

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique*  
*Université Frères Mentouri Constantine I*



جامعة قسنطينة 1  
UNIVERSITÉ CONSTANTINE 1

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biochimie /Biologie Cellulaire et Moléculaire**

N° Ordre:

N° Série:

Filière : Science Biologique

**Mémoire de Master**

**Spécialité : Biochimie de la Nutrition**

Par

*ARIBI Roufaïda et HOUFANI Amel*

*Cancer des poumons non à petites cellules : Diagnostic, Aspect nutritionnel (MNA) et évolution des quelques paramètres sanguins en fonction de la thérapie*

Soutenu le **28 Juin 2018**

**Devant le jury :**

Présidente : **Mme BENNAMOUN L.**

M.C.B, Université Frères Mentouri Constantine 1

Encadreur : **Mme MERAIHI Z.**

Professeur. Université Frères Mentouri Constantine 1

Examinatrice : **Mme MOUSSAOUIS.**

M.C.B, Université Frères Mentouri Constantine 1

*Année Universitaire 2017/2018*

## *Remerciements*

*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 voudrions tout d'abord remercier notre encadreur, madame Meraihi. Z Professeur à l'université des Frères Mentouri Constantine 1 De Nous Avoir donné la possibilité de réaliser ce travail, nous vous remercions madame pour vos conseils pratiques et scientifiques tout au long de ce travail, Nous tenons à présenter notre sincère remerciement à Mr Hamidechi .A Pour ses précieux conseils lors de la réalisation des analyses statistiques ainsi que son dévouement qui n'a d'égale que son humanité et sa simplicité. Aux membres du jury Mme Bennamoune. L et Mme Moussaoui. S qui ont accepté de juger notre travail. Nous tenonS à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à tout le personnel du service d'oncologie de l'hôpital militaire régional de Constantine pour leur gentillesse et leur soutien notamment Dr : Gouacem Ibrahim et Dr : Younsi Zaïm. Nos remerciements vont enfin à toutes personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

# *Dédicaces*

*Je tiens en tout premier lieu à remercier le bon dieu Allah*

*Qui m'a guidé tout au long de mon chemin*

*À ma chère maman Fatima Zohra 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 mes chères sœurs et mes chers frères*

*À mes amis proches et collègues d'études*

*Enfin je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué de  
près ou de loin*

*À l'élaboration de ce modeste travail particulièrement  
tous les personnes de service oncologie de l'hôpital  
militaire*

*Roufaïda*

# *Dédicaces*

*Une chance m'a été offerte pour dédier ce travail*

*Aux personnes qui me sont très chers.*

*A ma chère maman Zahia*

*A mes chers frères pour leurs encouragements*

*permanents, et leur soutien moral*

*A mes chères sœurs pour leur appui et leur encouragement*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon*

*parcours universitaire, leurs soutien et sacrifices*

*Tout au long de ma vie*

*A mes chers amis et collègues d'études*

*A tous les personnes de service oncologie de l'hôpital*

*militaire*

*Amel*

# Table des matières

Introduction .....	1
<b>Chapitre 01 : Etude bibliographique</b>	
<b>1. Physiopathologie des cellules cancéreuses .....</b>	<b>2</b>
1.1. Cycle cellulaire .....	2
1.2. La P53 .....	2
1.3. Les voies de signalisation .....	3
1.3.1. La voie EGFR .....	3
1.3.2. La translocation ALK .....	4
1.3.3. La voie HER .....	4
<b>2. Epidémiologie des cancers .....</b>	<b>5</b>
2.1. Epidémiologie descriptive .....	6
2.1.1. Dans le monde .....	6
2.1.2. dans le Maghreb .....	7
2.2. Epidémiologie analytique .....	8
2.2.1. Le tabagisme .....	8
2.2.2. exposition professionnelle .....	10
2.2.3. les prédispositions génétiques .....	12
<b>3. Rappel d'anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire .....</b>	<b>12</b>
3.1. Les voies aériennes supérieures .....	13
3.1.1. Le nez et les fosses nasales .....	13
3.1.2. Le pharynx .....	13
3.2. L'appareil broncho-pulmonaire .....	13
3.2.1. le larynx .....	13
3.2.2. La trachée .....	13
3.2.3. les bronches .....	14
3.2.4. les poumons .....	14
3.2.5. Le diaphragme .....	14
<b>4. Les types de cancer pulmonaire .....</b>	<b>14</b>
4.1. Cancer bronchique non à petite cellule .....	14
4.1.1. Les adénocarcinomes .....	15
4.1.2. Les carcinomes épidermoïdes .....	15
4.1.3. Les carcinomes à grandes cellules .....	15
4.2. Cancer bronchique à petites cellules .....	16
<b>5. Les marqueurs tumoraux utilisés dans le diagnostic des cancers .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Classification TNM .....</b>	<b>17</b>
<b>7. Traitement de cancer .....</b>	<b>18</b>
7.1. La chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer des poumons .....	18

7.2. Les thérapies ciblées utilisée dans le traitement du cancer des poumons.....	20
<b>8. Modulation de la nutrition sur le cancer .....</b>	<b>22</b>

## **Chapitre 02 : Matériel et méthodes**

<b>1. Etude épidémiologique .....</b>	<b>24</b>
1.1. Etude de cas.....	24
1.1.1. <i>Le cancer bronchique</i> .....	24
1.1.2. <i>Le MNA (Mini Nutritional Assesment)</i> .....	24
<b>2. Les traitements anticancéreux .....</b>	<b>28</b>
<b>3. Analyse statistique des résultats .....</b>	<b>29</b>

## **Chapitre 03 : Résultats et discussion**

<b>1. Donnée épidémiologique.....</b>	<b>31</b>
1.1. Incidence du cancer .....	31
1.2. Le cancer des poumons .....	31
1.2.1. <i>Selon l'âge</i> .....	31
1.2.2. <i>Selon le sexe</i> .....	32
1.2.3. <i>Selon les facteurs de risques</i> .....	33
1.2.4. <i>Selon l'état nutritionnel des patients</i> .....	34
<b>2. Analyse statistique et validation du traitement anticancéreux.....</b>	<b>36</b>
2.1. Evolution des érythrocytes avant et après le traitement.....	36
2.2. Evolution des leucocytes avant et après le traitement .....	37
2.3. Evolution des Plaquettes avant et après le traitement .....	38
2.4. Evolution d'hémoglobines avant et après le traitement .....	38
2.5. Distribution des marqueurs tumoraux chez les patients.....	39
<b>3. Nutrition artificielle .....</b>	<b>42</b>
3.1. Supplémentation par voie orale.....	42
3.1.1. <i>Fortimel</i> .....	42
3.1.2. <i>Cétornan</i> .....	43
3.1.3. <i>Nutrison</i> .....	44
3.2. Supplémentation par voie parentérale .....	44
3.2.1. <i>L'albumine</i> .....	44
3.2.2. <i>L'intralipide</i> .....	44
Conclusion et perspectives .....	47
Bibliographie.....	49
Annexe	

# Liste des Tableaux

<b><u>Tableau 01</u></b> : Récapitulatif des principaux marqueurs utilisés en clinique.....	16
<b><u>Tableau 02</u></b> : Classification TNM dans l'oncogénèse pulmonaire.....	17
<b><u>Tableau 03</u></b> : Les médicaments anti-cancéreux et leurs modes d'action.....	21
<b><u>Tableau 04</u></b> : les protocoles de chimiothérapies anticancéreuses utilisées dans le traitement de cancer des poumons.....	28

# Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Mécanisme du contrôle de cycle cellulaire.....	2
<b>Figure 2 :</b> Résumé synthétique du rôle p53 sauvage ou mutante.....	3
<b>Figure 3 :</b> La famille Epidermal Growth Factor Receptor et ses voies des signalisations.....	4
<b>Figure 4 :</b> Schématisation des voies de signalisation activées en aval d'HERs .....	5
<b>Figure 5 :</b> Taux d'incidence et mortalité des cancers dans le monde chez les deux sexes .....	6
<b>Figure 6 :</b> Incidence du cancer bronchique dans le monde .....	6
<b>Figure 7 :</b> mortalité du cancer bronchique dans le monde.....	7
<b>Figure 8 :</b> incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie.....	7
<b>Figure 9 :</b> incidence du cancer chez les deux sexes en Maroc.....	8
<b>Figure 10 :</b> incidence du cancer chez les deux sexes en Tunisie .....	8
<b>Figure 11 :</b> Lien entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet des carcinogènes contenus dans le tabac et l'induction de multiples mutations génétiques.....	10
<b>Figure 12 :</b> Effet multiplicateur du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur Le risque relatif de cancer du poumon.....	11
<b>Figure 13 :</b> Anatomie de l'appareil respiratoire.....	13
<b>Figure 14 :</b> Mode d'action de quelques médicaments de la chimiothérapie.....	19
<b>Figure 15 :</b> Cibles médicamenteuses dans le carcinome pulmonaire non à petites cellules.....	19
<b>Figure 16 :</b> Représentation des différentes cibles de la curcumine dans les deux voies de signalisation aboutissant à l'apoptose .....	23
<b>Figure 17 :</b> Pourcentage de l'incidence du cancer de poumon vis-à-vis de l'incidence totale des cancers.....	31
<b>Figure 18 :</b> Répartition des patients de cancer de poumon selon les tranches d'âge.....	18
<b>Figure 19 :</b> Répartition des patients atteints le cancer de poumon selon le sexe.....	32
<b>Figure 20 :</b> Les facteurs de risque à l'origine du cancer des poumons.....	33
<b>Figure 21 :</b> Répartition des patients fumeurs atteints le cancer de poumon selon leur état leur état nutritionnel.....	35
<b>Figure 22 :</b> Répartition des patients non-fumeurs atteints le cancer de poumon selon leur état	

nutritionnel.....	35
<b>Figure 23 :</b> Comparaison des moyennes des érythrocytes avant et après le traitement.....	37
<b>Figure 24 :</b> Comparaison des moyennes des leucocytes avant et après le traitement.....	37
<b>Figure 25:</b> Comparaison des moyennes des taux de plaquettes avant et après le traitement.....	38
<b>Figure 26 :</b> Comparaison des moyennes des hémoglobines avant et après le traitement.....	39
<b>Figure 27 :</b> Distribution des marqueurs tumoraux chez 27 patients.....	40
<b>Figure 28 :</b> Distribution des patients en fonction des marqueurs tumoraux.....	41
<b>Figure 29 :</b> Fortimel supplémentation en protéine.....	42
<b>Figure 30 :</b> Cétornan supplémentation en protéine.....	43
<b>Figure 31 :</b> supplémentation énergétique.....	43
<b>Figure 32 :</b> Supplémentation en albumine.....	44
<b>Figure 33 :</b> Supplémentation en acides gras insaturés.....	44

