

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
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
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*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Délétion GSTM1 et prédisposition génétique au cancer
broncho-pulmonaire**

Présenté et soutenu par : BEKHOUCHE Abdelmounaim
OUNIS Wafa

Le 17/07/2019

Jury d'évaluation :

Président : REZGOUNE Mohamed Larbi (MCA - UFM, Constantine 1).

Encadreur : BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (MAA - UFM, Constantine 1).

Examineur : SEMMAM Ouarda (MCB - UFM, Constantine 1).

Année universitaire
2018 - 2019

Remerciements

Nous remercions tout d'abord la grâce de Dieu qui nous a donné la force et la patience nécessaires pour réaliser ce modeste travail.

Au terme de cette recherche, nous sommes heureux de pouvoir remercier tous ceux et celles qui nous ont accompagné et soutenu tout au long de cette aventure.

Nous tenons à remercier très sincèrement le professeur **SATTA DALILA**, responsable de la filière de génétique, pour sa générosité, sa bonté, son dévouement et ses encouragements durant notre parcours.

Au professeur **ABADI N** directeur du laboratoire de Biochimie et de Biologie et Génétique (CHU Constantine) qui nous ont ouvert les portes des structures dont ils avaient la responsabilité et qui ont tous mis à notre disposition pour nous permettre de travailler dans les meilleures conditions.

On tient à remercier chaleureusement notre encadreur Madame **BOUDOKHANE Ibtissem Mouna** d'avoir accepté la responsabilité de diriger notre travail malgré ces nombreuses obligations, et pour l'aide et le soutien qu'elle nous a apporté en suivant ce travail de près avec sérieux et intérêt.

un grand merci à monsieur **REZGOUNE Mohamed Larbi** le président de jury, pour ses conseils avisés, son aide, tout au long de cette année, nous voulions que vous sachiez que vos étudiants garderont toute leur vie un très bon souvenir de vous, merci de nous avoir montré les clés du succès.

Egalement à Madame **SEMMAME Ouarda**, d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner notre travail. Merci pour sa gentillesse et son encouragement.

A 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.

Un merci bien particulier adressé également à Monsieur le professeur **FILALI** Chef de service du CAC au CHU Constantine, pour nous avoir accueillies dans son service. et aussi notre remerciements vont également vers toute l'équipe du CAC et l'équipe de laboratoire de biochimie et hormonaux, et à tous les patients cancéreux du CHUC : qu'Allah vous guérise.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

Mon frère et tous mes amis, pour leur appui et leur encouragement merci.

BEKHOUCHE abdelmounaïm

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail qui n'aurait pu voir le jour sans leurs soutiens : A Mes parents.

Mon cher père SEBTI, 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. Chère papa, ce travail est le tien Qu'Allah le tout puissant le bénisse.

À ma chère maman NORA qui m'a donné un soutien très précieux, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

À ma soeurs Nour el houda, Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour.

À mes frères Borhane, Nedjmou , ADEM et à la petite MARAM que dieu la garde .

À mon neveu, mon ange, mon bonheur le petit prince FIRAS.

À Mon ami et binôme Bekhouche Abd el mounaïm pour son esprit d'équipe et à sa famille ainsi qu'à mes amis proches et camarades.

OUNIS wafa

Liste des abréviations

AHH: Aryl Hydrocarbon Hydroxylase

AHR : Aryl Hydrocarbon Receptor

BBP: Bleu De Bromophenol

BDPE : Benzopyrenes Diol Epoxide

BET: Bromure D'ethidium

CBPC: Carcinomes Bronchiques A Petites Cellules

CBNPC : Carcinomes Bronchiques Non A Petites Cellules

CYP1A1 : Cytochrome P450, Family 1, Subfamily A Polypeptide 1

CIRC : Centre International De Recherche Sur Le Cancer

DO : Densité Optique

DNTP : Desoxy Ribo Nucleotides Tri Phosphates

EDTA : Ethylene Diamino Tetra-Acetic Acid

EGFR : Recepteur Du Facteur De Croissance Epidermique

EH : Epoxyde Hydrolase

GST : Glutathion-S-Transferase

GSTM1 : Glutathion-S-Transférase de Classe Mu

HAP: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

HLH-LZ: Hélice-Boucle-Hélice-Leucine Zipper

IARC : International Agency For Research On Cancer

IC: Intervalle De Confiance

IASCLC : International Association For The Study Of Lung Cancer

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma

LNH: Lymphome Non Hodgkinien

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

MAX: Myc Associated Factor X

MYC: V-Myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog

NSCLC : Non Small Cell Lung Cancer

NCDB : National Cancer Data Base

NPC: Nasopharyngeal Cancer

OR: Odds Ratio

PK : Proteinase K

RAF : Voie De Signalisation ...

RB1 : Retinoblastome 1

RTK : Recepteurs A Tyrosine Kinases

SCLC : Small Cell Lung Cancer

SDS : Sodium Dodécyl Sulfate

TE :Tris Edta

TP53 : Tumor Protein 53

TNM: Tumor Node Metastasis

UICC : Union Internationale Contre Le Cancer

UGT : Udp Glucuronosyltransferases

Liste des figures

Figure 1 : Vue antérieure de l'arbre bronchique .	04
Figure 2 : Incidences standardisées du cancer Poumon à travers le monde .	06
Figure 3 Tendances des taux de mortalité par cancer selon l'âge pour les hommes 1930-2015.	07
Figure 4 : Tendances des taux de mortalité par cancer selon l'âge pour les femmes 1930-2015.	07
Figure 5 : Schéma métabolique de benzo(a)pyrène et déclenchement du cancer du poumon à partir de ce pré-cancérogène	15
Figure 6 : l'allèle GSTM1 supprimé et sa répartition géographique.	18
Figure 7 : L'évolution du locus GSTM: (a) Les emplacements chromosomiques des gènes de GSTM de primate et les séquences de duplication segmentaire. (b) L'emplacement des amorces et (c). Méthodes de génotypage pour le GSTM1.	18
Figure 8 : L'allèle nul GSTM1 est né d'un événement de recombinaison ayant entraîné la suppression d'un segment de 20 kb.	19
Figure 9 : Distribution des patients en tranches d'âge.	24
Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe.	25
Figure 11 : Répartition des patients selon le statut tabagique	26
Figure 12 : Répartition des témoins selon le statut tabagique	27
Figure 13 : Répartition des malades selon le type histologique	28
Figure 14 : Profil électrophorétique sur gel d'agarose 2 %, du produit de PCR multiplex de la délétion du gène GSTM1 en présence du gène de l'albumine comme témoin.	29

Liste des tableaux

Tableau I: Données d'incidences du cancer du Poumon, 2014-2016	06
Tableau II : Répartition des patients et témoins en tranches d'âge	24
Tableau III : Répartition des patients et des témoins selon le sexe	25
Tableau V : Répartition des patients et des témoins selon le statu tabagique	26
Tableau IV : Répartition des malades selon le type histologique	27
Tableau VI : Répartition des patients et des témoins selon le genotype	29

Table des matières

Remercîments et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre I : Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire

1. Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire 2

1.1. Les voies respiratoires et organes associés 2

Chapitre II : cancer broncho-pulmonaire

1. Définition 5

2. Epidémiologie 5

2.1. Dans le monde 5

2.2. En Algérie 8

3. Signes et symptômes 8

4. Traitement 8

5. Histopathologie des cancers broncho-pulmonaires 9

5.1. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules 10

5.1.1 Adénocarcinome 10

5.1.2. Carcinome épidermoïde 10

5.2. Les carcinomes bronchiques à petites cellules 10

6. Classification TNM 10

7. Etiologie 11

Table des matières

7.1. Facteurs de risque environnementaux	11
7.1.1. Tabagisme	11
7.1.2. Tabagisme passif	11
7.1.3. L'amiante	12
7.1.4. Le radon	12
7.1.5. Autres produits chimiques	12
Chapitre III : génétique du cancer broncho-pulmonaire	13
1. Tp53	13
2. EGFR	13
3. KRAS	14
4. MYC	15
5. Gènes de détoxification	15
5.1. Gènes de phase I	16
5.2. Gènes de phase II	16
5.2.1 La famille des GST's	16
5.2.2 Les GST de la classe mu	17
5.2.3 Le GSTM1	17
Partie pratique	
I. Patients et méthodes	20
1. Recrutement	20
1.2. Recrutement des malades	20
1.3. Recrutement des témoins	20
2. Méthodologie	20

Table des matières

2.1. Prélèvement sanguin	20
2.2. Extraction de l'ADN	20
2.3. Génotypage de la GSTM1	21
II. Résultats et discussion	24
1. Analyse statistique	24
1.1. répartition des patients et témoins selon:	24
1.1.1.l'âge	24
1.1.2. le sexe	25
1.1.3. Le statut tabagique	26
1.1.4. répartition des patients selon le type histologique	27
2. Etude analytique cas-témoins des profils génotypiques	30
Conclusion	31
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Introduction

Introduction

Introduction

Le cancer broncho-pulmonaire CBP constitue la première cause de décès par cancer dans le monde et représente 11,8% de tous les cancers, la part masculine reste prédominante dans la plupart des pays du monde (80 % à 85 %). que ce soit pour la mortalité ou pour l'incidence (Eolyn *et al.*, 2005).

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 (Dela *et al.*, 2011).

La cause la plus fréquente de cancer du poumon est l'exposition chronique à la fumée de tabac, y compris au tabagisme passif. Le tabagisme actif est responsable de 90 % des cancers bronchiques chez les hommes, et de 60 % chez les femmes. L'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs, qui représentent environ 15 % des cas, est souvent attribuée à une combinaison de facteurs génétiques (Sun *et al.*, 2007); La tumorigénèse broncho-pulmonaire est sans doute un phénomène complexe et multi-étapes, provenant de différentes altérations touchant plusieurs classes de gènes : gènes suppresseurs de tumeur, oncogènes, gènes de réparation, métabolisme des xénobiotiques...etc (Marshall *et al.*, 2013)

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques HAP's contenus dans la fumée de tabac, sont convertis sous l'action des enzymes CYPs de la phase I de détoxification en des carcinogènes très puissants , et qui lorsqu'ils ne sont pas neutralisés ou éliminés par les enzymes de la phase II vont conduire à la cancérogénèse broncho-pulmonaire ; parmi les polymorphismes étudiés de la phase II, le GSTM1 reste le plus étudié, et beaucoup d'études ont montré son rôle significatif dans la susceptibilité génétique au cancer broncho-pulmonaire. (Marshall *et al.*, 2013).

Les objectifs de ce travail sont :

- Réaliser une étude statistique mettant en valeur les différents facteurs de risque liés à la tumorigénèse broncho-pulmonaire.
- Une étude moléculaire visant à établir un lien entre la délétion GSTM1 et le risque de développer un CBP.

Partie

Bibliographique

Chapitre 1 : Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire

1. Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire

Le système respiratoire est constitué de l'ensemble des organes qui assurent l'apport d'oxygène et l'élimination du gaz carbonique. Ce système est donc un ensemble de passages qui filtre l'air et qui le transporte à l'intérieur du poumon où les échanges gazeux vont s'opérer au niveau des sacs alvéolaires (Arne *et al.*, 2004). Le système respiratoire comporte les voies aériennes de conduction (nez, pharynx, larynx, trachée et bronches) et les voies aériennes inférieures occupant la plus grande surface d'échanges gazeux (majeure partie des poumons : bronchioles canaux alvéolaires et les alvéoles) (Patwa *et al.*, 2015)

1.1 Les voies respiratoires et organes associés

1.1.1 Le nez et les fosses nasales

Ces éléments sont constitués par deux couloirs parallèles, horizontaux, à direction antéropostérieure creusés dans le massif facial et protégés par l'auvent de la pyramide nasale (Lacombe *et al.*, 2000). Le nez présente la principale voie d'acheminement de l'air inhalé (Tortora *et al.*, 2017). Les fosses nasales sont des cavités dont les limites sont formées par le nez et le crâne, elles réchauffent et humidifient l'air inhalé (François *et al.*, 2003), Alain *et al.*, 2006).

1.1.2 Le pharynx

Le pharynx est un conduit musculo-membraneux, faisant communiquer la bouche à l'œsophage d'une part et les fosses nasales et le larynx d'autre part (Alain *et al.*, 2006). L'appareil broncho-pulmonaire commence au larynx qui se poursuit à l'intérieur du thorax par la trachée avant de se diviser de nombreuses fois en voies aériennes de plus en plus petites jusqu'aux alvéoles (Michel *et al.*, 2015).

1.1.3 le larynx

C'est un passage plus ou moins cylindrique mesurant environ 4 cm, il est délimité dans sa partie supérieure par le laryngopharynx et dans sa partie inférieure par la trachée (Tortora *et al.*, 2017, Alain *et al.*, 2006), autrement dit, c'est un tube creux, intercalé entre ces derniers. Il sert principalement à la phonation grâce aux cordes vocales. Le flux d'air les fait vibrer pour former les sons. Le larynx a deux fonctions : d'une part, il ferme les voies aériennes inférieures et régule leur ventilation, d'autre part il est l'organe principal de la formation de la parole (Schünke *et al.*, 2007).

Chapitre 1 : Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire

1.1.4 La trachée

La trachée, organe tubulaire semi-rigide et flexible mesure environ 12 cm de long et 2.5 cm de diamètre avec des anneaux cartilagineux ouvert en permanence pour le passage de l'air. Elle est placée juste devant l'œsophage derrière la partie haute de sternum. , où elle se divise pour former les bronches principales droites et gauches (Lacombe *et al.*, 2000), Alain *et al.*, 2006).

1.1.5 Les bronches

Les bronches droite et gauche sont formées par la division de la trachée. Chacune chemine obliquement dans le médiastin et pénètre respectivement dans le poumon droit et gauche par le hile pulmonaire (Marieb *et al.*, 2014). Dans les poumons, les bronches se divisent en bronches lobaires, une pour chaque lobe pulmonaire (Tortora *et al.*, 2017). Elles donnent naissance aux bronches segmentaires qui se ramifient en bronches de plus en plus petites d'où la naissance des bronchioles, qui pénètrent dans les lobules pulmonaires qu'on appelle les bronchioles terminales ,la zone respiratoire commence à l'endroit où les bronchioles terminales se trouvent, dans la zone de prolongement des conduits alvéolaires auxquels font suite les sacs alvéolaires et les alvéoles (150 à 400 millions d'alvéoles dans chaque poumon). L'alvéole a une paroi, fine, contenant les capillaires pulmonaires et constitue la barrière air-sang. L'ensemble de toutes ces arborescences forme l'arbre bronchique (Alain *et al.*, 2006, Michel *et al.*, 2015).

1.1.6 Les poumons

Sont symétriquement disposés dans le thorax, de chaque côté du cœur, entourés par la plèvre, ils servent à respirer, c'est-à-dire à inspirer et à expirer l'air, grâce à la contraction active et automatique du diaphragme. Les poumons sont divisés en plusieurs lobes, eux-mêmes divisés en plusieurs segments , le poumon gauche comprend deux lobes et le poumon droit en compte trois (Tortora *et al.*, 2017). L'air inspiré par le nez et par la bouche apporte à toutes les cellules du corps l'oxygène nécessaire à leur fonctionnement, il circule dans la trachée qui se divise à droite et à gauche en deux bronches souches, ces bronches souches se ramifient dans les poumons en bronches, puis en bronchioles, elles se terminent par des alvéoles pulmonaires, petites cavités où ont lieu les échanges gazeux entre l'air respiré et le sang. L'oxygène contenu dans l'air inspiré traverse la paroi des alvéoles pour passer dans le sang, le sang distribue ensuite l'oxygène à toutes les cellules de l'organisme (Alain *et al.*, 2006, McGeown *et al.*, 2003).

