier tous ceux qui ont apporté de l'aide dans la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

**Je dédie ce travail à ces personnes qui m'ont aidé et soutenu
durant tout mon parcours universitaire**

A mes parents pour leur aide et encouragements tout au long de ma vie.

A mes frères et sœurs pour leur soutien.

A ma chère famille **MEDJDOUB** pour leur soutien.

A tous ceux qui ont consacré de leur temps pour ma apporter de l'aide et de la
connaissance durant ce travail.

A tous ceux qui m'aiment de près ou de loin.

... RADIA

Je dédie cet humble travail :

A mes chers parents : HADDAD SALIM et DJAHIDA

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez déployés pour mon instruction et mon bien être dans les meilleures conditions.

Votre générosité et votre bonté ont toujours été un exemple pour moi.

Trouvez en ce travail le fruit de votre dévouement et l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Mes frères ANIS et WEIL, mes grandes mères KHADRA et SAIDA

Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille. Que ce travail vous témoigne de ma sincère affection.

Ma sœur ASMA, mon beau-frère KARIM, ma nièce TIARA et mon neveu ISAC

Pour vos encouragements et motivations.

Vous m'avez inspiré, aidé non seulement pour ce projet mais durant tout mon parcours.

Que Dieu bénisse votre union et vous apporte joie et prospérité.

A toute la famille HADDAD

A qui je dois ma reconnaissance, je vous remercie vivement pour votre présence et votre soutien.

...RACHA

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Système respiratoire

1. Anatomie du système respiratoire.....	2
1.1. Des voies respiratoires.....	2
1.2. Des poumons.....	3
1.3. Des voies intra pulmonaires.....	4
1.4. La cage thoracique.....	4

Chapitre 2 : Cancer broncho-pulmonaire

1. Epidémiologie.....	5
1.1. Epidémiologie mondiale.....	5
1.2. Epidémiologie en Algérie.....	7
2. Facteurs de risque.....	8
2.1. Tabac.....	8
2.2. Tabagisme passif.....	8
2.3. Les expositions professionnelles.....	8
2.4. Les expositions environnementales.....	8
2.5. Les antécédents personnels et familiaux.....	9
2.6. L'alimentation.....	9
3. Anatomopathologie.....	9
3.1. Carcinome non à petites cellules.....	10
3.2. Carcinome à petites cellules.....	12
3.3. Les tumeurs neuroendocrines.....	12
4. Symptômes.....	13
4.1. Signes respiratoire.....	13
4.2. Signes générales.....	13
4.3. Autres symptômes.....	14

Chapitre 3 : Génétique du cancer broncho-pulmonaire

1. Altérations génétiques du CBP.....	15
1.1. Cancérogenèse moléculaire.....	15
2. Gènes de susceptibilité.....	22
3. Le polymorphisme CYP1A1.....	23
3.1. Généralités	24
3.2. Structure tridimensionnelle et localisation membranaire.....	24
3.3. Famille CYP1.....	25
3.4. Le gène CYP1A1.....	26
3.5. Polymorphisme du gène CYP1A1.....	27
3.6. Le cancer broncho-pulmonaire et le polymorphisme CYP1A1.....	28

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Patients et méthodes.....	29
2. Méthodes.....	29
2.1. L'extraction d'ADN.....	29
2.2. Génotypage du polymorphisme CYP1A1.....	32
2.3. Etude statistique.....	37

Résultats et discussions

1. Description statistique des cas-témoins.....	39
1.1. Répartition des cas-témoins selon l'âge.....	39
1.2. Répartition des cas-témoins selon le sexe.....	40
1.3. Répartition des cas-témoins selon le statut tabagique.....	41
1.4. Répartition des malades selon la consommation alcoolique.....	42
1.5. Répartition des malades selon les antécédents familiaux.....	43
1.6. Répartition des malades selon le type histologique.....	44
1.7. Répartition des cas-témoins selon les fréquences génotypiques et alléliques....	44

Conclusion et perspectives.....	48
--	-----------

Références bibliographique.....	49
--	-----------

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

AKT :	RAC-alpha serine/threonine kinase.
AP1 :	Activator protein 1.
BAT3 :	Hla-B-associated transcript 3.
BCL2 :	Apoptosis Regulator.
c-Abl :	Abelson Tyrosine-Protein Kinase 1.
CBNPC :	Cancer bronchique non à petite cellule.
CBP :	Cancer broncho-pulmonaire.
CBPC :	Cancer bronchique à petite cellule.
CDKN1A :	Cyclin dependent kinase inhibitor 1 A
CDKN2A:	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A.
CHRNA3:	Cholinergic receptor nicotinic alpha 3.
CHRNA5 :	Cholinergic receptor nicotinic alpha 5.
CHRNB4 :	Cholinergic receptor nicotinic beta 4.
c-Kit :	Proto-oncogene receptor tyrosine kinase.
CLPTM1L:	Cleft lip and palate transmembrane protein 1.
CPNM :	El carcinoma pulmonar no microcítico.
CPNPC :	Cancer du poumon non à petite cellule.
E2F1 :	Transcription factor.
EGFR :	Recepteur de l'EGF.
ErbB :	Receptor tyrosine kinases.
ERBB2 :	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2.
ERK1 :	Extracellular regulated kinase 1.
FHIT :	Fragile Histidine Triad.
FRA3B :	Fragile Site, Aphidicolin Type.
FUS1 :	Nuclear fusion protein.
GELCC :	Genetic Epidemiology of Lung Cancer Consortium.
GPC5 :	Glypican 5.
GWAS :	Genome-wide association study.
HER :	Humain Epidermal Growth factor Receptor.
INK4 :	Family of cyclin-dependant kinase inhibitors.
JunD :	Proto-oncogene.

LOH :	Loss of heterozygosity.
MARK :	Mitogen-activated protein kinase.
Mdm2 :	(Mouse Double Minute 2 homolog) et aussi connu par (E3 ubiquitin-protein ligase)
MEK :	Methyl ethyl ketone.
MEN1 :	Neoplasie endocrinienne multiple de type 1.
MM1 :	MYC binding protein 1.
MYC :	Myc proto-oncogene protein.
NACHR :	Nicotinic acetylcholine receptors.
NSCLC :	Carcinome non à petites cellules (Non-Small Cell Lung Carcinomas).
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
p14ARF :	Alternate Reading Frame Protein.
Pb :	Paire de base.
PDGFR :	Beta-type platelet-derived growth factor receptor.
PFDN5 :	Prefoldin 5.
PI3K :	Phosphoinositide 3-kinase.
PM :	Poids moléculaire.
RAF :	Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase.
RARβ :	Regulates neuronal cell death.
RAS :	Small, monomeric GTP-binding proteins.
RASSF1A :	Ras association domain family member 1.
RB1 :	le gène du Rétinoblastome.
RGS :	Regulators of G-protein signaling.
RGS17 :	Regulator of G-protein signaling 17.
SCLC :	Carcinome à petite cellule.
SDS :	Sodium dodécyl sulfate.
SEMA3B :	Semaphorin-3B.
SNP :	Single-nucleotide polymorphis.
SQCC :	Seed Quality Control Centre.
TE :	Tris-EDTA.
TERT :	Telomerase reverse transcriptase.
TKI :	Tyrosine kinase de 1 ^{ère} génération.
TNM :	T: Primary tumor, N: Regional Nodes, M: Metastasis.

TP53, TP63, TP73 : Tumor Protein P53 et P63 et P73.

TUSC2 : Tumor suppressor candidate 2.

VEGF : Vascular endothelial growth factor.

Liste des figures

Figure 1 :	L'appareil respiratoire humain.	2
Figure 2 :	Structure des poumons.	4
Figure 3 :	Taux de la mortalité du cancer bronchique chez les femmes et les hommes dans le monde en 2012.	6
Figure 4 :	Répartition du risque du cancer du poumon en fonction de la zone GEOGRAPHIQUE (estimation 2012).	7
Figure 5 :	Histo-pathogenèse des carcinomes broncho-pulmonaires	10
Figure 6 :	Altérations moléculaires communes dans les carcinomes broncho-pulmonaires.	15
Figure 7 :	Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse broncho-pulmonaire.	16
Figure 8 :	Signalisation et réparation des dommages de l'ADN.	17
Figure 9 :	Structure des gènes de la famille p53.	17
Figure 10 :	Voie de signalisation de l'EGFR.	18
Figure 11 :	Mutation de KRAS.	19
Figure 12 :	Mutations dans la voie Rb.	19
Figure 13 :	Inactivation du p14ARF, p15ARF, p16ARF.	20
Figure 14 :	Localisation du gène MEN1.	22
Figure 15 :	Localisation membranaire de cytochromes P450 dans le réticulum endoplasmique.	24
Figure 16 :	Mécanismes de l'activation transcriptionnelle par AhR du gène CYP1A1 et rétrocontrôle négatif de AhR par AhRR.	25
Figure 17 :	Principaux polymorphismes du gène CYP1A1.	27
Figure 18 :	La localisation schématique des mutations m1, m2, m3 et m4 sur le gène CYP1A1.	27
Figure 19 :	Contrôle PCR.	35
Figure 20 :	Site de restriction de l'enzyme <i>MspI</i> .	35
Figure 21:	Profil électro-phorétique de la PCR du T3801C du CYP1A1.	37
Figure 22 :	Répartition des cas-témoins selon l'âge.	39
Figure 23 :	Répartition des cas-témoins selon le sexe.	40

Figure 24 :	Répartition des cas-témoins selon le statut tabagique.	41
Figure 25 :	Répartition des malades selon la consommation alcoolique.	42
Figure 26 :	Répartition des malades selon les antécédents familiaux.	43
Figure 27 :	Répartition des malades selon le type histologique.	44
Figure 28 :	Répartition des cas-témoins selon les fréquences génotypique et alléliques.	45

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractères anatomo-cliniques des principaux types histologiques de cancers broncho-pulmonaires.	12
Tableau 2 : Tumeurs neuroendocrines pulmonaires. (NE : neuroendocrine, NEM 1: syndrome de néoplasies endocriniennes multiples de type 1).	13
Tableau 3 : Principaux polymorphismes des gènes CYP1A1 et CYP1A2	26
Tableau 4 : Milieu réactionnel de PCR.	33
Tableau 5 : La programmation des cycles de la PCR.	34
Tableau 6 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio.	37
Tableau 7 : Le calcul de l'OR et de la <i>p-valeur</i>	44

Introduction

Introduction

Le cancer est bien plus qu'une maladie, c'est un fléau susceptible de toucher n'importe qui, de ce fait l'état déploie de nombreuses campagnes d'informations et de prévention afin de sensibiliser la population des dangers mais aussi des traitements existants. [1]

Le cancer du poumon est une tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules du poumon. Le mot « maligne » signifie que la tumeur peut se propager (métastases) à d'autres parties du corps. Quand le cancer débute dans les cellules du poumon, il est appelé cancer primitif du poumon [2]. Si la tumeur est limitée aux bronches, on parle de "cancer bronchique". Si la tumeur envahit par la suite le poumon, on parle de cancer broncho-pulmonaire [3].

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est une des premières causes de décès par cancer chez l'homme. C'est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme [3].

De nombreux facteurs augmentent le risque de développer un cancer broncho-pulmonaire. Le plus connu d'entre eux est le tabac. Cependant d'autres facteurs, par exemple professionnels ou environnementaux, sont incriminés [4].

Dans le présent travail nous allons donner quelques notions générales sur le cancer du poumon, et les différents facteurs de risque environnementaux et génétiques, dans une partie expérimentales nos objectifs ont porté sur l'étude du variant **m1** du gène **CYP1A1** et le risque de développer un CBP.

Partie bibliographique

Chapitre 1

Systeme respiratoire

1. Anatomie du système respiratoire

Le système respiratoire, fonctionnellement, peut être séparé en deux zones; Les zones conductrices (le nez aux bronchioles) forment un chemin pour la conduction des gaz inhalés et de la zone respiratoire (conduit alvéolaire aux alvéoles) où l'échange gazeux a lieu. Anatomiquement, les voies respiratoires sont divisées en haut (organe à l'extérieur du thorax - nez, du pharynx et du larynx) et des voies respiratoires inférieures (organe au thorax - trachée, bronches, bronchioles, canal alvéolaire et alvéoles) [5].

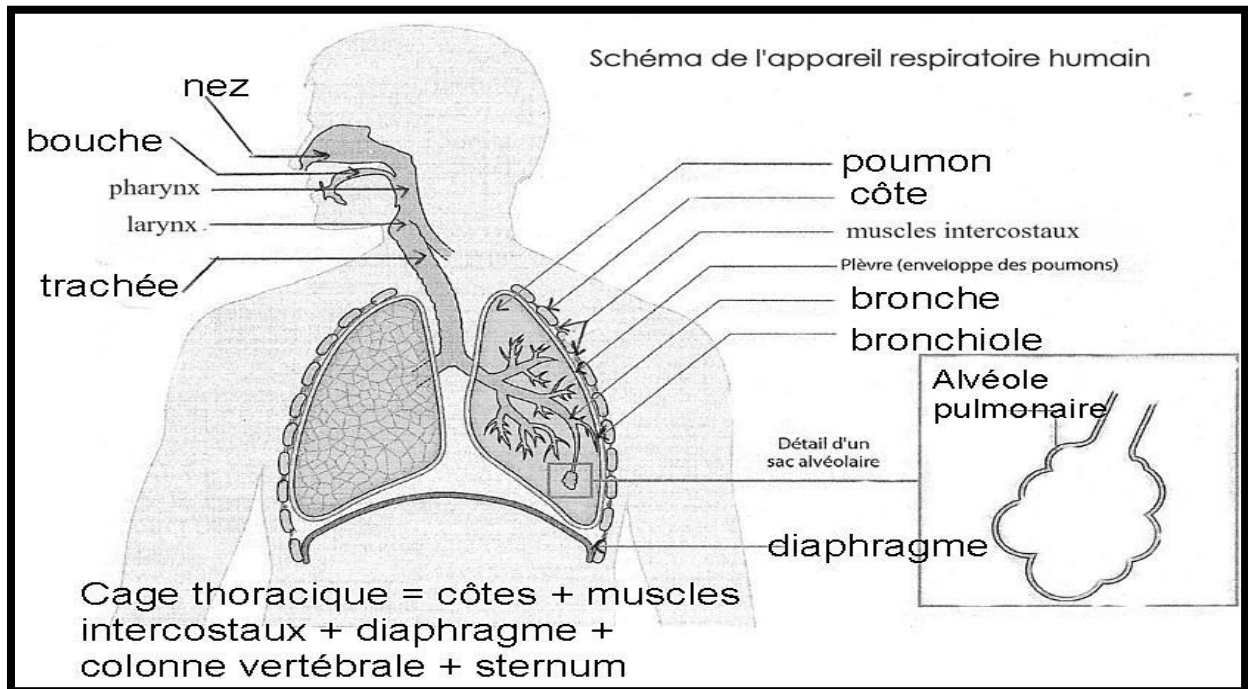


Figure 1 : L'appareil respiratoire humain [6].

1.1. Les voies respiratoires :

Les voies respiratoires permettent les échanges d'air entre l'atmosphère et les poumons. Elles comprennent :

1.1.1. Les cavités nasales

Les cavités nasales constituent la partie initiale des voies aériennes (supérieures), d'un point de vue physiologique et fonctionnel, elles ont pour principales fonctions : la ventilation, la défense des voies aériennes supérieures (mécanique et immunologique) et l'olfaction. Les cavités nasales (ou fosses nasales) sont deux cavités pneumatiques, anfractueuses, occupant la région centrale médiane du massif facial [7].

1.1.2. Le pharynx

Le pharynx est un conduit musculo-membraneux, étendu verticalement en avant de la colonne vertébrale cervicale, depuis la base du crâne jusqu'au bord inférieur de C6 (Cartilage cricoïde) où il se poursuit par l'œsophage. Il comprend trois parties, la partie supérieure, située en arrière de la cavité nasale, est dénommée partie nasale du pharynx nasopharynx ou (rhinopharynx ou cavum) sa fonction est exclusivement respiratoire. La partie moyenne, située en arrière de la cavité orale, est dénommée partie orale du pharynx, oropharynx, c'est un carrefour entre la voie digestive et la voie aërienne. La partie inférieure, située en arrière du larynx, est dénommée partie laryngée du pharynx hypo pharynx ou laryngo-pharynx. Elle a une fonction essentiellement digestive en reliant l'oropharynx à l'œsophage cervical [8].

1.1.3. Le larynx

Le larynx est un organe unique et médian situé à la partie moyenne du cou, en avant de l'hypopharynx. Il sépare la trachée des voies aëro-digestives supérieures, il joue un rôle essentiel dans la phonation, la respiration et la déglutition. Le larynx est composé de pièces cartilagineuses réunies entre elles par des membranes, des muscles et des ligaments [9].

1.1.4. La trachée

La trachée propre commence juste en dessous du cricoïde et s'étend à la carina principale, environ 10-12 cm distal. La forme de la trachée normale est un demi-cercle prolongé avec la partie postérieure presque plate et faite de tissu mou, qui comprend la partie membraneuse. La partie antérieure de la trachée est constituée d'une série d'anneaux cartilagineux avec une membrane entre chaque anneau. La trachée est partiellement intra-thoracique et partiellement extrathoracique, car sa position dans la poitrine se déplace de manière supérieure et inférieure avec l'extension et la flexion du cou, respectivement [10].

1.2. Des poumons

Il existe une certaine symétrie entre les poumons droit et gauche. Les deux poumons occupent la totalité de la cavité thoracique, chaque poumon est divisé en lobes, le poumon droit en à trois et le poumon gauche deux. Les sous-unités fonctionnelles brutes de chaque poumon sont appelées segments et ont une relation étroite avec les bronches segmentaires. Le poumon droit comprend 10 segments. Le poumon gauche comprend 8 segments [11-12].

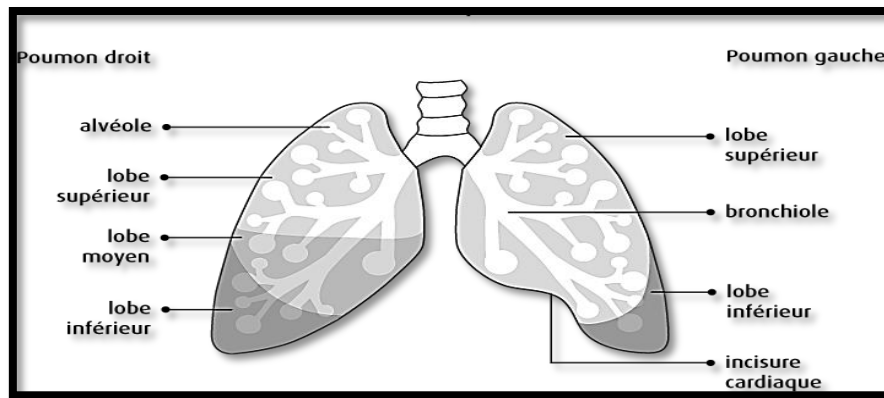


Figure 2 : Structure des poumons [13].

1.3. Des voies intra pulmonaires

Les voies intra pulmonaires amènent l'air des voies respiratoires jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Les bronches principales sont formées par la subdivision de la trachée et s'enfoncent dans le hile du poumon. La bronche principale droite est plus large, plus courte et plus verticale que celle de gauche, une fois entrées dans les poumons, les bronches principales se subdivisent en ramifications plus petites qui mènent directement dans le saccule alvéolaire. Dans les poumons, les bronches principales se subdivisent en bronches de plus en plus petites pour finir en bronchioles. Les bronchioles respiratoires se jettent dans des structures de la zone respiratoire, des conduits encore plus petits qui se terminent dans les alvéoles pulmonaires. La membrane épithéliale des alvéoles pulmonaires est constituée d'une seule couche de cellules épithéliales aplaties appelées pneumocystose de type I et II [12].

1.4. La cage thoracique

Ensemble du squelette du thorax formé par le sternum en avant, les vertèbres thoraciques en arrière, et les arcs costaux latéralement. On dénombre 12 paires de côtes (gauches et droites) réparties en trois catégories : les vraies côtes, soit les 7 premières, chacune s'articulant directement avec le sternum par le biais d'un cartilage; les fausses côtes (côte 8 à côte 10), rattachées au sternum par un cartilage commun; les côtes flottantes (côte 11 à côte 12) dont l'extrémité antérieure reste libre [14]. La cage thoracique stabilise la colonne vertébrale thoracique humaine [15]. Elle protège et supporte les organes internes du corps humain, elle permet aussi la mobilité du tronc lors des mouvements d'inspiration et d'expiration [16].

Chapitre 2
Cancer
broncho-pulmonaire

1. Epidémiologie

1.1. Epidémiologie Mondiale

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent à travers le monde [17].

1.1.1. Incidence et Mortalité

En raison du mauvais pronostic de ce cancer, l'incidence et le taux de mortalité du cancer bronchique sont très proches l'un de l'autre. Dans le monde, en 2002, l'incidence du cancer bronchique était de 1.4 million, avec 965 000 nouveaux cas chez les hommes et 387 000 nouveaux cas chez les femmes. Chez les hommes, les taux standardisés d'incidence du cancer bronchique sur l'âge sont les plus élevés en Amérique du Nord, en Europe et en Russie [18].

En 2008, 1.44 millions de nouveaux cas de cancer bronchique ont été diagnostiqués dans le monde [18].

Le nombre de nouveaux cas de cancer bronchique dans le monde a augmenté de 51 % entre 1985 et 2002, surtout chez les femmes (+ 76 %) par rapport aux hommes (+ 44 %). [19].

En 2012, le nombre de nouveaux cas est estimé à 1,8 millions (soit 12,9% du nombre total de cancers) [17]

- Chez les hommes : 1,2 millions nouveaux cas (1^{er} rang)
- Chez les femmes: 580 000 nouveaux cas (3^{ème} rang) [17].

Chez les hommes, le cancer bronchique est plus fréquent que le cancer de la prostate et les cancers ORL [19].

Chez les femmes, le cancer bronchique est au 4^{ème} rang en terme de fréquence derrière les cancers du sein, du col et du colon-rectum [19]. Les cancers du sein, poumon, colon et rectum représentent 52 % des cancers [18-21].

1.1.2. Survie

Le pronostic du cancer bronchique reste sombre ; sa survie dépend essentiellement du stade TNM (**annexe 1**) de la maladie au moment du diagnostic. La survie est très différente suivant le stade, avec 49 % pour un stade local, 16 % pour un stade régional et 2 % pour un stade métastatique [23]. Ainsi, la survie à 5 ans a légèrement augmenté depuis quelques années. En effet entre 1974 et 1976, elle était de 12.5 % tous stades confondus et durant la période de 1995 à 2001, elle était de 15.7 % [23].

En 2015, 1,2 millions de décès par cancer des bronches, de la trachée et du poumon chez l'homme [20].