# Liste des abréviations

**AcMo** Anti Corps Monoclonaux

**AFC** Analyse Factorielle Correspondance

**AKT** Protéine Kinase B

**ALK** Anaplastic Lymphoma Kinase

**AP-1** Protéine Activatrice 1

**BCL-2** B-Cell Lymphoma 2

**BCL-X** B-Cell Lymphoma X

**BRAF** Serine/Threonine-Protein Kinase B-Raf

**CAD** Cdk Activating Kinase

**CB** Circonférence Brachiale

**CBNPC** Cancer Bronchique Non à Petite Cellule

**CDC** Cycle de Division Cellulaire

**CDK** Cycline Cependent De Kinase

**CK 20** Cyto-Kératine 20

**CK 5/6** Cyto-Kératine 5/6

**CK 7** Cyto-Kératine 7

**CM** Circonférence de Mollet

**EGF** Epidermal Growth Factor

**EGFR** Epidermal Growth Factor Receptor

**EMA** Antigène de L'epithilium Membranaire

**EML4-ALK** Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4

**ERbB** Human Epidermal Growth Factor Receptor

**HER** Human Epidermol Growth Factor Receptor

**HMRUC** Hôpital Militaire Universitaire Régional de Constantine

**IGF** Insulin Growth Factor

**IgG1-k** Immunoglobuline G1-Kappa

**IL -1** Interleuckin-1

**IL -6** Interleuckin-6

**INF  $\gamma$**  Interferant  $\gamma$

**K-RAS** Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

**MAPK** Mitogen-activated protein kinase

**MKK4** MAPK Kinase 4

**NCAM** Neural Cell Adhésion molécule

**NF-KB** Nuclear Factor –Kappa B

**NSE** Neuron-Specific Enolase

**P21** Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1

**P27** Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1B

**P53** Protein 53

**P57** Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor CDK

**PI3K** Phosphatidylinositol 3-Kinase

**PKC** Protéine Kinase C

**PLC** Phospholipase C

**Ras** Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog

**ROS** Reactive Oxygen Species

**STAT** Signal Transducers and Activators of Transcription

**TGF- $\alpha$**  transforming growth factor  $\alpha$ .

**TKI** Inhibiteur de Tyrosine kinase

**TNF** Tumor Necrosis Factor-Alpha

**TNM** Tumor Node Metastasis Staging

**TTF-1** Thyroid Transcription Factor 1

**VEGF** Vascular Endothelial Growth Factor

**WEE-1** Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1B

# Résumé

# Résumé

Le cancer des poumons représente un vrai problème de santé dans la population algérienne dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de cette pathologie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'hérédité, l'alimentation, le mode de vie et le tabagisme.

Notre travail repose sur une étude statistique et pratique dans le but de réaliser une étude épidémiologique concernant les types du cancer, origine des cancers et répartition des cancers étudiés selon plusieurs critères : le sexe, l'âge et l'état nutritionnel. L'évaluation des paramètres biologiques (Erythrocytes, Leucocytes, Hémoglobine, Plaquettes) en fonction de la thérapie.

Cette étude a été réalisée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) et porte sur 27 patients de cancer des poumons non à petites cellules.

Les résultats obtenus ont démontré une prédominance masculine du cancer pulmonaire avec 89 % des cas.

L'évaluation de l'état nutritionnel (MNA) des patients a démontré que les patients du cancer des poumons ont développé un risque de dénutrition chez les fumeurs et un mauvais état nutritionnel chez les non-fumeurs.

Les thérapies ciblées et la chimiothérapie employées dans le traitement de cancer des poumons n'ont aucun effet secondaire sur les paramètres biologiques (érythrocytes, hémoglobines, leucocytes, plaquettes).

Le dosage des marqueurs tumoraux non spécifiques (TTF-1, CK20, ACE, CK7, AFP, P63, P40, CA19-9, CD56, KRAS, CA125) a révélé que certains malades ont un taux normal alors qu'ils sont atteints par le cancer après examen histologique. En effet, ces anticorps ne sont pas spécifiques d'un cancer donné. Aussi, il est préférable de faire une détection précoce avec des marqueurs comme l'EGFR ou la translocation ALK pour le cancer des poumons.

La nutrition artificielle à base d'éléments nutritifs hyperprotéo-énergétiques et de micronutriments (vitamine C, minéraux, vitamine H) a contribué à rétablir l'état nutritionnel normal des patients dénutris. De plus, certains nutriments antioxydants et anti-inflammatoires comme les  $\omega$  3 dans les poissons et les polyphénols (fruits, légumes, noix) améliorent le système immunitaire du patient et permettent une meilleur réponse aux traitements.

**Mots clés :** cancer des poumons non à petites cellules, thérapie ciblée, anticorps monoclonaux, chimiothérapie, TTF-1, CK20, ACE, CK7, AFP, P63, P40, CA19-9, CD56, KRAS, CA125

## Abstract

Lung cancer represents a real health problem in the Algerian population whose frequency is growing steadily. The risks of this pathology are related to several factors including age, gender, heredity, diet, lifestyle and smoking.

Our work is based on a statistical and practical study in order to carry out an epidemiological study concerning the types of cancer, origin of the cancers and distribution of the cancers studied according to several criteria: the sex, the age and the nutritional state. The evaluation of the biological parameters (Erythrocytes, Leucocytes, Hemoglobin, and Platelets) according to the therapeutic protocol makes it possible to estimate the effectiveness of the therapies adopted. This study was conducted at the Constantine Regional Military Hospital (HMRUC) and covers 27 non-small cell lung cancer patients.

The results obtained demonstrated a male predominance of lung cancer with 89% of cases.

The nutritional status assessment (MNA) of patients demonstrated that lung cancer patients developed a risk of undernutrition in smokers and poor nutritional status in non-smokers.

Targeted therapies and chemotherapy used to treat lung cancer have no side effects on biological parameters (erythrocytes, hemoglobins, leukocytes, platelets).

The determination of non-specific tumor markers (TTF-1, CK20, ACE, CK7, AFP, P63, P40, CA19-9, CD56, KRAS, CA 125) revealed that some patients have a normal level while they are affected by cancer after histological examination. Indeed, these antibodies are not specific to a given cancer. Also, it is best to do early detection with markers like EGFR or ALK translocation for lung cancer.

Artificial nutrition based on hyperproteo-energetic nutrients and micronutrients (vitamin C, minerals, vitamin H) has helped to restore the normal nutritional status of malnourished patients. In addition, certain antioxidant and anti-inflammatory nutrients such as  $\omega$  3 in fish and polyphenols (fruits, vegetables, nuts) improve the patient's immune system and allow a better response to treatments.

**Key words:** non-small cell lung cancer, targeted therapy, monoclonal antibodies, chemotherapy, TTF-1, CK20, ACE, CK7, AFP, P63, P40, CA19-9, CD56, KRAS, CA125

## ملخص

يمثل سرطان الرئة مشكلة صحية حقيقية لدى السكان الجزائريين الذين يتزايد ترددهم باطراد. ترتبط مخاطر هذا المرض بعدة عوامل تشمل العمر والنوع والوراثة والحمية وأسلوب الحياة والتدخين.

ويستند عملنا على الدراسة والممارسة الإحصائية من أجل إجراء دراسة وبائية حول أنواع السرطان، وأصل السرطان وتوزيع السرطانات تدرس وفقا لعدة معايير: الجنس والعمر والحالة الغذائية.

تقييم المعلمات البيولوجية (كريات الدم الحمراء، كريات الدم البيضاء، الهيموغلوبين، والصفائح الدموية) على أساس العلاج.

وقد أجريت هذه الدراسة في المستشفى العسكري الجهوي الجامعي بقسنطينة (HMRUC) هذا البحث يركز على 27 مريض بسرطان الرئة مع الخلايا غير الصغيرة.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها وجود سرطان الرئة بغالبية لدى الرجال مع 89 ٪ من الحالات.

أظهر تقييم الحالة الغذائية (MNA) من المرضى أن مرضى سرطان الرئة قد وضعت خطر سوء التغذية لدى المدخنين والحالة الغذائية السيئة بين غير المدخنين.

العلاجات المستهدفة والعلاج الكيميائي المستخدمة في علاج سرطان الرئة ليس لها أي تأثير جانبي على المعلمات البيولوجية (كريات الدم الحمراء، خضاب الدم، وخلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية).

جرعة من علامات الورم غير محددة (، CK20، CEA، CK7، AFP، P63، P40، CA19-9، TTF-1، CD56، KRAS، CA125) كشفت أن بعض المرضى الذين لديهم معدل طبيعي في حين يتم تحقيقها من قبل السرطان بعد الفحص النسيجي. في الواقع، هذه الأجسام المضادة ليست محددة لسرطان معين. أيضا، فمن الأفضل القيام بالاكنتشاف المبكر مع علامات مثل EGFR أو ALK translocation لسرطان الرئة.

ساعدت اصطناعية المواد الغذائية والمغذيات الدقيقة الغنية بالبروتينات والطاقة القائمة على (فيتامين C، والمعادن، وفيتامين H) استعادة الحالة الغذائية الطبيعية للمرضى الذين يعانون سوء التغذية. وبالإضافة إلى ذلك، بعض العناصر الغذائية المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات مثل الاوميغا 3 في الأسماك والبوليفينولات (الفواكه والخضروات والمكسرات) تحسين الجهاز المناعي للمريض وتسمح استجابة أفضل للعلاج.

كلمات المفتاح: سرطان الرئة غير صغير الخلايا، العلاج الكيميائي، العلاج المستهدف، الاجسام المضادة، علامات الورم TTF-1، CK20، CEA، CK7، AFP، P63، P40، CA19-9، CD56، KRAS، CA125.

# **Introduction**

## Introduction

Le cancer qui constitue la deuxième cause de décès dans le monde a fait 8,8 millions de morts en 2015, près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer (OMS 2018).

Le cancer du poumon constitue la première cause de mortalité par tumeur dans les pays industrialisés (Europe, Etats-Unis, Suisse), en particulier chez les hommes (Ben Aissa A. et al., 2012). Il représente un peu plus de 18% du total des cancers (Quoix E. et al., 2011).

En Algérie, le cancer des poumons occupe la 1<sup>ère</sup> classe avec 13.4% chez les hommes, et la 3<sup>ème</sup> classe avec 7.1% chez les deux sexes (Globocan. 2012).

Le tabac est le premier facteur de risque des cancers du poumon, il est responsable de 08 cancers du poumon sur 10 (Institut National du Cancer 2018).

De nombreux facteurs de risque, autres que le tabagisme actif, ont été mis en évidence, comprenant le tabagisme passif, l'exposition à des facteurs environnementaux et professionnels ou certaines prédispositions génétiques (Berghmans T., 2016).

Malgré de réels progrès thérapeutiques, le taux de survie relative reste faible du fait de l'absence de dépistage précoce des cancers et la plupart des diagnostics sont réalisés à un stade avancé. L'objectif de cette Etude est de réaliser une étude épidémiologique concernant l'état nutritionnel (MNA), l'origine de cancer et répartition de cancer étudié selon le sexe et l'âge. En plus de l'étude épidémiologique, une évaluation des paramètres biologiques (Erythrocytes, Leucocytes, Hémoglobine, Plaquettes et Marqueurs tumoraux) en fonction de la thérapie afin d'estimer l'efficacité des traitements adoptées. Ce modeste travail est réalisé au sein de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC), Service d'Oncologie.