Chapitre 1 : Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire

1.1.7 Le diaphragme

C'est le principal muscle de la respiration : c'est un feuillet musculaire en forme de dôme séparant la cavité thoracique de la cavité abdominale (Marieb *et al.*, 2014).

1.1.8 La plèvre et la cavité

Chaque poumon est entouré par une membrane protectrice, la plèvre, formée par deux feuillets membranaires dont la face extérieure est tapissée par le feuillet viscéral et la face intérieure par le feuillet pariétal. Elle permet de faire le lien entre les poumons et la cage thoracique (Tortora *et al.*, 2017).

La cavité pleurale est l'espace virtuel compris entre les deux feuillets, est occupé par un film de liquide séreux (Marieb *et al.*, 2014).

1.1.9 Les alvéoles pulmonaires

Tout autour des conduits alvéolaires se trouvent un grand nombre d'alvéoles et de sacs alvéolaires. Une alvéole pulmonaire est une petite cavité sphérique recouverte d'un épithélium simple pavimenteux et soutenue par une mince membrane élastique. La paroi des alvéoles comprend un épithélium composé de deux types de cellules épithéliales alvéolaires, les pneumocytes de type I ou épithéliocytes respiratoires et des pneumocytes de type II ou pneumocytes granuleux, l'alvéole est l'unité fonctionnelle du poumon (Alain *et al.*, 2006).

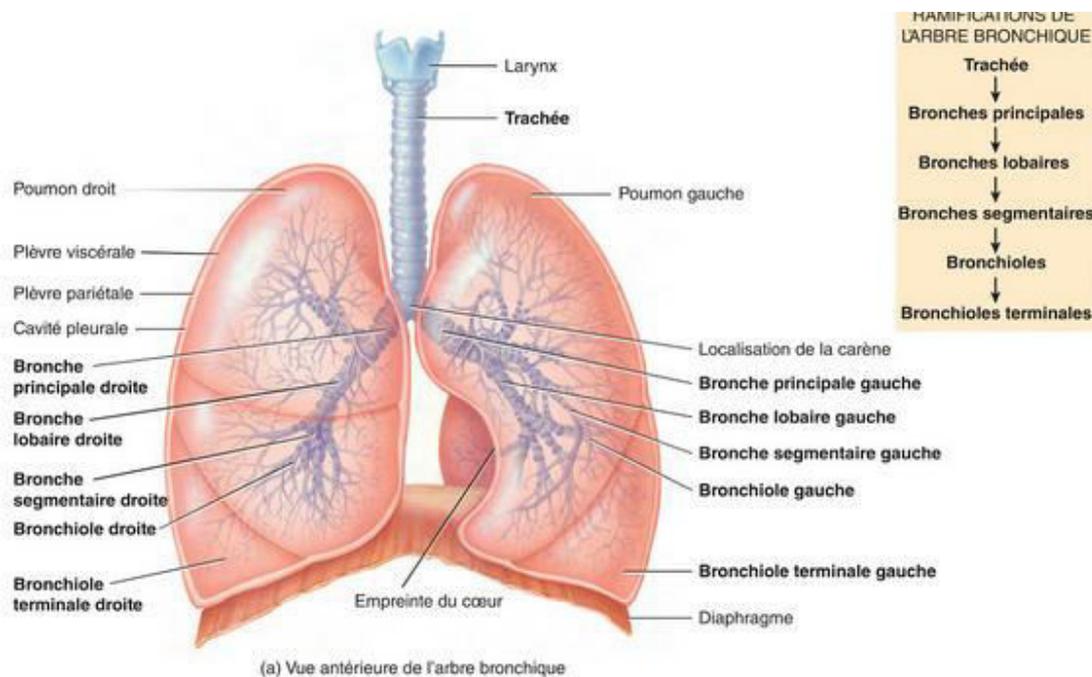


Figure 1 : vue antérieure de l'arbre bronchique (Tortora *et al.*, 2018)

1. Définition

Le cancer du poumon ou cancer bronchio-pulmonaire est une maladie due à une croissance cellulaire chaotique dans les tissus du poumon (Chater *et al.*, 2014). lorsque les cellules du poumon deviennent anormales et commencent à se développer de manière incontrôlable. À mesure que davantage de cellules cancéreuses se développent, elles peuvent former une tumeur et se propager à d'autres parties du corps (Trédaniel *et al.*, 2018). Ce cancer est le plus fréquent des cancers diagnostiqués dans le monde et la première cause de mort par cancer chez l'homme.(American cancer society. 2016).

2. Epidémiologie**2.1. Dans le monde**

Selon le rapport de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) de 2017, le cancer du poumon est le cancer le plus répandu dans le monde depuis plusieurs décennies. En 2012, 1,8 millions nouveaux cas estimés ont été diagnostiqués (12,9% des nouveaux cancers) dont 58% dans les pays en voie de développement. Il reste le 1er cancer dans le monde avec 1,20 millions de nouveaux cas (16,7% des nouveaux cancers) et il représente aussi la 1ère cause de décès par cancer dans le monde avec 1,59 millions de décès estimés en 2012 (19,4% des décès par cancer) (Bray *et al.*, 2017). Bien que, auparavant Les taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon étaient les plus élevés aux États-Unis , l'Europe et dans d'autres pays développés, il y a eu une forte augmentation relative du nombre de cancer du poumon dans les pays en cours de développement(Siegel *et al.*, 2016). Selon le rapport de Santé Publique France de 2017, le cancer du poumon représente en France environ 49 000 nouveaux cas en 2017 (projections) dont près de 32 300 chez l'homme (2ème rang) et 16 800 chez la femme (3ème rang). Cette dichotomie homme-femme est liée à l'évolution des habitudes tabagiques qui ont évolué au cours du temps : en effet, la consommation de tabac s'est stabilisée puis a diminuée chez l'homme alors qu'elle ne fait qu'augmenter chez la femme (Jéhannin-Ligier *et al.*, 2017).

En Afrique, les cancers broncho-pulmonaires représentaient 1,8% des cancers en Algérie et 4,4% des cancers au Gabon. En Tunisie, ils constituent la première cause de mortalité par cancer. Actuellement, on assiste à une augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome atteignant 40% des tumeurs broncho-pulmonaires et représentant ainsi le type histologique le plus fréquemment rapporté (Konare *et al.*, 2015).

Tableau I : Données d'incidences du cancer du Poumon, 2014-2016 (Mokhtar *et al.*, 2016)

	2014		2015		2016	
						
Taux brut <i>/100,000 hab.</i>	8,6	1,4	13,0	2,7	14,8	3,5
Taux Standardisé <i>/100 000 Pop. Réf. Mondiale</i>	12,4	1,7	16,7	3,1	19,2	4,6
% / autres cancers	14,6	1,7	14,0	2,2	13,8	3,0

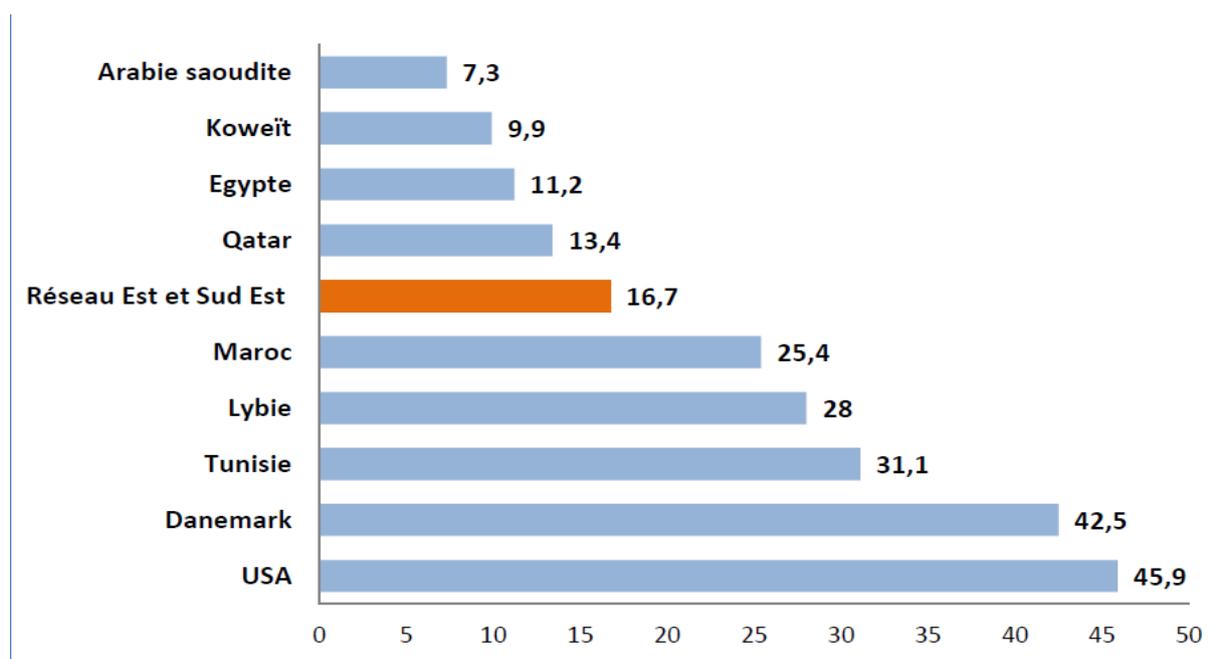


Figure 2 Incidences standardisées du cancer Poumon à travers le monde (Mokhtar *et al.*,2016).

Les hommes ont deux fois plus de chances que les femmes de développer un cancer des poumons. Cela dit, la tumeur se forme à peu près au même âge, indépendamment du sexe: entre 50 et 75 ans chez 69 % des hommes et 64 % des femmes (la Rédaction Médisite. 2017).

Le cancer du poumon est un cancer qui survient tardivement, en moyenne à l'âge de 66 ans. Il est très souvent évitable, près de 80 % des cas étant imputés au tabac. Le taux de survie dépend de plusieurs facteurs, notamment du stade auquel est détectée la tumeur (la Rédaction Médisite. 2017)

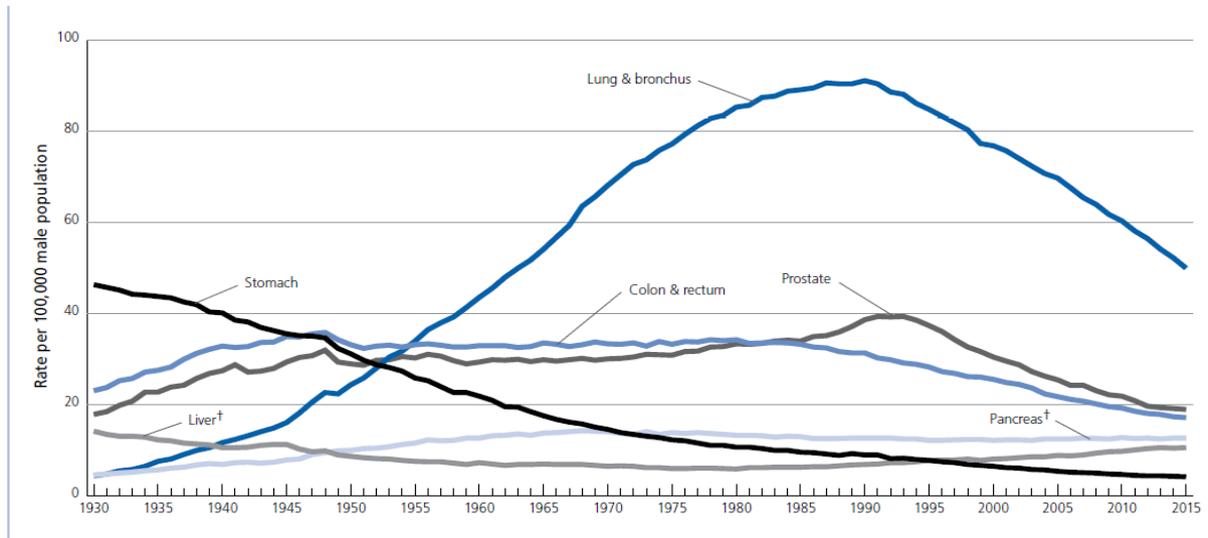


Figure 3 Tendances des taux de mortalité par cancer selon l'âge pour les hommes 1930-2015 (Braithwaite *et al.*, 2016).

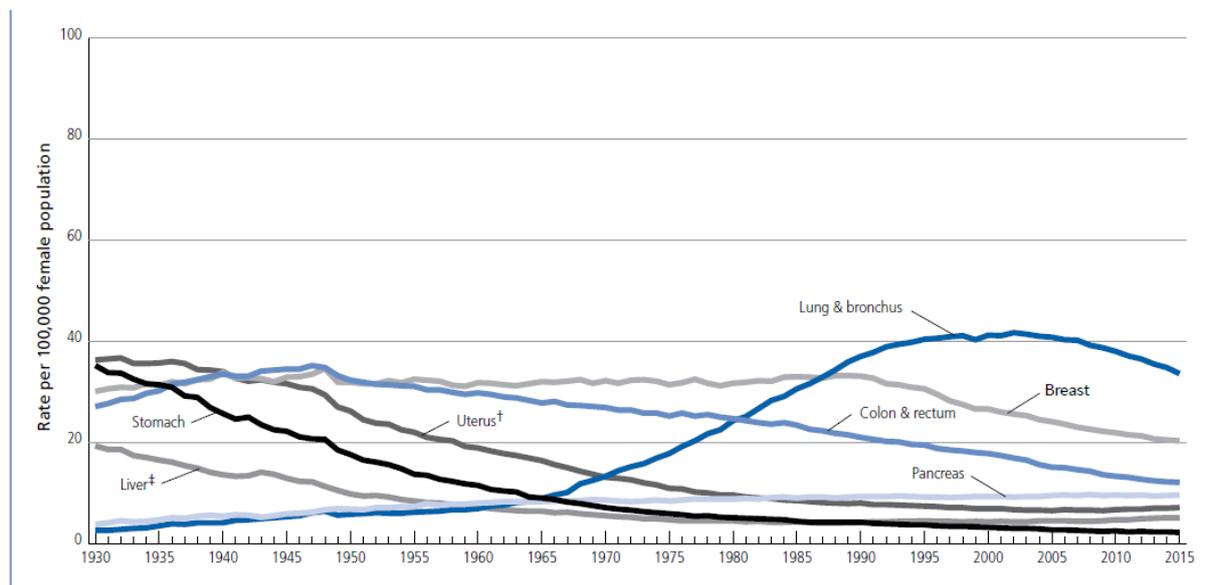


Figure 4 Tendances des taux de mortalité par cancer selon l'âge pour les femmes 1930-2015 (Braithwaite *et al.*, 2016).

2.2. En Algérie

Le cancer du poumon demeure le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes algériens : il se situe au premier rang du registre du cancer du Sétif .il représente 18% de l'ensemble de cancers incidents, il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, Il occupe une place intermédiaire entre les pays industrialisés et les pays arabes. L'augmentation de l'incidence du poumon suit parfaitement à l'augmentation de la prévalence du tabagisme en Algérie (Cherif *et al.*, 2010).