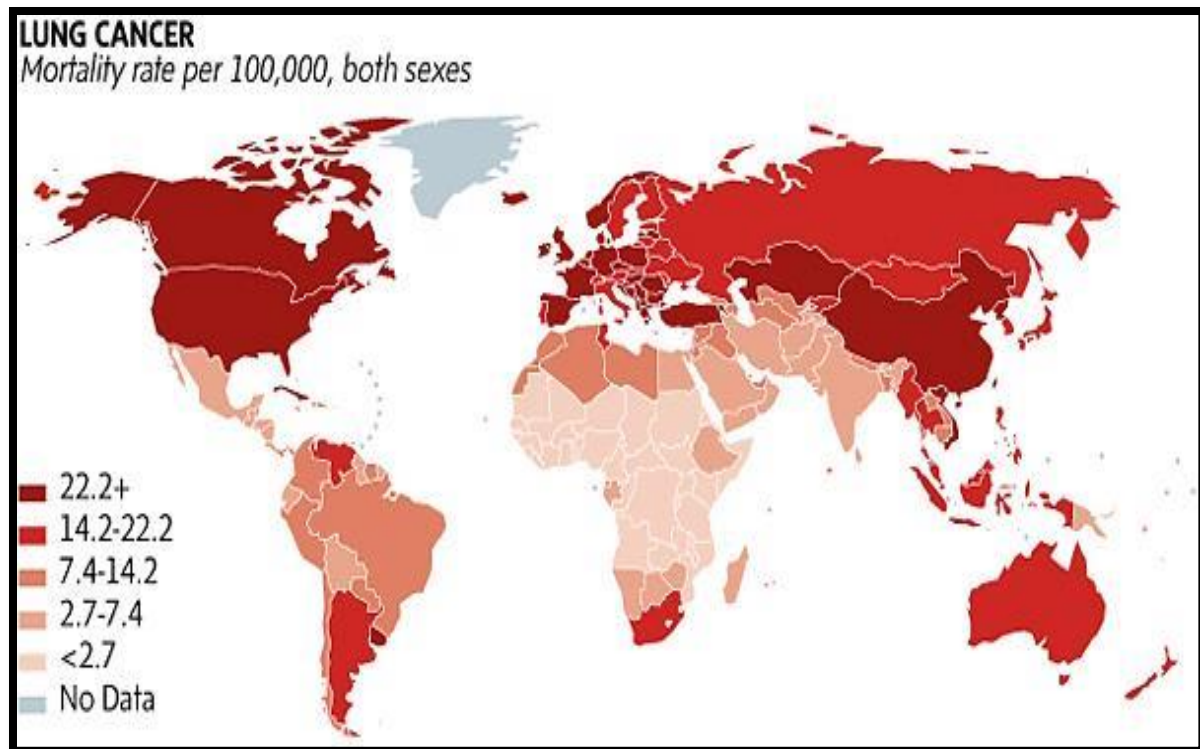


Figure 3 : Taux de la mortalité du cancer bronchique chez les femmes et les hommes dans le monde en 2012 [22].

1.1.3. Sexe

Depuis 1950, le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer chez les hommes, mais depuis quelques années l'incidence chez l'homme tend à diminuer, alors que nous sommes face à une véritable épidémie chez les femmes [24].

1.1.4. Age

Le cancer bronchique a une fréquence différente selon l'âge, avec 5 % pour les moins de 44 ans, 14 % pour les 45-54 ans, 25 % pour les 55-64 ans et 55 % pour les plus de 65 ans [19].

1.1.5. Répartition géographique mondiale

Nous observons qu'il y a un risque plus élevé de cancer du poumon dans les pays développés, avec une disparité d'incidence entre pays développés : risque élevé en Amérique du Nord et Europe de l'Est et Centrale. Néanmoins, un faible risque de cancer en Afrique [17].

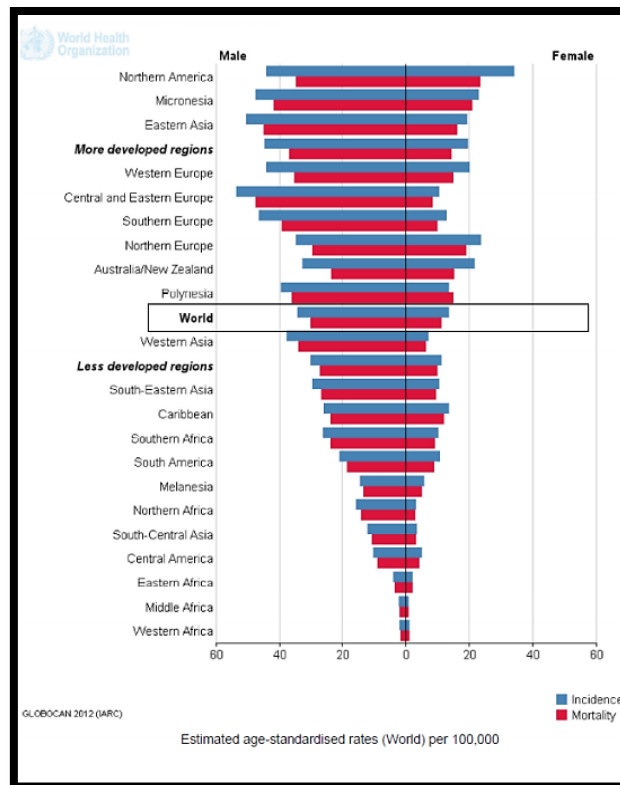


Figure 4 : Répartition du risque du cancer du poumon en fonction de la zone GEOGRAPHIQUE (estimation 2012) [25].

1.2. Epidémiologie en Algérie

Les maladies provoquées par le tabagisme tuent chaque année en Algérie pas moins de 15.000 personnes, dont 4.000 cas dus au cancer du poumon, selon une étude présentée par le chef de service des maladies respiratoires de l'hôpital Mustapha, à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre le tabagisme [26].

L'Algérie enregistre plus de 3.000 nouveaux cas de cancer du poumon chaque année en 2005. Le Dr Ameur, président de la (SAOT) a indiqué que « Sur 100 nouveaux cas de cancer pulmonaire diagnostiqués, plus de 80 personnes trouvent la mort dans les 5 années qui ont suivi le diagnostic », estimant que « 75% des personnes atteintes par ce cancer se retrouvent dans l'obligation de suivre une chimiothérapie » [26].

Le Dr Toudeft, chargée du registre cancer au CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou, a indiqué que le cancer bronchique progresse dangereusement dans notre pays, constituant la première cause de mortalité chez les hommes : «La pathologie survient chez des sujets de plus en plus jeunes. Le taux de mortalité est très élevé, car c'est un cancer très agressif. Le taux de survie après 5 ans varie entre 1% et 5%, avec une survie médiane de 9 à 20 mois.» L'Algérie

a enregistré 2382 cas de décès par cancer du poumon en 2012 et 2852 cas en 2015, a-t-elle relevé [27].

2. Facteurs de risque

2.1. Le tabac

Le cancer bronchique est une des pathologies que l'on peut relier le plus directement à la consommation de tabac puisque plus de quatre cancers du poumon sur cinq lui sont liés. Or, le tabagisme a subi de très fortes variations tout au long du XX^e siècle et, de plus, n'a pas atteint la même intensité dans tous les pays ou tous les groupes de la population [28].

2.2. Tabagisme passif

Le tabagisme passif est l'inhalation involontaire, par un sujet non-fumeur, de la fumée dégagée dans son voisinage par un ou plusieurs sujets fumeurs.

L'Organisation Mondiale de la Santé a récemment classé l'exposition au tabagisme passif comme étant cancérigène pour l'homme. Au-delà de ces données, la prévention de l'exposition passive à la fumée de cigarette doit s'inscrire dans un cadre plus large de prévention du tabagisme, notamment chez les jeunes [29].

2.3. Les expositions professionnelles

Des estimations épidémiologiques récentes font état d'une fraction attribuable aux facteurs professionnels compris entre 13 et 29 % pour le cancer broncho-pulmonaire, chez l'homme. Les expositions antérieures à l'amiante sont les plus fréquentes des expositions professionnelles à l'origine de ce cancer. En revanche, la recherche d'une exposition professionnelle qui devrait être systématique devant tout cas de cancer broncho-pulmonaire, est souvent plus difficile, du fait des nombreuses étiologies identifiées et de l'absence de signes d'orientation permettant de distinguer un cancer broncho-pulmonaire d'origine professionnelle d'un cancer induit par le tabac. Parmi les agents cancérigènes : la silice cristalline, les émissions diesel, les métaux, les peintures et les rayonnements ionisants [30-31].

2.4. Les expositions environnementales

Une littérature abondante a été consacrée aux effets à court terme de la pollution sur la santé humaine, mais peu de données sont disponibles sur les effets à long terme tels que la survenue d'un cancer bronchique [32].

Le facteur de risque dominant est le tabagisme, mais la pollution atmosphérique est également mise en cause. Il y a une association entre l'exposition aux polluants ambiants et des taux élevés de mortalité cardio-pulmonaire et par cancer bronchique. Ce sont essentiellement les particules émises par les moteurs diesel qui sont en cause [32-33].

Le radon, gaz radioactif d'origine naturelle, est présent dans l'air intérieur à des concentrations variables car il provient surtout des sous-sols granitiques. Son inhalation peut entraîner le développement d'un cancer du poumon [34].

2.5. Les antécédents personnels et familiaux

Les personnes atteintes ou qui ont déjà été atteintes d'une affection respiratoire, comme une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), une silicose (atteinte pulmonaire due à l'inhalation de poussières de silice), une béryllose (due aux poussières ou vapeurs de béryllium) ou une tuberculose, ont un risque plus grand de développer un cancer bronchique. De même, par rapport à la population générale, les personnes ayant déjà eu un cancer du poumon présentent plus de risques d'en développer un second [35].

2.6. L'alimentation

Une analyse regroupant 8 études prospectives concernant 3.206 cas détectés de cancer du poumon parmi 430.281 sujets suivis pendant 6 à 16 ans a démontré, pour une consommation tabagique identique, une réduction de 16 à 23 % du cancer bronchique chez les individus consommant régulièrement des fruits. L'effet protecteur de la consommation de légumes est moins important [36].

3. Anatomopathologie

L'hétérogénéité histologique des cancers bronchiques est définitivement reconnue. En 1994, l'OMS a adopté le panel de pathologistes de l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), pour constituer les membres du comité d'experts de l'OMS chargés de développer une classification révisée des tumeurs pulmonaires et pleurales [37].

La plupart des cancers du poumon sont des carcinomes (les autres types histologiques représentent moins de 1 % des cas). Ces carcinomes se développent à partir de l'épithélium bronchique des voies respiratoires larges et moyennes, et des alvéoles pulmonaires (figure) [38].

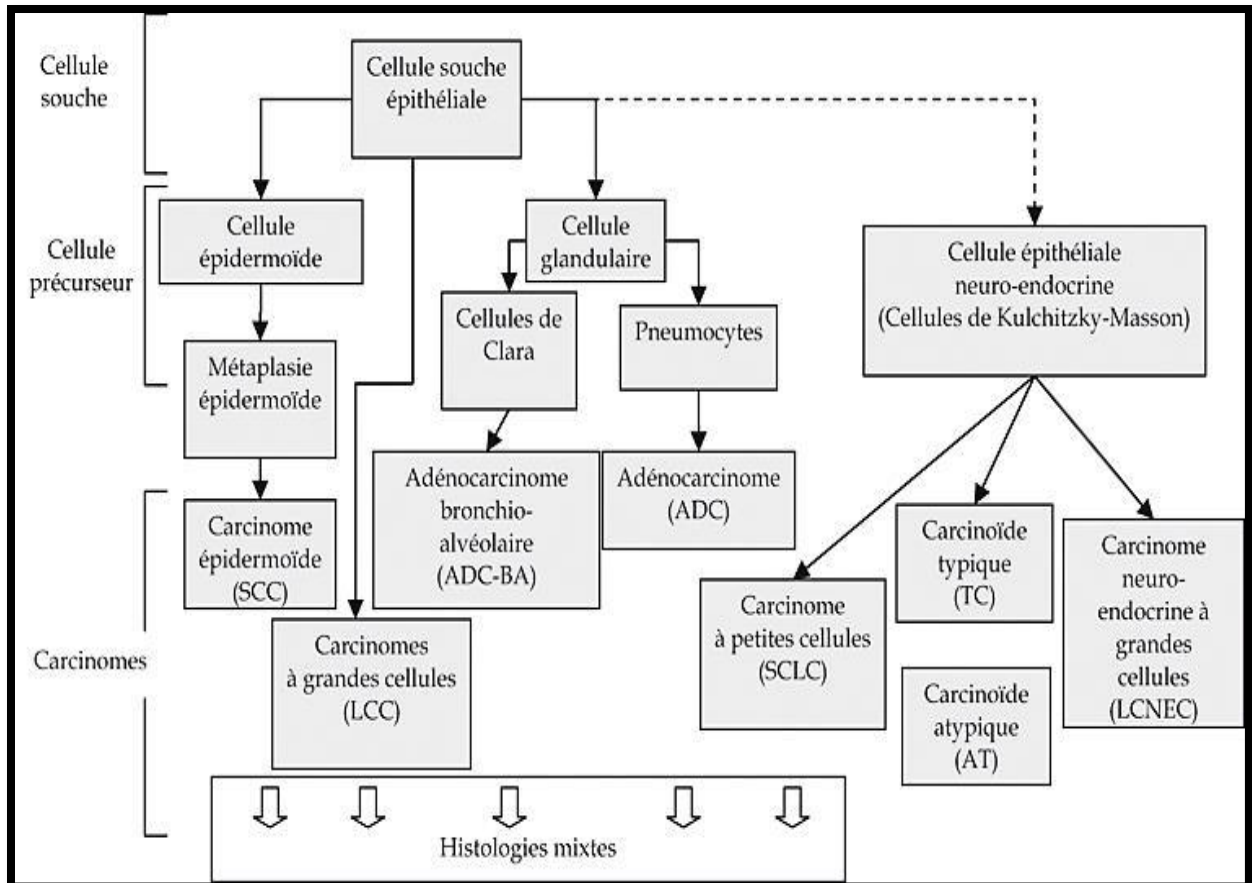


Figure 5 : Histo-pathogénèse des carcinomes broncho-pulmonaires [38].

Ce modèle montre les filiations entre les différents types de cellules de l'épithélium broncho-pulmonaire et les carcinomes qui en dérivent. La flèche en pointillé illustre le caractère hypothétique de la filiation entre la cellule précurseur des carcinomes neuroendocrines et les cellules-souches de l'épithélium.

3.1. Carcinome non à petites cellules

Le cancer bronchique non à petites cellules est le nom générique d'un groupe de cancers du poumon. Ces cancers sont qualifiés de « non à petites cellules », car les cellules observées dans la tumeur ne semblent pas petites au microscope, par opposition à un autre type de cancer du poumon moins commun appelé cancer du poumon à petites cellules qui est caractérisé par la petite taille des cellules qui le composent [39].

Le cancer du poumon non à petites cellules peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes des poumons. On distingue le cancer épidermoïde (carcinome épidermoïde) et le cancer non épidermoïde (principalement l'adénocarcinome) en se basant sur les caractéristiques anatomopathologiques particulières [39].

Le cancer bronchique non à petites cellules représente 85 à 90% de tous les cas de cancers du poumon [39].

3.1.1. L'adénocarcinome bronchique

L'adénocarcinome bronchique représente environ 40% de l'ensemble des CBNPC. Jusqu'à présent, cette forme de cancer bronchique était le plus souvent observée chez les non-fumeurs et les femmes [40]. C'est la forme prédominante de cancer chez les hommes jeunes de moins de 50 ans, chez les femmes de tous âges, chez les non-fumeurs et chez les ex-fumeurs [42].

Aux Etats-Unis, les adénocarcinomes représentent 60 % des cancers pulmonaires et se sont accrus d'au moins 10 % depuis les 20 dernières années en Europe aux dépens des cancers épidermoïdes [41].

Aujourd'hui, les fumeurs sont de plus en plus souvent atteints par cette forme de cancer bronchique [40], notamment à cause des cigarettes lights sur lesquelles les fumeurs « tirent » plus fortement, elles engendrent des lésions différentes de celles observées jusqu'à présent, en effet, elles sont situées plutôt en périphérie du poumon [40]. Cette catégorie de tumeurs regroupe plusieurs sous-types dont le carcinome bronchiolo-alvéolaire qui se développe à partir des cellules constituant les alvéoles [40].

3.1.2. Le carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est fortement lié au tabac [43]. Il représente environ 40% de l'ensemble des CBNPC [42]. Il est plus répandu chez les hommes [43].

C'est un cancer bronchique qui prend naissance, dans les grosses bronches, souvent près d'une bifurcation. Au début, il est situé sur la paroi interne de la bronche et se présente sous forme d'une tumeur végétante de taille variable visible en endoscopie bronchique. La tumeur peut assez rapidement obstruer la bronche et être à l'origine d'infections respiratoires comme une pneumonie. Il s'étend plus lentement que les autres formes de cancer du poumon [43].

3.1.3. Le carcinome à grandes cellules

Le carcinome à grandes cellules représente quant à lui environ 20% des CBNPC. 90% d'entre eux seraient liés au tabac. Il peut être situé n'importe où dans les poumons. Il se distingue des autres formes notamment par son caractère indifférencié [40]. La croissance (temps de doublement des cellules tumorales) des carcinomes à grandes cellules est plus rapide que pour les autres formes de CBNPC [40].

3.2. Carcinome à petites cellules

C'est un carcinome (tumeur maligne épithéliale) neuroendocrine peu différencié [44]. Le carcinome à petites cellules (CBPC) représente 20 % de l'ensemble des cancers bronchiques. Il se distingue par sa grande chimio-sensibilité et radiosensibilité [45].

Tableau 1 : Caractères anatomo-cliniques des principaux types histologiques de cancers broncho-pulmonaires [46].

	Fréquence		Métastases à distance initiales	Localisation préférentielle
	F 25%	H 75%		
Carcinome à petites cellules	20%	20%	>50%	Hilaire 80%
Adénocarcinome	45%	30%	35%	Périphérique 65%
Carcinome épidermoïde	25%	40%	25%	Centrale 65% (excavé 5%)
Carcinome à grandes cellules	10%	10%	40%	Périphérique 60%

3.3. Les tumeurs neuroendocrines

L'origine, la diversité et la typologie des tumeurs neuroendocrines restent un sujet de débat. Il semble que ces tumeurs dérivent de cellules-précurseurs spécifiques présentant des caractéristiques neuroendocrines (cellules de Kulchitzky-Masson), les cellules sont pauvres en cytoplasme, avec une chromatine d'apparence granuleuse, une activité mitotique élevée et de grandes plages de nécrose. Les autres types de tumeurs neuroendocrines sont les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (Large Cell Neuro Endocrine Carcinomas, LCNEC), les carcinoïdes typiques (Typical Carcinoïd, TC) et les carcinoïdes atypiques (Atypical Carcinoïds, AT). Ces deux derniers types se distinguent par leur activité mitotique (plus faible pour les TC que pour les AT). Les carcinomes neuroendocrines sont fortement associés au tabagisme, ont une croissance très rapide, une bonne réponse initiale à la chimiothérapie (conséquence probable de leur activité mitotique élevée) et une tendance très marquée à la formation de métastases [40].

Tableau 2 : Tumeurs neuroendocrines pulmonaires. (NE : neuroendocrine, NEM 1: syndrome de néoplasies endocriniennes multiples de type 1) [46].

		Associations	Malignité	Fréquence
Tumeurs bien différenciées	Carcinome typique (80-90%)	NEM 1 hyperplasie NE diffuse et tumorlets	Faible	1%
	Carcinome atypique (10-20%)		Intermédiaire	
Carcinomes peu différenciés	Carcinome NE à grandes cellules	Tabac +++	Haute	3%
	Carcinome à petites cellules			20%

4. Symptômes

4.1. Signes respiratoire

Toux : La toux est associée à un taux de survie réduit chez les patients souffrant d'un cancer du poumon [48].

La dyspnée : Selon l'American Thoracic Society, la dyspnée est une expérience subjective de difficultés respiratoires liées à des facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux. La description qu'en fait le patient est le seul indicateur fiable de l'intensité. Aucun examen n'est aussi précis [48-49].

L'hémoptysie : L'hémoptysie est une expectoration de sang provenant des voies aériennes sous-glottiques [50].

Douleurs thoracique : une douleur thoracique constante et qui s'intensifie quand on respire profondément ou qu'on tousse [51].

Infections pulmonaires : récidivantes mal contrôlées par les antibiotiques [52].

4.2. Signes généraux

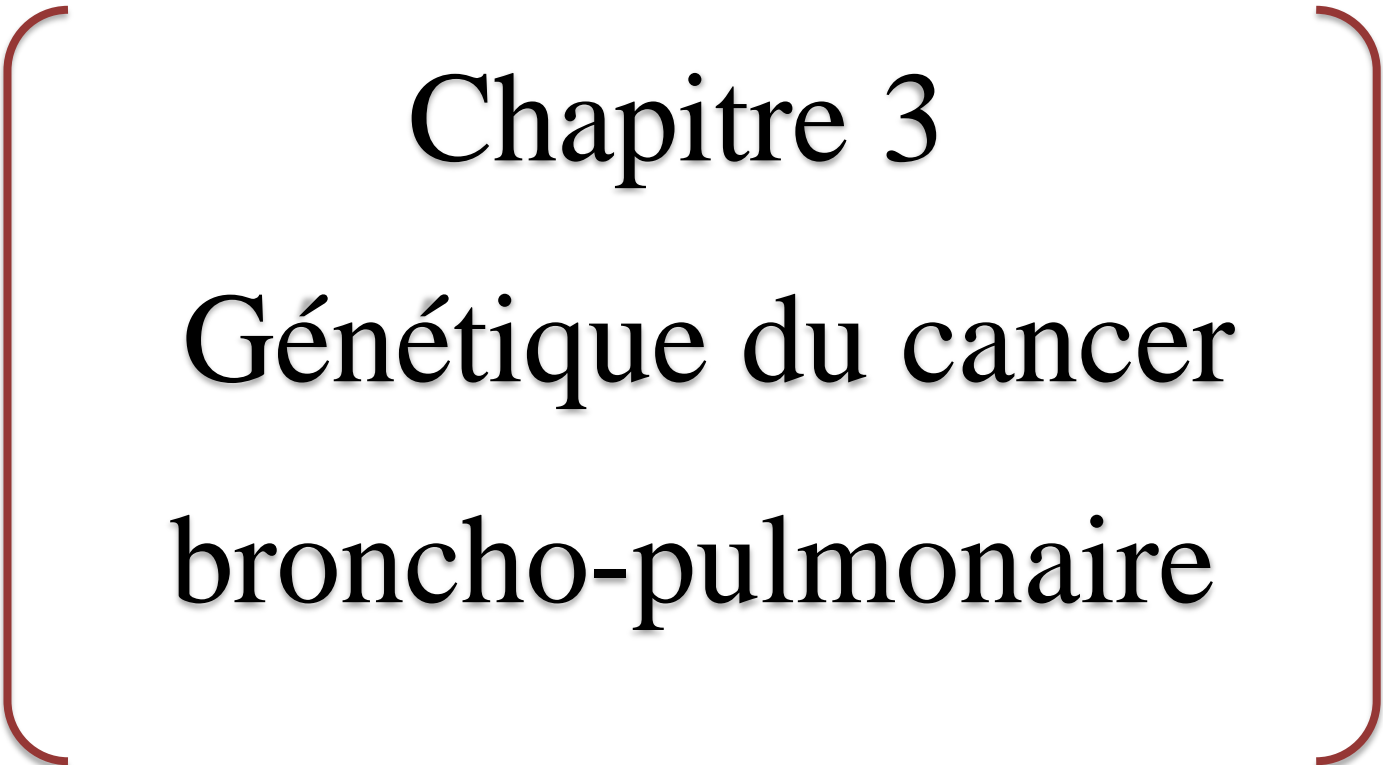
Les plus fréquents [53]

- Fatigue chronique.
- Perte de poids inexplicée.
- Fièvre prolongée. Maux de tête.
- Confusion.
- Gonflement des doigts.
-

4.3. Autres symptômes

Les moins fréquents [52]

- Modification de la voix (dysphonie).
- Sifflement lors des mouvements respiratoires.
- Œdème du cou, de la face et des bras.
- Distension des veines jugulaires.
- Lacis veineux à la partie supérieure du thorax.
- Difficulté à avaler (dysphagie).
- Apparition d'une pleurésie ou d'une péricardite.
- Métastase cérébrale se manifestant par des maux de tête ou par une crise d'épilepsie amenant à découvrir secondairement le cancer du poumon.