Notre travail se répartit ainsi :

- Une partie théorique consacrée au cancer pulmonaire non à petites cellules : étude épidémiologique, facteurs de risque, voies de signalisation, les marqueurs tumoraux actuels et le mode d'action des médicaments.
- Une partie expérimentale

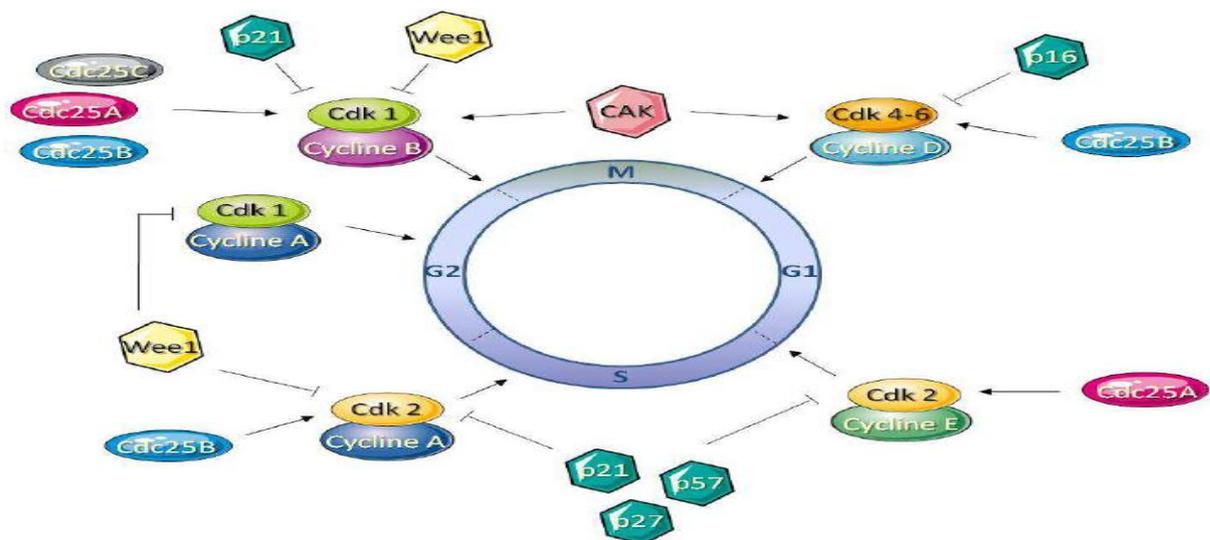
Dans un premier temps, un questionnaire basé sur le **MNA** où 27 Patients sont interrogés. Le but est d'étudier : a)- **l'impact des habitudes alimentaires** sur l'apparition de cancer et b)- **l'évolution des marqueurs tumoraux et des paramètres biologiques** (Erythrocytes, Leucocytes, Hémoglobine et plaquettes) en fonction des thérapies utilisées.

# **Etude bibliographique**

## 1. Physiopathologie des cellules cancéreuses

### 1.1. Cycle cellulaire

Le cycle cellulaire eucaryote comprend quatre phases successives, la phase G1, la phase S de réplication, la phase G2 et la phase M de mitose, l'avancée dans le cycle et régulée par l'activité des complexes CdK (pour cycline dépendant kinase), l'expression des cyclines varie au cours des phases du cycle conditionnant ainsi l'activité des CdK. Globalement, l'activité des CdK est aussi régulée par des protéines kinase comme wee1 et CAD (pour CdK activating kinase), par des protéines phosphatase cdc25, et par des protéines inhibitrices CKI (pour CdK inhibitor) telles que p21, p16, p27 et p57, au cours du cycle, différents point de contrôle ou checkpoints sont présents et veille au maintien de l'intégrité du génome, ces différents checkpoints sont présents à la transition G1/S (checkpoint G1/S), dans la phase S (checkpoint intra-S), et la transition G2/M (checkpoint G2/M), ils sont notamment activés en présence des dommages de l'ADN ou d'autres défauts d'intégrité du génome (Kastan M.B. et al., 2004 ; Houtgraaf J.H. et al., 2006).



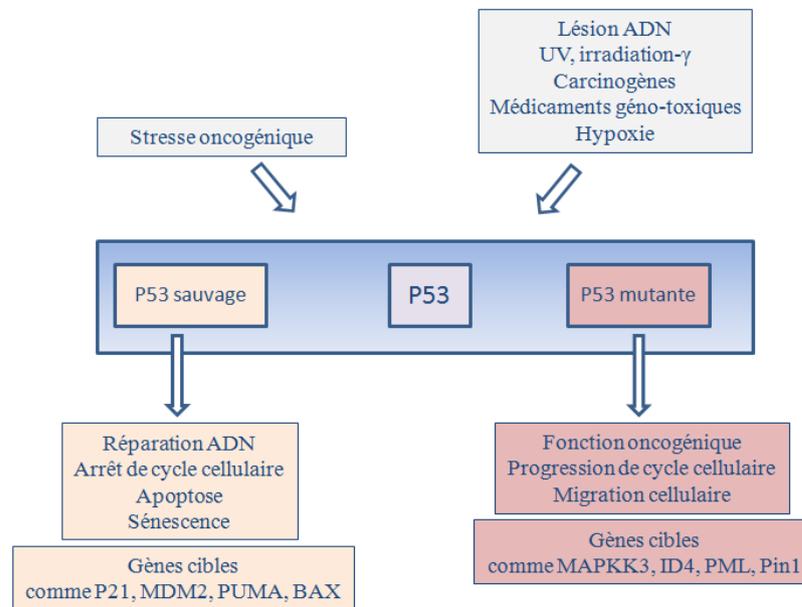
**Figure 01 :** Mécanisme du contrôle de cycle cellulaire (Lafargue A., 2014)

### 1.2. La P53

En tant que suppresseur de tumeur, la protéine p53 joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du génome dans le but d'empêcher une prolifération cellulaire inappropriée, en effet, via son activité principale de facteur de transcription mais également en interagissant directement avec des protéines intracellulaires, p53 régule l'activité de protéines impliquées dans des voies de signalisation conduisant à l'arrêt du cycle cellulaire réversible ou permanent (la sénescence), associé à la réparation de l'ADN si elle est nécessaire et possible, ou bien à la mort cellulaire par apoptose si les dommages cellulaires sont trop importants (Shu K.X. et al., 2007 ; Vousden K.H. et al., 2002). La P53 exerce

également des fonctions dans les processus métaboliques, autophagiques et antigéniques (Jacquin S. 2014).

L'inactivation de la voie p53 est fortement corrélée avec la tumorigenèse, en effet, la réponse de p53 au stress cellulaire est perdue dans presque tous les cancers, l'inactivation fonctionnelle du gène p53 est l'événement le plus commun dans les tumeurs malignes humaines et présente dans au moins 50% de tous les cancers (Younes M., 2012).



**Figure 02 :** Résumé synthétique du rôle p53 sauvage ou mutante (Younes M., 2012).

### 1.3. Les voies de signalisation

La découverte d'anomalies moléculaires des cellules tumorales des cancers pulmonaires non à petites cellules jouant un rôle d'addiction oncogénique a modifié considérablement la prise en charge de ces tumeurs, un nombre non négligeable de patients sont porteurs de ces anomalies (Auliac J.B., 2016).

Les cibles principales sont Epidermal Growth Factor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK) pour lesquels le traitement de référence est maintenant en première ligne une thérapie ciblée, d'autres anomalies moléculaires devraient avoir prochainement accès à des traitements spécifiques (ROS1, BRAF, HER) en pratique courante, les progrès sont très rapides, et de nouvelles molécules ciblant les mécanismes de résistance au traitement de première ligne sont en cours de développement (EGFR, ALK)(Auliac J.B., 2016).

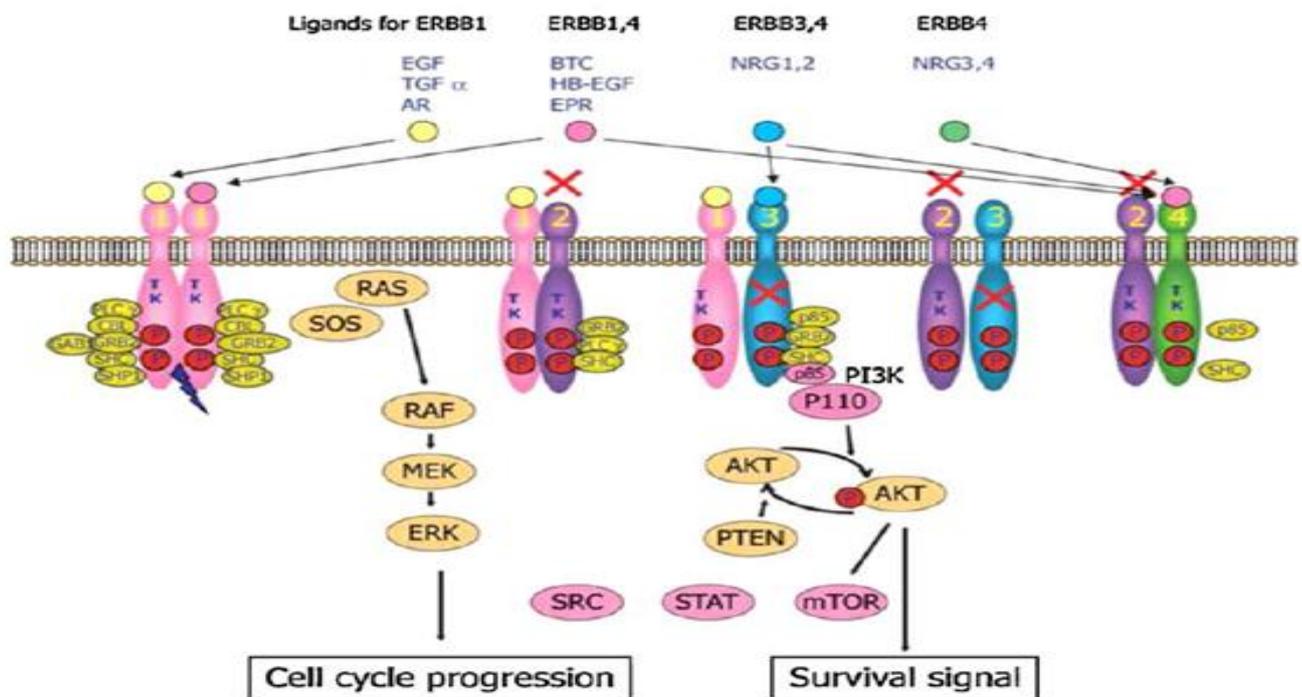
#### 1.3.1. La voie EGFR

Le récepteur du facteur de croissance épidermique ou *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) des anglosaxons est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, elle est impliquée dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation cellulaire (Ruppert A.M., et al., 2011).

Les mutations de l'*EGFR* ont été identifiées en 2004 et immédiatement corrélées à l'efficacité des inhibiteurs du domaine tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI) (Buter J. et al., 2005 ; Rosell R. et al., 2012).

Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), les mutations oncogéniques sont retrouvées au sein des exons 18 à 21 codant le domaine tyrosine kinase du récepteur (Marchetti A. et al., 2005).

Elles se situent au niveau du site de fixation de l'ATP qui est aussi le site de fixation des EGFR-TKIs, 85% pour cent des mutations de l'*EGFR* retrouvées dans les CBNPC sont des délétions dans l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R, située dans l'exon 21, ces mutations oncogéniques dans les exons 19 ou 21 confèrent une sensibilité accrue aux EGFR-TKI, les mutations de l'*EGFR* sont associées à certaines caractéristiques cliniques et histologiques, elles sont retrouvées quasi exclusivement dans les adénocarcinomes bronchiques primitifs, il existe une prédominance de femmes, de non ou petits fumeurs et de patients d'origine asiatique (Guibert N. et al., 2016).



**Figure 03 :** La famille Epidermal Growth Factor Receptor et ses voies de signalisation (Ruppert AM. et al., 2011)

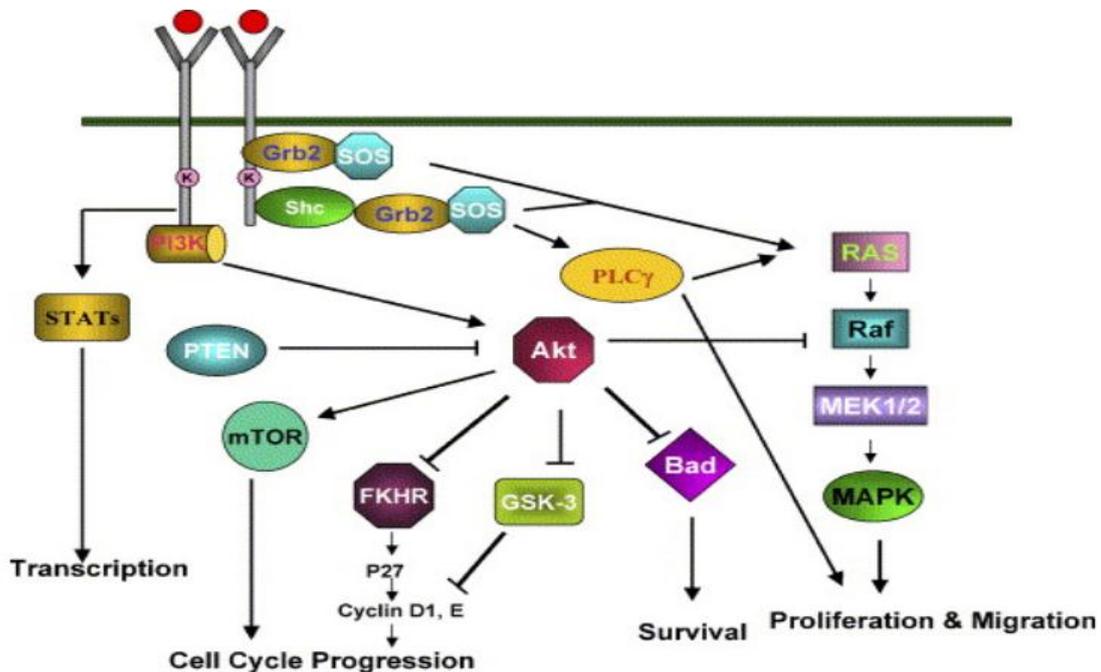
### 1.3.2. La translocation ALK

La protéine kinase *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK) appartient à la superfamille des récepteurs à l'insuline, douée d'une activité tyrosine kinase, cette protéine est retrouvée mutée, suite à une translocation, dans 5 % des adénocarcinomes bronchiques (Hantrayne B. et al., 2015).

Les tumeurs porteuses de la translocation EML4-ALK touchent plus les hommes, les patients jeunes, les non-fumeurs (Wissler M.P., 2012).

### 1.3.3. La voie HER

*HER2* est un oncogène appartenant à la famille de l'*EGFR* (récepteur au facteur de croissance épidermique) qui code pour un récepteur transmembranaire qui conduit et régule la prolifération cellulaire. Les mutations de *HER2* ont été identifiées dans approximativement 2 % des cancers bronchiques non à petites cellules, principalement sur l'exon 20 et semblent jouer un rôle essentiel dans la carcinogenèse bronchique associée (Mazières j. et al., 2012).



**Figure 04 :** Schématisation des voies de signalisation activées en aval d'HERs. (Singh A.B, et al., 2005)

L'activation des récepteurs HERs déclenche des cascades de signalisation qui dépend au type cellulaire et aux facteurs de croissance impliqués, l'activation de ces récepteurs conduit à la transactivation de l'une des voies majeures PI3K/Akt, MAPK, PLC, STAT. Chacune de ces molécules va initier une cascade de signalisation aboutissant à la régularisation des gènes impliqués dans la transcription et la progression du cycle cellulaire (Singh A.B, et al., 2005).

## 2. Epidémiologie des cancers

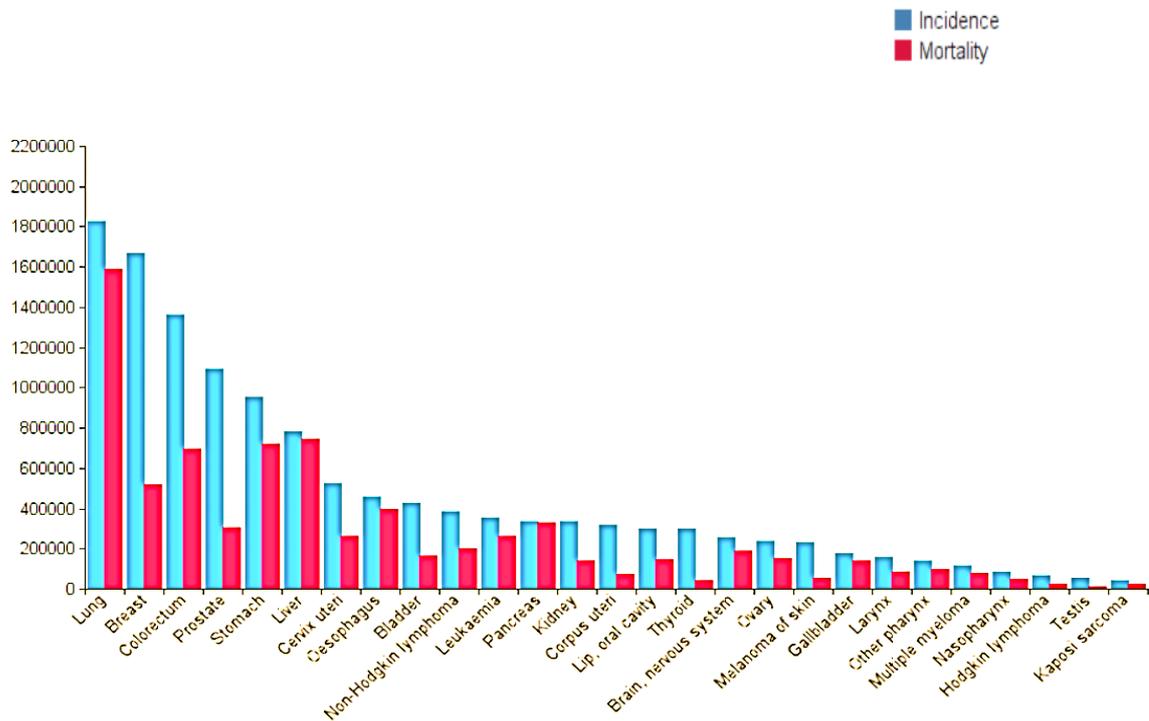
D'après OMS 2018 :

Le cancer qui constitue la deuxième cause de décès dans le monde a fait 8,8 millions de morts en 2015. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer.

Environ 70% des décès par cancer surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Environ un tiers des décès par cancer sont dus aux 5 principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires : un indice élevé de masse corporelle, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool.

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important du cancer responsable d'environ 22% du total des décès dus au cancer.



**Figure 05 :** Taux d'incidence et mortalité des cancers dans le monde chez les deux sexes (Globocan, 2012)

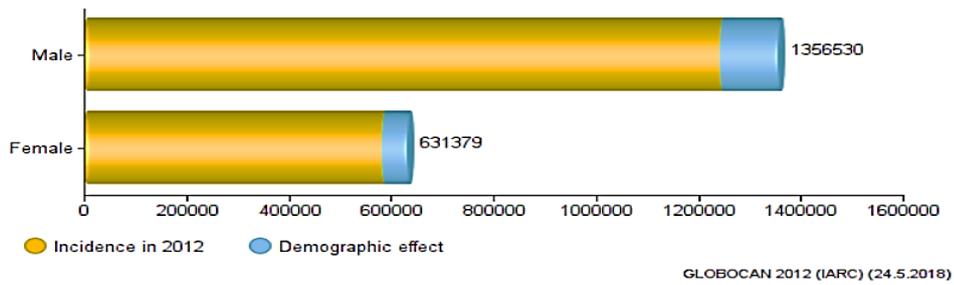
Selon GLOBOCAN 2012, on estime à 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer survenus en 2012, par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions en 2008, respectivement. Les estimations de la prévalence pour 2012 montrent qu'on comptait 32,6 millions de personnes vivantes (âgées de plus de 15 ans) chez qui l'on avait diagnostiqué un cancer au cours des cinq années précédentes.

Selon l'OMS 2014, les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total), du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total). Les causes les plus fréquentes de décès par cancer étaient les cancers du poumon (1,6 million de décès, 19,4% du total), du foie (0,8 million de décès, 9,1% du total) et de l'estomac (0,7 million de décès, ou 8,8% du total).

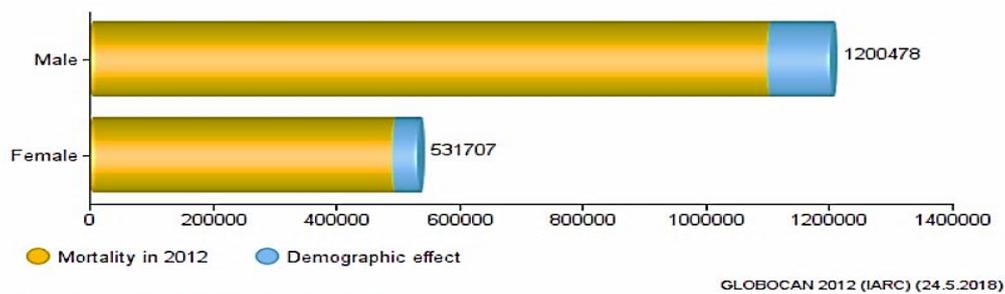
## 2.1. Epidémiologie descriptive

### 2.1.1. Dans le monde

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer de par le monde représentant un peu plus de 18% du total (Quoix E. et al., 2011).