3. Signes et symptômes

La symptomatologie d'un cancer du poumon peut être très variée. Parmi ces divers signes et symptômes, la toux, des douleurs thoraciques et à la région scapulaire, des hémoptysies, de la dyspnée, des sibilances, des infections broncho-pulmonaires, de la fatigue (78% des patients avec un cancer avancé souffrent de fatigue importante), une voix enrouée, une perte d'appétit, une perte de poids, un pneumothorax ainsi que d'un syndrome de Horner qui est caractérisé par une douleur à l'épaule, une atteinte d'un œil et une réduction ou absence de transpiration au niveau du visage du côté affecté . (Bernal *et al.*, 2016).

4. Traitement

Le traitement et le pronostic dépendent du type histologique du cancer, de son stade (degré de dissémination), et de l'état général de santé du patient . Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées).Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. (Bernal *et al.*, 2016, Antomie *et al.*, 2015)

4.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement du cancer à l'aide de médicaments anticancéreux, qui tuent les cellules cancéreuses, ou les empêcher de se multiplier. La chimiothérapie est généralement le traitement accordé aux personnes atteintes de cancer du poumon à petites cellules. Elle peut aussi être administrée après la chirurgie pour un cancer du poumon non à petites cellule. Ceci est connu sous le nom de « chimiothérapie adjuvante ».Le type de chimiothérapie donnée dépend du type de cancer. La chimiothérapie peut également être utilisée pour certaines personnes pour traiter le cancer du poumon qui s'est propagé à d'autres régions du corps.

4.2 Chirurgie

La résection chirurgicale de la tumeur est le traitement standard jusqu'au stade IIIB pour le cancer du poumon. Cela concerne les patients présentant une tumeur de stade précoce (environ 35% des patients) associée à un faible risque de métastase. Même si 10% à 35% des tumeurs cancéreuses du poumon peuvent être éliminées chirurgicalement, le traitement chirurgie ne guérit pas toujours le cancer. La chirurgie est recommandée seulement pour les personnes dont l'état de santé est bon et qui ne présentent aucun signe de métastases. En présence d'un trouble cardiaque ou d'un autre trouble pulmonaire grave, la chirurgie n'est pas indiquée. (Menouar *et al.*, 2018).

4.3 Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement qui utilise les faisceaux du rayon à haute énergie qui sont axés sur le tissu cancéreux. Cela tue les cellules cancéreuses, ou arrête leur multiplication. La radiothérapie peut être administrée aux personnes présentant un cancer du poumon à petites cellules ou un cancer du poumon non à petites cellules. Elle peut être utilisée en complément de la chirurgie et/ou la chimiothérapie. La radiothérapie peut aider à maîtriser la douleur osseuse, le syndrome de compression de la veine cave supérieure et la compression des nerfs dans la moelle épinière, attribuable à la croissance des cellules cancéreuses. (Antomie *et al.*, 2015, Menouar *et al.*, 2018).

5. Histopathologie des cancers broncho-pulmonaires

La classification est représentée principalement par deux classes histologiques : Les carcinomes bronchiques non à petites cellules NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) (environ 75% de tous les carcinomes bronchiques (Aija K *et al.*, 2019) regroupant les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes (Florent *et al.*, 2016). Les carcinomes bronchiques à petites cellules SCLC (Small Cell Lung Cancer). (Environ 20% de tous les carcinomes bronchiques (Aija K *et al.*, 2019)

D'autres types sont plus marginalement retrouvés comme les carcinomes à grandes cellules, les tumeurs carcinoïdes, les carcinomes sarcomatoïdes, les sarcomes et les lymphomes primitifs pulmonaires. (Florent *et al.*, 2016)

5.1 Les carcinomes bronchiques non à petites cellules**5.1.1 Carcinome épidermoïde**

Par définition, il s'agit de tumeurs malignes dont les cellules élaborent de la kératine et/ou sont séparées par des ponts d'union intercellulaires. Les formes variantes sont représentées par le carcinome épidermoïde papillaire, à cellules claires, à petites cellules, et basaloïde. (Lantuejoul *et al.*, 2005). Ce type est en forte association avec la consommation de tabac, et est de localisation souvent proximale, péri- ou endobronchique. (Collège Français des Pathologistes, 2013).

5.1.2. Adénocarcinome

Tumeurs malignes présentant une différenciation glandulaire, d'architecture mixte, acinaire, papillaire, solide à sécrétion intracellulaire de mucus ou bronchioloalvéolaire. (Lantuejoul *et al.*, 2005). Ce Type de cancer est le plus fréquent chez les non-fumeurs (femmes). Sa localisation est le plus souvent périphérique. (Collège Français des Pathologistes, 2013).

5.2. Les carcinomes bronchiques à petites cellules

Tumeurs malignes faites de cellules de petite taille à très haut rapport nucléocytoplasmique, et dont la chromatine est dense finement granulaire dissimulant le nucléole. Les cellules sont rondes ou fusiformes et les noyaux ont tendance à se déformer réciproquement (Lantuejoul *et al.*, 2005). Ce type est généralement localisé au niveau de la masse hilare, ou du médiastin. (Collège Français des Pathologistes, 2013).

6. Classification TNM

Le système de classification Tumor Node Metastasis (TNM) utilisé pour la plupart des tumeurs solides, prend en compte la taille tumorale et/ou le degré d'invasion local (T), le nombre, la taille et la topographie des ganglions atteints(N), et la présence ou l'absence de métastases à distance (M). (Jean *et al.*, 2011).

Ce système de classification a été inventé par Pierre Denoix, à la fin de la dernière Guerre mondiale (Denoix *et al.*, 1946), Ce système a connu un extraordinaire succès. En 1953, l'UICC (Union internationale contre le cancer) crée un comité pour la classification anatomique des tumeurs basée sur le TNM (Patel *et al.*, 1993). Elle édite en 1968 la première édition de son manuel, la classification TNM des tumeurs malignes. La septième édition est parue en 2009. (Sculier *et al.*, 2008).

La nouvelle classification TNM, proposée par l'IASCLC en 2016 et entrée en pratique en 2017 (Giroux Leprieur *et al.*, 2018)). Cette 8^{ème} classification a été validée sur une cohorte externe (n = 780 294) de patients avec CBNPC issus de la National Cancer Data Base (NCDB) de l'American College of Surgeons. (Chansky *et al.*, 2017)

Le regroupement en stade selon la nouvelle classification TNM, assez complexe, Les stades IA sont subdivisés en IA-1 à IA-3, en fonction de la taille de la tumeur (T1 a, b ou c). On notera aussi la création d'un stade IIIC (regroupant les tumeurs T3 4N3M0, auparavant classées IIIB), et le regroupement des tumeurs oligo-métastatiques extra thoraciques avec les tumeurs métastatiques pulmonaires (M1a) dans les stades IV-A, tandis que les tumeurs M1c classent la tumeur en IV-B. (Giroux *et al.*, 2018).

7. Etiologie

L'étiologie du CBP est rattachée à des conséquences génétiques intrinsèques et à des conséquences environnementales extrinsèques.

7.1. Facteurs de risque environnementaux

7.1.1 Tabagisme

Le tabagisme est responsable d'environ 85% des cas de cancer du poumon (Aija K. et al. 2019), Il y a environ 1,1 milliard de fumeurs dans le monde et si les tendances actuelles se maintiennent, ce nombre passerait à 1,9 milliard d'ici 2025 (Guindon *et al.*, 2009). La nicotine est le principal alcaloïde présent dans le tabac et est responsable de son potentiel de dépendance (LeHouezec *et al.*, 2003). La nicotine elle-même n'est pas responsable du développement du cancer du poumon, mais l'exposition aux carcinogènes retrouvés dans le tabac entraîne un carcinome du poumon (Smith *et al.*, 2000).

De nombreux composés de la fumée de tabac sont potentiellement cancérigènes. Parmi ceux-ci, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) qui sont certainement les agents cancérigènes les plus documentés, plusieurs secteurs d'activité étant associés à une exposition aux HAP comme la production de houille, les enrobés routiers et goudrons de houille (Pairon *et al.*, 2000).

7.1.2 Tabagisme passif

Le tabagisme passif appelé également tabagisme environnemental, est lié à l'inhalation involontaire par le sujet non-fumeur, de la fumée de cigarette. (wirth *et al.*, 2005)

7.1.3. L'amiante

Les fumeurs avec une exposition significative à l'amiante ont un risque de cancer du poumon près de 100 fois plus élevé que les non-fumeurs sans exposition à l'amiante. (Aija *et al.*, 2019).

7.1.4 Le radon

Le radon est un gaz radioactif d'origine naturelle qui provient de la désintégration de l'Uranium présent dans les sols. Son inhalation entraîne une irradiation alpha au niveau de l'épithélium bronchique (Laurier *et al.*, 2013). Ces particules peuvent provoquer des mutations des gènes si elles parviennent jusqu'au noyau des cellules (Institut National du Cancer, 2011). Le radon est pourtant le second facteur de risque du cancer du poumon, il a été reconnu cancérigène pulmonaire pour l'Homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). (IARC Working Group, 1988)

7.1.5 Autres produits chimiques

Il y a tout un groupe de substances dont les éléments inhalés pouvaient également mener à des cancers du poumon, notamment les composés de chrome, de nickel, d'arsenic, et les oxydes de fer.

III) génétique du cancer broncho-pulmonaire

Ce cancer ne survient pas chez tous les fumeurs ce qui a suscité la recherche de certaines éventuelles mutations génétiques responsables d'une certaine prédisposition à ce type de cancer.

1. Tp53

Le gène *TP53* est un gène suppresseur de tumeur impliqué dans le développement de nombreux cancers humains et joue un rôle majeur dans la réponse au stress. La protéine TP53 est un facteur de transcription qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire, TP53 joue un rôle clé dans la réponse aux agents génotoxiques, en particulier les anti-cancéreux (Lehmann-Che *et al.* 2007). Près de la moitié des tumeurs solides sont porteuses de mutations inactivantes du gène TP53 (Andrysik *et al.*, 2017). Les mutations dans le suppresseur de tumeur p53 restent un mécanisme vital pour que la tumeur échappe à l'apoptose et à la sénescence. (Guo *et al.*, 2017).

Parmi les multiples altérations génétiques décrites dans les cancers du poumon, les mutations et autres altérations du gène TP53 comptent parmi les événements les plus fréquents et les plus importants. La grande majorité des cancers du poumon, des types de CBPC et de CBNPC, présentent des anomalies du gène TP53. (Toyooka *et al.*, 2003)

2. EGFR

Le récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR), appartenant à la famille des récepteurs à tyrosine kinases (RTK), Un récepteur de la famille EGFR est composé d'un domaine extracellulaire de liaison au ligand, d'un domaine transmembranaire hydrophobe et d'un domaine intracellulaire de tyrosine kinase (Wang *et al.*, 2015).

La phosphorylation du domaine de la tyrosine kinase suivie d'une homodimérisation ou d'une hétérodimérisation entre différents récepteurs de la même famille conduit à l'activation de protéines, La dimérisation des récepteurs est favorisée par la liaison d'un ligand (Ono *et al.*, 2006).

Ces récepteurs sont exprimés à l'état physiologique dans de nombreux types de tissus, dans lesquels ils jouent un rôle majeur dans le développement, la prolifération, la différenciation et le métabolisme cellulaire (Chrétien *et al.*, 2011). L'expression de l'EGFR est forte dans les cellules épithéliales bronchiques et modérée dans les cellules épithéliales alvéolaires. Les mutants de l'EGFR ont un effet oncogénique sur les cancers

bronchiques.[96]Les gènes de la tyrosine kinase des récepteurs ont été séquencés dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC). (Paez *et al.*, 2004).

3. KRAS

Le gène Kras se situe sur le chromosome 12 (12pl2). La protéine p21-Ras est une GTPase recrutée à la membrane après activation de divers récepteurs par des stimuli extracellulaires. (Dubus *et al.*, 2010). Les protéines RAS font partie de la voie RAS/RAF/MAPK ayant pour fonction d'assurer la transduction des signaux du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire. Ces protéines assurent donc le lien entre les récepteurs membranaires tels que les récepteurs EGF, et les protéines-kinases de types sérines/thréonines-kinases intra-cytoplasmiques. Les protéines RAS sont, soit activées lorsqu'elles sont liées au GTP, ou inactivées lorsqu'elles sont liées au GDP (HDi Fiore *et al.*, 2009). La forme activée, KRAS-GTP va réguler de multiples fonctions cellulaires comme la division, la mobilité, l'apoptose, la transcription, la traduction, l'adhésion, l'endocytose. (Dubus *et al.*, 2010).

KRAS est l'oncogène le plus couramment muté dans le cancer chez l'homme. (Aguirre *et al.*, 2018).

4. MYC

MYC est un facteur de transcription de l'hélice-boucle-hélice-leucine zipper (HLH-LZ) (García-Gutiérrez *et al.*, 2019). qui régule la transcription d'un grand nombre de gènes et contrôle le cycle cellulaire, la croissance cellulaire, le métabolisme, la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose et la transformation cellulaire (Allevato *et al.*, 2017). La régulation de la transcription par MYC dépend de la formation de complexes hétérodimères avec la protéine MAX.(García-Gutiérrez *et al.*, 2019).

L'activation oncogène de MYC entraîne une prolifération cellulaire incontrôlée, L'inhibition de MYC conduit à la régression de la tumeur et à la redifférenciation des cellules (Hall *et al.*, 2016). MYC accélère considérablement la tumorigenèse et les métastases dans les SCLC nuls de Rb1 / Trp53 (Mollaoglu *et al.*, 2017), l'amplification et les réarrangements des gènes Myc ont été trouvés dans une fraction de NSCLC. (Yokota *et al.*, 1988).

5. Gènes de détoxification

Le métabolisme des xénobiotiques retrouvés dans la fumée de tabac et principalement le benzo(a)pyrène, qui est considéré comme l'agent cancérigène le plus incriminé dans la fumée de tabac peut être résumé dans la figure ci-dessous. Plusieurs enzymes participent à ce métabolisme et de nombreuses études épidémiologiques ont tenté de montrer leur rôle comme facteur de risque dans le cancer du poumon (Beaune *et al.*, 2000).