Chapitre 3

Génétique du cancer broncho-pulmonaire

1. Les altérations génétiques du CBP

1.1. Cancérogenèse moléculaire

Les cancers broncho-pulmonaires se développent selon un processus multi étapes, caractérisé par une progression vers le phénotype invasif d'une ou d'un petit nombre de cellules « initiées » par l'acquisition d'altérations génétiques leur conférant un avantage prolifératif. De nombreux agents cancérogènes professionnels ou environnementaux, comme ceux présents dans la fumée du tabac, peuvent induire l'initiation des cellules bronchiques ou alvéolaires et favoriser leur progression. Ces agents affectent souvent l'arbre broncho-pulmonaire dans son ensemble (ainsi que, dans le cas de la fumée du tabac, l'ensemble des voies aéro-digestives supérieures) et peuvent « initier » de façon indépendante des cellules distantes les unes des autres, donnant naissance à plusieurs lésions primaires concomitantes. Ce phénomène est décrit sous le nom de « cancérogenèse de champ ». Comme dans la plupart des cancers, les carcinomes broncho-pulmonaires acquièrent au cours de leur développement une variété d'altérations génétiques (mutations, amplifications géniques, pertes d'allèles, instabilités chromosomiques) et épigénétiques (surexpression des gènes, extinction de l'expression par hyperméthylation des promoteurs). La fréquence et le type des altérations diffèrent d'une histologie à l'autre [38].

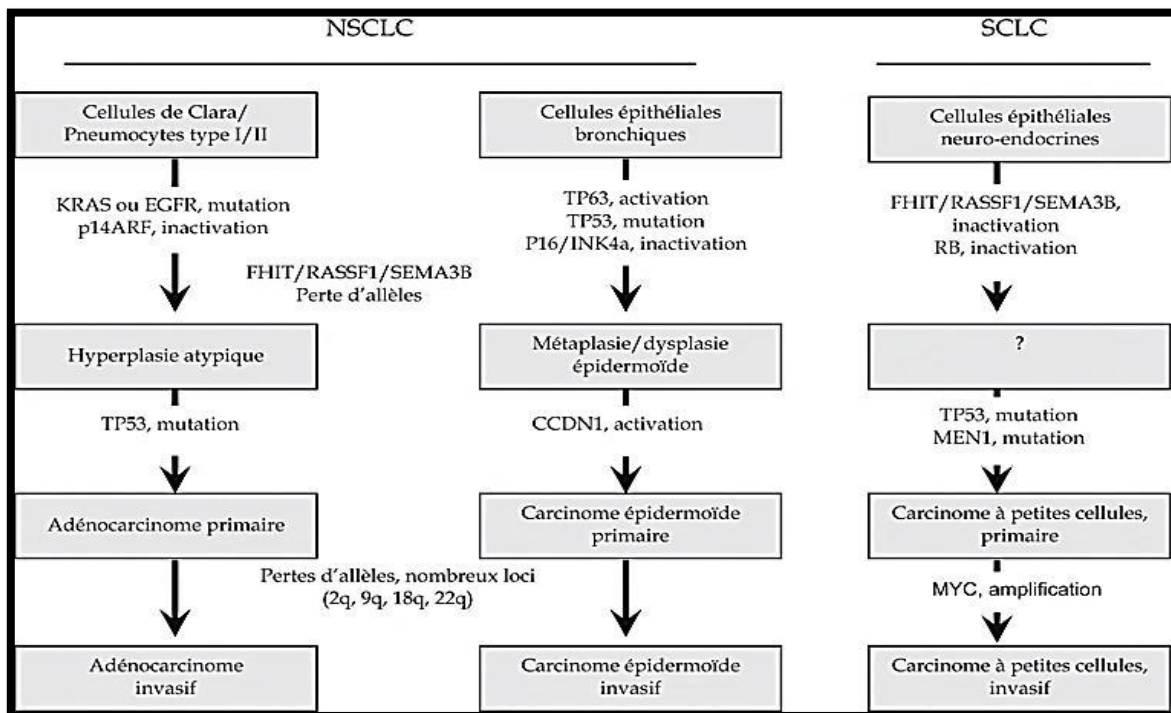


Figure 6 : Altérations moléculaires dans les carcinomes broncho-pulmonaires [38].

Cependant, quel que soit le type histologique, les mêmes voies sont souvent affectées par des mécanismes différents. On peut donc proposer que ces voies jouent un rôle fondamental dans la morphogenèse, les réponses au stress et la régénération après lésion de l'épithélium broncho-pulmonaire normal, définissant un « carrefour régulateur » qui intègre prolifération, apoptose, différenciation et réponses aux lésions de l'ADN [54].

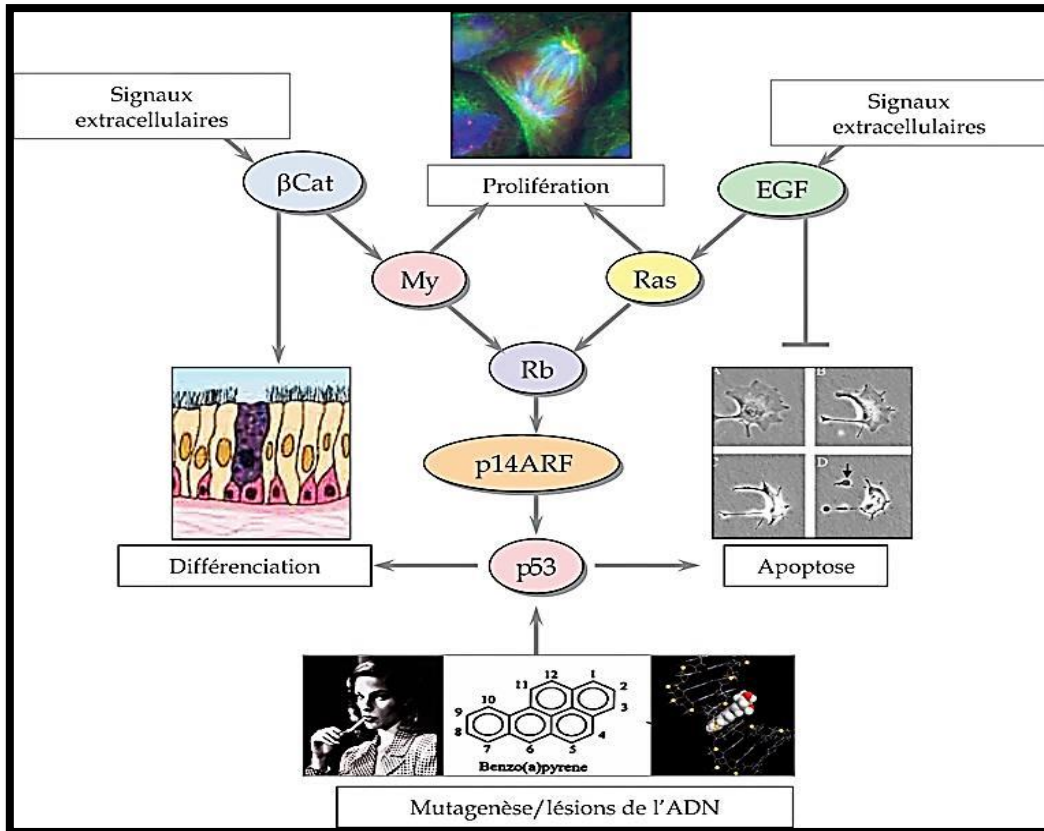


Figure 7 : Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse broncho-pulmonaire [38].

1.1.1. Mutations de TP53

Les mutations inactivantes dans TP53 (chromosome 17p13) [38] sont les altérations les plus fréquentes affectant un gène spécifique dans le cancer humain. L'inactivation des mutations dans TP53 perturbe sa fonction clé dans la lutte contre la prolifération cellulaire et l'apoptose. Certaines mutations dans TP53 confèrent un « gain de fonction », et la protéine TP53 mutante résultante contribue réellement à différents stades de la tumorigénèse ou à la résistance aux médicaments. Les mutations du TP53 dans le cancer bronchique sont fortement associées au tabagisme et sont également les altérations somatogènes les plus courantes chez les CPNPC, se produisant dans plus de la moitié de l'AC, 80% de la SQCC et 70% de SCLC. Le locus TP53 est également fréquemment affecté par des pertes de copie. Les mutations dans TP53 sont associées à un mauvais pronostic [55] et à une résistance à la chimiothérapie.

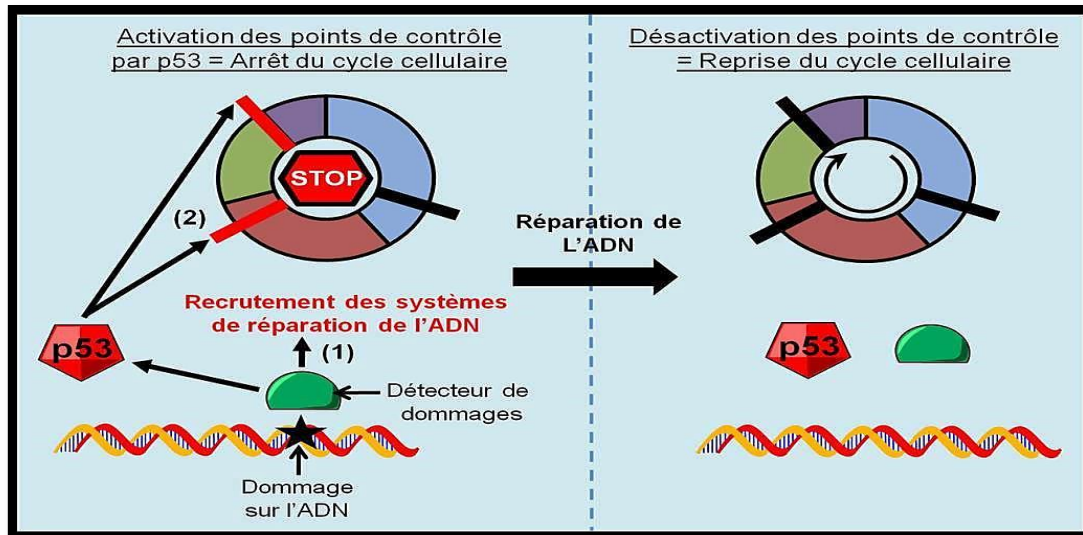


Figure 8 : Signalisation et réparation des dommages de l'ADN [56].

1.1.2. Dérégulation de TP63 et TP73

TP53 appartient à une famille de protéines, y compris TP63 et TP73, qui augmentent l'expression de groupes de gènes similaires à travers la liaison directe dans leurs régions promotrices (telles que CDKN1A) qui, à leur tour, induisent l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence et / ou Apoptose. Il a été rapporté que MYC peut réprimer l'activation transcriptionnelle médiée par TP73 de CDKN1A, et que la sous-unité Prefoldin 5 (PFDN5), également connue sous le nom de MYC binding protein 1 (MM1), antagonise l'effet inhibiteur de MYC sur la transactivation dépendante de TP73. Dans SCLC, l'expression de TP73 est relativement élevée, alors que l'expression de TP63 et MM1 est faible [57].

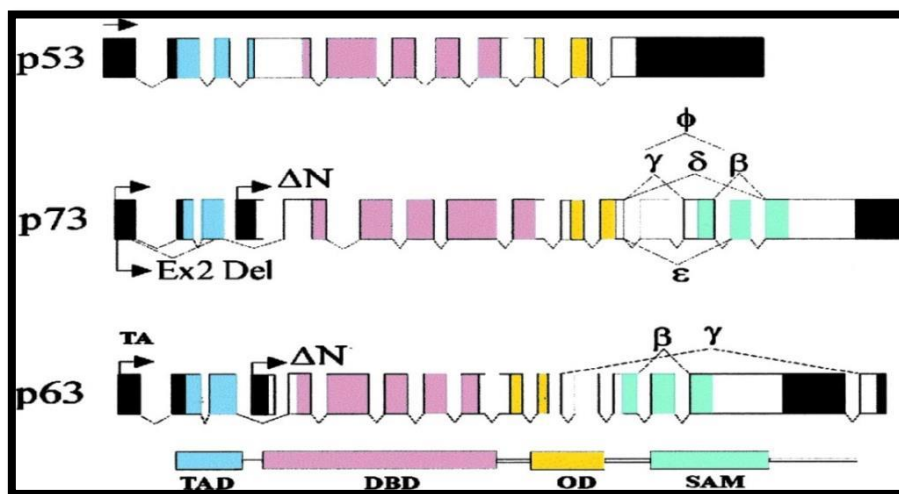


Figure 9 : Structure des gènes de la famille p53 [58].

(**TAD** : le domaine de l'AT ; **DBD** : le domaine de liaison à l'ADN ; **OD** : et le domaine d'oligomérisation ; **SAM** : COOH - domaine SAM terminal dans la version α ; ΔN : protéines de type ΔN).

1.1.3. Altérations de EGFR

La famille ErbB des récepteurs de tyrosine kinase comprend quatre membres - EGFR, ErbB-2 (HER2), ErbB-3 et ErbB-4 - avec la capacité de former des homo- et des hétérodimères et lier différents ligands conduisant à l'activation du récepteur [59]. L'EGFR présente une surexpression ou une activation aberrante dans 50 à 90% de CPNPC [60].

L'EGFR est un récepteur tyrosine kinase qui se lie au facteur de croissance épidermique et à d'autres ligands de facteurs de croissance pour devenir activé. Lors de l'activation, la tyrosine kinase EGFR active les voies en aval, y compris MAPK et PI3K, conduisant à la synthèse de l'ADN et à la prolifération cellulaire. L'activation de l'EGFR a d'autres effets pleiotropes, parmi lesquels contribuent à l'échappement immunitaire des tumeurs [61].

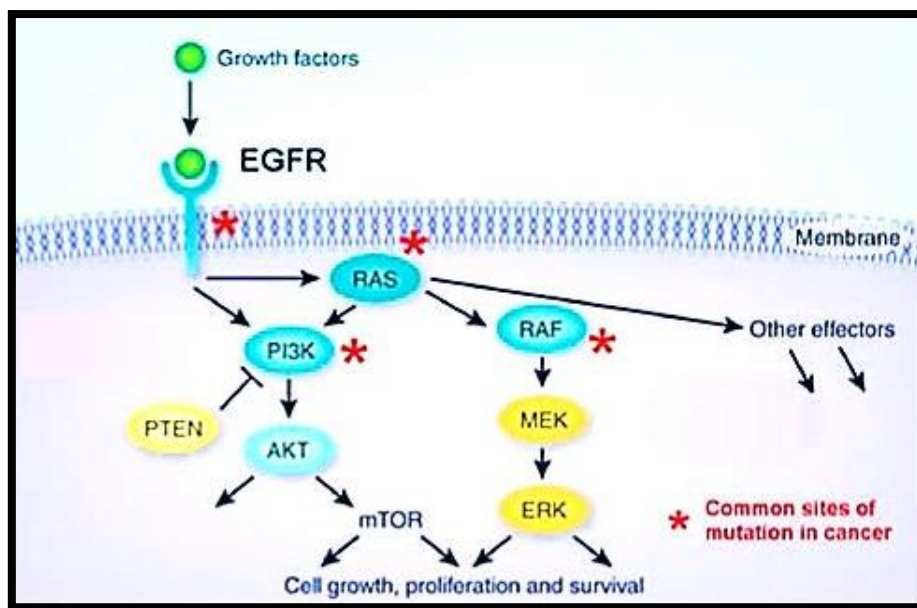


Figure 10 : Voie de signalisation de l'EGFR [62].

1.1.4. Mutations de KRAS

La signalisation de la voie RAS / RAF / MEK / MAPK dans le cancer du poumon. L'activation de la voie RAS / RAF / MEK / MAPK se produit fréquemment dans le cancer du poumon, le plus souvent par activation de mutations dans KRAS qui se produisent dans ~ 20% des cancers du poumon, en particulier les adénocarcinomes [63-64]. Dans le cancer du poumon, 90% des mutations sont situées dans le KRAS (80% dans le codon 12 et le reste

dans les codons 13 et 61) avec des mutations HRAS et NRAS seulement occasionnellement documentées [65]. La mutation aboutit à une activation constitutive des voies de signalisation en aval, telles que PI3K et MAPK, rendant les tumeurs mutantes KRAS indépendantes de la signalisation EGFR et donc résistant aux TKI EGFR ainsi qu'à la chimiothérapie [66-67-68]. Les mutations KRAS sont mutuellement exclusives avec des mutations EGFR et ERBB2 et sont principalement observées dans les adénocarcinomes pulmonaires des fumeurs [66-69].

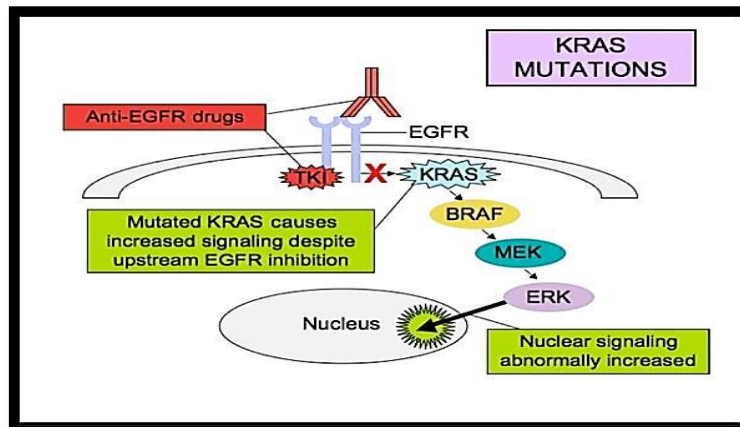


Figure 11 : Mutation de KRAS [70].

1.1.5. Altérations de la voie Rb

La voie CDKN2A-RB1 contrôle la progression du cycle de phase G1 à S. La protéine de rétinoblastome hypophosphorylée (RB), codée par RB1 (chromosome 13q14) [39], arrête la transition de phase G1 / S en se liant au facteur de transcription E2F1 et a été le premier gène suppresseur de tumeur identifié dans le cancer du poumon [71-72]. La protéine RB absente ou mutante se trouve dans environ 90% des SCLC comparativement à seulement 10 à 15% des CPNPC, alors que les anomalies dans p16 (codées par CDKN2A) et un régulateur en amont de la phosphorylation de RB se trouvent principalement dans les CPNM [73].

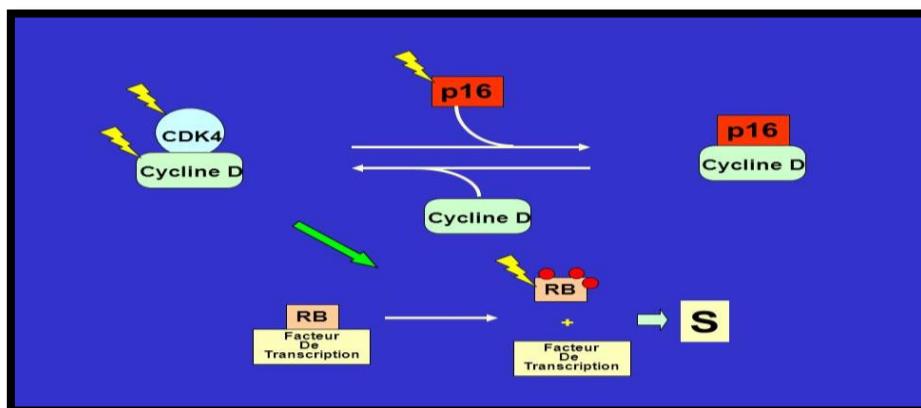


Figure 12 : Mutations dans la voie Rb [74].

1.1.6. Inactivation de p14ARF

P14ARF, une protéine suppresseur de tumeur, a été signalée comme un régulateur dans l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose [75]. Bien que p14ARF et p16INK4A partagent l'exon commun 2 et l'exon 3 du gène INK4A, les deux protéines ont une structure et une fonction non liées [76]. A rapporté que le p14ARF a joué un rôle clé dans les lésions de l'ADN et la régulation des oncogènes cellulaires ou viraux [77].

Par conséquent, le p14ARF, qui joue un rôle central qui inhibe la transformation des tumeurs, pourrait avoir un rôle important dans l'apparition et le développement de la tumeur pulmonaire. [78].