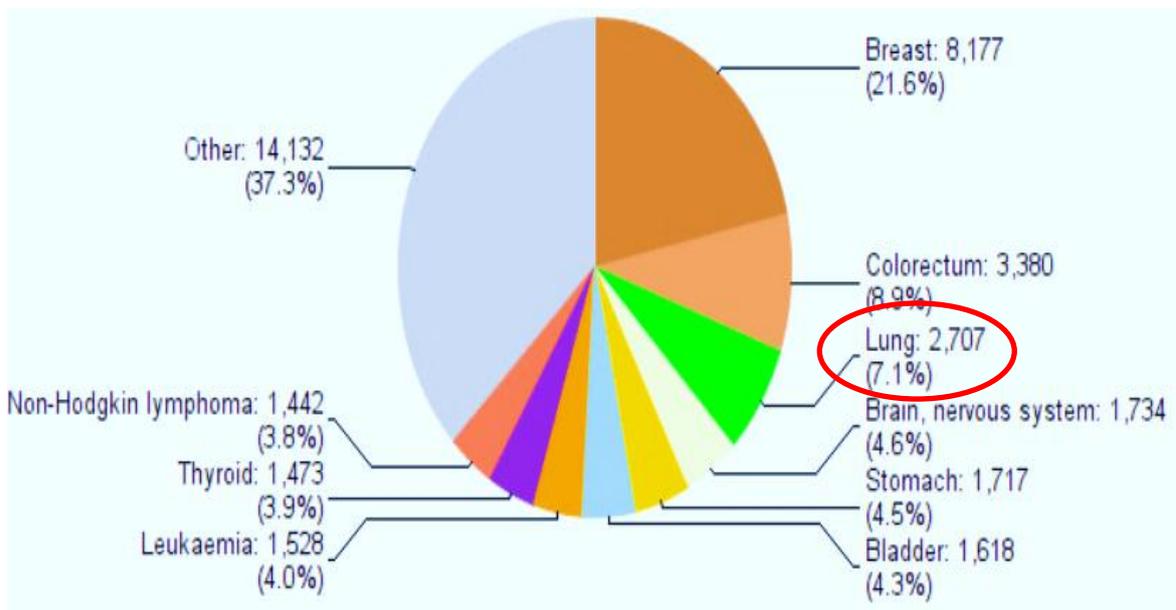
**Figure 06 :** Incidence du cancer bronchique dans le monde (Globocan, 2012)



**Figure 07 :** mortalité du cancer bronchique dans le monde (Globocan, 2012)

2.1.2. dans le Maghreb

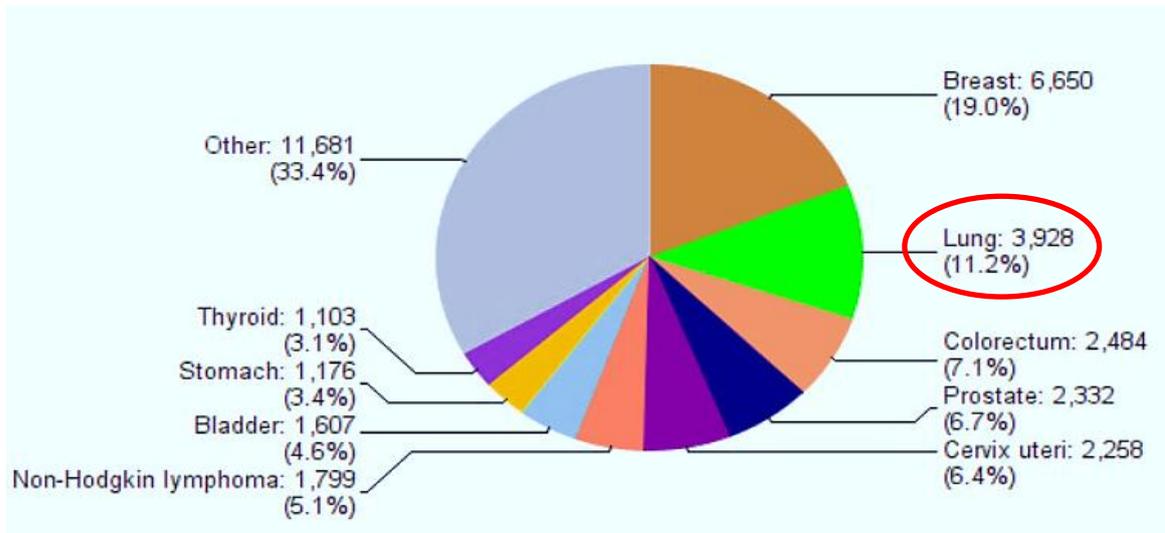
❖ En Algérie



**Figure 08 :** incidence du cancer chez les deux sexes en Algérie (Globocan, 2012)

Le cancer, le plus fréquent en Algérie, est le cancer du sein avec un pourcentage de 21.6% et viennent par la suite le cancer colorectal avec 8.9% et le cancer de poumon occupe la 3<sup>ème</sup> classe avec 7.1% et puis les autres cancers (Globocan, 2012).

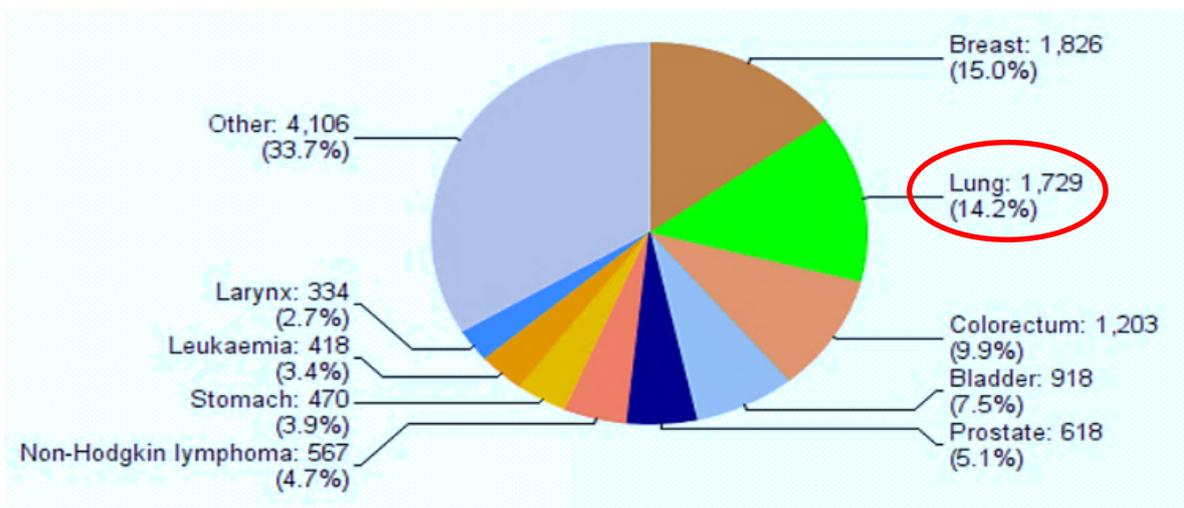
❖ En Maroc



**Figure 09 :** incidence du cancer chez les deux sexes en Maroc (Globocan, 2012)

Le cancer le plus fréquent au Maroc est le cancer du sein avec un pourcentage de 19% et le cancer de poumon occupe la 2<sup>ème</sup> classe avec 11.2% et viennent par la suite le cancer colorectal avec 7.1% et puis les autres cancers (Globocan, 2012).

❖ En Tunisie



**Figure 10 :** incidence du cancer chez les deux sexes en Tunisie (Globocan 2012)

Le cancer le plus fréquent en Tunisie est le cancer du sein avec un pourcentage de 15% et le cancer de poumon occupe la 2<sup>ème</sup> classe avec 14.2% et viennent par la suite le cancer colorectal avec 9.9% et puis les autres cancers (Globocan 2012).

## 2.2. Epidémiologie analytique

### 2.2.1. Le tabagisme

- ✓ Le principal facteur étiologique du cancer bronchique est le tabac, incriminé dans plus de 90% des cas (Gamaz Bensaou M., 2017).
- ✓ La nicotine, naturellement présente dans le tabac, favorise l'addiction mais elle n'est pas cancérigène. En revanche, la fumée du tabac contient 7 000 substances chimiques, dont **70** sont des cancérigènes connus : benzène, arsenic, chrome, goudrons, polonium... Ce sont ces substances-là qui favorisent le développement des cancers (Institut National Français du cancer, 2017)
- ✓ Le tabac, première cause évitable de mortalité, tue chaque année 5 millions de personnes dans le monde, il est responsable de 9 cancers bronchiques sur 10 (Underner M. et al., 2014).
- ✓ Le tabagisme augmente le risque de complications post-opératoires et diminue la tolérance et l'efficacité des traitements médicaux (chimiothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie) (Levitchi M. et al., 2012).
- ✓ La poursuite du tabagisme a un effet délétère sur la survie des patients.
- ✓ De plus, les malades fumeurs ont une moins bonne qualité de vie et un risque accru de second cancer (Rice D. et al., 2003).
- ✓ L'arrêt du tabac est un élément essentiel de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de cancer bronchique (Dautzenberg B et al ; 2005).
- ✓ L'efficacité des programmes d'aide à l'arrêt du tabac chez les fumeurs atteints de cancer bronchique est démontrée (Underner M. et al., 2014).
- ✓ Selon Frusch N. et al., 2007, la fraction des cancers bronchique attribuable au tabac est évaluée à 91% chez l'homme et à 57% chez la femme. Le risque de développer un cancer du poumon chez l'homme fumeur est 24 fois plus important que chez le non-fumeur; chez la femme, par contre, il est 9 fois plus important chez la fumeuse que chez la non-fumeuse.

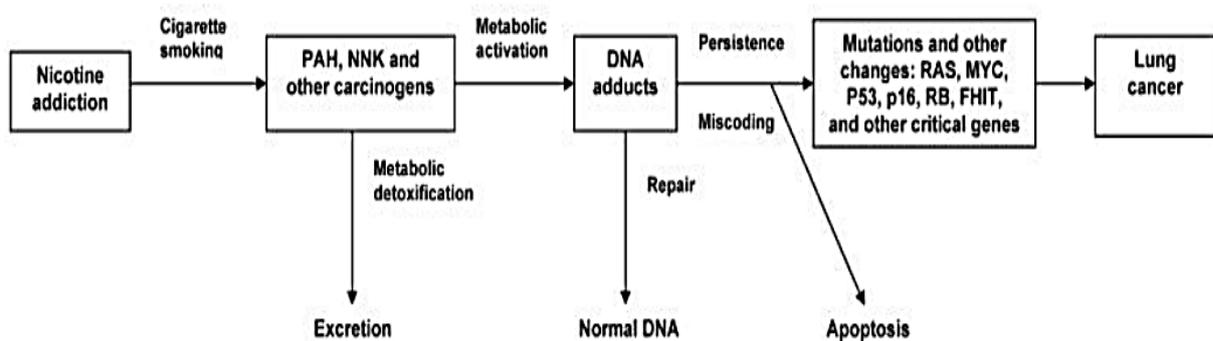
#### ❖ *Tabagisme actif*

Le tabac présente un risque pour la santé quel que soit son mode de consommation : cigarette, tabac à rouler, cigarillo, cigare, pipe, chicha.... Les cigarettes à moindre teneur en nicotine et en goudrons ne sont pas moins cancérigènes que les autres (Institut National Français du cancer, année (2017).