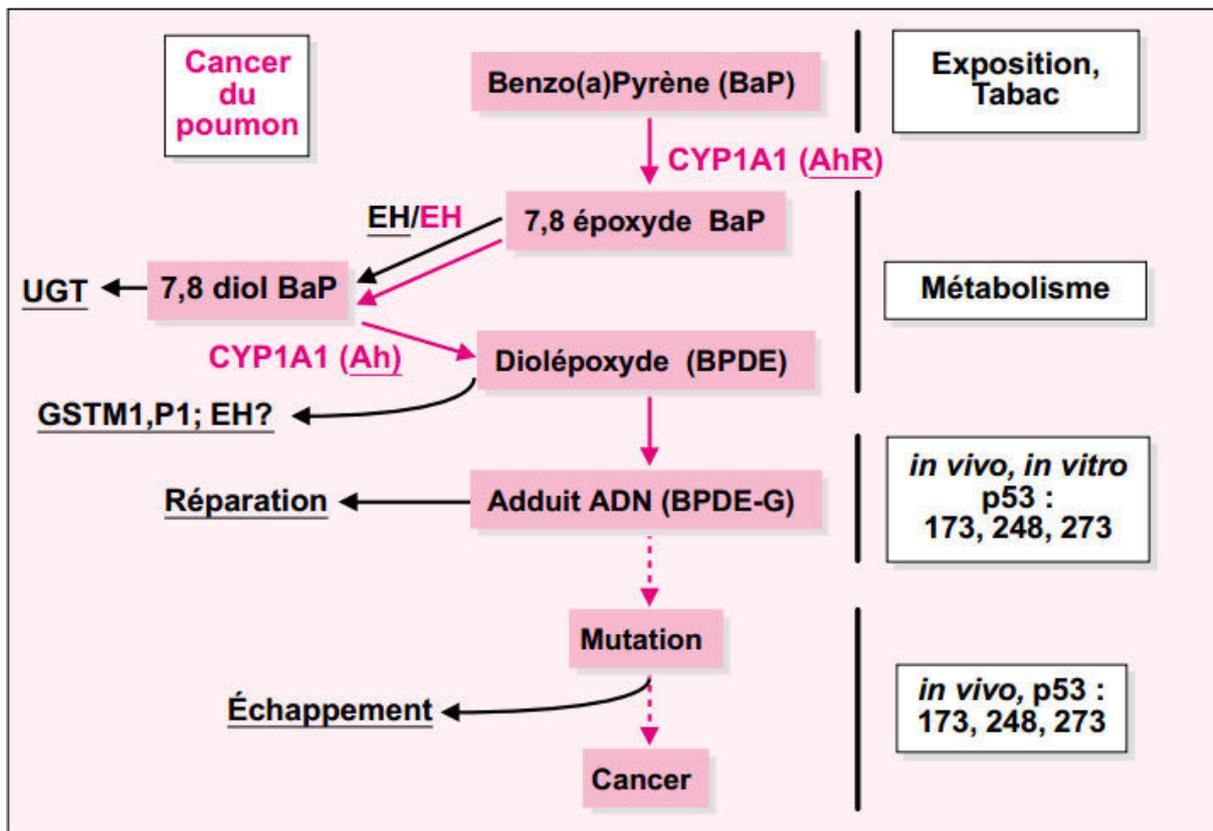


Figure 5 : Schéma métabolique de benzo(a)pyrène et déclenchement du cancer du poumon à partir de ce précancérogène.

CYP1A1 : cytochromeP4501A1 ; AhR : récepteur Ah responsable de l'induction du CYP1A1 par la dioxine ou le benzo(a)pyrène ; UGT : UDP glycosyl transférase ; GST : glutathion-S-transférase ; EH = époxyde hydrolase. Les adduits à l'ADN ont été retrouvés in vivo chez les fumeurs et les adduits à l'ADN dus au BDPE dans En tant qu'organe respiratoire, le poumon est toujours exposé à l'oxygène périphérique et autres sources de contamination dans l'environnement.

Pour éliminer ces cancérogènes, des systèmes de défense antioxydants sont organisés en deux phases. (Glavizh Adibhesami *et al.*, 2018)

5.1 Les enzymes de phase I

Sont des enzymes de métabolisme importantes qui sont associés au métabolisme de la plupart des xénobiotiques (Croom *et al.*, 2012). représentés principalement par les enzymes CYP. Le gène CYP1A1 est le plus étudié, il codifie l'enzyme de phase I arylhydrocarbonhydroxylase (AHH) appartenant au système du cytochrome P450 qui joue un rôle majeur dans la bio-activation des procarcinogènes du tabac. Deux variants ont été décrits, le premier dans l'intron 6 et le second dans l'exon 7. Ces deux polymorphismes sont associés à une plus grande activité enzymatique et ont été décrits comme des facteurs de susceptibilité génétique au cancer du poumon. (Institut national de la santé et de la recherche médicale.(2008),(Mota *et al.*, 2010).

5.2 Les enzymes de phase II

Représentées principalement par la classe des GSTs Les substances toxiques présentes dans l'environnement peuvent exposer les poumons au stress oxydatif (Yang *et al.*, 2015, Carlsten *et al.*, 2008, López-Cima *et al.*, 2012). L'exposition au stress oxydatif endommage l'ADN cellulaire, entraînant des mutations, une instabilité génomique et finalement une tumeur maligne.(Cadet *et al.*, 2010, Fowke *et al.*, 2011 , Hair *et al.*, 2010).

5.2.1) La famille des GST's

Les glutathion S-transférases (GST) sont une famille d'enzymes qui catalysent la conjugaison de glutathion réduit à un large éventail de substrats, (Haschek *et al.*, 2013), Les GST's occupent une position clé dans les processus de détoxification biologique [55] sous cette réaction de catalyse (Bairoch *et al.*, 2000).

$RX + \text{glutathione} \rightleftharpoons HX + R\text{-S-glutathione}$

R peut être un groupe aliphatique, aromatique ou hétérocyclique;

X peut être un groupe sulfate, nitrile ou halogénure

Ces enzymes ont également plusieurs fonctions non catalytiques liées à la séquestration de carcinogènes, au transport intracellulaire d'un large spectre de ligands hydrophobes et à la modulation des voies de transduction du signal. (Sherratt *et al.*, 2001).

Ces enzymes sont également étroitement associées à la biosynthèse des leucotriènes, des prostaglandines, de la testostérone et de la progestérone, ainsi qu'à la dégradation de la tyrosine. (Hayes *et al.*, 2005)

Ces GST sont divisées en sept classes principales, un (alpha, A), M (mu, m), p (Pi, P), S (Sigma, S), q (thêta, T), w (oméga, O) et z (zeta, Z). Les GST cytosoliques présentent le plus grand intérêt en toxicologie et il existe au moins 16 sous-unités GST cytosoliques chez l'Homme. (Bolt *et al.*, 2006)

5.2.2) Les GST de la classe mu

Les GST de la classe mu humaine ont été subdivisées en 5 isoformes sur la base de différentes spécificités de substrat (Takahashi *et al.*, 1993), il ya cinq membres de la sous-famille GSTm, à savoir GSTM2, GSTM3, GSTM4 et GSTM5, présentent des niveaux élevés d'homologie de séquence et de spécificité de substrat avec GSTM1 (Pearson *et al.*, 1993), Les GST de classe Mu peuvent former des homodimères et des hétérodimères, ce qui donne un grand nombre d'isoenzymes possibles pouvant être formées, toutes ayant des activités qui se chevauchent mais des spécificités de substrat différentes (Marchler-Bauer *et al.*, 2016).

5.2.3) Le GSTM1

Le gène GSTM1 est localisé sur le bras court du chromosome 1 (1p13.3) (Pearson *et al.*, 1993), Il a une taille de 5950 pb et est constitué de sept introns et huit exons, il code pour une protéine cytosolique de 218 résidus d'acides aminés avec un poids moléculaire de 21/25 kDa (Yang *et al.*, 2015).

Le gène GSTM1 code pour GST μ et possède trois allèles majeurs (a, b et allèles nuls) (Yang, P. *et al.* 2006), tandis que GSTM1a et GSTM1b diffèrent d'une seule base dans l'exon 7. Les produits de ces deux derniers gènes se combinent pour former des enzymes actives, homo et hétéro-dimériques. (Strange *et al.*, 2001, Parl *et al.*, 2005).

Un variant unique de GSTM1, dGSTM1 * 1x2, contenant un gène dupliqué de GSTM1 a été identifié parmi une population Saoudienne (Evans *et al.*, 1996). GSTM1 a été largement étudié en raison de son génotype nul, un grand nombre d'études aient tenté d'associer le génotype GSTM1-nul au risque de cancer en général et au cancer du poumon en particulier (Bhattacharjee *et al.*, 2013).

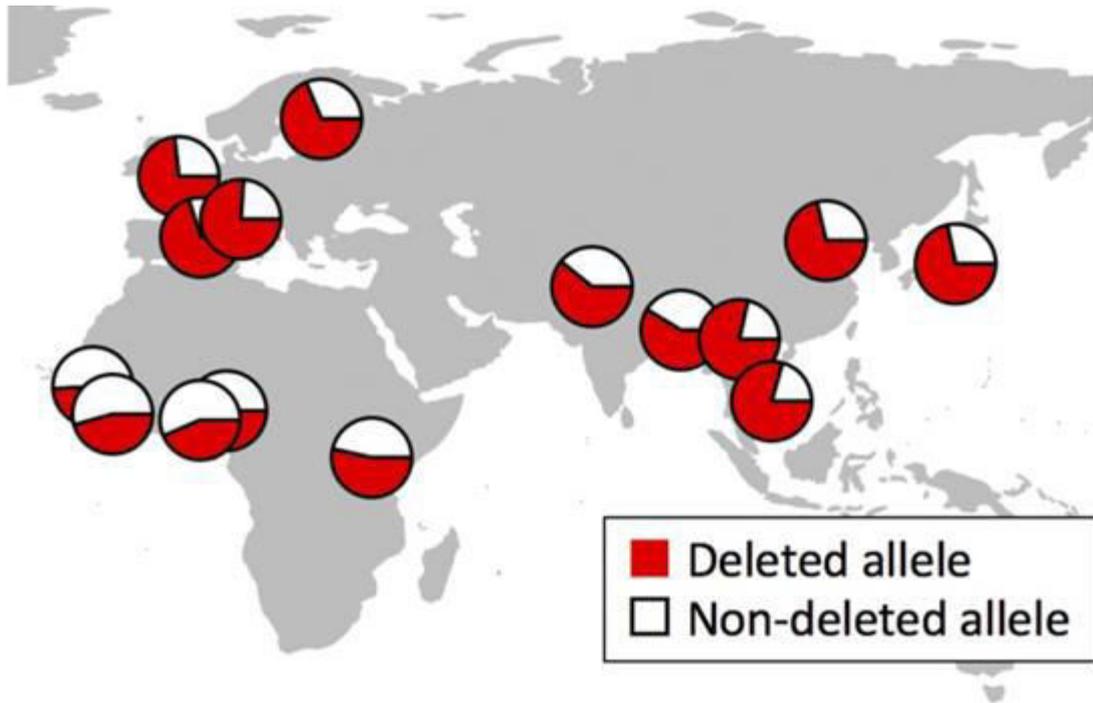


Figure 6 : l'allèle GSTM1 supprimé et sa répartition géographique. (Saitou *et al.*, 2018).

Les données de fréquence proviennent de la base de données 3 du projet 1000 Génomes (Sudmant *et al.*, 2015).

Une délétion de la GSTM1 ou mutation nulle désactive les enzymes, ce qui entraîne une perte de fonction dans la voie de la détoxification (Yu *et al.*, 2018). Le génotype nul de GSTM1 pourrait être un facteur de risque de cancer du poumon (Yang *et al.*, 2015). Les homozygotes pour l'allèle nul en GSTM1 ne produisent pas de protéine GSTM1. (Pejovic-Milovancevic *et al.*, 2016).

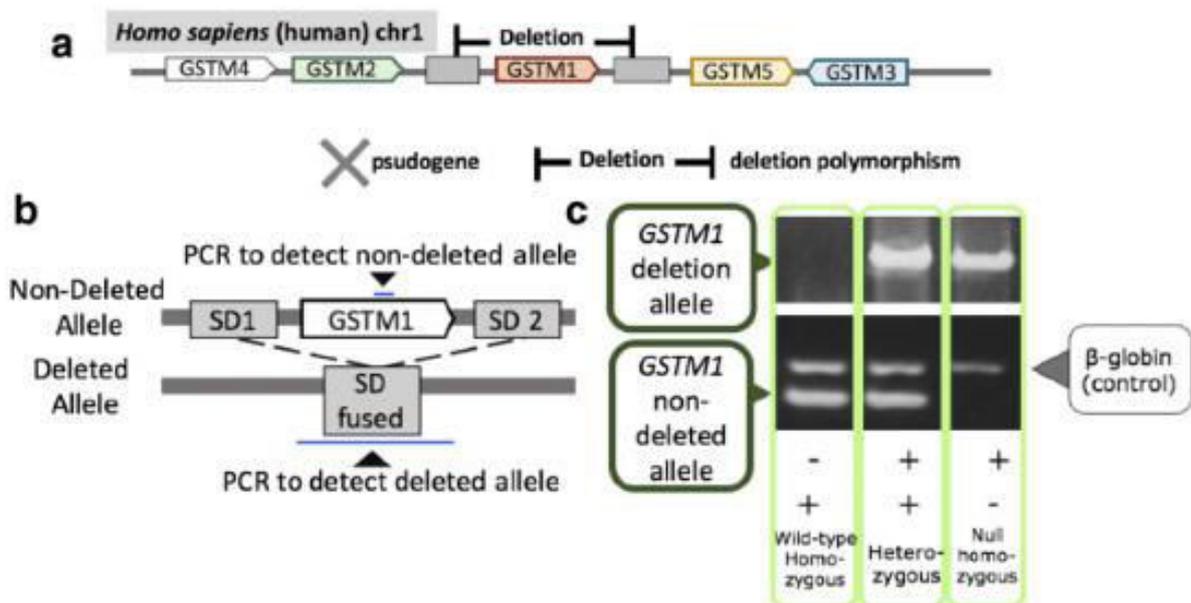


Figure 7 L'évolution du locus GSTM: (a) Les emplacements chromosomiques des gènes de GSTM de primate et les séquences de duplication segmentaire. (b) L'emplacement des amorces et (c). Méthodes de génotypage pour le GSTM1 (Saitou *et al.*, 2018).

La délétion de GSTM1 et d'autres variants de ce locus peut avoir un effet plus large sur la famille de gènes voisine de GSTM, dont les membres ont des fonctions métaboliques similaires (Hayes *et al.*, 2005).

La délétion du gène GSTM1 est l'un des polymorphismes du nombre de copies les plus connus dans le génome humain. Il est très probablement causé par une recombinaison homologue entre les répétitions flanquant le gène (Khrunin *et al.*, 2016).

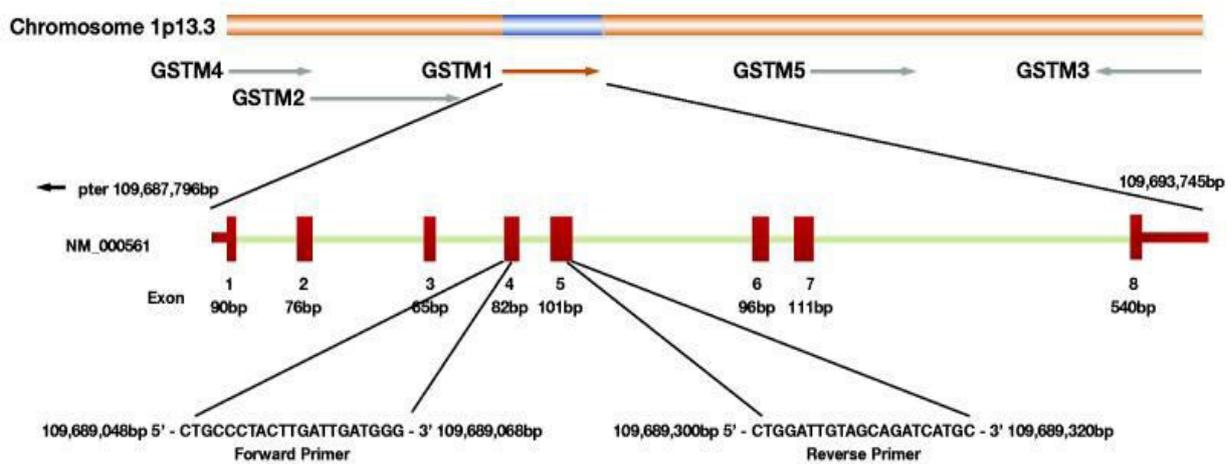


Figure 8 L'allèle nul GSTM1 est né d'un événement de recombinaison ayant entraîné la suppression d'un segment de 20 kb.