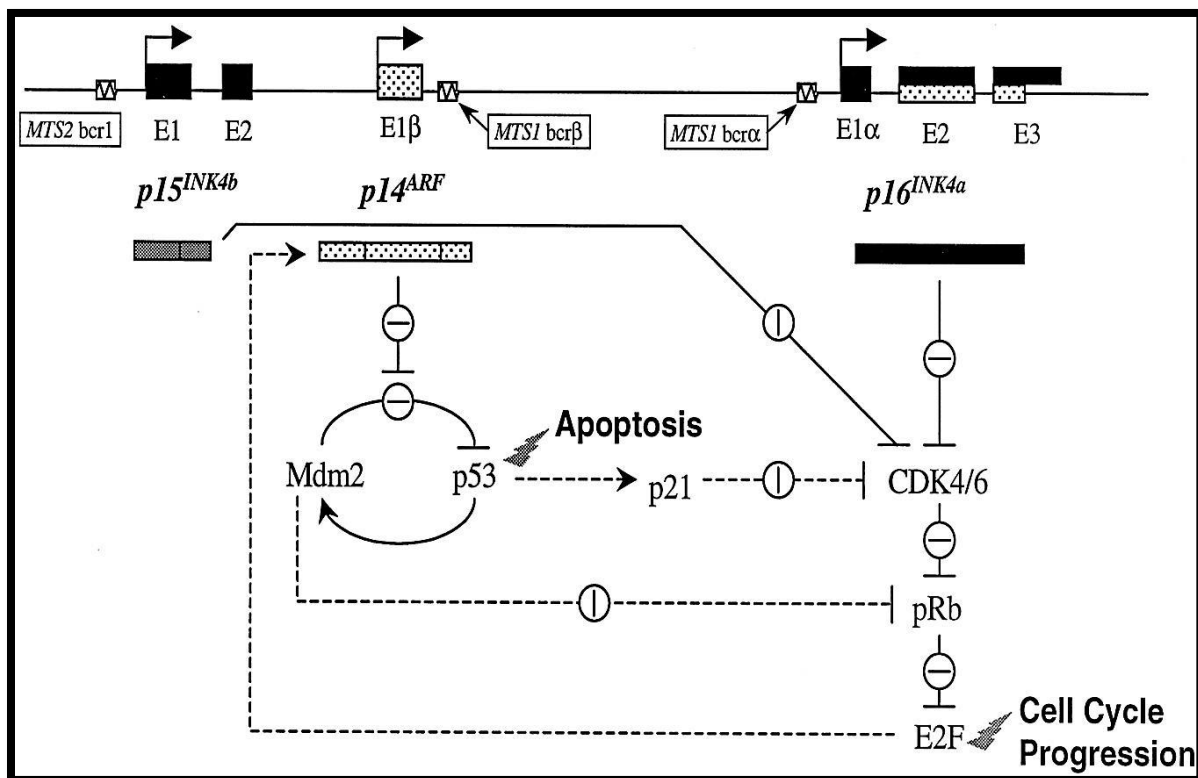


Figure 13 : Inactivation du p14ARF, p15ARF, p16ARF [79].

1.1.7. MYC

L'un des principaux effecteurs en aval de la voie RAS / RAF / MEK / MAPK est le proto-oncogène MYC (8q21-23) [38]. Dans des conditions normales, ce facteur de transcription fonctionne pour maintenir un contrôle strict de la prolifération cellulaire; Cependant, une expression aberrante par amplification ou surexpression est généralement retrouvée dans le cancer du poumon [80-81]. Les membres MYC proto-oncogène (MYC, MYCN et MYCL) sont des objectifs de la signalisation RAS et des régulateurs clés de nombreuses voies en aval telles que la prolifération cellulaire [82], où l'expression Myc forcée entraîne le cycle

cellulaire d'une manière autonome. Il peut également sensibiliser les cellules à l'apoptose par l'activation de la voie de l'apoptose mitochondriale - ainsi, la tumorigénèse menée par Myc nécessite souvent une co-expression de protéines BCL2 anti-apoptotiques [83]. L'activation des membres MYC se produit souvent par l'amplification des gènes. MYC est activé le plus souvent dans NSCLC [84], tandis que les deux autres membres, MYCN et MYCL avec MYC, sont généralement activés dans SCLC [85-86].

1.1.8. Pertes d'allèles en 3p

La perte d'une copie du chromosome 3p est l'un des événements les plus fréquents et les premiers dans le cancer de l'homme, trouvé dans 96% des tumeurs pulmonaires et 78% des lésions preneoplasiques pulmonaires [87]. La cartographie de cette perte a identifié plusieurs gènes avec une capacité de suppression de tumeur fonctionnelle, y compris FHIT (3p14.2), RASSF1A, TUSC2 (également appelé FUS1) et les membres de la famille des SEMA3B et SEMA3F de la sémanore (tous à 3p21.3) et RAR β (3p24). En plus de la perte de LOH ou de l'allèle, certains de ces gènes 3p (FHIT, RASSF1A, SEMA3B et RAR β) présentent souvent une diminution de l'expression dans les cellules cancéreuses du poumon au moyen de mécanismes épigénétiques tels que l'hyperméthylation du promoteur [88-89]. En outre, FHIT, RASSF1A, TUSC2 et SEMA3B réduiront la croissance lorsqu'elles seront réintroduites dans des cellules de cancer du poumon. FHIT, situé dans le site fragile le plus fréquent dans le génome humain (FRA3B), a montré qu'il provoque une apoptose dans le cancer du poumon [90]. RASSF1A peut induire l'apoptose, ainsi que stabiliser les microtubules et affecter la régulation du cycle cellulaire [91]. On pense que l'effet de suppression de tumeur de TUSC2 se produit par l'inhibition de la protéine tyrosine kinases telles que EGFR, PDGFR, c-Abl, c-Kit et AKT [92] ainsi que l'inhibition de la dégradation médiée par MDM2 de p53 [93]. Le candidat TSG SEMA3B code pour une protéine sécrétée qui peut diminuer la prolifération cellulaire et induire l'apoptose lorsqu'elle est ré-exprimée dans les cellules de cancer des poumons, des seins et des ovaires [88-94-95-96] en partie en inhibant la voie AKT [97]. Un autre membre de la famille, SEMA3F peut inhiber la vascularisation et la tumorigénèse en agissant sur l'activation VEGF et ERK1 / 2 [98-99] et RAR β exerce sa fonction de suppression de tumeur en liant l'acide rétinolique, limitant ainsi la croissance et la différenciation des cellules.

1.1.9. Altérations de MEN1

Le gène MEN1, localisé sur le chromosome 11q13, code la Ménine, une protéine très particulière qui fonctionne comme un modulateur de facteurs de transcription mitogéniques

tels que JunD ou AP1. La mutation de MEN1 est associée à une activité mitogénique élevée. La transmission héréditaire d'un allèle MEN1 muté est responsable du néoplasie endocrine multiple de type 1, un syndrome autosomal dominant caractérisé par la formation de lésions néoplasiques de la glande parathyroïde, du tissu endocrine entéropancréatique, et de la glande pituitaire antérieure.

Des mutations somatiques et des pertes d'allèles de MEN1 sont observées dans la majorité des carcinoïdes bronchiques atypiques, mais pas dans les tumeurs neuro-endocrines de haut grade. Il s'agit de la seule altération génétique connue à ce jour qui distingue les SCLC des NSCLC [38].

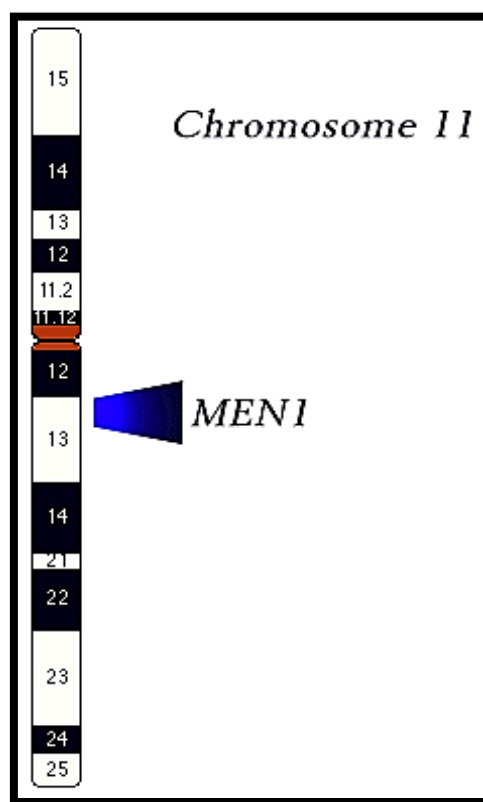


Figure 14 : Localisation du gène MEN1 [100].

2. Les gènes de susceptibilité confirmés

Des études approfondies de la prédisposition héréditaire et de liaison familiale ainsi que des polymorphismes associés au risque de cancer du poumon et des études ont permis de mettre rapport de nombreux gènes de susceptibilité à ce cancer. En 2008, trois études indépendantes d'association à l'ensemble du génome (GWAS) ont identifié des variations de polymorphisme de nucléotide unique (SNP) à 15q24-q25.1 associées à un risque accru de dépendance à la nicotine et au développement d'un cancer du poumon [101-102]. Ce locus

comprend des gènes codant pour les sous-unités nicotiques du récepteur de l'acétylcholine (nAChR) (CHRNA5, CHRNA3 et CHRNB4). Plus récemment, deux méta-analyses ont fourni d'autres preuves que la variation 15q25.1 (codant pour trois sous-unités des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine CHRNA3, CHRNA5 et CHRNB4) [103], 5p15.33 (région codante pour CLPTM1L, TERT et BAT3) [103] et 6p21.33 (région codante pour MSH5) [103] influent sur le risque de cancer du poumon [104-105]. La dépendance à la nicotine, les dérivés cancérigènes de l'exposition à la nicotine ou l'effet de la nicotine agissant sur les nAChR sont connus pour être exprimés dans les cellules épithéliales pulmonaires [106-107]. De plus, une étude de lien génomique à l'échelle du génie génétique contenant des générations multiples de cancer du poumon à partir du Consortium d'Epidémiologie Génétique du Cancer du Poumon (GELCC) a permis de localiser un locus de susceptibilité familiale à 6q23-25 [108-109]. Un membre du régulateur de la famille de signalisation des protéines G (RGS), RGS17, a été identifié comme un gène causal potentiel dans ce lieu où des variantes communes étaient associées à un cancer du poumon familial mais pas sporadique [110]; Cependant, il est probable que plus d'un locus génétique dans la région 6q influence la susceptibilité.

Plus récemment, il a été identifié un variant génétique au niveau 13q31.3 qui modifie l'expression de GPC5 (glypican 5) et apparaît associé au risque de cancer broncho-pulmonaire chez les sujets non-fumeurs. Le niveau d'expression de GPC5 apparaît être plus bas chez les sujets non-fumeurs et cela pourrait contribuer au développement du cancer bronchique chez les non-fumeurs [103].

3. Le polymorphisme CYP1A1

La susceptibilité génétique individuelle dont les mécanismes sont en cours d'investigation ; passerait notamment par des différences dans la capacité de métaboliser les cancérigènes, les capacités de réparation de l'ADN mais aussi d'apoptose ou l'expression des différents gènes impliqués dans la transduction du signal à partir des récepteurs membranaires ou la régulation du cycle cellulaire. Parmi les polymorphismes étudiés, ceux des cytochromes P450 ; enzymes de la phase I du métabolisme des xénobiotiques constituent un des sujets de recherche les plus en vogue au cours de ce dernier demi-siècle, aussi bien en biochimie qu'en biologie moléculaire. Son principal essor est dû au développement de ressources de l'industrie pharmaceutique mondiale [111].

3.1. Généralités

Les CYP constituent une famille d'hémaprotéines initialement identifiées comme des pigments dans des microsomes de foie de rat [112]. En effet, le nom de cytochrome P450 provient de la propriété de ces pigments d'émettre un spectre d'absorbance à 450 nm, spécifique de ces hémaprotéines [113]. Les cytochromes sont des enzymes présentes dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments [114].

3.2. Structure tridimensionnelle et localisation membranaire

L'alignement de toutes les séquences d'acides aminés des CYP fait apparaître une très faible conservation et seuls trois acides aminés sont parfaitement conservés. Néanmoins, cette variabilité ne prélude pas à une forte conservation de leur topographie générale et de leur structure repliée [115]. La partie la plus conservée est logiquement retrouvée dans le cœur de la protéine et reflète le mécanisme commun de transfert d'électrons et de protons et d'activation d'oxygène. La région la plus variable correspond à la partie N-terminale impliquée dans l'adressage et l'ancrage à la membrane, et à la séquence de liaison et de reconnaissance du substrat [116]. Contrairement aux CYP bactériens, les CYP eucaryotes sont associées à la membrane externe du réticulum endoplasmique ou se trouvent dans les mitochondries (membrane interne, externe ou matrice).

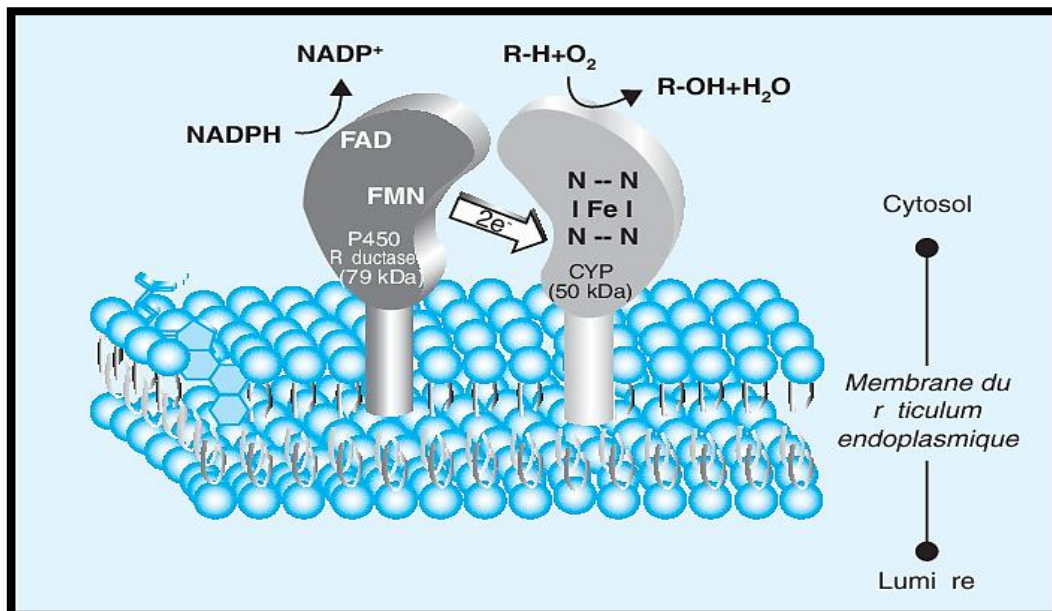


Figure 15 : Localisation membranaire de cytochromes P450 dans le réticulum endoplasmique [117].

Les récents progrès réalisés dans la détermination des structures tridimensionnelles cristallographiques des CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments et la visualisation de la manière dont les molécules se fixent aux sites actifs de cette classe d'enzymes, devraient faciliter le développement de nouveaux médicaments. En effet, l'industrie pharmaceutique attache une attention particulière à la structure tridimensionnelle des cytochromes P450 permettant de mieux comprendre et de mieux prédire les interactions entre la molécule cible et les CYP [118-119].

3.3. Famille CYP1

Cette famille est composée de trois gènes (CYP1A1, 1A2, 1B1) régulés au niveau transcriptionnel par la voie AhR-ARNT (aryl hydrocarbon receptor-aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator).

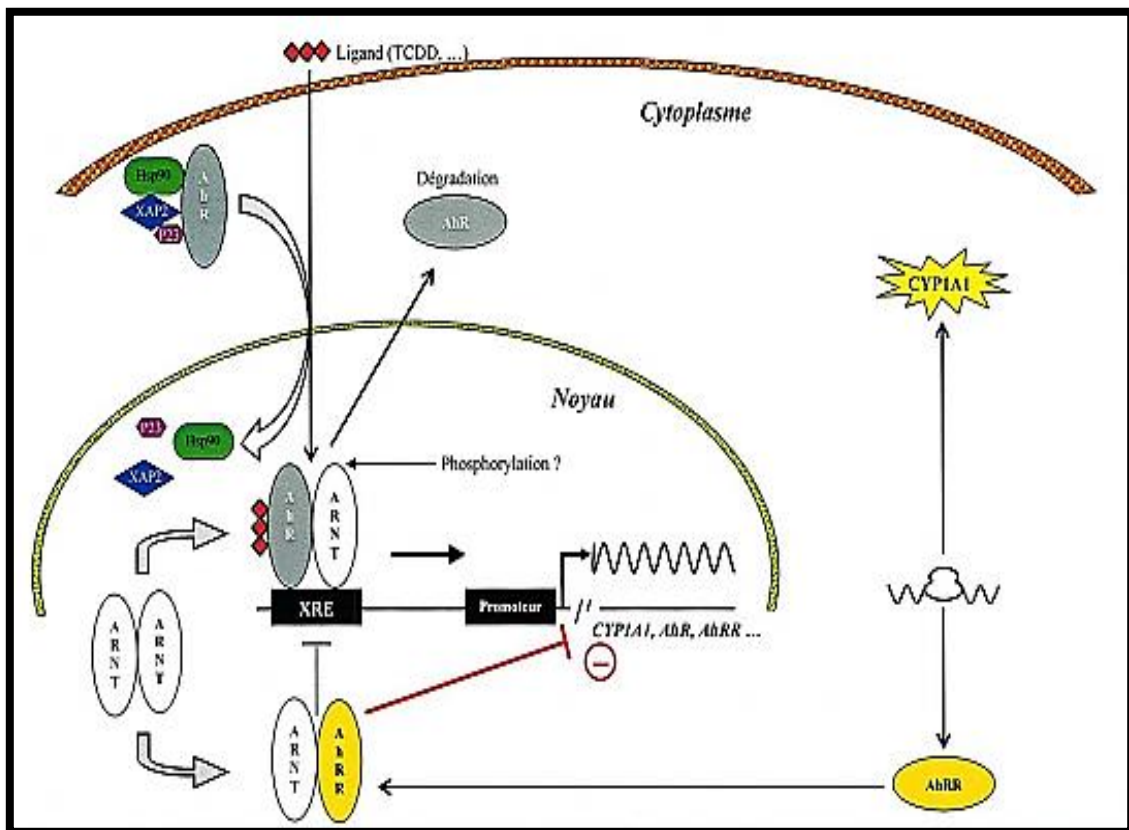


Figure 16 : Mécanismes de l'activation transcriptionnelle par AhR du gène CYP1A1 et rétrocontrôle négatif de AhR par AhRR [120].

Ces trois enzymes détoxifient ou activent de nombreux pro-carcinogènes environnementaux, des toxines et quelques médicaments [121-122]. L'activité du CYP1A est induite par les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), tels que ceux retrouvés dans

les produits d'incinération de composés industriels, la fumée de cigarette, les viandes grillées, mais également certains végétaux crucifères (brocoli, choux de Bruxelles).

L'expression du CYP1A1 et du CYP1B1 est principalement extra-hépatique et est inductible dans pratiquement tous les tissus étudiés, dont les poumons, la glande mammaire et le placenta. À l'inverse, CYP1A2 est exprimé essentiellement au niveau du foie et représente environ 13 % des CYP hépatiques. Les CYP1A1, CYP1B1 et probablement CYP1A2 métabolisent des composés endogènes, tels que les prostaglandines, les œstrogènes et la mélatonine [122].

Tableau 3 : Principaux polymorphismes des gènes CYP1A1 et CYP1A2 (d'après Ingelman-Sundberg, 1999 et [http : //www.imm.ki.se/CYPalleles](http://www.imm.ki.se/CYPalleles)) [123].

Allèle	Mutation	Fréquence allélique	Incidences
CYP1A1 1C	- 3 229 G > A		(étude en cours)
CYP1A1 2A (<i>MspI</i> +)	3 801 T > C (3' UTR)	Caucasiens : 10 % Japonais : 26 % (homoz. : 11 % hétéroz. : 40 %) Afro-Américains : 17 %	Associé au cancer du poumon à petites cellules (Le Marchand, 1998) Activité hydroxylase accrue Associé aux cancers du poumon chez les japonais (Hayashi, 1991) Associé à l'adénocarcinome pulmonaire
CYP1A1 2B	2 455 a > G 3801 T > C		
CYP1A1 2C (<i>exon 7</i>)	2 455 a > G (Ile462 Val)	Japonais : 20 %	N'affecte pas l'activité enzymatique (<i>in vitro</i>) Associé au polymorphisme <i>MspI</i> (Japonais) (Wedlund, 1994) Associé au cancer du sein chez les Caucasiennes (Taioli, 1999)
CYP1A1 4	2 453 C > A (Thr461 Asn)	Asiatiques : 21 % Caucasiens : 5 %	Non relié aux cancers du poumon
CYP1A2 1C	- 3 858 G > A	Japonais : 23 %	Activité enzymatique diminuée
CYP1A2 1F	- 164 C > A	Caucasiens : 32 %	Inductibilité du gène plus élevée

3.4. Le gène CYP1A1

Le gène CYP1A1 est localisé sur le chromosome 15q22-q24, contient 7 exons et 6 introns et pour une taille d'environ 6 Kb. Outre l'allèle sauvage, 14 allèles polymorphiques sont répertoriés à ce jour [120-124].

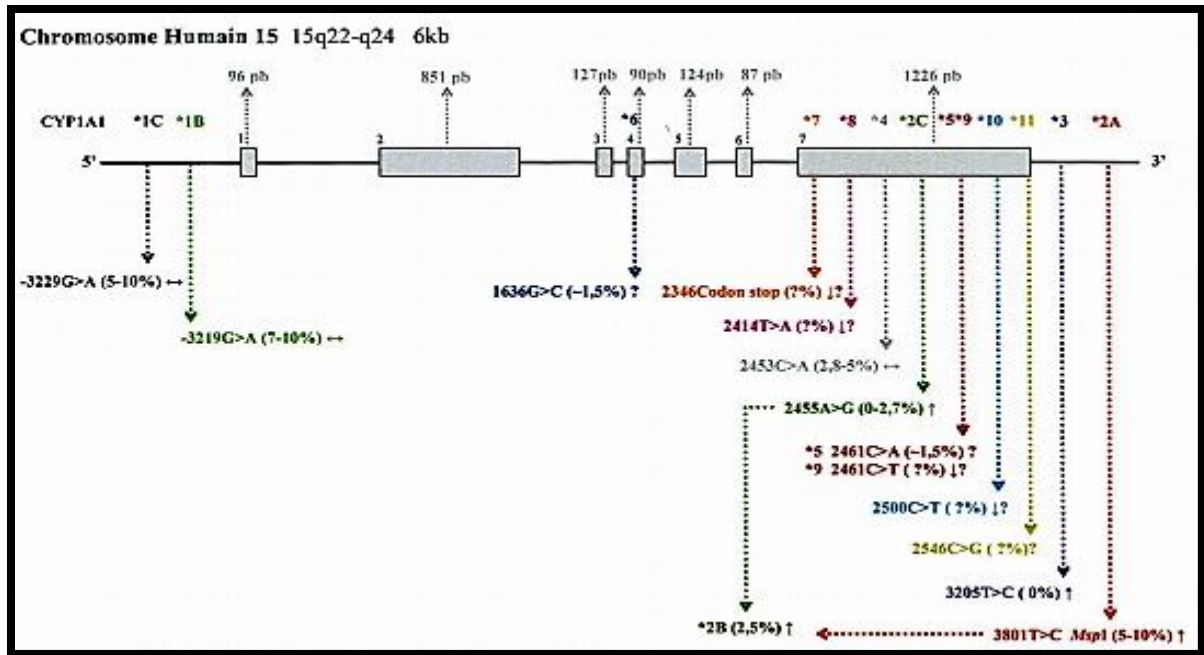


Figure 17 : Principaux polymorphismes du gène CYP1A1 [121].