La consommation de tabac, principalement associée au tabagisme, est la principale cause évitable de mortalité par cancer, responsable d'environ un tiers de tous les décès par cancer (OMS 2014). Environ 85% des cancers du poumon résultent du tabagisme, avec une fraction supplémentaire causée par

l'exposition à la fumée secondaire chez les non-fumeurs (Warren G.W, et al., 2013). Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la survenue du cancer du poumon sont de mieux en mieux connus. Le tabac, après 2 phases de détoxification, libère des molécules qui seront directement ou indirectement carcinogènes (Talikka M, et al., 2012).

Leur effet mutagène est dose-dépendant (Gou X, et al., 2011). Ces molécules, seules ou en association, sont responsables de la survenue de nombreuses anomalies géniques, qui vont se retrouver dans les lésions cancéreuses mais aussi précancéreuses ainsi que dans le tissu normal de patients fumeurs. Elle provoquent des mutations au niveau des gènes KRAS (Kirsten RatSarcoma viral oncogenhomolog) et de la protéine p53 chez les fumeurs. L'altération de la p53 est proportionnelle à la durée d'exposition au tabac, puisqu'elle est retrouvée chez 14,3% des patients fumeurs depuis moins de 20 ans, et jusqu'à 50% des fumeurs depuis plus de 20 ans (Domblides C., 2015).



**Figure 11 :** Lien entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet des carcinogènes contenus dans le tabac et l'induction de multiples mutations génétiques (Clément-Duchêne C. 2009).

## ❖ Tabagisme passif

L'inhalation régulière, par un non-fumeur, de la fumée de tabac provenant d'un fumeur (au domicile ou sur le lieu de travail), ce que l'on appelle le **tabagisme passif**, est un facteur de risque reconnu pour le développement d'un **cancer du poumon**, le « fumeur passif » augmente ainsi de 30 % son risque de développer la maladie par rapport à un non-fumeur (Ligue contre le cancer 2015).

L'argument essentiel sur le rôle du tabagisme passif dans la survenue du cancer bronchique tient dans le fait que des taux élevés de nicotine et de goudrons cancérigènes sont retrouvés dans les urines des sujets exposés au tabagisme environnemental (Qoix E. et al., 2011).

### 2.2.2. exposition professionnelle

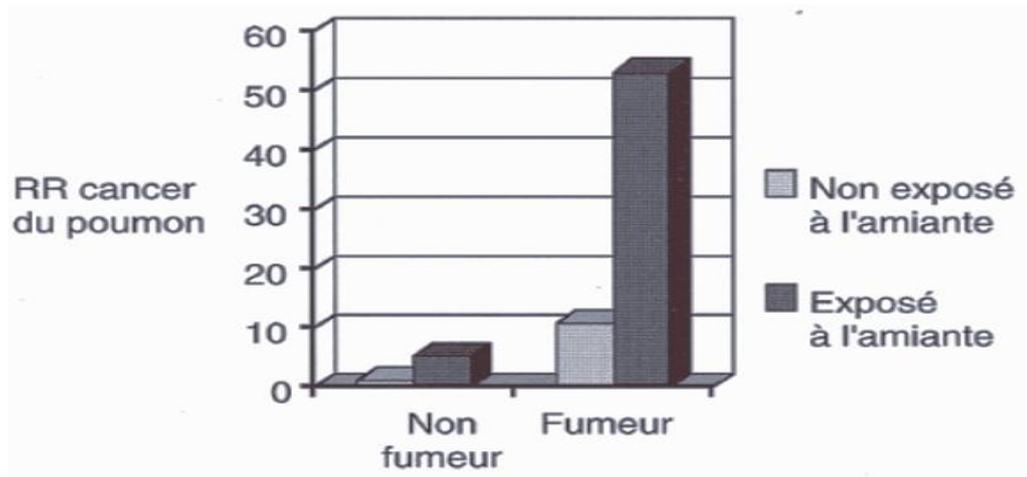
D'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont reconnus comme cancérigènes pour les poumons (Institut National Français du cancer, 2017). Il s'agit notamment de :

## ❖ L'amiante

Une cause professionnelle peut être attribuée à 10 ou 15% des cancers bronchiques, l'exposition à l'amiante est celle la plus souvent reconnue (Gamaz Bensaou M., 2017).

De par ses propriétés d'isolant thermique et son incroyable résistance, l'amiante a connu de multiples utilisations industrielles. De nombreux ouvriers sont ou ont été exposés à l'amiante (production de garniture de frein, extraction de minerais, installation de matériel friable à base d'amiante, électriciens, plombiers, maçons,..) (Frusch N. et al., 2007).

Une étude française de 2003 montre que 12 % des cancers du poumon chez les hommes de plus de 55 ans et environ 7 % dans la tranche d'âge de 35 à 55 ans peuvent être attribués à une exposition professionnelle à l'amiante, un effet synergique du tabagisme et de l'exposition à l'amiante augmente le risque de développer un cancer bronchique (Frusch N. et al., 2007).



**Figure 12 :** Effet multiplicateur du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur le risque relatif de cancer du poumon (Frusch N. et al., 2007).

Chez un fumeur exposé à l'amiante, le risque relatif est de 53 fois plus élevé que chez du non-fumeur (Frusch N. et al., 2007). La distribution des types histologiques est la même que chez les non exposés mais la cause siège dans les lobes inférieurs et il peut exister ailleurs d'autres signes d'asbestose (plaques pleurales, fibrose interstitielle...) (Gamaz Bensaou M., 2017).

### ❖ L'arsenic

L'arsenic est un métalloïde omniprésent naturellement présent dans la croûte terrestre. Dans sa forme inorganique, l'arsenic est hautement toxique et cancérigène (Chen Q, and Costa M., 2017). La carcinogenèse induite par l'arsenic peut se produire plusieurs mécanismes. Les preuves actuelles suggèrent que l'arsenic fonctionne à travers les deux mécanismes génotoxique et cytotoxique, ainsi que par les voies épigénétiques. Les ROS (réactifs des espèces oxygénées) générés par le métabolisme de l'arsenic peuvent contribuer à l'initiation et à la promotion du cancer (Liu F. and Jan K., 2000 ; Lynn S et al., 2000 ; Huang C et al., 2004). Les ROS provoquent des dommages à l'ADN dues à des mutations de paires de bases, des insertions, des délétions, etc. (Huang C et al., 2004). Les dommages à l'ADN des gènes suppresseurs de tumeurs essentiels peuvent provoquer une carcinogenèse (Li L. et al. 2015). Une transcription induite par un « stresser » endogène peut également se produire, dans le cas

d'une cellule cancéreuse maligne, une variété de voies de signalisation et des facteurs sont décrits : facteur transcription tels qu'AP-1, NFκB, régulation de l'expression des gènes responsables de la prolifération cellulaire, la différenciation, et la transformation (Qiao Y et Max C. 2018).

L'arsenic peut exercer ses effets cancérogènes en perturbant d'importantes voies de transduction du signal : un exemple important est la voie PI3K/ AKT / mTOR, en raison de leur importance dans la survie cellulaire, la physiologie cellulaire et les altérations pathologiques (Guimaraes T. et al. 2015 ; Tai S. et al., 2017).

### ❖ *Autres*

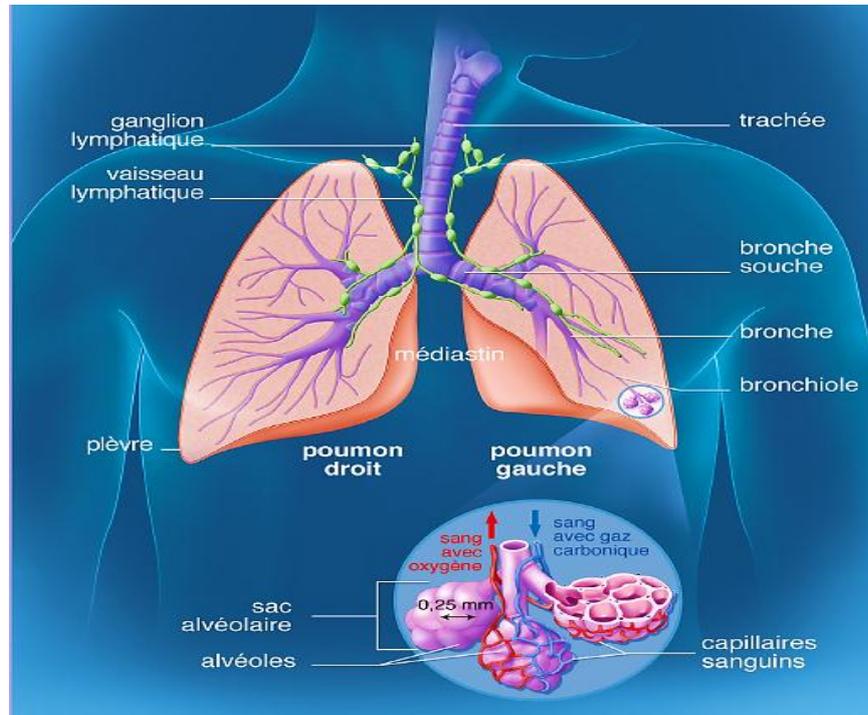
D'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont reconnus cancérogènes pour les poumons. Il s'agit notamment : de gaz d'échappement des moteurs diesel, de l'émission de radon, d'hydrocarbures polycycliques aromatiques, de certains rayonnements ionisants, de la silice, du cadmium (Institut National de Cancer, 2018).

### *2.2.3. les prédispositions génétiques*

Bien que les principaux facteurs influençant l'apparition de cancer broncho-pulmonaire soient environnementaux, il existe une susceptibilité individuelle aux produits cancérogènes. En effet, une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque de survenue d'un cancer bronchique, les causes de ces différences individuelles ne sont pas encore bien déterminées, mais plusieurs hypothèses sont avancées concernant les différences dans la capacité de métaboliser les cancérogènes, les capacités de réparation de l'ADN, mais aussi l'apoptose ou l'expression des différents gènes impliqués dans la transduction du signal à partir des récepteurs membranaires (Denotte M. 2009).

## **3. Rappel d'anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire**

Anatomiquement l'appareil respiratoire se divise en deux parties séparées par le pharynx : les voies aériennes supérieures et l'appareil broncho-pulmonaire (voies aériennes inférieures) (Young P. et al., 2001).



**Figure 13 :** Anatomie de l'appareil respiratoire (Institut National Français du cancer, 2017)

### 3.1. Les voies aériennes supérieures

#### 3.1.1. 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 (Hanahan D. et al., 2000).

#### 3.1.2. Le pharynx

Le pharynx est un conduit faisant communiquer la bouche à l'œsophage d'une part et les fosses nasales et le larynx d'autre part (Hanahan D. et al., 2000).

### 3.2. L'appareil broncho-pulmonaire

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 (Lacombe L. 2000).

#### 3.2.1. le larynx

C'est un tube creux, intercalé entre le pharynx et la trachée et différencié en vue de la phonation (Lacombe L. 2000).