Les points finaux de la délétion polymorphe de GSTM1 sont les suivants: La région répétée gauche 5 kb en aval de l'extrémité 3' du gène GSTM2 et 5 kb en amont du début du gène GSTM1; la région répétée droite 5 kb en aval de l'extrémité 3' du GSTM1 et 10 kb en amont de l'extrémité 5' du gène GSTM5 (Pejovic-Milovancevic *et al.*, 2016).

Partie pratique

I. Patients et méthodes

L'étude que nous avons entreprise comprend, d'une part, une étude rétrospective transversale sur 31 patients diagnostiqués pour un cancer broncho-pulmonaire et admis au service d'Onco-chimiothérapie du CHU de Constantine, sur une période de trois mois. D'autre part, nous avons mené une étude moléculaire de type cas – témoins sur deux populations : une population de 31 malades atteints d'un cancer broncho-pulmonaire et une population de 18 témoins en bonne santé apparente.

1 Recrutement

1.1 Recrutement des malades

Tous les patients ont été recrutés au sein du centre anti cancéreux du CHU de Constantine ; en plus du dossier médical du malade un interrogatoire des patients est mené par nous-même. (Annexe 5)

1.2. Recrutement des témoins

On a essayé d'apparier nos témoins aux malades selon l'âge, le sexe ainsi que les habitudes tabagiques.

Cas et témoins ont donné leur consentement pour participer à cette étude.

2 Méthodologie

2.1. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été recueillis stérilement dans des tubes EDTA stériles en quantité de 6 à 10 mL. L'ETDA : est un agent chélateur des ions divalents (tels que Mg^{2+}) nécessaires au fonctionnement des nucléases. Il est donc couramment employé comme inhibiteur indirect des DNAses).

2.2. Extraction de l'ADN

Il est clair que toute étude génétique nécessite la disposition d'échantillons d'acides nucléiques. La méthode employée dans notre étude utilise le solvant inorganique NaCl. le protocole est détaillé en annexe 2.

2.2.1. Principe

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges ; ils seront ensuite traités par :

Un détergent Sodium Dodécyle Sulfate (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire , Une protéinase K, qui dénature et dégrade les protéines.

Dans le lysat, l'ADN nucléaire ainsi libéré est associé aux différentes protéines qui seront digérées et éliminées par précipitation au Na Cl. Le surnagent ainsi récupéré est traité par de l'éthanol pur, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation.

2.3.1. PCR (Polymerase Chain Reaction)

La PCR est une réaction de polymérisation in vitro d'une réplication d'ADN effectuée à l'aide de l'enzyme thermorésistante ; la *Taq* polymérase.

➤ Déroulement des cycles de la PCR

Chaque cycle de la PCR repose sur trois étapes indispensables: Dénaturation, hybridation et élongation. Les références des amorces utilisées pour l'amplification sont mentionnées dans le tableau ci-dessous

Tableau : Programme du thermocycleur utilisé pour l'amplification

Processus	Température (°C)	Temps	Cycles
Dénaturation initiale	94	4min	1
Dénaturation	94	1min	37
Hybridation	61	1min	37
Élongation	72	1min	37
Élongation finale	72	10min	1

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

Le milieu réactionnel utilisé est indiqué en **annexe 4**. Le milieu réactionnel L'ADN est amplifié par PCR multiplex avec deux paires d'amorces de GSTM1 et d'Albumine. Les séquences d'amorces utilisées sont les suivantes :

GSTM1 (219 pb) :

Amorce F (22b)

5'-ATGCCCATGATACTGGGGTACT-3'

Amorce R (24b)

5'-CTTGTTGCCCCAGACAGCCATCTT-3'

Albumine (350 pb) :

Amorce F (24b)

5'-TCAAAAATTTTCAGCCTCTCTTGTC-3'

Amorce R (24b)

5'-AGAAGCTTATTACTTTAAATA-3'

2.3. 1.2. Déroulement des cycles de la PCR

Chaque cycle de la PCR repose sur trois étapes indispensables : Dénaturation, hybridation et élongation. **(Plus de détails en annexe 3).**

2.3.1. 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 2 % 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 + 1µl BBP (Bleu de Bromophénol) qui permet de suivre le front de migration, sans omettre le marqueur de taille.

Les dépôts se font du côté cathode (-). Le système soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 35 minutes.

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. Ce contrôle permet aussi de vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

2.4. Analyse statistique

Les résultats statistiques de tous les échantillons ont été traités par Excel et le logiciel Epi info version 6.0.

2.4.1. Calcul de l'odds ratio

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence :

Il est présenté sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

	Malades	Témoins	
Exposée (E+)	A	b	a + b
Non exposés (E-)	C	d	c + d
	a+c	b+d	Total

$$\text{OR} = a*d / b*c$$

L'Odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence <5%).

Si :

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

OR < 1 : association négative.

OR > 1 : association positive.

2.4.2. p-value

L'odds ratio est suivi par le calcul de la p-value. Cette dernière, nécessite la détermination d'un intervalle de confiance indiquant le degré de certitude des résultats d'une recherche ; cet intervalle fournit une fourchette de valeurs, situées de part et d'autre de l'estimation, où l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle. Le choix de la p-value, ou la probabilité d'être dans l'erreur est donc de 0,05. Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative.

I. Résultats et discussion

A côté de l'étude moléculaire des profils génotypiques de GSTM1 réalisée, nous avons d'autre part réalisé une enquête statistique transversale portant sur 31 malades et 18 témoins sains.

1. Analyse statistique

1.1 Répartition des patients et des témoins selon:

1.1.1. L'âge

Tableau II : Répartition des patients et témoins en tranches d'âge

Tranche d'âge	Patients n (%)		Témoins n (%)		Total
< 50 ans	2	6,45 %	1	5,55 %	3
50-59 ans	5	16,12 %	8	44,4 %	13
60-69 ans	11	35,48 %	7	38,89 %	17
>70ans	13	41,93 %	2	11,11 %	15
Total	31		18		48

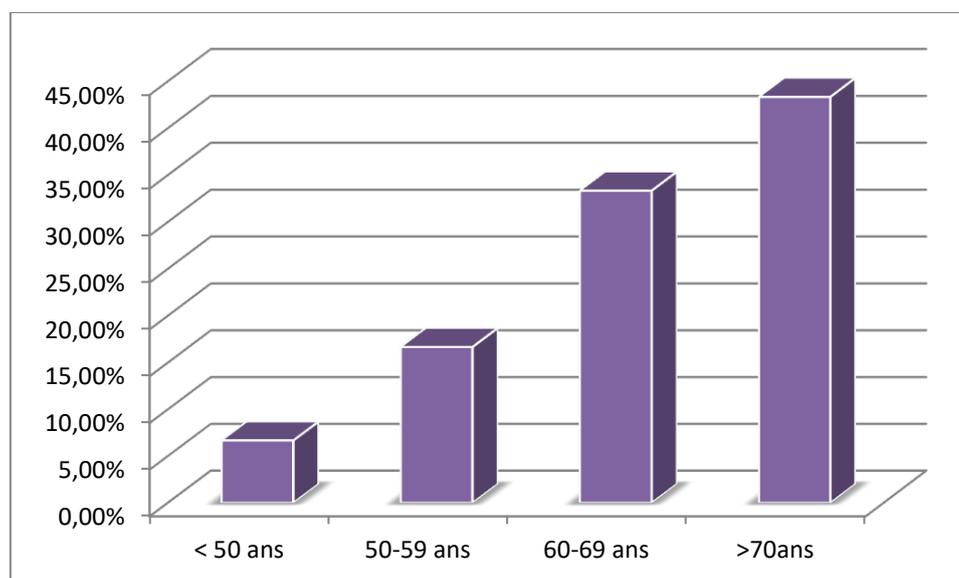


Figure 9 : Distribution des patients en tranches d'âge

L'âge moyen des patients est égal à 62,41 ans, la répartition en tranches d'âge indique qu'il y a un haut risque de survenue de cancer bronchique au-delà de 60 ans, ceci se rapproche des résultats trouvés par Liu et al (2012) en chine , de même les résultats KYOUNG-MU LEE (2006) en Corée ont indiqué un âge de moyen 61 ans, et divergent avec les résultats de Minina VI et al (2017) en Russie , Sharma N,et al (2015) en Inde et Stuckuer I (1999) en

France , Cansel Atinkaya (2012) en Turquie, Chunguo Pan (2014) en chine qui rapportent tous un âge inférieur à 60 ans au moment du diagnostic.

1.1.2. Le sexe

Tableau III : Répartition des patients et des témoins selon le sexe

Sexe	Patients n (%)	Témoins n (%)
Homme	28 90.32%	18 100%
Femme	3 9.68%	0 0%

La répartition selon le sexe montre une nette prédominance masculine, ce résultat est analogue avec pratiquement tous les résultats de la littérature comme Sharma N et al (2015) en Inde, Xue-Yan Jiang (2014) dans la population de la région de Mongolie intérieure, la prédominance masculine a été également observée par Minina VI,et al (2017) en Russie et Cansel Atinkaya (2012) en Turquie.

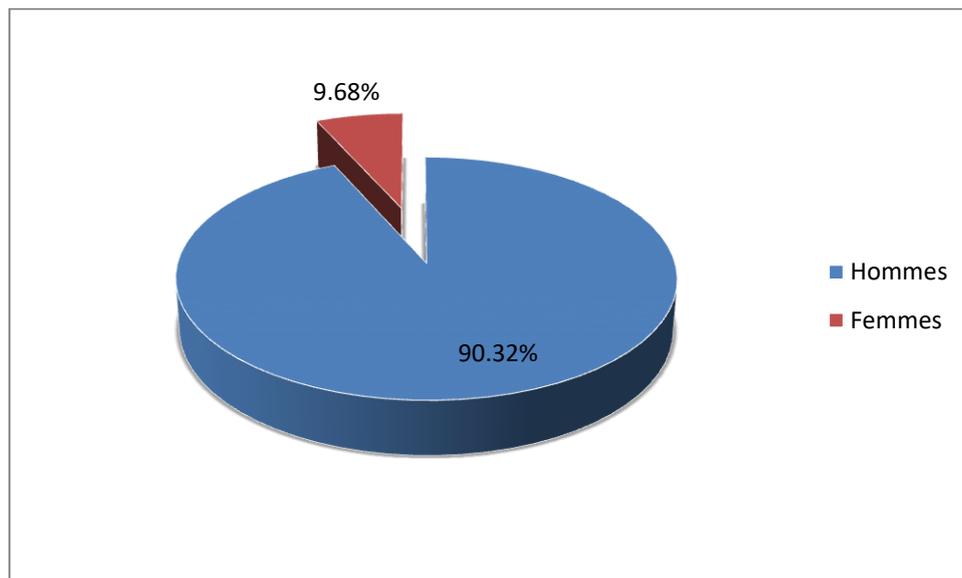


Figure 10: Répartition des patients selon le sexe.

1.1.3. Tabagisme

Tableau V : Répartition des patients et des témoins selon le statut tabagique

Tabagisme	Patients n	(%)	Témoins n	(%)
Fumeurs	28	90.32%	10	55.56%
Non-fumeurs	3	9.68%	8	44.44%
Total	31		18	

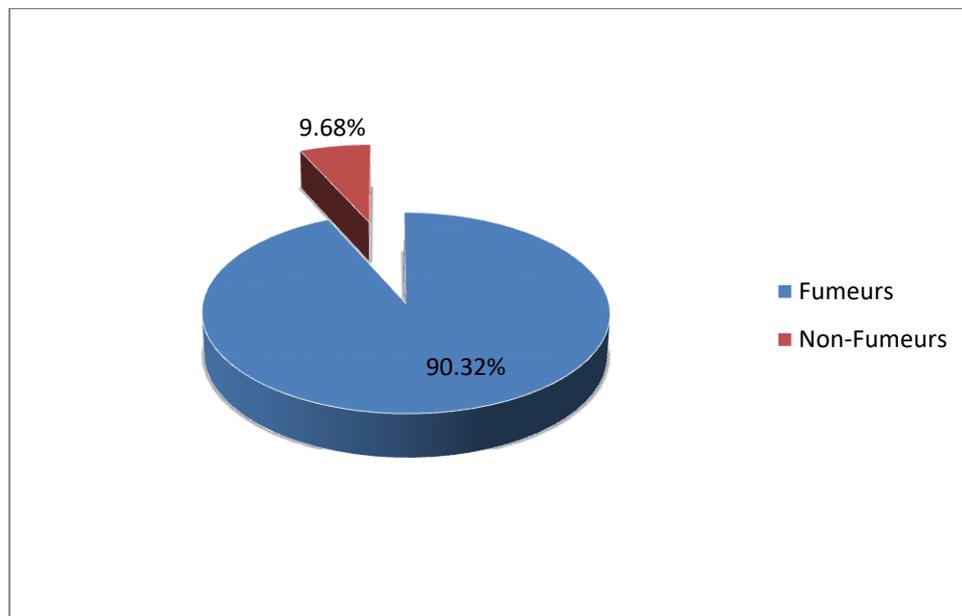


Figure 11 : Répartition des patients selon le statut tabagique

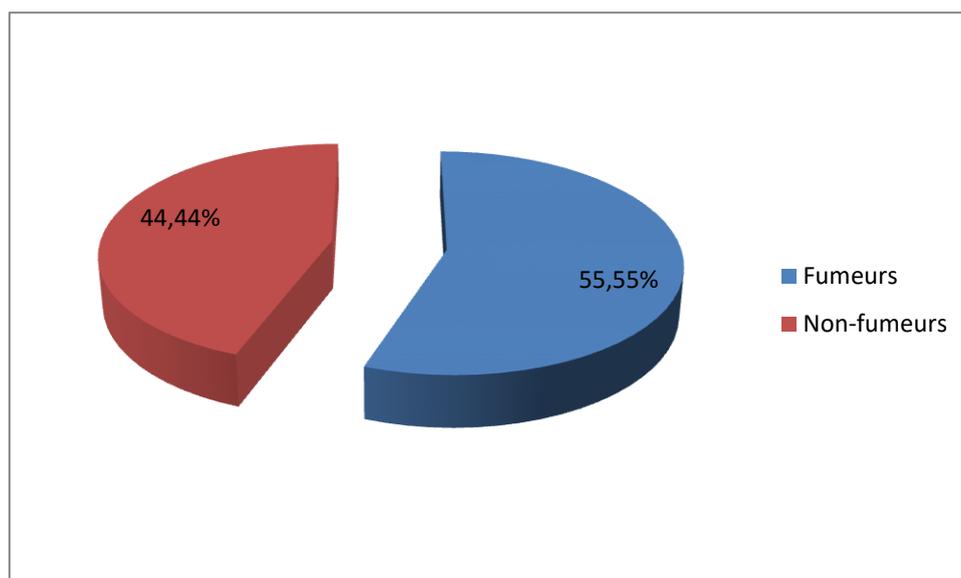


Figure 12: Répartition des témoins selon le statut tabagique

La répartition des patients selon le statut tabagique montre clairement une prédominance des fumeurs qui représentent 90,32 %. Selon ces résultats le tabac sous ses deux formes cigarette et à chiquer semble être un haut facteur de risque surtout avec un début précoce de tabagisme. Nos résultats sont analogues à ceux trouvés dans la littérature comme Liu et al (2012) et Qing Lan et al (2000) en Chine.