3.5. Polymorphisme du gène CYP1A1

Plusieurs études réalisées ont abouti à une grande variabilité dans la distribution des fréquences allélique et génotypiques de gène CYP1A1 dans le monde selon les ethnies. Au total, 11 polymorphismes ou variants alléliques ont été décrits, dont quatre d'entre eux ont été les plus étudiés pour leur implication dans la modification du risque de la cancérogenèse : m1 (T3801C), m2 (A2455G), m3 (T3205C) et m4 (C2453A) [124-125].

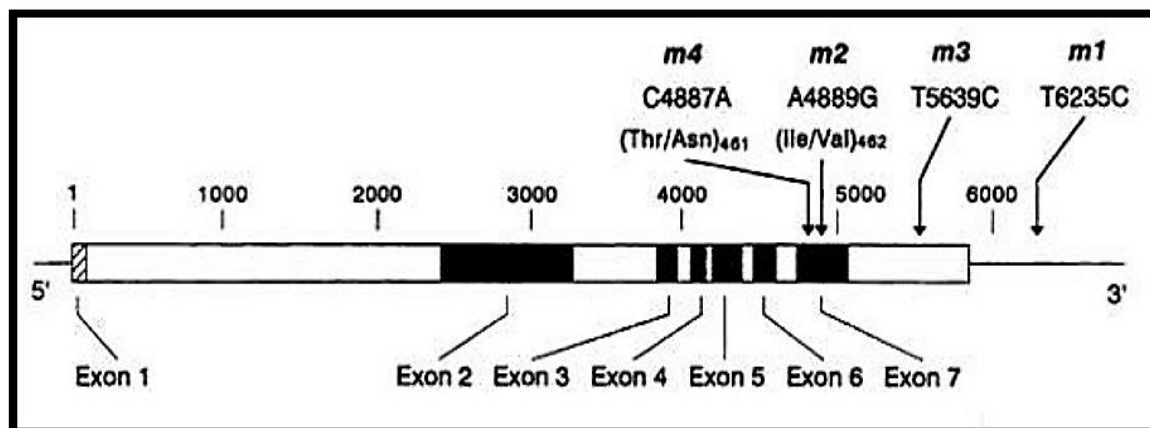


Figure 18 : La localisation schématique des mutations m1, m2, m3 et m4 sur le gène CYP1A1 [125].

Les numéros attribués aux mutations (m1, m2, m3, m4) correspondent à leur découverte chronologique.

3.6. Le cancer broncho-pulmonaire et le polymorphisme CYP1A1

Le CYP1A1 présente un intérêt évident en raison de son induction par la dioxine. Il est difficile de doser le taux basal du CYP1A1 et de son ARNm qui est très faible. En revanche, le taux induit dans des lymphocytes humains maintenus en culture est parfaitement dosable. Il apparaît que ce taux présente une grande hétérogénéité interindividuelle. Les individus peuvent être classés un peu artificiellement en trois catégories: fortement, moyennement ou faiblement inductibles. Une corrélation a été trouvée entre le niveau induit et l'apparition de cancers pulmonaires [126]. Ces résultats obtenus au Japon n'ont pu être reproduits ailleurs, mais les fréquences alléliques diffèrent selon les pays et l'ethnie [127-128].

Le CYP1A1 contribuerait à l'incidence des cancers induits par les hydrocarbures aromatiques Polycycliques (HAPs) dans les organes extra-hépatiques [120]. Il a été démontré que les adduits des hydrocarbures mesurés dans les leucocytes sont en quantité plus élevée chez les fumeurs porteurs de la mutation dans l'exon 7 que chez ceux qui ne sont pas porteurs de cette mutation [120].

L'allèle CYP1A1*2B qui correspond à la mutation MspI et à l'exon 7 serait aussi corrélé à une augmentation des cancers liés au tabac. Le polymorphisme CYP1A1*2A ou MspI présente une substitution T>C en position 3801 dans la région 3' flanquante du gène. Présent chez 10% des Caucasiens, l'allèle MspI génère une protéine fortement inductible pour les hydrocarbures et une activité enzymatique augmentée associée à l'augmentation du cancer du poumon chez les fumeurs [120].

Partie pratique

〔 Patients et méthodes 〕

1. Patients et témoins

L'étude que nous avons effectuée consiste en une étude cas-témoins, dans le but de définir la relation entre le variant m1 du gène CYP1A1 et le risque de développer un cancer broncho-pulmonaire.

Le recrutement des patients a été effectué au niveau du Centre anti-cancer (CAC) du (CHU) Benbadis de Constantine, depuis le mois de Février et jusqu'à la fin du mois d'Avril 2017. Notre population d'étude est composée de 15 patients avec diagnostic confirmé de CBP des deux sexes, provenant de l'Est Algérien (Wilaya de Constantine, Mila, Skikda, Sétif et Guelma). Ils sont âgés entre 54 et 72 ans. L'étude des dossiers des patients a été faite et un questionnaire-patients comprenant toutes les données nécessaires a été établi pour chaque patient (**Annexe 3**), et un groupe de sujets indemnes du cancer bronchique en bonne santé apparente, composé de 20 témoins âgés entre 27 et 65 ans, appariés aux patients selon l'âge et le sexe et le statut tabagique.

- **Le prélèvement sanguin**

Un prélèvement sanguin du sang périphérique a été réalisé dans des tubes EDTA. Pour avoir une bonne quantité d'ADN, il est préconisé de réaliser le prélèvement dans deux tubes EDTA de 4ml pour chaque patient.

2. Méthodes

2.1.L'extraction d'ADN

2.1.1. Étape de l'extraction d'ADN

L'extraction de l'ADN est une technique permettant d'isoler l'ADN de cellules ou de tissus. L'ADN extrait du sang sera utilisé pour notre recherche de biologie moléculaire PCR/RFLP. Les différentes étapes de l'extraction de l'ADN :

- **Le lavage**

Une première étape consiste à éliminer les globules rouges et toutes les impuretés du milieu extra cellulaire. Nous ajoutons aux prélèvements effectués une solution hypotonique (TE 20 :5 jusqu'à 50ml) qui fera éclater les globules rouges. Les globules blancs étant beaucoup plus résistants, ils ne seront pas détruits. Comme les globules rouges ne contiennent pas d'ADN, il sera extrait des globules blancs.

- **La centrifugation**

La centrifugation permet de séparer les globules blancs des débris de globules rouges. A la fin de la centrifugation, il apparaît au fond du tube un « culot » blanc (ce sont les restes de globules blancs) et un « surnageant » rouge (ce sont les débris de globules rouges) que l'on va retirer du tube.

→ Ces deux premières étapes sont réalisées jusqu'à ce que la solution au-dessus du « culot » soit limpide.

- **La destruction des globules blancs (ou lyse des globules blancs)**

Pour cette étape, nous utilisons une solution agressive de détergent (200ml de SDS) afin de déstabiliser la membrane des globules blancs et le noyau de la cellule. Ensuite, une enzyme appelée « Protéinase K » est ajoutée à la solution (100ml). Elle va dégrader les protéines de la cellule. Le tube est chauffé à 37°C pendant 18 heures, afin d'avoir une activité optimale de la protéinase K. Suite à cette étape, le tube contient un mélange d'ADN, et les restes des cellules: fragments de protéines, résidus de la membrane des cellules et toutes les molécules du cytoplasme.

- **Précipitation de l'ADN**

Grâce à la précipitation, nous pouvons séparer l'ADN du reste de la solution de lysat. Nous ajoutons d'abord délicatement 1000 ml de la solution NaCl 4M et on mélange délicatement le tube. Après 4 à 5 agitations, on observe la formation d'une masse opaque, sous forme de « Pelote » : c'est l'ADN.

- **Élimination de la solution de lyse**

Le tube doit repasser dans la centrifugeuse pendant 5 min à 3000 tours. La centrifugation va mettre la pelote d'ADN au fond du tube. Ainsi, nous pourrons éliminer le surnageant contenant les restes de la cellule sans toucher à l'ADN.

- **Lavage à l'éthanol 70%**

Pour éliminer le maximum de la solution de lyse, nous ajoutons dans le tube de l'éthanol pur et par retournement nous retirons la pelote d'ADN et la mettons dans l'épandeur et la rinçons avec l'éthanol dilué à 70 %. L'éthanol 70% sera plus efficace que l'isopropanol pour éliminer les restes de la solution de lyse, car il contient 30% d'eau. C'est l'eau qui va solubiliser les impuretés autour de la pelote d'ADN.

- **Le séchage**

Cependant, l'éthanol peut fausser les analyses réalisées sur l'ADN ainsi extrait. Nous laissons donc le tube ouvert pour que l'éthanol s'évapore.

- **L'hydratation de l'ADN**

Quand l'ADN est en pelote sèche, il ne peut être utilisé pour des analyses de biologie moléculaire. Nous devons donc réhydrater l'ADN dans une solution d'eau distillée stérile ou du Tris-EDTA. Ces composants donnent un pH et une force ionique à l'eau qui optimise l'hydratation et la conservation de l'ADN.

2.1.2. Estimation de la concentration de l'ADN et contrôle de sa qualité

2.1.2.1. Contrôle de la qualité d'ADN

Principe :

- l'ADN absorbe à 260 nm alors que les protéines (témoins de contamination) absorbent à 280 nm.
- l'échantillon est dilué au 1/100 dans l'eau distillée (10 µl de l'ADN solubilisé dans 990 µl de l'eau stérile).
- Les DO (densité optique) sont relevés à 260 et 280 nm
- Par le moyen du rapport de DO 260 nm/ DO 280 nm, la pureté de l'ADN est déterminée en indiquant la contamination de l'ADN par les protéines.

L'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO_{260} / DO_{280}$ est compris entre 1,6 et 2 ($1,6 < R \leq 2$). Nous avons obtenu une moyenne de 1.82 sur l'ensemble de nos échantillons.

La pureté de l'ADN est essentielle pour une action efficace des enzymes de restriction utilisées par la suite. Dans le cas où l'ADN est contaminé, ce dernier ne laisserait pas aboutir à un bon résultat dans les étapes suivantes de son analyse par PCR. Il est donc indispensable de procéder par la réextraction de la pelote de l'ADN afin d'obtenir la pureté souhaitée (**Annexe 4**). Les ADN purs sont conservés à 4 °C jusqu'à utilisation.

2.1.2.2. Estimation de la concentration de l'ADN

Principe

La densité optique à 260 nm permet de calculer la concentration de l'ADN sachant que :

1 unité de DO₂₆₀ nm = 50 µg/ml d'ADN double brin.

La qualité de l'ADN peut être vérifiée par un contrôle de taille des molécules d'ADN qui doivent être suffisamment longues pour être digérés. L'ADN génomique doit donc être manipulé en évitant toute action mécanique violente.

2.2. Génotypage du polymorphisme CYP1A1

Le génotypage du variant allélique T3801C du gène CYP1A1 est réalisé par une PCR/RFLP (Polymerase Chain Reaction/ Restriction Fragment Length Polymorphism) en utilisant l'enzyme de restriction *MspI* (*Moraxella species I*). Plusieurs étapes successives sont nécessaires afin d'obtenir le profil de la digestion:

- PCR et contrôle de PCR sur gel d'agarose.
- digestion du produit de PCR par l'enzyme de restriction *MspI*.
- séparation des produits de digestion par migration électrophorétique sur gel d'agarose.
- visualisation des produits de digestion par trans-illumination sous UV.

2.2.1. La technique de la PCR

Principe

La technique de la PCR, permet d'amplifier des millions de fois un unique fragment d'ADN. Elle se déroule dans un petit tube lui-même placé dans un appareil programmable appelé thermocycleur. Ce dernier se contente de placer le tube aux températures voulues pendant les durées programmées... et de recommencer en effectuant des cycles. Un cycle reproduit trois températures différentes pendant des durées différentes. La durée d'un cycle est de l'ordre de la minute.

Une réaction de PCR nécessite :

- 1) De l'ADN à amplifier (dénommé template).
- 2) Des amorces (également appelés primers).
- 3) Des desoxynucléotides triphosphates (dATP, dCTP, dGTP, dTTP).
- 4) Une ADN polymérase thermorésistante (la Taq par exemple).
- 5) Du magnésium (Mg^{++}) indispensable au fonctionnement de l'ADN polymérase.

2.2.2. Préparation du milieu réactionnel (ou mix) de PCR

La préparation du milieu réactionnel est selon le tableau suivant :

Tableau 4 : Milieu réactionnel de PCR.

Réactifs	Volume pour 1 échantillon	Volume pour 10 échantillons
ADN	1 µl	10 µl
Tampon 10X	5 µl	50 µl
MgCl ₂	1.5 µl	15 µl
dnTP	2 µl	20 µl
Amorce F	1 µl	10 µl
Amorce R	1 µl	10 µl
Taq	0.3 µl	30 µl
H ₂ O	38.2µl	382 µl
Total	50 µl	500µl

Multiplier la quantité de chaque composant par le nombre de tubes voulu (10 tube) plus un, c'est le tube témoin négatif dans lequel on met uniquement le mélange sans ADN. L'ADN est amplifié par PCR avec deux amorces encadrant la région 3 prime non codante du gène CYP1A1.

Les séquences d'amorces du gène CYP1A1 utilisées sont:

-l'amorce sens (oligo F): 5'-GGCTGAGCAATCTGACCCTA-3'

-l'amorce anti-sens (oligo R): 5'-TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT-3'

2.2.3. Déroulement des cycles de la PCR

Les tubes de PCR préparés sont posés dans le thermocycleur programmé au préalable. Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification par PCR sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : La programmation des cycles de la PCR.

Nombre de cycles	Etape	Température (°C)	Durée
1	Dénaturation initiale	94	4 min
	Dénaturation	94	30 sec
37	Hybridation	61	30 sec
	Elongation	72	30 sec

2.2.4. La technique RFLP et l'électrophorèse sur gel d'agarose

2.2.4.1. La technique RFLP

Principe

La première méthode d'analyse de l'échantillon utilisée correspond à l'étude du polymorphisme de longueur des fragments de restriction qui porte aussi le nom de RFLP (*Restriction Fragment Long Polymorphism*). L'échantillon d'ADN placé dans un microtube est découpé par de véritables « ciseaux moléculaires » ; les enzymes de restriction.

2.2.4.2. L'électrophorèse sur gel d'agarose

Principe

La taille des fragments obtenus est analysée grâce à la technique d'électrophorèse, qui consiste à faire migrer l'ADN sous l'effet d'un champ électrique dans un gel servant de tamis moléculaire. Ainsi, les molécules d'ADN chargées négativement à pH basique migrent vers le pôle positif. Les grands fragments se déplacent plus lentement que les petits, car ils sont davantage freinés dans le gel. La position relative des fragments à l'arrêt du courant est proportionnelle à leur taille. L'ADN dans le gel est à ce moment invisible ; une étape supplémentaire est donc nécessaire.

2.2.4.3. Contrôle des produits de la PCR

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse sur un gel d'agarose à 1,5 % additionné à 10 µl de BET (Bromure d'éthidium), ce dernier est un réactif intercalant qui se fixe entre les bases nucléiques à l'intérieur de la double hélice et qui rendra les ADN fluorescents par exposition aux UV, le gel est ensuite coulé sur plaque d'une cuve horizontale. Dans chaque puits du gel, il est déposé :

- 10 µl de produit d'amplification + 3 µl BBP (Bleu de Bromophénol) qui permet de suivre le front de migration.
- 3 µl de marqueur de taille (PM 100pb)

Les dépôts se font du côté cathode (-). Le système soumis à une migration sous un courant de 120 volts pendant 40 min, cette analyse permet aussi, d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

Après la migration, le gel est soumis aux rayons UV. Les molécules de bromure d'éthidium fixées aux ADN émettent une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes de même taille.

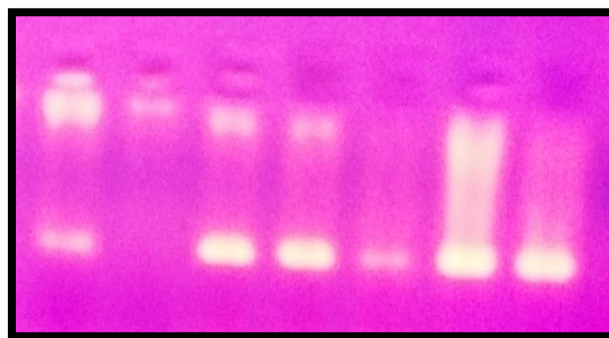


Figure 19 : contrôle PCR.

2.2.4.4. Digestion des produits de PCR

Pour cela on met dans chaque tube 1 µl de l'enzyme *Msp* I +1 témoin. L'ADN est soumis à une digestion enzymatique clivant la molécule à des endroits précis appelés sites de restriction.

La mutation T3801C du CYP1A1 crée un site de reconnaissance pour l'enzyme de restriction *Msp*I.



Figure 20 : Site de restriction de l'enzyme *Msp*I.

Les modifications de l'ADN dans la séquence du site de restriction sont détectées par des variations du nombre et de la longueur des fragments de restriction obtenus après digestion enzymatique. Les produits de la PCR sont soumis à une digestion enzymatique par *MspI*. Ils sont incubés pendant une nuit dans un bain marie à 37 °C, car l'enzyme *MspI* peut être dénaturé à 65°C pendant 15 minutes.

2.2.4.5. Conditions de migration

- **Préparation d'un gel d'agarose**

Après préparation du gel d'agarose (3g d'agarose dans 100 ml de TBE 1 X), homogénéiser, couler immédiatement en versant le contenu de bûcher dans le support en plaques de verre en ayant soin de ne pas faire de bulles. Placer le peigne plat afin de former les puits et laisser polymériser à température ambiante.

- **Dépôt des échantillons**

Quand le gel est polymérisé, plonger le système (gel + électrodes) dans la cuve horizontale contenant un volume (450 ml) du tampon Tris Borate EDTA (TBE 1X). Oter le peigne et déposer délicatement au fond de chaque puits un échantillon ou marqueur. Nous déposons dans chaque puits du gel 12 à 14 µl du produit digéré et 3 µl de bleu de Bromophénol.

- **Migration**

La migration se fait en parallèle avec des fragments d'ADN appelés marqueurs de taille (leurs tailles sont connues), à un voltage de 100 volts.

2.2.4.6. Révélation du profil électrophorétique

Le BET fluorescent aux UV s'est fixé sur l'ADN et va permettre de visualiser les fragments de restriction dans le gel placé sur la table à UV. Lorsqu'on obtient une séparation nette des différents fragments du marqueur le gel est photographié.

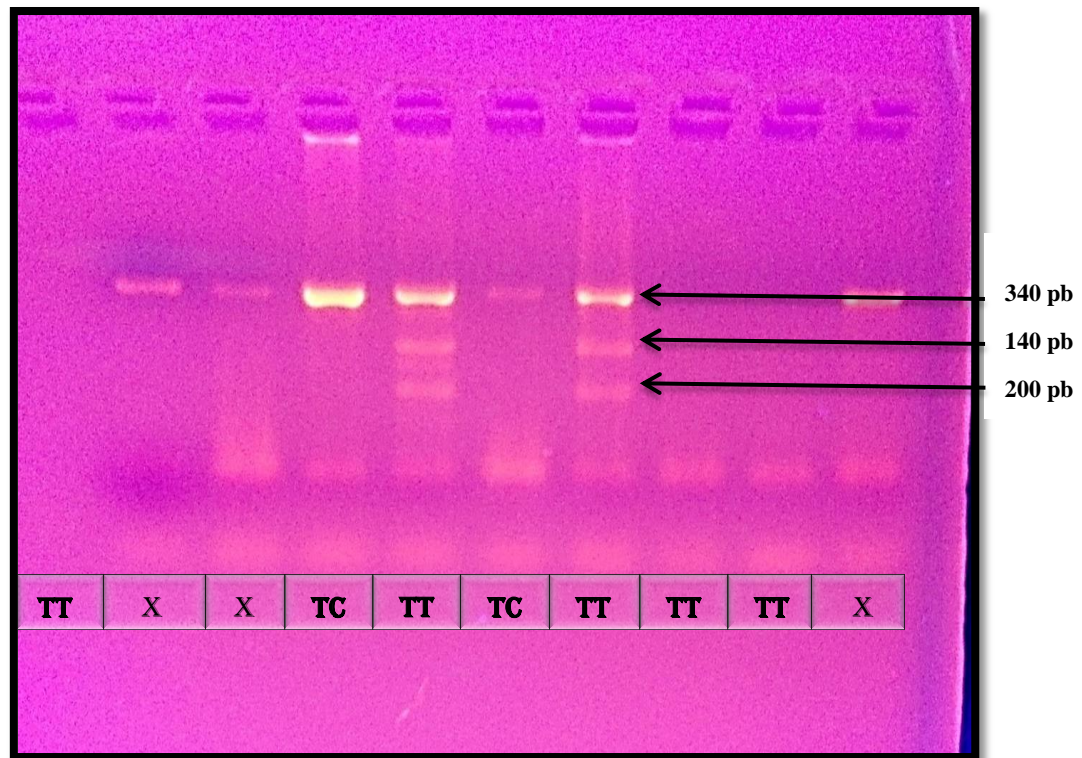


Figure 21 : Profil électro-phorétique de la PCR du T3801C du CYP1A1.

2.3. Etude statistique

L'analyse statistique est effectuée de l'Odds ratio et p-value afin de déterminer l'existence ou l'absence d'une association significative entre plusieurs facteurs (l'âge, le sexe, le tabagisme, le polymorphisme T3801C du CYP1A1, etc.) et le risque de développer un cancer CBP.

- **L'Odds ratio (Rapport des cotes)**

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence, il est présenté sous forme de tableau croisé 2×2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

Tableau 6 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio

	Cas (malades)	Témoins (non malades)	Total
Exposés	A	B	A+B
Non exposés	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	A+B+C+D

- OR (ou RC) = $(A \cdot D / B \cdot C)$

- Utilisé dans les enquêtes de cohorte et dans les enquêtes de type (cas/témoins) marquées par impossibilité de mesurer les risques de la maladie chez les sujets exposés et les non-exposés ; dans ces situations, l'Odds Ratio va permettre d'estimer le risque relatif.

Si:

OR=1: pas d'association entre l'exposition et la maladie.

OR<1: association négative.

OR>1: association positive.

- **p-valeur**

La p-value renvoyée par les logiciels statistiques est généralement le risque limite pour lequel on passe de H0 acceptée à H0 refusée. Pour un test bilatéral, le 5% de risque est comme d'habitude le risque de refuser H0 alors même qu'elle est vraie. En général l'intervalle d'acceptation est au centre, et donc le 5% correspond aux valeurs situées à l'extérieur de l'intervalle d'acceptation, 2,5% de chaque côté (puisque l'intervalle est centré).