### 3.2.2. *La trachée*

Elle est constituée d'un conduit fibro-cartilagineux qui fait suite au larynx et donne naissance aux bronches (Lacombe L. 2000).

### 3.2.3. *les bronches*

Sont deux conduits nés par bifurcation de la trachée. Elles se dirigent en dehors et en bas et atteignent les poumons au niveau du hile (Lacombe L. 2000). Elles pénètrent dans les poumons, accompagnées des artères et veines pulmonaires, l'ensemble constituant les pédicules pulmonaires, la bronche droite est plus verticale, plus courte et plus grosse que la gauche. Au niveau du hile, chacune des bronches se divise en autant de bronches secondaires que le poumon comporte de lobes : trois à droite, deux à gauche. Les bronches secondaires se divisent à leur tour en rameaux bronchiques de plus en plus ténus, les bronchioles (Lacombe L. 2000). Celles-ci se prolongent par les conduits alvéolaires auxquels font suite les sacs alvéolaires et les alvéoles, l'ensemble de toutes ces arborescences forme l'arbre bronchique (Alain R. et al., 2009).

### 3.2.4. *les poumons*

Les poumons sont situés dans le thorax, de chaque côté du cœur, ils servent à respirer, c'est-à-dire à inspirer et à expirer l'air, grâce à la contraction active et automatique du diaphragme, es 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 (Institut National Français du cancer, 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 (Institut National Français du cancer, 2017).

### 3.2.5. *Le diaphragme*

Il est formé par une lame musculaire séparant les organes thoraciques et les organes abdominaux. C'est le muscle inspiratoire majeur (Alain R. et al., 2009).

## 4. **Les types de cancer pulmonaire**

Le cancer du poumon se développe à partir de cellules des bronches. Il existe deux principaux types de cancers du poumon en fonction de l'origine des cellules des bronches dont ils sont issus : les cancers bronchiques non à petites cellules et les cancers bronchiques à petites cellules.

## 4.1. Cancer bronchique non à petite cellule

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent près de 85 % des cancers bronchiques des poumons (Ligue contre le cancer, année 2015).

### 4.1.1. Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes touchent 40% des patients et forment des tumeurs glandulaires, les cellules tumorales sécrètent des mucosités intracytoplasmiques. Il est lié au tabac mais est également surreprésenté chez les non-fumeurs ainsi que chez les femmes (Bousquet, 2009).

Contrairement aux autres types de cancer bronchique, il se développe dans les parties plus distales, Il existe 5 sous types différents d'adénocarcinomes: acineux, solide, mixte, papillaire ou bronchioalvéolaire qui est dû à une prolifération des cellules de Clara ou pneumocytes de type II, ce dernier sous-type mérite d'être individualisé du fait d'une oncogenèse distincte (absence de lien avec le tabac, mutations fréquentes du récepteur à l'EGF (EGFR) dans le sous-type non-mucineux) et d'un meilleur pronostic lors des diagnostics précoces (Bousquet, 2009).

En immunohistochimie, le marquage positif pour les cytokératines de bas poids moléculaires CK7, il n'ya pas de critères morphologiques absolus en faveur de la nature primitive d'un adénocarcinome, d'où l'intérêt de la démonstration de :

- L'expression de TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1)
- L'expression de la Napsine A

Son expression dans un adénocarcinome est un bon argument pour le caractère broncho-pulmonaire, surtout quand il est associé au CK7. Par ailleurs son association au CK20 fait penser à un cancer primitif colique, et son association à la thyroglobuline nous oriente vers un cancer de la thyroïde (Gamaz Bensaou M., 2017).

### 4.1.2. Les carcinomes épidermoïdes

Le carcinome épidermoïde représente 35% des cas et est caractérisé par la synthèse de kératine par les cellules tumorales et par des ponts intercellulaires. C'est un cancer bien différencié qui se développe également dans les parties proximales du poumon (Bousquet, 2009).

En immunohistochimie le marquage pour les cytokératines de haut poids moléculaire CK5/6, est positif. (Gamaz Bensaou M., 2017)

### 4.1.3. Les carcinomes à grandes cellules

Le carcinome à grandes cellules représente 10% des patients atteints de cancer bronchique, il regroupe les carcinomes à grandes cellules indifférenciés et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, c'est un cancer agressif et de mauvais pronostic (Bousquet, 2009).

En immunohistochimie, le carcinome à grandes cellules exprime divers marqueurs épithéliaux et glandulaires. Ces tumeurs expriment les cytokératines de haut poids moléculaires dans plus de 75% des cas, et l'EMA (antigène de l'épithélium membranaire) à un moindre degré (Gamaz Bensaou M., 2017).

## 4.2. Cancer bronchique à petites cellules

Le carcinome à petites cellules représente 15% des cancers bronchiques (Bousquet, 2009). Les cancers bronchiques à petites cellules sont des cancers du poumon plus fréquents chez les fumeurs, aussi bien chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Ce cancer a la particularité d'être agressif, mais également très sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie (Institut national Français du cancer année 2017).

Certains immunomarqueurs spécifique des tumeurs neuroendocrines comme le neurone spécifique énoïase (NSE), la « Neural Cell Adhésion Molécule » NCAM, la chromogranine ou la synaptophysine sont positifs dans 75% des cas (Gamaz Bensaou M., 2017).

## 5. Les marqueurs tumoraux utilisés dans le diagnostic des cancers

Un marqueur tumoral peut être défini comme une molécule modifiée qualitativement ou quantitativement dans les cellules cancéreuses, cette molécule peut être de l'ADN, de l'ARNm et surtout une protéine, ces marqueurs tumoraux peuvent être exprimés dans différents cancers ou être spécifiques d'une origine tissulaire précise (Mohamed F. 2010).

**Tableau 01 :** Récapitulatif des principaux marqueurs utilisés en clinique (Mohamed F. 2010)

Type de cancer	Marqueur (s)
Tumeurs du colon et du rectum	ACE CA19-9
Tumeurs du sein	ACE CA15-3
Tumeurs de la prostate	PSA PAP
Tumeurs bronchiques Primitives : <i>Adénocarcinomes</i> <i>Cancers à petites cellules</i> <i>Cancers épidermoïdes</i>	ACE NSE Cyfra 21-1 SCC

## 6. Classification TNM

La Classification internationale selon l'OMS 2014 permet de se rendre compte du stade d'un cancer.

La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre N est l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis ; la lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases (Institut National Français du cancer 2017).

**Tableau 2** : Classification TNM dans l'oncogénèse pulmonaire (Groome et al., 2007)

Taille	<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primaire
	<b>T1</b>	Diamètre de la tumeur $\leq 3$ cm dans son diamètre le plus grand Pas de signe d'invasion au-delà de la bronche lobaire a : tumeur $\leq 2$ cm dans son diamètre le plus grand b : tumeur $> 2$ mais $\leq 3$ cm
	<b>T2</b>	Diamètre $> 3$ cm et / ou envahissement de la bronche principale $> 2$ cm de la carène (zone de bifurcation trachéale où se forme les 2 bronches principales) et / ou envahissement de la plèvre et / ou atélectasie lobaire (manque d'oxygénation d'une partie du poumon suite à l'obstruction d'une bronche) a : Tumeur $> 3$ mais $\leq 5$ cm b : tumeur $> 5$ mais $\leq 7$ cm
	<b>T3</b>	Tumeur de toutes tailles avec envahissement d'une structure adjacente (paroi thoracique, diaphragme, plèvre médiastinale, péricarde pariétal) ou tumeur à moins de 2 cm de la carène sans envahissement ou atélectasie ou nodules tumoraux séparés dans le même lobe
	<b>T4</b>	Tumeur de toutes tailles avec invasion des organes suivants : - Médiastin - Coeur - Gros vaisseaux - Trachée - Nerf laryngé - OEsophage - Corps des vertèbres - Carène ou plusieurs nodules tumoraux dans le même lobe ou tumeur avec effusion pleurale ou péricardique
Ganglions	<b>N0</b>	Pas d'envahissement des ganglions lymphatiques

	<b>N1</b>	Envahissement ipsilatéral des ganglions péri bronchiques, hilaires ou intra pulmonaires
	<b>N2</b>	Envahissement ipsilatéral des ganglions médiastinaux et/ou sous-carénaux
	<b>N3</b>	Envahissement controlatéral des ganglions médiastinaux, hilaires et/ou envahissement ipsilatéral ou controlatéral des ganglions scalènes ou supra claviculaires.
Métastases	<b>M0</b>	Absence de métastase
	<b>M1</b>	Présence de métastases et/ou nodules tumoraux sur les autres lobes pulmonaires a : Nodules tumoraux séparés dans un lobe contro-latéral b : Métastases à distance

## 7. Traitement de cancer

Trois types de traitements sont utilisés en première intention pour traiter les cancers du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, immunothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Selon les cas, ils ont pour objectif(s) de :

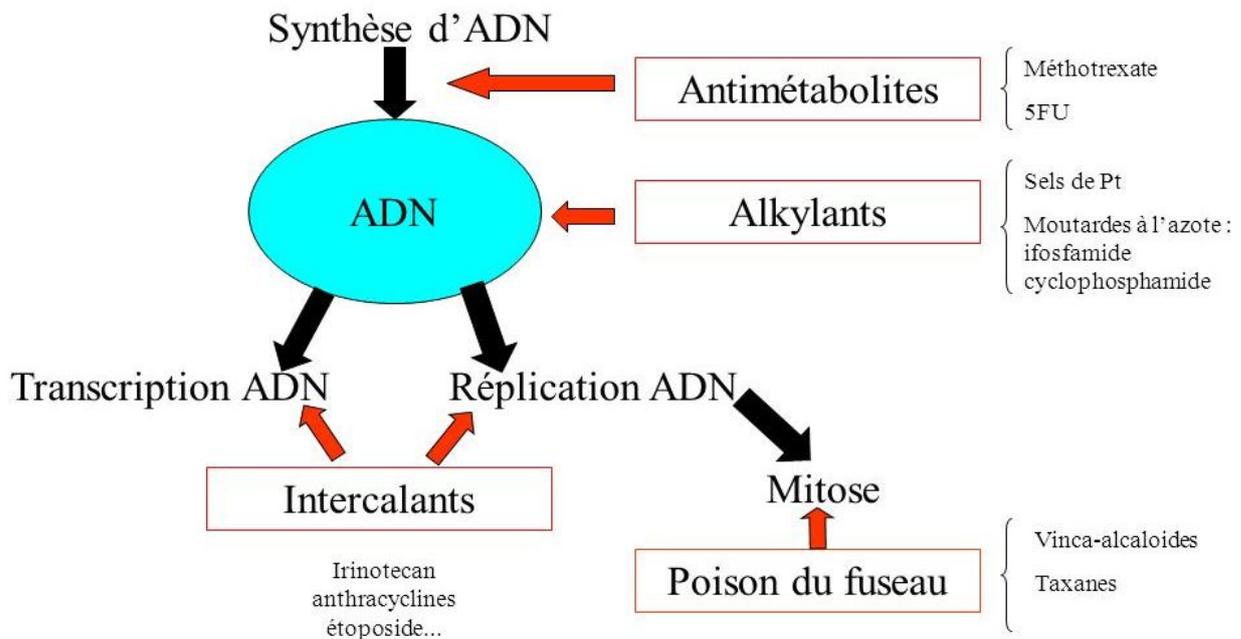
- Supprimer la tumeur ou les métastases.
- Réduire le risque de récurrence.
- Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases.
- Prévenir et traiter les symptômes et les complications engendrés par la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible (Institut National Français du Cancer, 2015).