1.1.4. Répartition des patients selon le type histologique

Tableau IV : Répartition des malades selon le type histologique

Type histologique	Nombre de patients (%)	
Adénocarcinome	18	58,06 %
Carcinome épidermoïde	10	32,25 %
Carcinome à petites cellules	1	3,22 %
Carcinome à grandes cellules	0	0 %
Autres	1	3,22 %

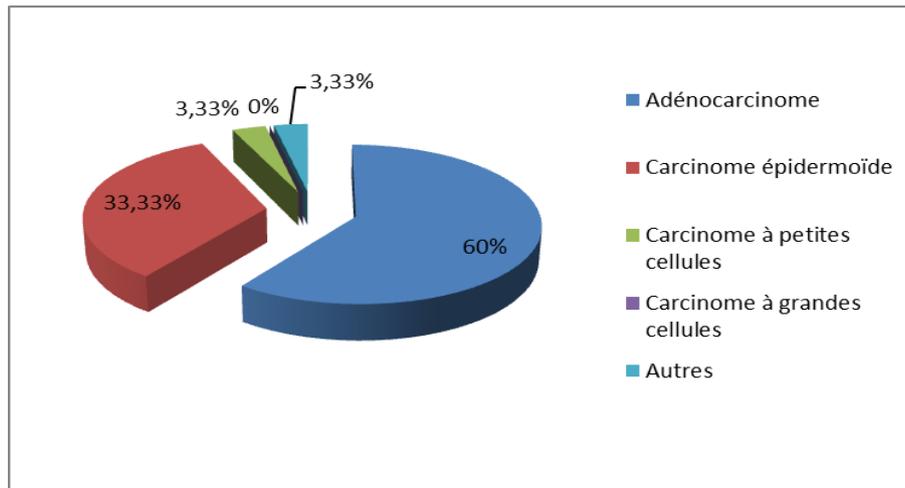


Figure 13 : Répartition des malades selon le type histologique

Nos résultats indiquent que le type histologique le plus répandu est l'adénocarcinome, suivi du carcinome épidermoïde.

Nos résultats concordent avec les résultats de (Yang et al., 2007; Yoon et al., 2008) qui rapportent que l'adénocarcinome est le type histologique prédominant. Contrairement à nos résultats, le carcinome épidermoïde était le sous-type prédominant selon les résultats de (Sobti et al., 2004).

2. Etude analytique cas-témoins des profils génotypiques

La présente analyse moléculaire vise à rechercher une éventuelle association entre le génotype nul de GSTM1, et le risque de développer un cancer broncho-pulmonaire. Les génotypes sont révélés par une électrophorèse sur gel d'agarose en présence d'un contrôle interne de PCR qui est l'Albumine de taille égale à 350 pb, la présence de l'allèle GSTM1 est détectée par la présence d'une bande de 219 pb.

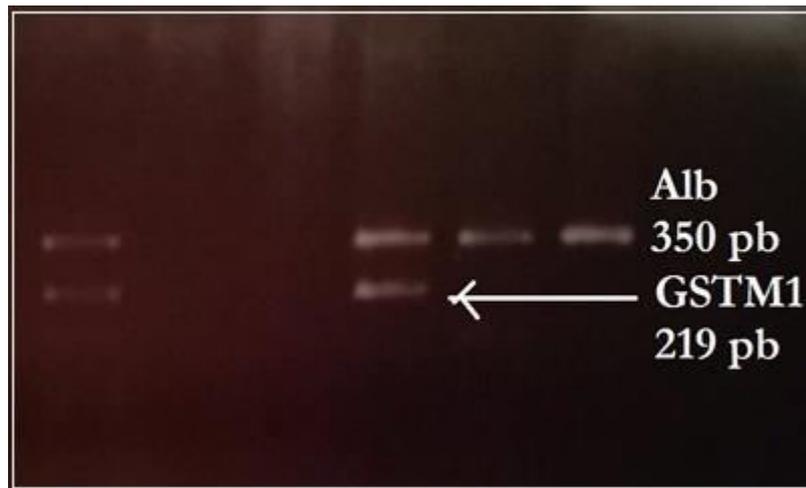


Figure 14 : Profil électrophorétique sur gel d'agarose 2 %, du produit de PCR multiplex de la délétion du gène GSTM1 en présence du gène de l'albumine comme témoin.

La bande représentative de l'albumine sera toujours présente. La délétion du gène se traduit sur le gel par l'absence de la bande alors que la présence du gène se traduit par la présence de la bande.

Tableau VI : Répartition des patients et des témoins selon le génotype.

	Génotype	Patients		Témoins		OR	IC	P value
		n	%	n	%			
GSTM1	Délétion	14	45,16	3	16,66	4,12	0,85- 22,40*	0,04
	Présence	17	54,83	15	83,33			

Le calcul de l'odds ratio (OR) et de la p-value suggèrent que le génotype nul de GSTM1 semble être impliqué dans la survenue d'un cancer broncho-pulmonaire.

Nos résultats sont en accord avec les études de Qing Lan et al. (2000), Liu et al (2012) et Chunguo Pan (2014) en Chine. En Russie, des résultats similaires ont été rapportés par Minina VI et al (2017) qui confirment que le génotype nul de GSTM1 est un facteur de risque dans la survenue d'un cancer du poumon. Des résultats pareils ont été observés en Inde, en Turquie, en Corée ainsi qu'en France et indiquent tous que le génotype nul est en association avec le risque de développer un cancer broncho-pulmonaire. (Atinkaya *et al.*, 2012, Piao *et al.*, 2013, Lee *et al.*, 2006, Ihsan *et al.*, 2014, Sharma *et al.*, 2015, 122. Stücker *et al.*, 1999, Girdhar *et al.*, 2016)

Néanmoins un nombre important d'études divergent avec nos résultats ; parmi ces études on peut citer M Felicitas López-Cima (2012) en Australie. et Ruano-Ravina A et al (2003) en Espagne. Adibhesami G et al (2018) en Iran. Masood N, et al (2016) en Pakistan, qui n'ont rapporté aucune association entre le génotype nul de GSTM1 et la survenue d'un cancer broncho-pulmonaire.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

L'étude que nous avons entreprise se divise en deux parties :

- Une enquête statistique
- Une étude moléculaire de type cas-témoins portant sur 31 patients comparés à 18 témoins sains.

L'étude moléculaire a porté sur l'enzyme GSTM1 de la phase II du métabolisme des xénobiotiques : Les protéines glutathion S-transférase mu catalysent la conjugaison du glutathion sur une grande variété de carcinogènes électrophiles, Ces variations génétiques peuvent modifier la susceptibilité d'un individu aux substances cancérigènes et aux toxines. Des mutations nulles de ce gène mu ont été associées à une augmentation d'un certain nombre de cancers, probablement en raison d'une sensibilité accrue aux toxines environnementales et aux substances cancérogènes.

Dans le présent travail, nous visons à vérifier s'il existe une association entre le génotype GSTM1-nul et le CBP ; Une délétion de la GSTM1 ou mutation nulle, désactive les enzymes, ce qui entraîne une perte de fonction dans la voie de la détoxification.

Les résultats de l'enquête statistique ont montré que :

- Le cancer broncho-pulmonaire touche beaucoup plus les hommes avec un pourcentage de 91 %.
- Le tabagisme reste le facteur étiologique le plus incriminé ; ainsi 91 % de nos malades étaient des fumeurs.
- L'âge médian des malades est de 62 ans.
- Le type adénocarcinome est le plus diagnostiqué avec un taux de 60 %.

En conclusion, notre étude suggère que le génotype GSTM1-nul pourrait affecter la susceptibilité génétique au CBP.

Bien qu'une association positive ait été rapportée pour le génotype nul de GSTM1 et le risque de développer un CBP, nos résultats ne sont pas vraiment concluants à cause de l'effectif relativement réduit de notre population d'étude.

Il serait donc intéressant de s'orienter vers l'élargissement de la taille de l'échantillon afin de pouvoir tirer des conclusions cohérentes sur l'association de la délétion GSTM1 et le risque d'un CBP, ainsi que l'analyse d'association du polymorphisme en question en combinaison avec d'autres polymorphismes notamment ceux des gènes codant des enzymes de la phase I de détoxification.

Références

Références

(A)

Adibhesami, G., Shahsavari, G. R., Amiri, A., Razavi, A. N. E., (2018). Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1) And T1 (GSTT1) Polymorphisms And Lung Cancer Risk Among A Select Group Of Iranian People. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention: APJCP*, 19(10), 2921.

Aguirre, A. J., & Hahn, W. C. (2018). Synthetic Lethal Vulnerabilities In KRAS-Mutant Cancers. *Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine*, 8(8).

Aija .Knuutila(2019).Carcinome Bronchique,Forum Med Suisse.19(0910).173-174.

Alain,R., & Sylvie,T.(2006). Anatomie Et Physiologie,Elsevier.180–192.

Alain,S.,James,L .(2006).Histologie Humaine ,3^{ème} Edition.181–199.

Allevato, M., Bolotin, E., Grossman, M., Mane-Padros, D., Sladek, F. M., & Martinez, E. (2017). Sequence-Specific DNA Binding By MYC/MAX To Low-Affinity Non-E-Box Motifs. *Plos One*, 12(7), E0180147.

American.,Cancer,Society.(2016).Society,Lung,Cancer(Non–Small.Cell).Extrait
De: [Http://Www.Cancer.Org/Acs/Groups/Cid/Documents/Webcontent/003115-Pdf.Pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf).

Andrysik, Z., Galbraith, M. D., Guarnieri, A. L., Zaccara, S., Sullivan, K. D., Pandey, A., ... & Espinosa, J. M. (2017). Identification Of A Core TP53 Transcriptional Program With Highly Distributed Tumor Suppressive Activity. *Genome Research*, 27(10), 1645-1657.

Antomie , D., Srour, I ., Mornex, F. (2015).Lung Cancer.Stereotactic Body Radiation Therapy Andsurgery.Cancer Radiothérapie,19.371–376.

Arne,S.,Nicole,M (2004).Anatomie Physiologie 2ème Édition,304–317.

Atinkaya, C., Taspinar, M., Sakiragaoglu, O., Oz, G., Yazici, U., Oztuna, D., ... & Sunguroglu, A. (2012). The Effect Of CYP1A1, GSTT1 And GSTM1 Polymorphisms On The Risk Of Lung Cancer: A Case–Control Study. *Human & Experimental Toxicology*, 31(10), 1074-1080.

Références

(B)

Bairoch, A. (2000). The ENZYME Database In 2000. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 304-305.

Beaune, P. H., & Lorient, M. A. (2000). Bases Moléculaires De La Susceptibilité Aux Xénobiotiques: Aspects Métaboliques.

Bernal, C.(2016).Prise En Charge En Physiothérapie D'une Clientèle Aînée Atteinte D'un Cancer Du Poumon,Université De Montréal.10–11.

Bhattacharjee, P., Paul, S., Banerjee, M., Patra, D., Banerjee, P., Ghoshal, N., ... & Giri, A. K. (2013). Functional Compensation Of Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1) Null By Another GST Superfamily Member, GSTM2. *Scientific Reports*, 3, 2704.

Bolt, H. M., & Thier, R. (2006). Relevance Of The Deletion Polymorphisms Of The Glutathione S-Transferases GSTT1 And GSTM1 In Pharmacology And Toxicology. *Current Drug Metabolism*, 7(6), 613-628.

Bournet, B., Dufresne, M., Selves, J., Torrisani, J., Cordelier, P., & Buscail, L. (2013). Oncogène Kras Et Cancer Du Pancréas-Trente Ans Plus Tard. *Médecine/Sciences*, 29(11), 991-997.

Bournet, B., Dufresne, M., Selves, J., Torrisani, J., Cordelier, P., & Buscail, L. (2013). Oncogène Kras Et Cancer Du Pancréas-Trente Ans Plus Tard. *Médecine/Sciences*, 29(11), 991-997.

Braithwaite, D., Demb, J., & Henderson, L. M. (2016). *American Cancer Society: Cancer Facts And Figures 2016*. Atlanta, GA: American Cancer Society.

Bray, F, Colombet .M, Piñeros. M, Znaor. A, Zanetti R, Ferlay J.(2017).Cancer Incidence In Fivecontinents.Volume XI ,Electronic Version. Lyon.

(C)

Cadet, J., Douki, T., & Ravanat, J. L. (2010). Oxidatively Generated Base Damage To Cellular DNA. *Free Radical Biology And Medicine*, 49(1), 9-21.

Références

Carlsten, C., Sagoo, G. S., Frodsham, A. J., Burke, W., & Higgins, J. P. T. (2008). Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1) Polymorphisms And Lung Cancer: A Literature-Based Systematic Huge Review And Meta-Analysis. *American Journal Of Epidemiology*, 167(7), 759-774.

Chansky, K., Detterbeck, F. C., Nicholson, A. G., Rusch, V. W., Vallières, E., Groome, P., ... & Bolejack, V. (2017). The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation Of The Revision Of The TNM Stage Groupings In The Eighth Edition Of The TNM Classification Of Lung Cancer. *Journal Of Thoracic Oncology*, 12(7), 1109-1121.

Chater, A.(2014).Cancer Broncho Pulmonaire Et Thérapeutique ,Thèse De Doctorat,Universit Abou Bekrbelkaid.Tlemcen .129–130.

Cherif, M. H., Zaidi, Z., Abdellouche, D., Hamdi, S., Lakhdari, N., Bendjazia, A. D., ... & Guerra, D. (2010). Registre Du Cancer De Sétif (Algérie): Incidence, Tendence Et Survie, 1986–2005. *Journal Africain Du Cancer/African Journal Of Cancer*, 2(4), 245-258.

Chrétien, A. S. (2011). Fonctionnalité De La Signalisation En Aval Des Récepteurs HER: Implication Dans La Réponse Cellulaire Et Tumorale Aux Thérapies Ciblées (Doctoral Dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).

Collège Français Des Pathologistes,(2013). Tumeurs Du Poumon, Primitives Et Secondaires, Item 306 (Ex Item 157),3–4.

Croom, E. (2012). Metabolism Of Xenobiotics Of Human Environments. In *Progress In Molecular Biology And Translational Science* (Vol. 112, Pp. 31-88). Academic Press.

(D)

De Jean, François Morère, Françoise Mornex, Denis Soulières.(2011).Thérapeutique Du Cancer.2ème Edition,Springer Science &Business Media.100–101.

Dela, Cruz., Cs,Tanoue.,Lt,Matthay.,Ra.(2011).Lungcancer Epidemiology,Etiology And Prevention.Clin Chest Med,32(4),605–44.

Denoix, P. F. (1946). Enquete Permanent Dans Les Centres Anticancereaux. *Bull Inst Natl Hyg*, 1(1), 70-75.

Références

Dubus, P. (2010). CDK4, Cible Thérapeutique Des Adénocarcinomes Pulmonaires Porteurs D'une Mutation De L'oncogène KRAS. *Médecine/Sciences*, 26(12), 1023-1025.