Si le risque est 5% et que le p-value est supérieur, le test échoue (rejet de H0). On accepte H0 si la p-value est plus faible que 5%.

Sachant que :

H0 : hypothèse.

〔 Résultats et discussions 〕

1. Description statistique des cas-témoins

1.1. Répartition des cas-témoins selon l'âge

La répartition des 20 témoins et 15 malades en fonction de leur âge se représente comme suit :

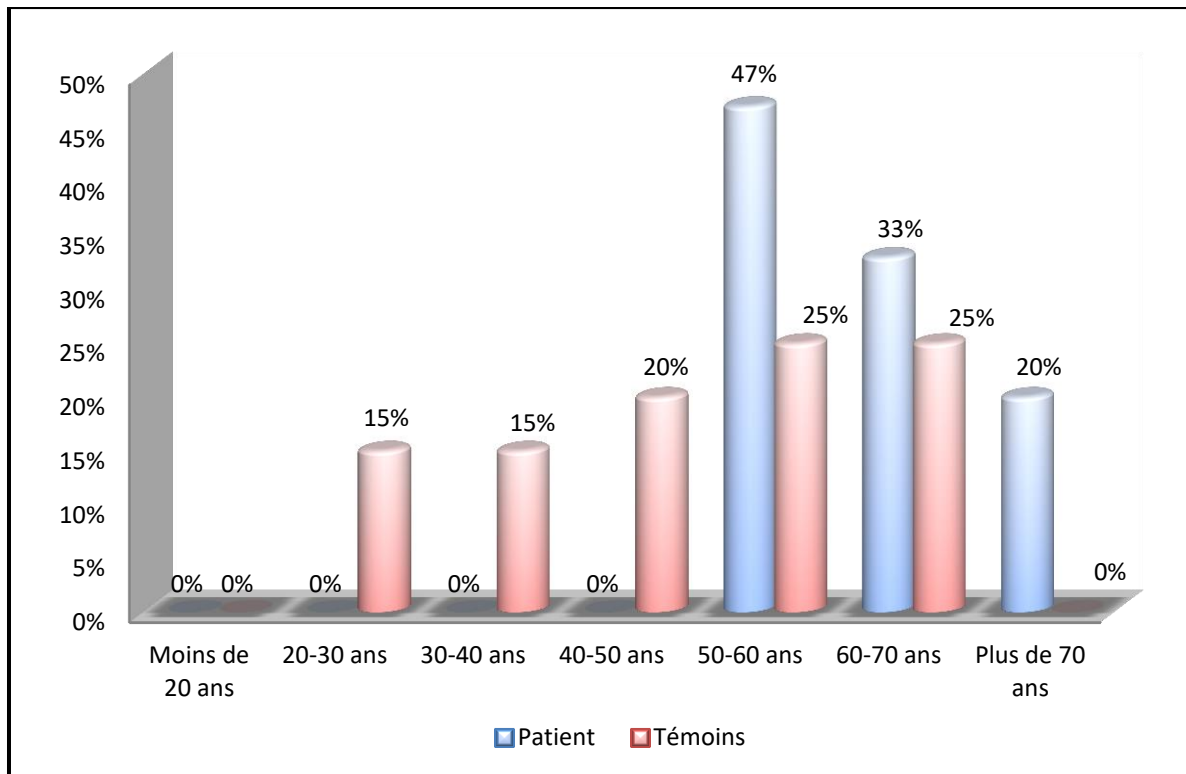


Figure 22 : Répartition des cas-témoins selon l'âge

Sachant que le témoin le plus jeune a 27 ans, et le témoin le plus âgé est de 65 ans, L'âge moyen de la population est de 44 ans. On a 15% pour la tranche d'âge de 20-30 ans et le même pourcentage pour la tranche d'âge de 30-40 ans, et 20% de nos témoins ont un âge entre 40 et 50 ans, chaque une des tranches d'âge plus de 60 ans et de 50-60 ans ont le même pourcentage 25%. En ce qui concerne la tranche d'âge moins de 20 ans on n'a pas pris des échantillons.

L'âge moyen de la population malade est 62 ans, la répartition des patients selon les tranches d'âge montre que les personnes âgées entre 50 et 60 ans sont les plus touchées par le cancer bronchique avec un pourcentage de 47%, suivie d'une fréquence de 33% pour la tranche d'âge 60-70ans et en ce qui concerne les cas âgés de plus de 70 ans leurs fréquence est de 20%. Ce résultat se rapproche des résultats de l'étude rétrospective menée du 1^{er} janvier 2013 au 31 juillet 2014 par R. Noureddine au service de pneumologie de Rouïba (âge moyen d'apparition du CBP est 64 ans) [129].

1.2. Répartition des cas-témoins selon le sexe

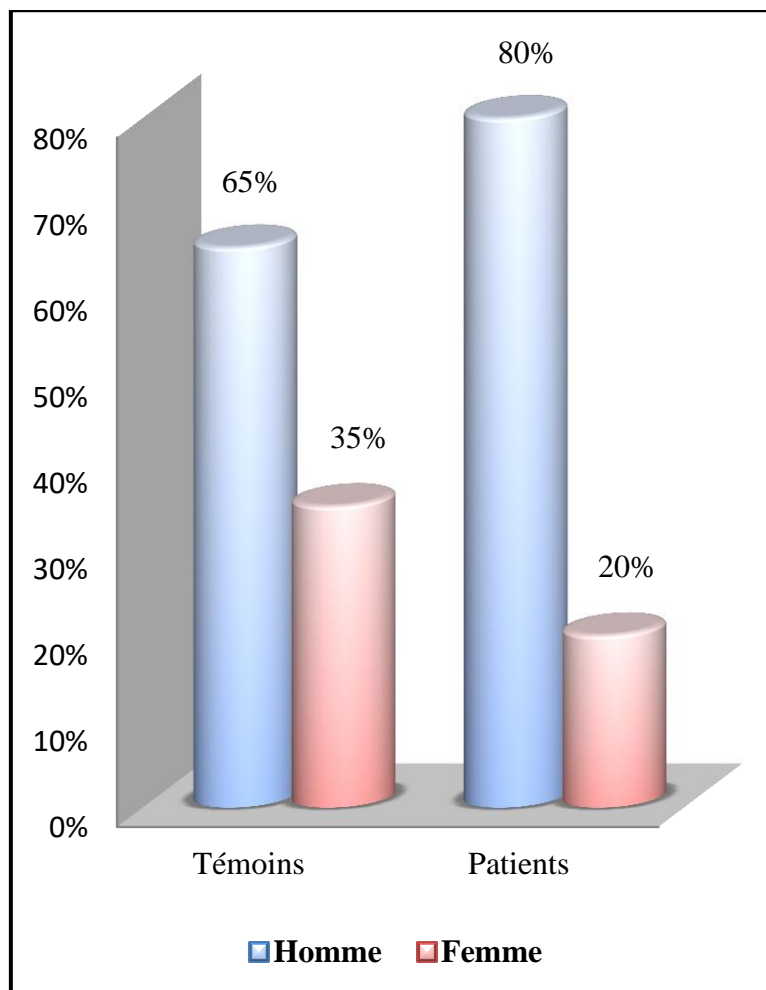


Figure 23 : Répartition des cas-témoins selon le sexe.

En ce qui concerne la répartition des témoins selon leur sexe, on a 65% des témoins représentant le sexe masculin, et 35 % de la population représentant le sexe féminin. D'après les résultats, le sexe masculin de la population malade possède un pourcentage élevé de 80% correspondant à 12 cas, et le sexe féminin possède un pourcentage de 20% correspondant à 3 cas. Nous constatons de cette enquête que les hommes sont les plus touchés par le cancer broncho-pulmonaire contrairement aux femmes. Nos constatations sont confirmées par Amine ARFAOUI, et al. Indiquant que le sexe masculin est le plus touché par le CBP avec un pourcentage de 88.5% et 11.5% pour le sexe féminin, dans leur étude épidémiologique sur le cancer broncho-pulmonaire au Maroc [130].

Cependant, l'étude effectuée par Engelandau Norvège montre que l'apparition du cancer broncho-pulmonaire est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, quel que soit le niveau de tabagisme [131].

1.3. Répartition des cas-témoins selon le statut tabagique

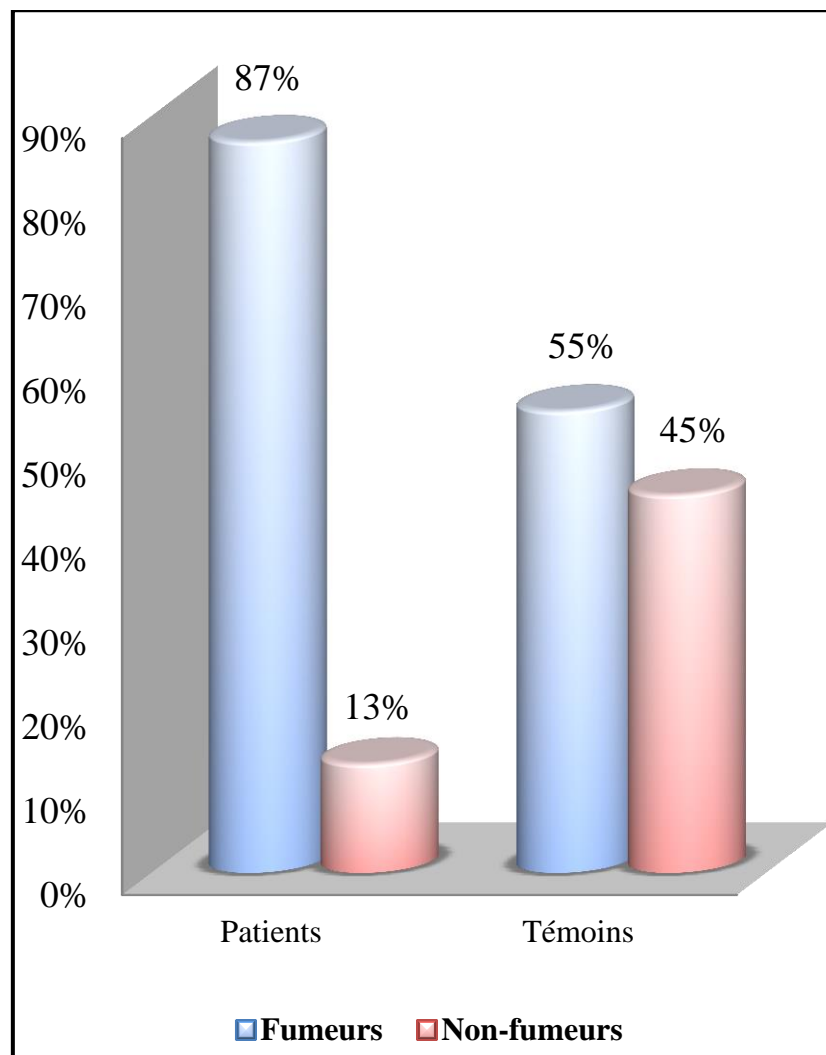


Figure 24 : Répartition des cas-témoins selon le statut tabagique.

Nous notons, que les sujets fumeurs dans la population témoin sont exclusivement de sexe masculin avec un pourcentage de 55%. Le nombre de fumeurs parmi les malades ayant un cancer bronchique est très élevé par rapport au nombre des personnes qui ne fument pas, avec 87% pour les fumeurs et 13% pour les non-fumeurs. Pour les deux sexes confondus.

Nous trouvons que le tabac est un facteur de risque du cancer broncho-pulmonaire, Le risque de cancer bronchique est 20 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs d'après S. Kouadi [132]. Les résultats de A. Taytard montrent qu'il y a un lien direct entre la quantité totale de tabac fumé et le risque de décès par cancer du poumon ; ce risque est essentiellement lié à la consommation de cigarettes et que Le pronostic des non-fumeurs atteints de cancer bronchique est moins mauvais que celui des fumeurs [133].

1.4. Répartition des malades selon la consommation d'alcool

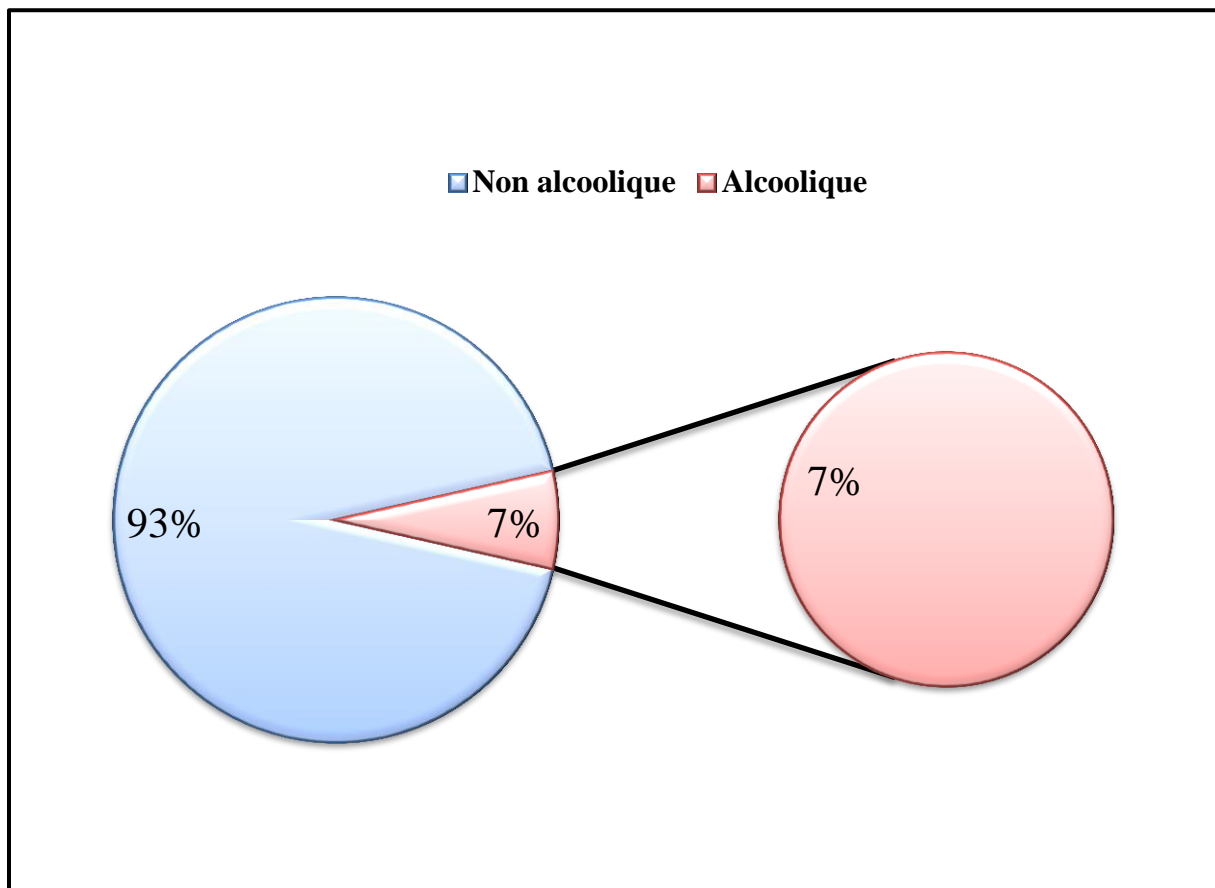


Figure 25 : Répartition des malades selon la consommation alcoolique

L'enquête a été réalisée dans un pays musulman où la consommation d'alcool est interdite. Nous trouvons que 93% des malades atteints de cancer bronchique ne sont pas consommateurs d'alcool. Il n'existe aucune preuve que l'alcool a un impact direct sur le risque de cancer du poumon [134]. Les résultats de notre étude sont confirmés par L'équipe du Dr Siu (Kaiser Permanente, Oakland, Californie) Selon une étude présentée au congrès CHEST qui se tient à Honolulu (Hawaï), une forte consommation d'alcool favoriserait la survenue d'un cancer du poumon. Mais Dr Siun'a pas été observé de relation entre une consommation modérée d'alcool et le cancer bronchique [135]. Le rapport de l'INCa (l'Institut National du Cancer) affirme que même la consommation de faibles quantités d'alcool est associée à une augmentation du risque de cancer en général, les études montrent qu'un risque n'existe que si la consommation quotidienne dépasse 3 verres par jour. En dessous de ce niveau, l'alcool n'aurait d'effet ni chez l'homme, ni chez la femme [136].

1.5. Répartition des malades selon les antécédents familiaux

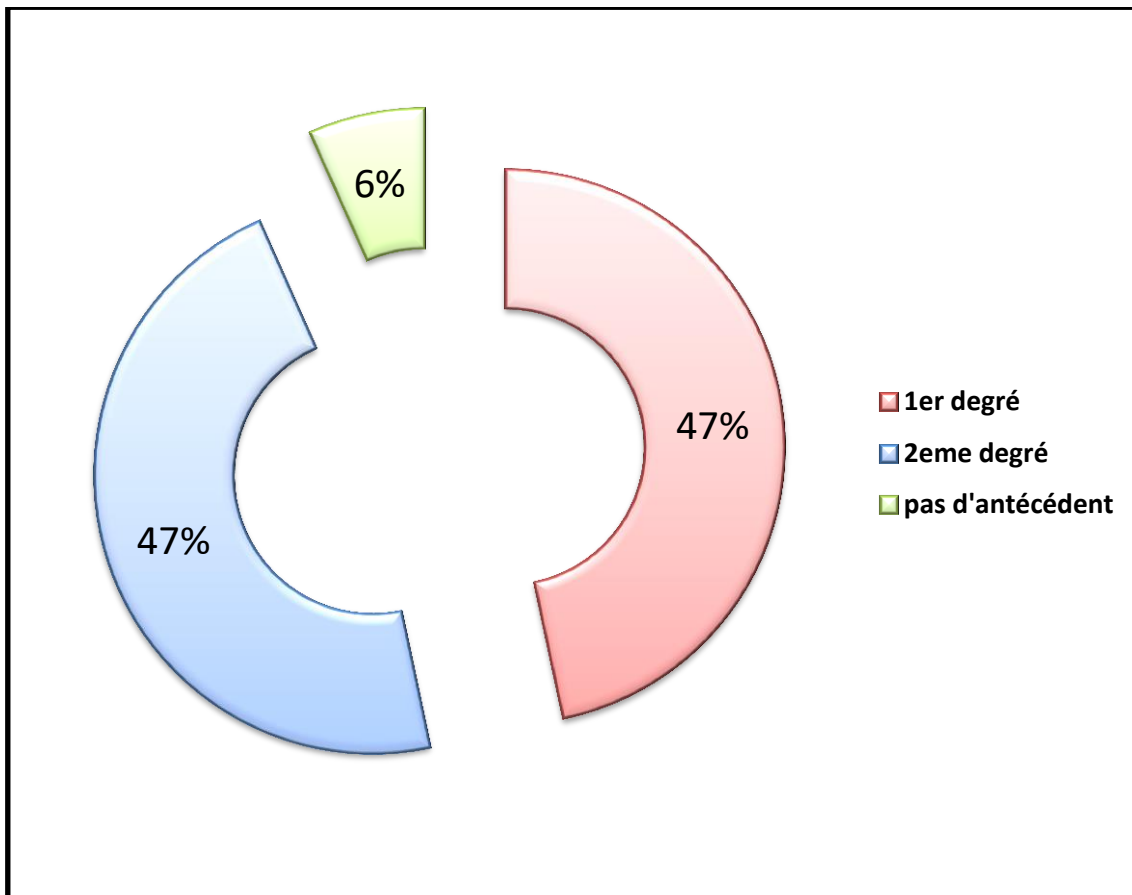


Figure 26 : Répartition des malades selon les antécédents familiaux

53.33% des patients représentent des antécédents familiaux, 46.66 % parmi eux possèdent un antécédent familial de 1^{er} degré (mère, sœur, frère et fils) et 6.66% possèdent un antécédent familial de 2^{ème} degré (cousin). Les patients qui ne possèdent aucun antécédent familial sont d'une fréquence de 46.66 %.

Nos résultats sont confirmés par plusieurs études telles que, L'étude de l'Environnement And Genetics in Lung cancer Etiology (EAGLE) qui a été menée entre 2002 et 2005 en Italie, Cette étude montrait qu'il y avait une association significative entre le risque de cancer bronchique et une histoire familiale de cancer bronchique [137]. Dans l'étude japonaise de Nitadori, une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque [138].

Dans une étude cas-témoins, Gorlova montre qu'il existe un risque augmenté de cancer bronchique chez les parents de patients non-fumeurs atteints de cancer bronchique, en particulier chez les patients de moins de 60 ans [139].

1.6. Répartition des malades selon le type histologique

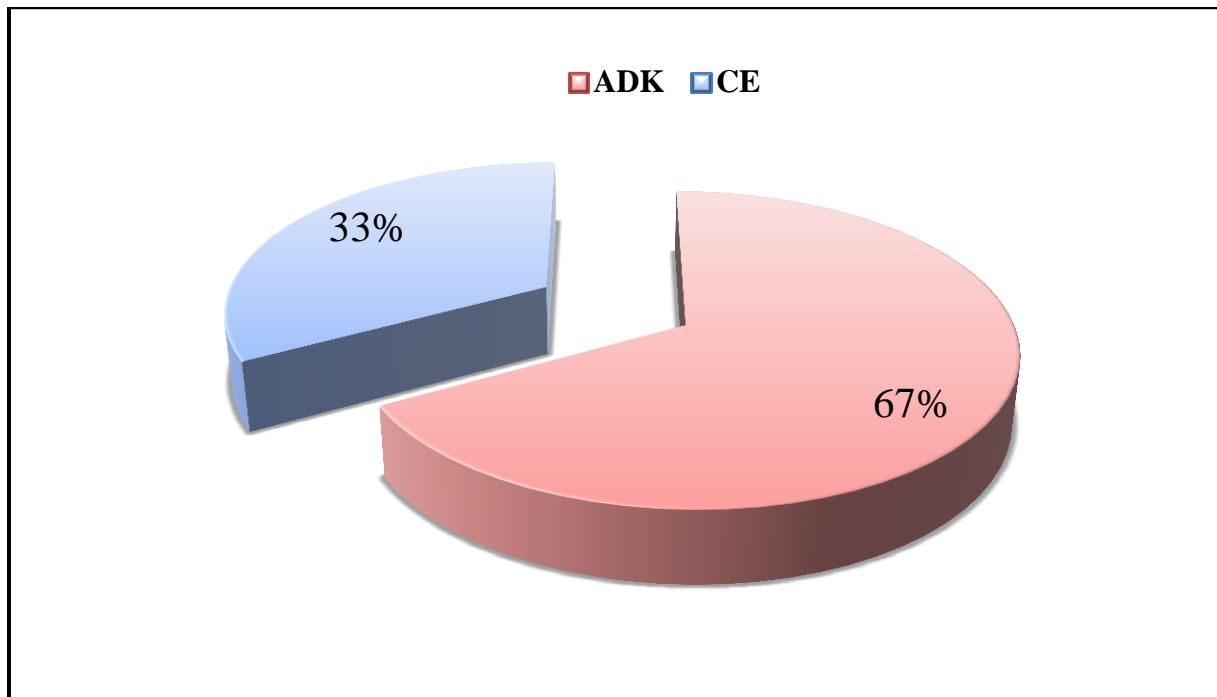


Figure 27 : Répartition des malades selon le type histologique.