(E)

E.Giroux Leprieur,(2018). Bilan D'extension Et Classification TNM Actualisée Du Cancer Bronchique Non A Petites Cellules,Revue Des Maladies Respiratoires Actualités,10(3) .248-254.

Eolyn, K. Y. (2005). Problématique Du Cancer Broncho-Pulmonaire Primitif Dans Le Service De Pneumologie De L'hôpital Du Point G (Doctoral Dissertation, Thèse De Doctorat En Médecine: 1-33).

Evans, D. A. P., Seidegard, J., & Narayanan, N. (1996). The GSTM1 Genetic Polymorphism In Healthy Saudi Arabians And Filipinos, And Saudi Arabians With Coronary Atherosclerosis. *Pharmacogenetics And Genomics*, 6(4), 365-367.

(F)

Florent.Martin,(2016).Le Cancer Broncho-Pulmonaire Dans Le Département De La Réunion,Caractéristiques Cliniques Et Démographiques,Médecine Humaine Et,Pathologie, Ffdumas-01416758).

Fowke, J. H., Gao, Y. T., Chow, W. H., Cai, Q., Shu, X. O., Li, H. L., ... & Zheng, W. (2011). Urinary Isothiocyanate Levels And Lung Cancer Risk Among Non-Smoking Women: A Prospective Investigation. *Lung Cancer*, 73(1), 18-24.

François,P.(2003).Anatomie Physiologie, Pharmacologie Général.6^{ème} Edition.270–277.

(G)

García-Gutiérrez, L., Delgado, M. D., & León, J. (2019). MYC Oncogene Contributions To Release Of Cell Cycle Brakes. *Genes*, 10(3), 244.

Girdhar, Y., Singh, N., Behera, D., & Sharma, S. (2016). Combinations Of The Variant Genotypes Of CYP1A1, GSTM1 And GSTT1 Are Associated With An Increased Lung Cancer Risk In North Indian Population: A Case-Control Study. *Pathology & Oncology Research*, 22(3), 647-652.

Références

Glavizh Adibhesami *et al.*,(2018).Glutathione S-Transferase M1 (GSTM1) And T1 (GSTT1) Polymorphisms And Lung Cancer Risk Among A Select Group Of Iranian People, Article 36, 19(10). 2921-2927.

Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H,Eberhardt WEE, *et al.*(2016).The IASLC Lung Cancer Staging Project,Proposals For Revision Of The TNM Stage Groupings In The For Thcoming (Eighth) Edition Of The TNM Classification For Lung Cancer. J Thorac Oncol 11.39–51.

Guindon, G. E., & Boisclair, D. (2009). Past, Current And Future Trend In Tobacco. Washington, DC: International Bank For Reconstruction And Development. The World Bank, 13-16.

Guo, G., Yu, M., Xiao, W., Celis, E., & Cui, Y. (2017). Local Activation Of P53 In The Tumor Microenvironment Overcomes Immune Suppression And Enhances Antitumor Immunity. Cancer Research, 77(9), 2292-2305.

(H)

Hair, J. M., Terzoudi, G. I., Hatzi, V. I., Lehockey, K. A., Srivastava, D., Wang, W., ... & Georgakilas, A. G. (2010). BRCA1 Role In The Mitigation Of Radiotoxicity And Chromosomal Instability Through Repair Of Clustered DNA Lesions. Chemico-Biological Interactions, 188(2), 350-358.

Hall, Z., Ament, Z., Wilson, C. H., Burkhart, D. L., Ashmore, T., Koulman, A., ... & Griffin, J. L. (2016). Myc Expression Drives Aberrant Lipid Metabolism In Lung Cancer. Cancer Research, 76(16), 4608-4618.

Haschek, W. M., Rousseaux, C. G., Wallig, M. A., Bolon, B., & Ochoa, R. (Eds.). (2013). Haschek And Rousseaux's Handbook Of Toxicologic Pathology. Academic Press.

Hayes, J. D., Flanagan, J. U., & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione Transferases. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 45, 51-88.

Hayes, J. D., Flanagan, J. U., & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione Transferases. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 45, 51-88.

Références

Hdi Fiore, F., & Michel, P. (2009). Pronostic Role Of KRAS Mutation In Colorectal Cancer. *Bulletin Du Cancer*, 96(4), 23-30.

Hecht, S. S. (1999). Tobacco Smoke Carcinogens And Lung Cancer. *JNCI: Journal Of The National Cancer Institute*, 91(14), 1194-1210.

(I)

IARC Working Group On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans, & International Agency For Research On Cancer. (1988). *Man-Made Mineral Fibres And Radon (Vol. 43)*. World Health Organization.

Ihsan, R., Chauhan, P. S., Mishra, A. K., Singh, L. C., Sharma, J. D., Zomawia, E., ... & Saxena, S. (2014). Copy Number Polymorphism Of Glutathione-S-Transferase Genes (GSTM1 & GSTT1) In Susceptibility To Lung Cancer In A High-Risk Population From North-East India. *The Indian Journal Of Medical Research*, 139(5), 720.

Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale.(2008).Les Editions Inserm, Cancer Et Environnement [Http://Hdl.Handle.Net/10608/102](http://hdl.handle.net/10608/102).

Institut National Du Cancer.(2011).Boulogne-Billancourt France , Radon And Cancer (INIS-FR--12-0203) .

(J)

Jéhannin-Ligier, K., Dantony, E., Bossard, N., Molinié, F., Defossez, G., Daubisse-Marliac, L., ... & Uhry, Z. (2017). Rapport Technique. Saint-Maurice: Santé Publique France, 1-80.

Jiang, X. Y., Chang, F. H., Bai, T. Y., Lv, X. L., Wang, M. J., & Wang, G. (2014). Susceptibility Of Lung Cancer With Polymorphisms Of CYP1A1, GSTM1, GSTM3, GSTT1 And GSTP1 Genotypes In The Population Of Inner Mongolia Region. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(13), 5207-5214.

Références

(K)

Khrunin, A. V., Filippova, I. N., Aliev, A. M., Slominsky, P. A., & Limborska, S. A. (2016). GSTM1 Copy Number Variation In The Context Of Single Nucleotide Polymorphisms In The Human GSTM Cluster. *Molecular Cytogenetics*, 9(1), 30.

Kiyohara, C., Wakai, K., Mikami, H., Sido, K., Ando, M., & Ohno, Y. (2003). Risk Modification By CYP1A1 And GSTM1 Polymorphisms In The Association Of Environmental Tobacco Smoke And Lung Cancer: A Case-Control Study In Japanese Nonsmoking Women. *International Journal Of Cancer*, 107(1), 139-144.

Konare AWA Diarra .(2015).Aspect Epidemiologiques Et Histopathologiques Des Cancers Broncho-Pulmonaires A BAMAko: Données Du Registre Des Cancers, Faculté De Médecine Et d'Odonto-Stomatologie, Thèse De Doctorat En Médecine .20–21.

(L)

La Rédaction Médisite.(2017).Cancer Du Poumon: L'age Médian.

Lacombe,L.(2000).Précis D'anatomie Et De Physiologie Humaine,28ème Édition,10,92–101.

Lan, Q., He, X., Costa, D. J., Tian, L., Rothman, N., Hu, G., & Mumford, J. L. (2000). Indoor Coal Combustion Emissions, GSTM1 And GSTT1 Genotypes, And Lung Cancer Risk: A Case-Control Study In Xuan Wei, China. *Cancer Epidemiology And Prevention Biomarkers*, 9(6), 605-608.

Lane, D. P. (1992). Cancer. P53, Guardian Of The Genome. *Nature*, 358, 15-16.

Launoy, G. (2010). Epidémiologie Des Cancers Broncho-Pulmonaires En France. Facteurs Sociologiques Et Professionnels. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, 2(3), 145-149.

Laurent-Puig, P. (2009). Critères Biologiques D'éligibilité Pour Un Traitement Anti-EGFR. *Médecine/Sciences*, 25, 21-24.

Le Houezec, J. (2003).The International Journal Of Tuberculosis And Lung Disease, 7(9).811-819.

Références

Lee, K. M., Kang, D., Lee, S. J., Park, S. K., Lee, K. H., Choi, J. Y., ... & Hong, Y. C. (2006). Interactive Effect Of Genetic Polymorphism Of Glutathione S-Transferase M1 And Smoking On Squamous Cell Lung Cancer Risk In Korea. *Oncology Reports*, 16(5), 1035-1039.

Lehmann-Che, J., Turpin, E., Bertheau, P., & Espié, M. (2007). La Fonction De TP53-Facteur Prédicatif Majeur De La Réponse A Une Chimiothérapie Dose-Intense Dans Le Cancer Du Sein. *Médecine/Sciences*, 23(11), 1021-1023.

Liu, D., Wang, F., Wang, Q., Guo, X., Xu, H., Wang, W., & Zhang, L. (2012). Association Of Glutathione S-Transferase M1 Polymorphisms And Lung Cancer Risk In A Chinese Population. *Clinica Chimica Acta*, 414, 188-190.

Liu, G., & Chen, X. (2002). The Ferredoxin Reductase Gene Is Regulated By The P53 Family And Sensitizes Cells To Oxidative Stress-Induced Apoptosis. *Oncogene*, 21(47), 7195.

López-Cima, M. F., Álvarez-Avellón, S. M., Pascual, T., Fernández-Somoano, A., & Tardón, A. (2012). Genetic Polymorphisms In CYP1A1, GSTM1, GSTP1 And GSTT1 Metabolic Genes And Risk Of Lung Cancer In Asturias. *BMC Cancer*, 12(1), 433.

(M)

Marchler-Bauer, A., Bo, Y., Han, L., He, J., Lanczycki, C. J., Lu, S., ... & Gwadz, M. (2016). CDD/SPARCLE: Functional Classification Of Proteins Via Subfamily Domain Architectures. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D200-D203.

Marieb, E., & Hoehn, K. (2014). *Anatomie Et Physiologie Humaines: Livre+ Etext+ Plateforme Numérique Monlab-Licence Etudiant 60 Mois*. Pearson Education France.

Marieb, E., Hoehn, K. (2014). *Anatomie Et Physiologie Humaine, Livre+ Etext+ Plate Forme Numérique*. 945–950.

Marshall, A. L., & Christiani, D. C. (2013). Genetic Susceptibility To Lung Cancer—Light At The End Of The Tunnel?. *Carcinogenesis*, 34(3), 487-502.

Masood, N., Taseer, B., & Yasmin, A. (2016). Association Of GSTM1 And GSTT1 Deletion With Lung Cancer Development In Pakistani Population. *Journal Of Cancer Research And Therapeutics*, 12(2), 731..

Références

Mcgeown, J. G. (2003). *Physiologie. L'essentiel*, Collection Sciences Fondamentales. 127–137.

Menouar, Ikram. (2018). *Approche Moléculaire Du Cancer De Poumon*. Mémoire Du Master, Tlemcen. 12–13.

Michel, L. (2015). *L'abrégé D'anatomie Et De Physiologie Humaine*, 7ème Édition. 101–111.

Minina, V. I., Soboleva, O. A., Glushkov, A. N., Voronina, E. N., Sokolova, E. A., Bakanova, M. L., ... & Sinitsky, M. Y. (2017). Polymorphisms Of GSTM1, GSTT1, GSTP1 Genes And Chromosomal Aberrations In Lung Cancer Patients. *Journal Of Cancer Research And Clinical Oncology*, 143(11), 2235-2243.

Mokhtar ,Hamdi Cherif, Réseau Régional Des Registres Du Cancer De L'EST Et Sud-EST , Sétif Algérie.

Mollaoglu, G., Guthrie, M. R., Böhm, S., Brägelmann, J., Can, I., Ballieu, P. M., ... & Cheng, H. (2017). MYC Drives Progression Of Small Cell Lung Cancer To A Variant Neuroendocrine Subtype With Vulnerability To Aurora Kinase Inhibition. *Cancer Cell*, 31(2), 270-285.

Mota, P., Moura, D. S., Vale, M. G., Coimbra, H., Carvalho, L., & Regateiro, F. (2010). CYP1A1 M1 And M2 Polymorphisms: Genetic Susceptibility To Lung Cancer. *Revista Portuguesa De Pneumologia (English Edition)*, 16(1), 89-98

(N)

N.Wirth, K.Abou-Hamdan , A.Spinosa , A.Bohadana ,Y.Martinet. (2005). Le Tabagisme Passif, *Revue De Pneumologie Clinique*, March, Part1.7-15 ,[https://doi.org/10.1016/S0761-8417\(05\)84776-5](https://doi.org/10.1016/S0761-8417(05)84776-5).

National Center For Biotechnology Information,(2019). U.S. National Library Of Medicine. TP53 Tumor Protein P53.

Naturel En France, R., Laurier, D., & Hill, C. (2013). Risque De Cancer Lié Aux Radiations Ionisantes. *La Revue Du Praticien*, 63, 1126.

Références

(O)

Ono, M., & Kuwano, M. (2006). Molecular Mechanisms Of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activation And Response To Gefitinib And Other EGFR-Targeting Drugs. *Clinical Cancer Research*, 12(24), 7242-7251.

(P)

Paez, J. G., Jänne, P. A., Lee, J. C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., ... & Naoki, K. (2004). EGFR Mutations In Lung Cancer: Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy. *Science*, 304(5676), 1497-1500.

Pairon, J. C., Brochard, P., Le Bourgeois, J. P., & Ruffié, P. (2000). *Les Cancers Professionnels*. Editions Margaux Orange.

Pan, C., Zhu, G., Yan, Z., Zhou, Y., & Liu, Z. (2014). Glutathione S-Transferase T1 And M1 Polymorphisms Are Associated With Lung Cancer Risk In A Gender-Specific Manner. *Oncology Research And Treatment*, 37(4), 164-169.

Parl, F. F. (2005). Glutathione S-Transferase Genotypes And Cancer Risk. *Cancer Letters*, 221(2), 123-129.

Patel AM, Dunn WF, Trastek VF (1993) Staging Systems Of Lung Cancer. *Mayo Clin*, 68 .475-482.

Patwa, A., & Shah, A. (2015). Anatomy And Physiology Of Respiratory System Relevant To Anaesthesia. *Indian Journal Of Anaesthesia*, 59(9), 533.

Pearson, W. R., Vorachek, W. R., Xu, S. J., Berger, R., Hart, I., Vannais, D., & Patterson, D. (1993). Identification Of Class-Mu Glutathione Transferase Genes GSTM1-GSTM5 On Human Chromosome 1p13. *American Journal Of Human Genetics*, 53(1), 220–233.

Pearson, W. R., Vorachek, W. R., Xu, S. J., Berger, R., Hart, I., Vannais, D., & Patterson, D. (1993). Identification Of Class-Mu Glutathione Transferase Genes GSTM1-GSTM5 On Human Chromosome 1p13. *American Journal Of Human Genetics*, 53(1), 220.

Références

Pejovic-Milovancevic, M. M., Mandic-Maravic, V. D., Coric, V. M., Mitkovic-Voncina, M. M., Kostic, M. V., Savic-Radojevic, A. R., ... & Simic, T. P. (2016). Glutathione S-Transferase Deletion Polymorphisms In Early-Onset Psychotic And Bipolar Disorders: A Case-Control Study. *Laboratory Medicine*, 47(3), 195-204.

Piao, J. M., Shin, M. H., Kim, H. N., Cui, L. H., Song, H. R., Kweon, S. S., ... & Kim, K. S. (2013). Glutathione-S-Transferase (GSTM1, GSTT1) Null Phenotypes And Risk Of Lung Cancer In A Korean Population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(12), 7165-7169.

(R)

Ruppert ,A.M. (2011). Un Regard Simple Sur La Biologie Du Cancer Bronchique _EGFR A Simple View On Lung Cancer Biology,The EGFR Pathway, *Revue Des Maladies Respiratoires* 28(4) .565-577.

(S)

Saitou, M., Satta, Y., & Gokcumen, O. (2018). Complex Haplotypes Of GSTM1 Gene Deletions Harbor Signatures Of A Selective Sweep In East Asian Populations. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 8(9), 2953-2966.

Saitou, M., Satta, Y., Gokcumen, O., & Ishida, T. (2018). Complex Evolution Of The GSTM Gene Family Involves Sharing Of GSTM1 Deletion Polymorphism In Humans And Chimpanzees. *BMC Genomics*, 19(1), 293.

Schünke,M., & Schulte ,E., Schumacher .U.(2007).Atlas D'anatomie ,Prométhée Cou Et Organes Internes.84–92.

Sculier, J. P. (2008). La Nouvelle Classification TNM Du Cancer Bronchique. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 25(8), 3S40-3S47.

Sharma, N., Singh, A., Singh, N., Behera, D., & Sharma, S. (2015). Genetic Polymorphisms In GSTM1, GSTT1 And GSTP1 Genes And Risk Of Lung Cancer In A North Indian Population. *Cancer Epidemiology*, 39(6), 947-955.

Sherratt PJ, Hayes JD.(2001). Glutathione S-Transferases. In: Cotas I, Editor. *Enzyme Systems That Metabolise Drugs And Other Xenobiotics*. New York, NY: John Wiley & Sons. 31952.

Références

Siegel, RL, Miller K,D,Jemal,A.(2016) Cancerstatistics,CA,Cancer J Clin ,66(1) .7-30.

Smith CJ, Perfetti TA, Rumple MA, Rodgman A, Doolittle DJ.(200).IARC Group 2A Carcinogens.Reported In Cigarette Mainstream Smoke, Food Chem Toxicol.38(4):371– 383.

Strange, R. C., Spiteri, M. A., Ramachandran, S., & Fryer, A. A. (2001). Glutathione-S-Transferase Family Of Enzymes. Mutation Research/Fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis, 482(1-2), 21-26.

Stücker, I., De Waziers, I., Cenee, S., Bignon, J., Depierre, A., Milleron, B., ... & Hemon, D. (1999). GSTM1, Smoking And Lung Cancer: A Case-Control Study. International Journal Of Epidemiology, 28(5), 829-835..

Sudmant, P. H., Mallick, S., Nelson, B. J., Hormozdiari, F., Krumm, N., Huddleston, J., ... & Jorde, L. B. (2015). Global Diversity, Population Stratification, And Selection Of Human Copy-Number Variation. Science, 349(6253), Aab3761.

Sun,S. Schiller, J,H Gazdar,A.F (2007).Lung Cancer In Never Smokers,A Different Disease.Nature Reviews Cancer,7(10), 778–790.

Sylvie Lantuejoul,(2005). Bases Moléculaires De La Progression Tumorale Dans Les Lésions Prénéoplasiques Bronchiques,Approches In Situ,Biochimie [Q-Bio.BM]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I.

(T)

Takahashi, Y., Campbell, E. A., Hirata, Y., Takayama, T., & Listowsky, I. (1993). A Basis For Differentiating Among The Multiple Human Mu-Glutathione S-Transferases And Molecular Cloning Of Brain GSTM5. Journal Of Biological Chemistry, 268(12), 8893-8898.

Tarantini, A. (2009). Modulation De La Génotoxicité Des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) En Mélanges (Doctoral Dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).

Tomasini, P., Walia, P., Labbe, C., Jao, K., & Leighl, N. B. (2016). Targeting The KRAS Pathway In Non-Small Cell Lung Cancer. The Oncologist, 21(12), 1450-1460.

Références

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2017). Manuel D'anatomie Et De Physiologie Humaines. De Boeck Supérieur.515–539.

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018).Anatomie Et Physiologie.5^{ème} Edition.851–881.

Toyooka, S., Tsuda, T., & Gazdar, A. F. (2003). The TP53 Gene, Tobacco Exposure, And Lung Cancer. *Human Mutation*, 21(3), 229-239.

Trédaniel,J.(2018).Évolution Epidémiologique Du Cancer Du Poumon En France Et Dans Le Monde ,Revue Des Maladies Respiratoires Actualité.10(3).182–185.

(W)

Wang, D. D., Ma, L., Wong, M. P., Lee, V. H., & Yan, H. (2015). Contribution Of EGFR And Erbb-3 Heterodimerization To The EGFR Mutation-Induced Gefitinib-And Erlotinib-Resistance In Non-Small-Cell Lung Carcinoma Treatments. *Plos One*, 10(5), E0128360.

(Y)

Yang, H., Yang, S., Liu, J., Shao, F., Wang, H., & Wang, Y. (2015). The Association Of GSTM1 Deletion Polymorphism With Lung Cancer Risk In Chinese Population: Evidence From An Updated Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 5, 9392.

Yang, P., Ebbert, J. O., Sun, Z., & Weinshilboum, R. M. (2006). Role Of The Glutathione Metabolic Pathway In Lung Cancer Treatment And Prognosis: A Review. *Journal Of Clinical Oncology*, 24(11), 1761-1769.

Yokota, J., Wada, M., Yoshida, T., Noguchi, M., Terasaki, T., Shimosato, Y., ... & Terada, M. (1988). Heterogeneity Of Lung Cancer Cells With Respect To The Amplification And Rearrangement Of Myc Family Oncogenes. *Oncogene*, 2(6), 607-611.

Yu, P., Kusuma, J. D., Suarez, M. A. R., & Shiao, S. Y. P. K. (2018). Lung Cancer Susceptibility From GSTM1 Deletion And Air Pollution With Smoking Status: A Meta-Prediction Of Worldwide Populations. *Oncotarget*, 9(57), 31120–31132.

Annexes

Annexe

Annexe 1

Le statut T (tumeur)

Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
T0	Absence de tumeur identifiable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
T1a(min)	
T1a	Adénocarcinome minimalement invasif*
T1b	< 1 cm
T1c	≥ 1 cm et < 2 cm
T2	≥ 2 cm et < 3 cm Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm, avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : <ul style="list-style-type: none">– envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur– envahissement d'une bronche lobaire quelle que soit la distance à la carène– existence d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire– de plus grand diamètre T2a ≥ 3 cm mais < 4 cm T2b ≥ 4 cm mais < 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : <ul style="list-style-type: none">– extension directe à la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),– atteinte du nerf phrénique,

Annexe

T4	<ul style="list-style-type: none"> – extension directe à la plèvre pariétale ou au péricarde, – nodules tumoraux de même histologie dans le même lobe. <p>Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – médiastin, – cœur ou gros vaisseaux, – trachée, – diaphragme, – nerf récurrent, – œsophage, – corps vertébraux, – carène, – nodules tumoraux dans un lobe différent du même poumon
----	--

Le statut N (ganglionnaire)

Tableau Classification du N dans la 8e édition TNM. D'après	
Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions souscarénaires
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homoou contro-latérales.

Annexe

Le statut M (métastase)

Tableau Classification du M dans la 8e édition TNM. D'après	
M0	Pas de métastase à distance.
M1	Existence de métastases
M1a	Métastases intrathoraciques : Nodules tumoraux en controlatéral, pleurésie ou péricardite maligne
M1b	1 seule métastase dans un seul organe extra thoracique
M1c	Plusieurs métastases dans un ou plusieurs organes extra thoraciques

Tableau 4. Regroupement par stade dans la 8e édition TNM. D'après						
	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T 1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-.3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Annexe

Annexe 02 :

➤ Préparation des leucocytes

- Dans un tube Falcon de 50 ml; mettre le sang total (7-10 ml) et compléter à 45ml avec du TE 20:5. Laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 r/m).
- Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- Rajouter le TE 20:5 au culot jusqu'à 25-30 ml, agiter pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
- Déverser le surnageant: obtention d'un culot de leucocytes.
- Si on s'arrête à ce niveau, laisser le culot de leucocytes dans le falcon de 50 ml et ajouter du TE 10:1 et le tout doit être conservé à -20°C dans un congélateur.

➤ Extraction de l'ADN :

- Décongeler les leucocytes.
- Centrifuger pendant 15 min à 3900 rpm
- Dilacerer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8.2)
- Ajouter 200 µl de SDS à 10% (100 g SDS + 1000 ml H₂O)
- Ajouter 100 µl de PK à 10 mg / ml.
- Dans l'étuve, Agiter le tube sur une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain; refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois: la formation de la méduse visible à l'oeil nu. Laisser éventuellement 30 min à 20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas.
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube nunc ou dans un eppendorf stérile.

Annexe

➤ Solubilisation de l'ADN :

- L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 μL de TE 10:1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jours).

Annexe

Annexe 04 :

Préparation du milieu réactionnel du PCR pour GSTM1

Réactifs	Volume pour 1 échantillon
dNTP	1,6
Tampon	1
Amorce F (GSTM1)	1
Amorce R (GSTM1)	1
F(albumine)	1
R (albumine)	1
MgCl ₂	0,3
Taq polymérase	0,08
H ₂ O	3,02

$V_{mix}=10\mu\text{L}$

$10\mu\text{L}(\text{mix})+1\mu\text{L}(\text{ADN})=11\mu\text{L}$

Annexe

Annexe 05

Questionnaire

Numéro de dossier :

Nom et prénom :

Date de naissance ou âge :

Wilaya :

Profession :

Premiers symptômes : toux : Dyspnée : Hémoptysie : douleurs :

Date de découverte de la maladie :

Date de la première consultation :

Tabagisme actif :

Tabagisme passif :

Alcool :

Antécédent personnels :

Antécédent familiales :

Localisation tumoral :

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 biomédical .

Nom :

Prénom :

Né(e) le :

/ /

Fait à Constantine le : / /

signature :

Annexe

Annexe 06

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

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

Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire CBP est le cancer le plus fréquent à travers le monde, et il est considéré comme la première cause de décès par cancer. Parmi tous les facteurs de risque recensés, il est bien établi que le tabac constitue de loin la première cause de ce cancer.

Ce travail a été effectué sur 31 patients diagnostiqués pour un CBP au sein du service d'oncologie médicale au CHU de Constantine, et a porté sur l'étude de certains paramètres statistiques ainsi qu'une étude moléculaire de type cas témoins, dans le but de rechercher une éventuelle association entre le génotype nul GSTM1 et le risque de survenue d'un CBP.

L'étude statistique indique une fréquence élevée du CBP à partir de l'âge de 60 ans avec un âge moyen de 62,41 ans. Le tabagisme est constaté comme étant le facteur de risque le plus incriminé. En outre, 60 % des patients ont été diagnostiqués pour des adénocarcinomes.

L'analyse statistique des résultats du génotypage moléculaire, présentée par l'odds ratio et la p-value, indique une possible association entre le génotype nul de GSTM1 et le risque de développer un CBP (OR = 4,12 et p-value = 0,04).

Mots clés : cancer broncho-pulmonaire, GSTM1, polymorphisme, tabagisme.

Abstract

Lung cancer is the most common cancer worldwide, and is considered the leading cause of cancer death. Of all the risk factors identified, it is well established that tobacco is by far the leading cause of this cancer.

This work was carried out on 31 patients diagnosed with LC in the CAC department at the CHU, and focused on the study of certain statistical parameters as well as a molecular study of control cases, with the aim of to look for a possible association between the null genotype GSTM1 and the risk of occurrence of a LC.

The statistical study indicates a high frequency of LC from the age of 60 with an average age of 62 years. Smoking is seen as the most important risk factor. In addition, 60% of patients were diagnosed for adenocarcinoma.

The statistical analysis of molecular genotyping results, presented by odds ratio and p-value, indicates a possible association between the null genotype of GSTM1 and the risk of developing a CBP (OR = 4.12 and p-value = 0.04).

Key words: bronchopulmonary cancer, GSTM1, polymorphism, smoking.

ملخص

سرطان الرئة هو أكثر أنواع السرطان انتشارا في جميع أنحاء العالم ، ويعتبر السبب الرئيسي لوفيات السرطان. و من بين جميع عوامل الخطر التي تم تحديدها ثبت ان التبغ هو السبب الرئيسي لهذا السرطان الى حد بعيد.

تم تنفيذ هذا العمل علي 31 مريض ,تم تشخيصهم بمرض سرطان الرئة بقسم علاج السرطان بالمستشفى الجامعي قسنطينة. و قد ركز على دراسة بعض المعايير الاحصائية والتحليل الجزيئية (مريض- شاهد). بهدف البحث عن ارتباط محتمل بين النمط الجيني GSTM1 وخطر حدوث سرطان الرئة.

تشير الدراسة الاحصائية الي ارتفاع وتيرة سرطان الرئة من سن 60 مع متوسط العمر 62,41 سنة . ويعتبر التدخين عامل الخطر الاكثر فتكا. بالإضافة الي ذلك تم تشخيص 60 بالمئة من المرضى مصابين بسرطان من نوع الاورام الغدية الرئوية .

يشير التحليل الاحصائي لنتائج الترميط الجيني الجزيئي المقدم بواسطة نسبة الاحتمالات و القيمة P الى وجود ارتباط محتمل بين التركيب الوراثي الخالي من GSTM1 وخطر الإصابة بسرطان الرئة.

$$P= 0,04) \text{ و } (OR=4,12$$

الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة ,تعدد الاشكال ,التدخين .

Année universitaire : 2018 - 2019

Présenté et soutenu par : BEKHOUCHE Abdelmounaim
OUNIS Wafa

Titre

Délétion GSTM1 et prédisposition génétique au cancer broncho-pulmonaire

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire CBP est le cancer le plus fréquent à travers le monde, et il est considéré comme la première cause de décès par cancer. Parmi tous les facteurs de risque recensés, il est bien établi que le tabac constitue de loin la première cause de ce cancer.

Ce travail a été effectué sur 31 patients diagnostiqués pour un CBP au sein du service d'oncologie médicale au CHU de Constantine, et a porté sur l'étude de certains paramètres statistiques ainsi qu'une étude moléculaire de type cas témoins, dans le but de rechercher une éventuelle association entre le génotype nul GSTM1 et le risque de survenue d'un CBP.

L'étude statistique indique une fréquence élevée du CBP à partir de l'âge de 60 ans avec un âge moyen de 62,41 ans. Le tabagisme est constaté comme étant le facteur de risque le plus incriminé. En outre, 60 % des patients ont été diagnostiqués pour des adénocarcinomes.

L'analyse statistique des résultats du génotypage moléculaire, présentée par l'odds ratio et la p-value, indique une possible association entre le génotype nul de GSTM1 et le risque de développer un CBP (OR = 4,12 et p-value = 0,04).

Mots clés : cancer broncho-pulmonaire, GSTM1, polymorphisme, tabagisme.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de biochimie de (CHU Ben Badis De Constantine).

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Président : REZGOUNE Mohamed Larbi (MCA - UFM, Constantine 1).

Encadreur : BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (MAA - UFM, Constantine 1).

Examineur : SEMMAM Ouarda (MCB - UFM, Constantine 1).