En ce qui concerne la répartition des malades selon le type histologique on trouve environ de 67% (10 patients) des malades ont un adénocarcinome ce type histologique de cancer bronchique observé chez les non-fumeurs et les femmes. Une fréquence de 33% pour les patients qui ont un carcinome épidermoïde, ce dernier est fortement liée au tabac et répandu chez les hommes.

Selon l'étude KBP-2000-CPHG, menée en France en 2000 l'augmentation des adénocarcinomes sont les principales modifications épidémiologiques observées depuis quinze ans [140].

1.7. Répartition des cas-témoins selon les fréquences génotypiques et alléliques

Tableau 7 : Le calcul de l'OR et de la *p-valeur*

	Nb	OR	<i>p-valeur</i>
CC+TC vs TT	5	0.44 < 2.83 < 19.70	0.207
TT+TC vs CC	11	Il est impossible de réaliser le test quand le total d'une colonne ou d'une ligne vaut zéro.	

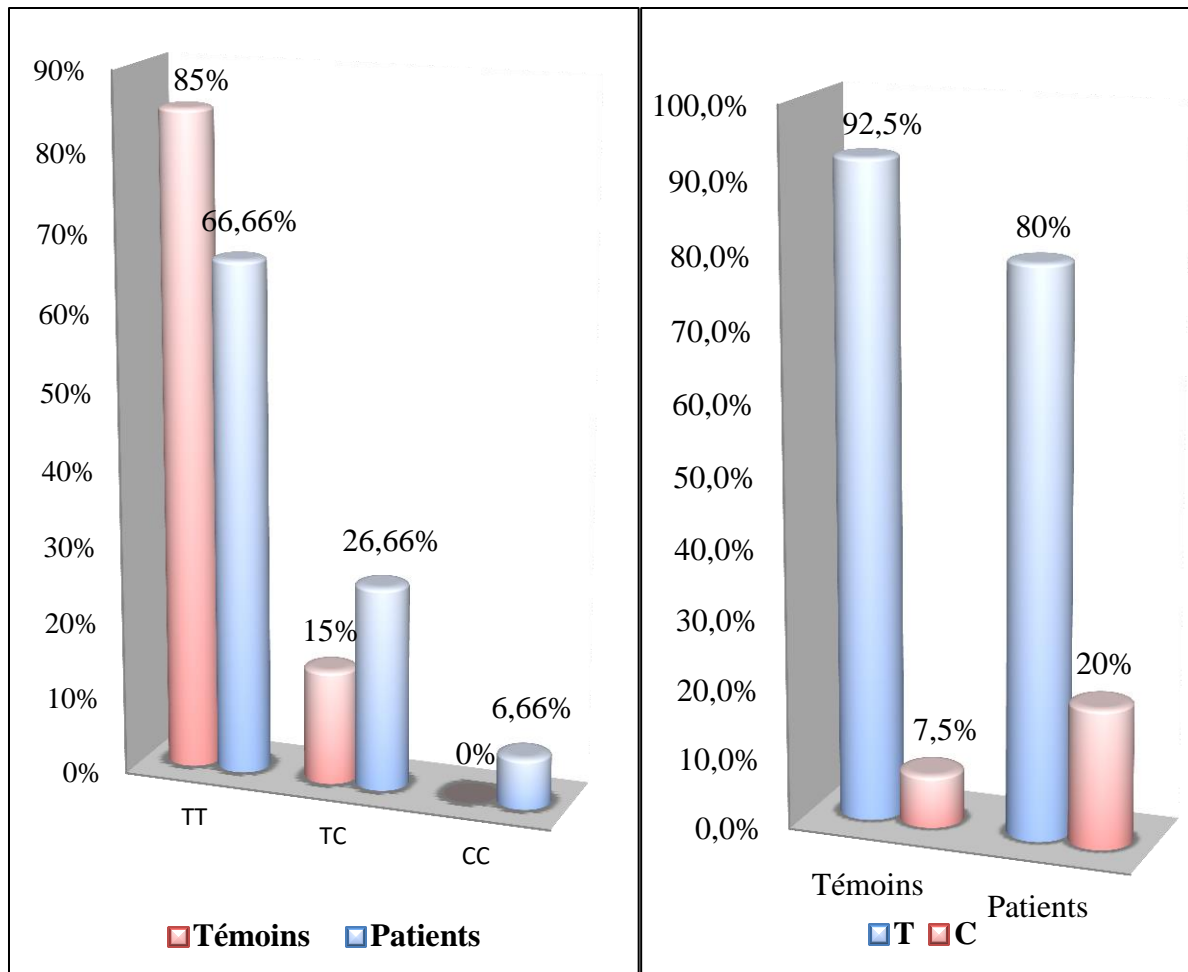


Figure 28 : Répartition des cas-témoins selon les fréquences génotypique et alléliques.

Après la digestion du produit d'amplification du gène CYP1A1 par l'enzyme de restriction *MspI*, nous obtenons un profil électrophorétique sous forme des bandes comme suit :

Le type homozygote sauvage T/T correspond à une seule bande, le type hétérozygote T/C correspond à trois bandes et le type homozygote muté C/C est représenté par deux bandes. La répartition des fréquences alléliques du T3801C du CYP1A1, indique que l'allèle T est dominant dans les deux populations avec une fréquence allélique de 92.5% chez les témoins et une fréquence allélique de 80% chez les patients et l'allèle C retrouvé chez les témoins avec une fréquence allélique de 7,5% et une fréquence allélique de 20% chez les patients.

La distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme T3801C du CYP1A1 montre que le génotype sauvage (TT) est le plus fréquent dans les deux populations (patients et témoins), avec une fréquence génotypique de 66.66% dans la population malade et une fréquence génotypique de 85% dans la population saine. Ainsi, le génotype hétérozygote (TC)

a été retrouvé chez les patients avec une fréquence génotypique de 25.66% et chez les témoins avec une fréquence génotypique de 15%. Par ailleurs, aucun génotype muté (CC) n'a été identifié chez les témoins. Cependant, une seule personne possède un génotype muté (CC), ce qui correspond à 6.66 % dans la population malade.

Le calcul de l'OR et la valeur P suggèrent que le polymorphisme T3801C du CYP1A1 ne semble pas à être un facteur de risque dans le développement d'un CBP (tableau 12).

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études :

Une étude qui montre que le risque pour les sujets avec le génotype variant (homozygote sauvage TT et hétérozygote TC) était presque deux fois plus élevé pour des durées plus longues par rapport aux sujets avec l'allèle de référence (homozygote muté CC). L'interprétation de cette observation n'est pas simple et contraste apparemment avec le manque d'effet global du génotype variant chez les fumeurs. Cependant, il est possible que les sujets avec le génotype variant soient plus sensibles à une exposition prolongée aux constituants de la fumée du tabac [141].

Une autre étude de risque du polymorphisme CYP1A1 MspI et GSTM 1 pour développer un cancer bronchique, les résultats de cette étude suggèrent un rôle possible des polymorphismes CYP1A1 Ile462Val dans la carcinogenèse pulmonaire chez les non-fumeurs, en particulier en association avec le génotype nul GSTM 1. Il est peu probable qu'un seul polymorphisme génétique soit complètement responsable de la variabilité individuelle de la susceptibilité du cancer du poumon par l'hôte [142].

Une autre étude montre qu'aucune association n'a été observée entre le risque de cancer bronchique et les polymorphismes dans CYP1A1 Msp1 ou CYP1B1 Leu432Val pour les Caucasiens ou les Afro-Américains [143].

Cependant, plusieurs autres études divergent avec nos résultats comme l'étude réalisée en Espagne indiquant que les polymorphismes CYP1A1 contribuent à augmenter la sensibilité au cancer du poumon dans une zone avec un taux d'incidence élevé inhabituel, la distribution des allèles de la variante CYP1A1 était différente de celle décrite pour les autres populations caucasiennes, avec CYP1A1*2A montrant une fréquence exceptionnellement élevée ($p < 0,01$). L'allèle CYP1A1*2B (portant les mutations MspI et Ile462Val) était fortement associé à un risque élevé de cancer du poumon (OR = 4,59, $p < 0,01$) [144].

D'autres études ont montré que le génotype CYP1A1 m1 (CC) était significativement associé à une susceptibilité au cancer du poumon avec un risque de 2,3 fois [145]. Dans 46 études publiées dans des populations chinoises, nous avons constaté une association entre le variant CYP1A1 et les génotypes nuls de GSTM1 et un risque accru de cancer bronchique [146].

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Conclusion

Notre étude statistique de type cas-témoins, a été effectuée sur une population malade de 15 patients et une population témoin en bonne santé apparente composée de 20 témoins, a permis l'identification de certains facteurs de risque en association avec la tumorigenèse broncho-pulmonaire. Parmi les facteurs identifiés à travers cette étude nous pouvons citer : le tabagisme comme premier facteur de risque, l'agrégation familiale des cancers, la consommation d'alcool ainsi que l'âge.

D'autre part, les résultats de la présente étude ont indiqué que le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus répandu avec un pourcentage de ...

A travers cette étude nous avons essayé également de vérifier d'éventuelles corrélations entre le variant CYP1A1 T3801C, le génotypage des deux populations et les tests statistiques réalisés ont permis de conclure que ce polymorphisme ne semble pas être un facteur de risque dans la survenue du CBP.

Néanmoins, le faible effectif des populations étudiées ne permet pas vraiment de conclure.

Perspectives :

- L'élargissement de la population d'étude pour avoir des résultats statistiquement significatifs.
- Explorer d'autres polymorphismes génétiques des autres gènes codant des enzymes de détoxification de la phase I et II.

Références
bibliographiques

Références bibliographique

- [1]- Marine et Cassandre, « le cancer du poumon », *TPE sur le cancer du poumon*, 2012 2011.
- [2]- « Qu'est-ce que le cancer du poumon? - Société canadienne du cancer », *www.cancer.ca*.
- [3]- Bruno Chaumont, « Cancer broncho-pulmonaire », *docteurcliv*, 2008
- [4]- Benjamin Besse, « Cancers du poumon : les facteurs de risque », *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*.
- [5]- Apeksh Patwa et Amit Shah, « Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia », *Indian Journal of Anaesthesia* 59, n° 9 (septembre 2015): 533-41, doi:10.4103/0019-5049.165849.
- [6]- C. BRICAT, « Schéma appareil respiratoire ». SVP avec Mme Bricat
- [7]- Cyril PAGE et Christian FONTAINE, « ANATOMIE DES CAVITES NASALES » (CHU AMIENS & CHU LILLE, 2010).
- [8]- Kamina P tête et cou. Muscles, vaisseaux, nerfs et viscères Tome I éd. Maloine 1996
- [9]- Laccourreye, « Oto-rhino-laryngologie » Faculté de médecine d'Angers.
- [10]- Mark S. Allen, « Surgery of the Trachea », *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 48, n° 4 (août 2015): 231-37, doi:10.5090/kjtcs.2015.48.4.231.
- [11]- Eduardo A Celis et Javier I Diaz-Mendoza, « Lung Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy » (Zab Mosenifar, 3 novembre 2016).
- [12]- Durant Rachel, « Le système respiratoire: l'anatomie du système respiratoire », décembre 2016.
- [13]- « Anatomie et physiologie des poumons - Société canadienne du cancer », *www.cancer.ca*.
- [14]- S. Benameur, M. Mignotte, F. Destrempe and J.A. De Guise. Unsupervised 3D biplanar reconstruction of scoliotic rib cage using the estimation of a mixture of probabilistic prior models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, soumis, 2004.

Références bibliographique

- [15]- Christian Liebsch, Nicolas Graf, Konrad Appelt et al., « The rib cage stabilizes the human thoracic spine: An in vitro study using stepwise reduction of rib cage structures », *PLoS ONE* 12, n° 6 (1 juin 2017), doi:10.1371/journal.pone.0178733.
- [16]- M. Colonna, « EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU POUMON » (Registre du cancer de l'Isère, Lyon, septembre 2016).
- [17]- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- [18]- Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008;8:819-831.
- [19]- *Institut National du Cancer. Les cancers en France en 2015.*
- [20]- Chater A, cancer broncho-pulmonaire et thérapeutique. thèse pour le doctorat en médecine (université Abou Bekr Belkaid, 2013).
- [21]- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
- [22]- « Lung cancer », *Globocan 2012 (International Agency for Research on Cancer)*.
- [23]- Ries L, Eisner M, Kosary C. Cancer statistics review, 1975–2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005.
- [24]- Jemal A, Travis WD, Tarone RE, Travis L, Devesa SS. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type. *Int J Cancer* 2003;105:101-107.
- [25]- « Estimation cancer incidence, Mortality and Prevalence WORLDWIDE in 2012 », *GLOBOCAN 2012*, <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- [26]- Rayane, Le Quotidien d'Oran, « Le cancer du poumon progresse en Algérie », algerie-dz.com, 20 novembre 2005.
- [27]- Ahcène Tahraoui, « Prise en charge du cancer bronchique en Algérie : Des réseaux régionaux préconisés - Santé - El Watan », *A la une - El Watan*, 14 mai 2017.

Références bibliographique

- [28]- Madeleine Rochon, « Tabagisme et cancer du poumon », *Gérontologie et société* 26 / n° 105, n° 2 (1 avril 2009): 69-88.
- [29]- J. Trédaniel, F.Savinelli, S.Vignot, G.Bousquet, C.Le Maignan, J.-L.Misset « Conséquences du tabagisme passif chez l'adulte », *Revue des Maladies Respiratoires* 23, n° 2 (2006): 67-73, doi:10.1016/S0761-8425(06)71563-7.
- [30]- J.-C. Pairon, P. Andujar, M. Matrat, J. Ameille. «Cancers respiratoires professionnels », *Revue des Maladies Respiratoires* 25, n° 2 (2008): 193-207, doi:10.1016/S0761-8425(08)71517-1.
- [31]- Service de Pneumologie, CHU de Grenoble, FRA et al., « Sous-déclaration des cancers bronchiques professionnels : A propos d'une expérience pilote au CHU de Grenoble de 1996 à 1998
How do we reduce the under-reporting of occupational primary lung carcinoma?
Tuberculosis network symposium
 », *Revue des maladies respiratoires* 19, n° 2 (2002): 190-95.
- [32]- J. Trédaniel, S.Aarab-Terrisse, L.Teixeira, F.Savinelli, S.Fraboulet, D.Gossot C.Hennequin. « Pollution atmosphérique et cancer bronchique : données épidémiologiques », *Revue des Maladies Respiratoires* 26, n° 4 (2009): 437-45, doi:10.1016/S0761-8425(09)74048-3.
- [33]- Isabella Annesi-Maesano et William Dab, « Pollution atmosphérique et poumon : Approche épidémiologique », *M/S : médecine sciences* 22, n° 6-7 (2006): 589-94.
- [34]- Hélène Baysson, Solenne Billon, Olivier Catelinois, Jean-Pierre Gambard, Dominique Laurier, Agnès Rogel, Margot Tirmarche. « Radon et cancer du poumon », *Environnement, Risques & Santé* 3, n° 6 (1 novembre 2004): 368-74.
- [35]- Benjamin Besse, « Les facteurs de risque à l'origine du cancer du poumon | Les cancers du poumon », *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*.
- [36]- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al., Fruits, Vegetables and lung cancer : a pooled analysis of seven cohort studies. *Int J Cancer*, 2003, 107, 1001-1011.
- [37]- Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E: Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. In Collaboration with L.H. Sobin and Pathologists from 14

Références bibliographique

Countries. World Health Organization. International Histological Classification of Tumors. Third Edition, 1999, Springer.

[38]- Isabelle baldi, Denis bard, Robert barouki et al., « Cancer du poumon: Classification histologique et pathologie moléculaire », publication électronique, *institut national de la santé et de la recherche médicale*, (2008).

[39]- Giulio Metro, Fonds Anticancer. Cancer du poumon non à petites cellules : un guide pour les patients - Basé sur les recommandations de l'ESMO v.2016.1.

[40]- « Cancers non à petites cellules - Cancer du poumon-Les tumeurs du poumon - Les cancers », Institut National Du Cancer ACCELERONS LES PROGRES FACE AUX CANCERS.

[41]- Schottenfeld D: Etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. Lung Cancer: Principles and practice. Philadelphia, USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2000; pp367-88.

[42]- Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GF: Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 1998; 16: 651-7.

[43]- InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Voies aériennes - Cancer du poumon - Formes de la maladie - La stadification des cancers non à petites cellules, 20 janvier 2017.

[44]- Moro-Sibilot, Urban, Zalzman. Item 306 (ex item 157) – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires. Collège Français des Pathologistes (CoPath), UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone, 2013.

[45]- S. Elfouzi, I. Yangui, S. Msaad, et al., « Le carcinome à petites cellules du poumon : à propos de 50 cas », *Maladies Respiratoires* 24, n° HS1 (janvier 2007): 79, doi:RMR-01-2007-24-HS1-0761-8425-101019-200520219.

[46]- Vincent Thomas de Montpréville, « PATHOLOGIE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES » (Service de Pathologie Centre Chirurgical Marie Lannelongue).

[47]- McCannon J, Temel J. Comprehensive Management of Respiratory Symptoms in

Références bibliographique

Patients with Advanced Lung Cancer. *J Support Oncol* 2012 ; 10 (1) : 1-9.

[48]- Walsh TD, Caraceni AT, Fainsinger R et coll. *Palliative Medicine*. 1^{re} éd. Philadelphie : Saunders/Elsevier ; 2009.

[49]- Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL et coll. Dyspnea review for the palliative care professional: assessment, burdens, and etiologies. *J Palliat Med* 2011 ; 14 (10) : 1167-72.

[50]- M. -F Carette, A Khalil, et A Parrot, « Hémoptysies : principales étiologies et conduite à tenir », *EMC - Pneumologie* 1, n° 3 (juillet 2004): 99-128, doi:10.1016/j.emcpn.2004.05.001.

[51]- Agathe Mayer, « Cancer du poumon : un diagnostic souvent trop tardif - Top Santé », *Top Santé*, 15 octobre 2014, <https://www.topsante.com/medecine/cancers/cancer-du-poumon/cancer-du-poumon-un-diagnostic-souvent-trop-tardif-72115>.

[52]- LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER, *Les cancers du poumon* (14 rue Corvisart - 75013 Paris, 2009).

[53]- Philippe Presles, HAS, « La prise en charge du cancer du poumon », juin 2010, guide patient - affection de longue durée. Institut national du cancer (INCa).

[54]- Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E: *Histological Typing of Lung and Pleural Tumors*. In Collaboration with L.H. Sobin and Pathologists from 14 Countries. World Health Organization. *International Histological Classification of Tumors*. Third Edition, 1999, Springer.

[55]- Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000;6(10):4055–4063.

[56]- Grégory Ségala, « Le rôle des gènes suppresseurs de tumeurs », *Futura santé*, 29 février 2012.

[57]- Francesco Paolo Fiorentino, Elvan Tokgün, Sònia Solé-Sánchez, Sabrina Giampaolo, Onur Tokgün, Toni Jauset, Takashi Kohno, Manuel Perucho, Laura Soucek, Jun Yokota. « Growth suppression by MYC inhibition in small cell lung cancer cells with TP53 and RB1 inactivation », *Oncotarget* 7, n° 21 (18 avril 2016): 31014-28, doi:10.18632/oncotarget.8826.

Références bibliographique

- [58]- Ute M. Moll, « The Role of p63 and p73 in Tumor Formation and Progression: Coming of Age Toward Clinical Usefulness », *Clinical Cancer Research* 9, n° 15 (15 novembre 2003): 5437-41.
- [59]- Normanno N, Bianco C, Strizzi L, et al. The ErbB receptors and their ligands in cancer: an overview. *Curr Drug Targets*. 2005 May;6(3):243–257.
- [60]- Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Jr, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21(20):3798–3807.
- [61]- Akbay EA, Koyama S, Carretero J, Altabef A, Tchaicha JH, Christensen CL, Mikse OR, Cherniack AD, Beauchamp EM, Pugh TJ, Wilkerson MD, Fecci PE, Butaney M, Reibel JB, Soucheray M, Cohoon TJ, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer discovery*. 2013
- [62]- Marc Puztaszeri, Jean-Claude Pache, Thomas McKee, Nicolas Mach, Paola M. Soccà, et al., « Thérapies ciblées du cancer pulmonaire : tests moléculaires à partir d'échantillons cytologiques », *Revue Médicale Suisse* 2011.
- [63]- Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003 Jan;3(1):11–22.
- [64]- Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 Jul;9(7):517–531.
- [65]- Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res*. 1992 May 1;52(9) Suppl:2665s–2669s.
- [66]- Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5900–5909.
- [67]- Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*. 2005 Jan;2(1):e17.

Références bibliographique

- [68]- Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2008 Oct;9(10):962–972.
- [69]- Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008 Sep 15;14(18):5731–5734.
- [70]- « Molecular Pathology, Colon Molecular Pathways », *AFFILIATED PATHOLOGISTS MEDICAL GROUP*, 2016.
- [71]- Harbour JW, Lai SL, Whang-Peng J, Gazdar AF, Minna JD, Kaye FJ. Abnormalities in structure and expression of the human retinoblastoma gene in SCLC. *Science.* 1988 Jul 15;241(4863):353–357.
- [72]- Yokota J, Mori N, Akiyama T, Shimosato Y, Sugimura T, Terada M. Multiple genetic alterations in small-cell lung carcinoma. *Princess Takamatsu Symp.* 1989;20:43–48.
- [73]- Otterson GA, Kratzke RA, Coxon A, Kim YW, Kaye FJ. Absence of p16INK4 protein is restricted to the subset of lung cancer lines that retains wildtype RB. *Oncogene.* 1994 Nov;9(11):3375–3378.
- [74]- Sylvaine Lepage, « Le cycle cellulaire Chez l’homme environ de 10¹³ à 10¹⁴ cellules (10⁹/g de tissus) A chaque seconde, des millions de cellules sont produites de telle manière. », *SlidePlayer*.
- [75]- Muer A, Overkamp T, Gillissen B, et al. p14(ARF)-induced apoptosis in p53 protein-deficient cells is mediated by BH3-only protein-independent derepression of Bak protein through down-regulation of Mcl-1 and Bcl-xL proteins. *J Biol Chem.* 2012;287(21):17343–17352.
- [76]- Zindy F, Eischen CM, Randle DH, et al. Myc signaling via the ARF tumor suppressor regulates p53-dependent apoptosis and immortalization. *Genes Dev.* 1998;12(15):2424–2433.

Références bibliographique

- [77]- Williams RT, Roussel MF, Sherr CJ. Arf gene loss enhances oncogenicity and limits imatinib response in mouse models of Bcr-Abl-induced acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(17):6688–6693.
- [78]- Fang Wang, Heping Li, Jianting Long, Sheng Ye. « Clinicopathological significance of p14ARF expression in lung cancer: a meta-analysis », *OncoTargets and therapy* 10 (8 mai 2017): 2491-99, doi:10.2147/OTT.S131954.
- [79]- Eric Poe Xing et al., « Mechanisms of Inactivation of p14ARF, p15INK4b, and p16INK4a Genes in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma », *Clinical Cancer Research* 5, n° 10 (1 octobre 1999): 2704-13.
- [80]- Krystal G, Birrer M, Way J, et al. Multiple mechanisms for transcriptional regulation of the myc gene family in small-cell lung cancer. *Mol Cell Biol*. 1988 Aug;8(8):3373–3381.
- [81]- Richardson GE, Johnson BE. The biology of lung cancer. *Semin Oncol*. 1993 Apr;20(2):105–127.
- [82]- Adhikary S, Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005 Aug;6(8):635–645.
- [83]- Meyer N, Penn LZ. Reflecting on 25 years with MYC. *Nat Rev Cancer*. 2008 Dec;8(12):976–990.
- [84]- Nau MM, Brooks BJ, Jr, Carney DN, et al. Human small-cell lung cancers show amplification and expression of the N-myc gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Feb;83(4):1092–1096.
- [85]- Fong KM, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Dec;118(6):1136–1152.
- [86]- Broers JL, Viallet J, Jensen SM, et al. Expression of c-myc in progenitor cells of the bronchopulmonary epithelium and in a large number of non-small cell lung cancers. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1993 Jul;9(1):33–43.
- [87]- Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, et al. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple,

Références bibliographique

discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. *Cancer Res.* 2000 Apr 1;60(7):1949–1960

[88]- Ito M, Ito G, Kondo M, et al. Frequent inactivation of RASSF1A, BLU, and SEMA3B on 3p21.3 by promoter hypermethylation and allele loss in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* 2005 Jul 8;225(1):131–139.

[89]- Zochbauer-Muller S, Minna JD, Gazdar AF. Aberrant DNA methylation in lung cancer: biological and clinical implications. *Oncologist.* 2002;7(5):451–457.

[90]- Siprashvili Z, Sozzi G, Barnes LD, et al. Replacement of Fhit in cancer cells suppresses tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Dec 9;94(25):13771–13776.

[91]- Agathangelou A, Cooper WN, Latif F. Role of the Ras-association domain family 1 tumor suppressor gene in human cancers. *Cancer Res.* 2005 May 1;65(9):3497–3508.

[92]- Ji L, Roth JA. Tumor suppressor FUS1 signaling pathway. *J Thorac Oncol.* 2008 Apr;3(4):327–330

[93]- Deng WG, Kawashima H, Wu G, et al. Synergistic tumor suppression by coexpression of FUS1 and p53 is associated with down-regulation of murine double minute-2 and activation of the apoptotic protease-activating factor 1-dependent apoptotic pathway in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Res.* 2007 Jan 15;67(2):709–717.

[94]- Kuroki T, Trapasso F, Yendamuri S, et al. Allelic loss on chromosome 3p21.3 and promoter hypermethylation of semaphorin 3B in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2003 Jun 15;63(12):3352–3355.

[95]- Tomizawa Y, Sekido Y, Kondo M, et al. Inhibition of lung cancer cell growth and induction of apoptosis after reexpression of 3p21.3 candidate tumor suppressor gene SEMA3B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Nov 20;98(24):13954–13959.

[96]- Ochi K, Mori T, Toyama Y, Nakamura Y, Arakawa H. Identification of semaphorin3B as a direct target of p53. *Neoplasia.* 2002 Jan-Feb;4(1):82–87.

[97]- Castro-Rivera E, Ran S, Brekken RA, Minna JD. Semaphorin 3B inhibits the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway through neuropilin-1 in lung and breast cancer cells. *Cancer Res.* 2008 Oct 15;68(20):8295–8303.

Références bibliographique

- [98]- Brambilla E, Constantin B, Drabkin H, Roche J. Semaphorin SEMA3F localization in malignant human lung and cell lines: A suggested role in cell adhesion and cell migration. *Am J Pathol.* 2000 Mar;156(3):939–950.
- [99]- Kessler O, Shraga-Heled N, Lange T, et al. Semaphorin-3F is an inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2004 Feb 1;64(3):1008–1015.
- [100]- « 1997 News Release, Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Gene », *National Human Genome Research Institute (NHGRI)*, avril 1997.
- [101]- Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet.* 2008 May;40(5):616–622.
- [102]- Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature.* 2008 Apr 3;452(7187):638–642.
- [103]- Jean-François Morère et Virginie Westeel, *Oncologie thoracique* (Springer Science & Business Media, 2011).
- [104]- Rafnar T, Sulem P, Besenbacher S, et al. Genome-wide significant association between a sequence variant at 15q15.2 and lung cancer risk. *Cancer Res.* 2011 Feb 15;71(4):1356–1361.
- [105]- Broderick P, Wang Y, Vijayakrishnan J, et al. Deciphering the impact of common genetic variation on lung cancer risk: a genome-wide association study. *Cancer Res.* 2009 Aug 15;69(16):6633–6641.
- [106]- Le Marchand L, Derby KS, Murphy SE, et al. Smokers with the CHRNA lung cancer-associated variants are exposed to higher levels of nicotine equivalents and a carcinogenic tobacco-specific nitrosamine. *Cancer Res.* 2008 Nov 15;68(22):9137–9140.
- [107]- Liu Y, Liu P, Wen W, et al. Haplotype and cell proliferation analyses of candidate lung cancer susceptibility genes on chromosome 15q24–25.1. *Cancer Res.* 2009 Oct 1;69(19):7844–7850.

Références bibliographique

- [108]- Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25. *Am J Hum Genet.* 2004 Sep;75(3):460–474.
- [109]- Amos CI, Pinney SM, Li Y, et al. A susceptibility locus on chromosome 6q greatly increases lung cancer risk among light and never smokers. *Cancer Res.* 2010 Mar 15;70(6):2359–2367.
- [110]- You M, Wang D, Liu P, et al. Fine mapping of chromosome 6q23–25 region in familial lung cancer families reveals RGS17 as a likely candidate gene. *Clin Cancer Res.* 2009 Apr 15;15(8):2666–2674.
- [111]- Thien-An NGUYEN, « Relations structure-fonction Dans la superfamille des cytochromes P450. Etudes bioinformatiques » (université paris diderot, 2007).
- [112]- Klingenberg M. Pigments of rat liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1958 ; 75 : 376-86.
- [113]- Omura T, Sato R. A new cytochrome in liver microsomes. *J Biol Chem* 1962 ; 237 : 1375-6.
- [114]- Philippe Mura, *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 432.
- [115]- Graham SE, Peterson JA. How similar are P450s and what can their differences teach us ? *Arch Biochem Biophys* 1999 ; 369 : 24-9.
- [116]- Werck-Reichhart D, Feyereisen R. Cytochromes P450 : a success story. *Genome Biol* 2000 ; 1 : S3003
- [117]- Y. Guéguen et al., « Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique », *Annales de Biologie Clinique* 64, n° 6 (1 novembre 2006): 535-48, doi:10.1684/abc.2006.0015.
- [118]- Williams PA, Cosme J, Vinkovic DM, et al. Crystal structures of human cytochrome P450 3A4 bound to metyrapone and progesterone. *Science* 2004 ; 305 : 683-6.

Références bibliographique

- [119]- Yano JK, Wester MR, Schoch GA, Griffin KJ, Stout CD, Johnson EF. The structure of human microsomal cytochrome P450 3A4 determined by X-ray crystallography to 2.05-Å resolution. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 38091-4.
- [120]- Nicolas GAMBIER, « Influence des interactions tabac - polymorphismes génétiques CYP1A1 et CYP2A6 sur le risque cardiovasculaire dans la cohorte STANISLAS. » (HENRI POINCARE - NANCY 1, 2006).
- [121]- Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol* 1998 ; 11 : 559-603.
- [122]- Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002 ; 360 : 1155-62.
- [123]- Sophie ALEXANDER, Denis BARD, et Robert BAROUKI, « Induction des cytochromes P450 : stress oxydant et susceptibilité individuelle », in *Dioxines dans l'environnement : Quels risques pour la santé ?*, 2000.
- [124]- Merabet N. Association des polymorphismes génétiques du cytochrome P450 1A1 (CYP 1A1) et risque du cancer du sein Thèse de magistère à l'Université Hadj Lakhdar Batna. Biologie animale. 2012. pp 54.
- [125]- Gaikovitch EA. Genotyping of the polymorphic drug metabolizing enzymes cytochrome P450 2D6 and 1A1, and N-acetyltransferase 2 in a Russian sample. Thèse de doctorat de l'Université Humboldt de Berlin. Pharmacologie. 2003. pp 92.
- [126]- KIYOHARA C, NAKANISHI Y, INUTSUKA S, TAKAYAMA K, HARA N et coll. The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hydroxylase activity and lung cancer in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1998, 8: 315-323
- [127]- HIRVONEN A, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, KARJALAINEN A, ANTTILA S, VAINIO H. Point-mutational MspI and Ile-Val polymorphisms closely linked in the CYP1A1 gene : lack of association with susceptibility to lung cancer in a Finnish study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992, 1: 485-489
- [128]- WEDLUND PJ, KIMURA S, GONZALEZ FJ, NEBERT DW. 1462V mutation in the human CYP1A1 gene : lack of correlation with either the Msp I 1.9 kb (M2) allele or

Références bibliographique

CYP1A1 inducibility in a three- generation family of East Mediterranean descent. *Pharmacogenetics* 1994, 4: 21-26

[129]- R. Noureddine, M. Gharnaout, et M. Jaafar, « Étude comparative entre le cancer bronchique chez l'homme et la femme », *Revue des Maladies Respiratoires*, 19e Congrès SPLF, 32 (1 janvier 2015): A132, doi:10.1016/j.rmr.2014.10.670.

[130]- Amine ARFAOUI Amine ARFAOUI, Abdelmajid SOULAYMANI, Faouzi HABIB, et al., *Epidémiologie du cancer pulmonaire au Maroc. Etude sur l'échantillon : Centre d'Oncologie Al Azhar de Rabat*, vol. Volume 4, N 1 vol., Oncologie Clinique en Afrique (Maroc, 2008).

[131]- Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, Tretli S. The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years' observation of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996;7(3):366-76.

[132]- S. KOUADI, Analyse d'un facteur de risque : tabac et cancer bronchique, *Les cahiers de l'analyse des données*, tome 9, n°4 (1984), p. 447-456.

[133]- A. Taytard, « Tabac | Cancer bronchique », © *Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR) 2017*, 19 mars 2012.

[134]- E.A. Zang et E.L. Wynder, *Preventive Medicine* 2001 ; 32 : 359-70. CFES, Comité Français d'Education pour la Santé, *Tabac Actualités*, N°19, octobre 2001.

[135]- E. DE V, L'alcool majore le risque de cancer du poumon, *lequotidiendumedecin.fr* © 2015 | Un site du Groupe Profession Santé, 24.10.2011.

[136]- *De Lorgeril M. et Salen P.*, « *Alcool, vin et santé* », *Alpen* 2007

[137]- Gao Y, Goldstein AM, Consonni D, Pesatori AC, Wacholder S, Tucker MA, Caporaso NE, Goldin L, Landi MT. Family history of cancer and nonmalignant lung diseases as risk factors for lung cancer. *Int J Cancer* 2009;125:146-152.

[138]- Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Nagai K, Tsugane S. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest* 2006;130:968-975.

Références bibliographique

- [139]- Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. *Int J Cancer* 2007;121:111-118.
- [140]- F. Blanchon, M. Grivaux, M. Zureik et al., « CohorteKbp-2000-Cphg : évaluation des facteurs pronostiques de la survie du cancer bronchique primitif à 2 et 5 ans », *Revue des Maladies Respiratoires* 23, n° 2 (avril 2006): 165-71, doi:10.1016/S0761-8425(06)71482-6.
- [141]- Paolo Vineis, Simone Benhamou, Dorota Butkiewicz, et al., « CYP1A1 T3801 C Polymorphism and Lung Cancer: A Pooled Analysis of 2,451 Cases and 3,358 Controls », *International Journal of Cancer* 104, n° 5 (mai 2003): 650-57, doi:10.1002/ijc.10995.
- [142]- Rayjean J. Hung, Paolo Boffetta, Jürgen Brockmüller, et al., « CYP1A1 and GSTM1 Genetic Polymorphisms and Lung Cancer Risk in Caucasian Non-Smokers: A Pooled Analysis », *Carcinogenesis* 24, no 5 (mai 2003): 875-82.
- [143]- M. L. Cote, A. S. Wenzlaff, C. H. Bock, S. J. Land, et al., « Combinations of Cytochrome P-450 Genotypes and Risk of Early-Onset Lung Cancer in Caucasians and African Americans: A Population-Based Study », *Lung Cancer* 55, n° 3 (1 mars 2007): 255-62, doi:10.1016/j.lungcan.2006.11.002.21
- [144]- Carmen San Jose, Agustin Cabanillas, Julio Benitez, et al., « CYP1A1 gene polymorphisms increase lung cancer risk in a high-incidence region of Spain: a case control study », *BMC Cancer* 10 (30 août 2010): 463, doi:10.1186/1471-2407-10-463.
- [145]- Vidyullatha Peddireddy, Siva Prasad Badabagni, Sandhya Devi Gundimeda, et al., « Association of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms with risk of non-small cell lung cancer in Andhra Pradesh region of South India », *European Journal of Medical Research* 21 (18 avril 2016), doi:10.1186/s40001-016-0209-x.
- [146]- Xiuquan Shi, Suhua Zhou, Zhongxu Wang, et al., « CYP1A1 and GSTM1 Polymorphisms and Lung Cancer Risk in Chinese Populations: A Meta-Analysis », *Lung Cancer* 59, n° 2 (1 février 2008): 155-63, doi:10.1016/j.lungcan.2007.08.004.

Annexes

Annexe 1.

Classification TNM de Mountain de 1997

T = Tumeur primitive :

Tx = Tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou les sécrétions broncho-pulmonaires sans que la lésion soit elle-même visible par imagerie ou bronchoscopie ou tumeur qui ne peut être évaluée.

TIS = Carcinome in situ.

T0 = Pas de signe de tumeur primitive.

T1 = Tumeur < 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale et sans signe endoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire.

T2 = Tumeur avec l'un des caractères de taille ou d'extension suivants : > 3 cm dans sa plus grande dimension, envahissement de la bronche principale à 2 cm ou plus de la carène, envahissement de la plèvre viscérale, association d'un trouble ventilatoire qui s'étend à la région hilare sans intéresser le poumon entier.

T3 = Tumeur de toute taille avec extension directe aux structures adjacentes telles que la paroi thoracique, le diaphragme, le péricarde, la plèvre médiastinale, ou tumeur à moins de 2 cm de la carène en bronchoscopie mais sans envahissement de la carène, ou association à un trouble de ventilation du poumon entier. La paralysie diaphragmatique est un T3.

T4 = Tumeur quelle que soit sa taille, qui envahit l'une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, œsophage, corps vertébral, carène, tumeur avec pleurésie ou péricardite maligne, ou nodule tumoral dans le même lobe. Le nodule dans un lobe différent est un équivalent de métastase. La paralysie récurrentielle gauche est un T4.

N = Adénopathies régionales :

Nx = Absence des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux.

N0 = Pas de signe d'envahissement des ganglions régionaux.

N1 = Signes d'envahissement des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux y compris par une extension directe de la tumeur primitive.

N2 = Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux ou sous-carénaux.

N3 = Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques médiastinaux hilaires controlatéraux et/ou des ganglions scaléniques ou sus-claviculaires.

M = Métastases à distance:

Mx = Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

M0 = Pas de métastase.

M1 = Présence de métastases.

Classification en stades:

Stade 0 = **Carcinome in situ**

Stade IA = **T1N0M0**

Stade IB = **T2N0M0**

Stade IIA = **T1N1M0**

Stade IIB = **T2N1M0 et T3N0M0**

Stade IIIA = **T3N1M0 et T1-3N2M0**

Stade IIIB = **T1-4N3M0 et T4N0-3M0**

Stade IV = **T1-4N0-3M1**

Annexe 2.

Fiche de recrutement des témoins

Code :

Nom et prénom :

Date de naissance ou âge:

Wilaya :

Profession :

Adresse / téléphone :

Tabagisme :

Consommation d'alcool :

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux de cancer :

Consentement (patient)

Je donne mon accord à la réalisation des études génétiques qui peuvent aider au diagnostic ou à la prévention de cette maladie.

Je donne mon accord pour que mon prélèvement soit à la disposition de la communauté scientifique à des fins de recherche biomédicale.

Nom : Prénom : Né(e) le..... /..... /.....

Fait à Constantine, le /...../.....

Signature

Annexe 3.

Questionnaire

Service :

Numéro de dossier : Tél :

Nom et prénom :

Date de naissance ou âge:.....

Wilaya :

Profession :

Premiers symptômes : Toux :..... Dyspnée :..... Hémoptysie :..... Douleur :.....

Date de découverte de la maladie :

Date de la première consultation :

Tabagisme actif : Sevrage :.....

Tabagisme passif :

Alcool :

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux :

Localisation tumorale :

Chirurgie :

Chimiothérapie :

Radiothérapie :

Type histologique :

TNM:.....

Consentement (patient)

Je donne mon accord à la réalisation des études génétiques qui peuvent aider au diagnostic ou à la prévention de la maladie dont je souffre.

Je donne mon accord pour que mon prélèvement soit à la disposition de la communauté scientifique à des fins de recherche biomédicale.

Nom :Prénom :Né(e) le..... /..... /.....

Fait à Constantine, le ... /.../.....

Signature

Annexe 4.

Les contaminants de la PCR.

inhibiteur	Concentration inhibitrice
SDS	> 0,005%
Phénol	> 0,2%
Éthanol	> 1%
Isopropanol	> 1%
Acétate de sodium	> 5 mM
Chlorure de sodium	> 25 mM
EDTA	> 0,5 mM
Hémoglobine	> 1 mg/ml
Héparine	> 0,15 i.m/ml
Urée	> 20 mM
Mélange de réactifs	> 15%

[Résumé]

Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès dans le monde.

Notre étude est menée sur 20 témoins âgés entre 27 et 65 ans et 15 malades atteints le cancer broncho-pulmonaire âgés entre 54 et 72 ans, elle est centrée sur la relation entre les facteurs de risques génétiques ; le variant m1 du gène CYP1A1 et le risque de développer cette pathologie.

En utilisant la technique PCR/RFLP pour identifier cette relation.

Le tabagisme est constaté comme un facteur de risque aussi que les antécédents familiaux (hérédité).

Sur le plan histologique, notre étude montre que le type histologique adénocarcinome est le plus fréquent que le carcinome épidermoïde.

L'analyse des résultats du génotype indique qu'il n'existe aucune association entre le polymorphisme CYP1A1 et le risque de cancer du poumon.

Mots clefs : cancer broncho-pulmonaire, facteur de risque, technique PCR/RFLP, carcinome épidermoïde, adénocarcinome, polymorphisme, CYP1A1.

Summary

Lung cancer is the most frequent cause of death in the world.

Our study is conducted on 20 witnesses aged between 27 and 65 years old and 15 patients have lung cancer aged between 54 and 72 years old, it is centered on the relationship between genetic risk factor and the variant m1 of the gene CYP1A1 and the risk of developing this pathology.

The PCR/RFLP technique used to identify this relationship.

Smoking is seen as risk factor as well as family backgrounds (heredity).

There are two types of cancer, squamous cell carcinoma and the most frequent one adenocarcinoma.

The analysis of genotype results indicates the absence of association between the polymorphism CYP1A1 and risk of lung cancer.

Keywords: lung cancer, risk factor, PCR/RFLP technique, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, polymorphism, CYP1A1.

ملخص

يعد سرطان الرئة السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في العالم.

اجرينا دراستنا على 20 شخصاً سليماً أخذوا كشاهد تتراوح اعمارهم ما بين 27 و 65 سنة و 15 شخصاً مريضاً بسرطان الرئة تتراوح اعمارهم ما بين 54 و 72 سنة. ركزت هذه الدراسة على وجود ارتباط ما بين العوامل الوراثية، العامل m1 للجينة CYP1A1 و بين العوامل المسببة في حدوث هذا المرض.

ان تحديد هذا الارتباط تم باستخدام تقنية PCR/RFLP

يعتبر التدخين عامل خطير في حدوث المرض و كذلك التاريخ العائلي (الوراثة).

هناك نوعان من السرطان؛ سرطان الخلايا الحشوية و الغدية الذي يعتبر الأكثر انتشاراً.

تشير نتائج التحليل الوراثي الى عدم وجود ارتباط ما بين متعدد الاشكال CYP1A1 و سرطان الرئة.

كلمات مفتاحية: سرطان الرئة، عامل الخطر، سرطان الخلايا الحشوية، سرطان الخلايا الغدية، متعدد الاشكال CYP1A1، PCR/RFLP .

Année universitaire : 2016/2017

Présenté par : HADDAD Racha
MEDJDOUB Radia

SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE AU CANCER

BRONCHO-PULMONAIRE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master
en Génétique Moléculaire.

Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès dans le monde.

Notre étude est menée sur 20 témoins âgés entre 27 et 65 ans et 15 malades atteints le cancer broncho-pulmonaire âgés entre 54 et 72 ans, elle est centrée sur la relation entre les facteurs de risques génétiques ; le variant m1 du gène CYP1A1 et le risque de développer cette pathologie.

En utilisant la technique PCR/RFLP pour identifier cette relation.

Le tabagisme est constaté comme un facteur de risque aussi que les antécédents familiaux (hérédité).

Sur le plan histologique, notre étude montre que le type histologique adénocarcinome est le plus fréquent que le carcinome épidermoïde.

L'analyse des résultats du génotype indique qu'il n'existe aucune association entre le polymorphisme CYP1A1 et le risque de cancer du poumon.

Mots clefs : cancer broncho-pulmonaire, facteur de risque, technique PCR/RFLP, carcinome épidermoïde, adénocarcinome, polymorphisme, CYP1A1.

Laboratoire de recherche : laboratoire de biochimie de CHU Ben badis de Constantine.
Laboratoire de biologie moléculaire de l'université des frères mentouri 1.

Jury d'évaluation :

Président du jury : *CHETTOUM Aziz* (MCA - UFM Constantine 1).

Rapporteur : *BOUDOKHANE Ibtissem Mouna* (MAA - UFM Constantine 1).

Examineur : *SEMMAM Ouarda* (MCB - UFM Constantine1).

Date de soutenance : 06/07/2017