### 7.1. La chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer des poumons

La chimiothérapie est un traitement comportant l'administration de médicaments qui agissent sur les cellules cancéreuses, soit en les détruisant, soit en les empêchant de se multiplier, les médicaments agissent sur les autres cellules de l'organisme qui se développent rapidement, et cela explique les effets secondaires de la chimiothérapie, ces médicaments sont très puissants, leur dosage, le rythme de leur administration, la façon dont on les associe entre eux dépend de l'état et de la pathologie du malade et du stade du cancer (Ligue contre le Cancer, 2015).

La chimiothérapie peut être le premier traitement utilisé ou au contraire être complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie. On parlera alors de chimiothérapie préventive ou "chimiothérapie adjuvante" (Ligue contre le Cancer, 2015).

Ci-dessous sont décrits les modes d'action de quelques substances utilisées en chimiothérapie :



**Figure 14 :** Mode d'action de quelques médicaments de la chimiothérapie ([www.slideplayer.fr](http://www.slideplayer.fr) 2018)

Dans la chimiothérapie du cancer pulmonaire non à petites cellules 04 types de médicaments sont employés :

- **Les alkylants :**

Les alkylants tel que (sel de platine, ifosfosfamide et cyclophosphamide) sont les agents anticancéreux, La principale cible des agents anticancéreux connus est l'ADN, source de l'information génétique de la cellule (Pourquier P. 2011). Les agents alkylants induisent une déformation de la double hélice de l'ADN, empêchant ainsi la réplication de celui-ci (Starha P. et al., 2010. Amr Ae.G et al, 2009), ces molécules permettent encore aujourd'hui de traiter des tumeurs cérébrales, des cancers de l'ovaire, des cancers du poumon, des leucémies ou encore des lymphomes (Vital Durand D. Jeune C. 2013).

- **Les intercalants :**

Les agents intercalants tel que (l'irinotecan, anthracyclines et l'étoposide) entraînent des coupures simple et double brins de l'ADN à l'origine de l'effet toxique, Plusieurs molécules constituent cette famille et sont indiquées dans divers types de cancers : lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens, adénocarcinomes du sein, de l'ovaire, de l'estomac, cancer bronchique à petites cellules ou encore leucémie lymphoïde chronique (Lansiaux A. Pourquier P. 2011).

- **Les antimétabolites :**

Les antimétabolites tel que (méthotrexate et 5 FU (Fluoro-Uracile)) sont des composés qui interfère avec la synthèse des acides nucléiques soit par :

- ✓ Inhibition de la synthèse des acides nucléotides et des acides nucléiques, qui va conduire à un blocage de la synthèse d'ADN, s'il suffisamment long, entraîne la mort cellulaire.

✓ Incorporation dans les acides nucléiques (Florain D. 2009).

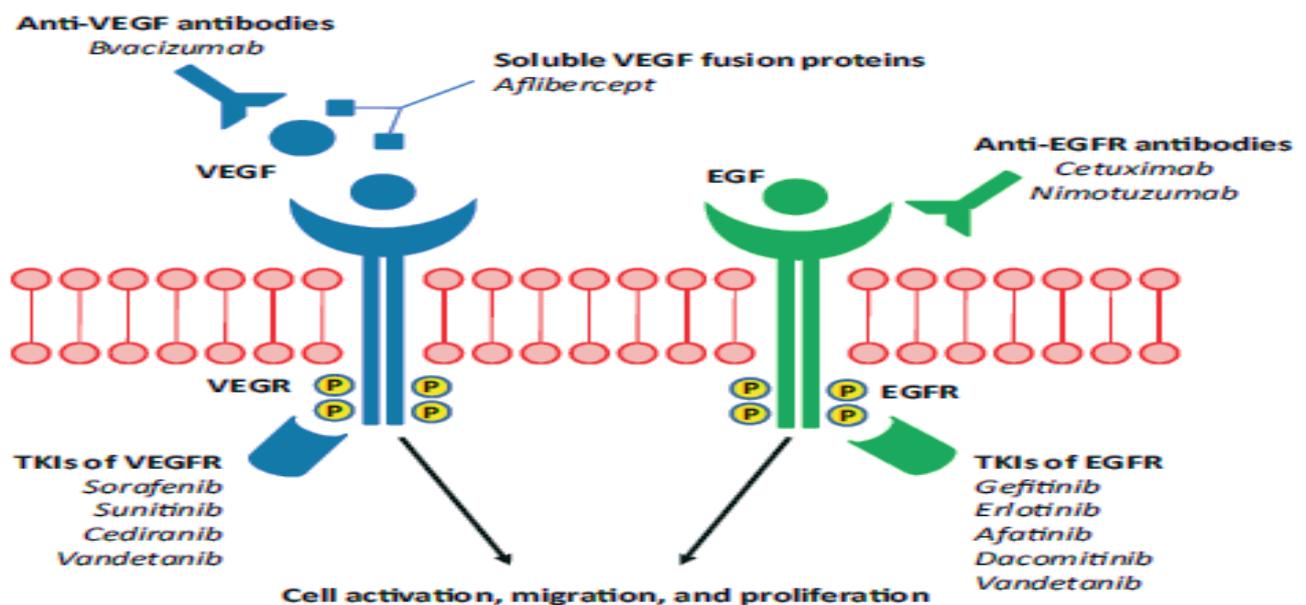
- **Les poisons du fuseau :**

Les poisons du fuseau tel que (vinca alcaloïdes et taxanes) sont des composés qui bloquent la mitose cellulaire et conduisent à l'apoptose des cellules traitées, leur action s'exerce essentiellement sur la formation et la fonctionnalité du fuseau mitotique par la tubuline et d'autres protéines (Dorosz. 2007)

## 7.2. Les thérapies ciblées utilisée dans le traitement du cancer des poumons

Les thérapies ciblées sont utilisées pour bloquer certains mécanismes biologiques spécifiques des cellules cancéreuses afin de limiter la croissance tumorale (Pegram *et al.*, 2005 ; Institut National Français du Cancer, 2014). Les traitements sont donc dits « ciblés » parce qu'ils s'appuient sur une meilleure connaissance des mécanismes biologiques des cancers et permettent de proposer aux patients des traitements adaptés aux caractéristiques moléculaires de leurs tumeurs, les thérapies ciblées agissent plus spécifiquement sur les cellules tumorales et limitent les dommages occasionnés sur les cellules normales (Institut National Français du Cancer, 2015).

Le mode d'action de quelques anticorps monoclonaux utilisés dans la thérapie ciblée sont mentionnés dans la figure ci-dessous :



**Figure 15 :** Cibles médicamenteuses dans le carcinome pulmonaire non à petites cellules (Farhat F.S. et al., 2013)

Dans la thérapie ciblée du cancer pulmonaire non à petites cellules 02 types de médicaments sont employés :

✓ 02 anticorps recombinants antagonistes récepteurs de type tyrosine kinase: anti-VEGF

L'angiogénèse normale et tumorale est contrôlée par la famille des facteurs de croissance endothéliaux (VEGF), puis l'activation de la voie de transduction (Birk D.M. et al, 2008).

Le Bevacizumab est un AcMo humanise. IgG1-k. Il lie et neutralise toutes les isoformes de VEGF en se liant à un épitope distinct du site de liaison au récepteur) (Yamada T, 2011).

L'EGFR fait partie de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermique, l'activation de ce récepteur se fait principalement par une série de ligands dont les mieux étudiés sont l'EGF et le TGF- $\alpha$  (transforming growth factor  $\alpha$ ), qui entraînent une dimerisation du récepteur et l'activation de plusieurs voies de signalisation intracellulaire (Ciardello F. et Tortora G. 2008).

Les AcMo anti-EGFR approuvés pour le traitement de carcinomes chez l'homme sont le cétuximab (anticorps IgG1 chimérique) (Markman B. et al., 2010), qui se lie avec une haute affinité à la partie extracellulaire de l'EGFR, empêchant ainsi l'activation induite par les ligands (Cunningham D. et al, 2004).

- ✓ 02 anticorps recombinants inhibiteurs de la phosphorylation (nécessaire à leur activation) de ces 02 récepteurs : anti-VEGF (Sofrafenib, Sunitinib, Cediranib, Vandetanib) ou Anti-EGF (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib, Vandetanib). Les tyrosines kinases des récepteurs VEGF et EGF ont un anticorps inhibiteur commun, le Vandetanib (Farhat F.S. et al., 2013)

Dans le tableau ci-dessous, sont décrits les modes d'action de quelques médicaments anticancéreux.

**Tableau 03 :** Les médicaments anti-cancéreux et leurs modes d'action (Pegram M.D. 2010)

Classe	type	Mode d'action	Médicaments
<b>la chimiothérapie</b>			
Inhibiteurs de la synthèse d'ADN	Antimétabolites	Analogue acide folique : blocage de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Incorporation dans l'ADN : blocage de la synthèse et de la réparation	Méthotrexate
	Inhibiteurs des enzymes impliquées dans la synthèse ADN	Blocage de la réparation de l'ADN = apoptose.  Blocage du passage ribonucléotide en déoxyribonucléotide	Etoposide  Irinotécan
Agents interagissant directement avec l'ADN	Alkylants	Fixation sur l'ADN et blocage de la réplication et la transcription. Fixation entre 2 brins d'ADN.	Cyclophosphamide  Ifosfamide

Agents interagissant avec les protéines de la mitose	Poison du fuseau	Fixation sur la tubuline et blocage des cellules en métaphase	Vinorelbine
<b>la thérapie ciblée</b>			
	Anti-EGFR	Inhibition de l'activité tyrosine kinase des EGFR qui entraîne le blocage de la cascade de réactions	Erlotinib Gefitinib Afatinib
Inhibiteurs des tyrosine-kinases	Anti-VEGFR, PDGFR, c-Kit	Inhibition de l'activité tyrosine kinase des VEGFR & des PDGFR c-kit, qui entraîne le blocage de la cascade de réactions	Sorafénib Sunitinib Cediranib Vandetanib
	Anti PDGFR, c-Kit	Inhibition de l'activité tyrosine kinase des PDGFR, ckit, qui entraîne le blocage de la cascade de réactions	Imitanib

## 8. Modulation de la nutrition sur le cancer

Les études épidémiologiques montrent que la consommation de fruits et légumes, de thé, de vin rouge, ainsi que de certaines épices était associée à une baisse importante du risque de développer un cancer (Dorai T. et Aggarwal B.B, 2004).

Cette protection est due à la présence dans ces aliments de composés phytochimiques comprenant notamment les polyphénols qui sont des métabolites secondaires produits par les plantes (Epstein H ; 2009).

Les catéchines du thé vert, la génistéine du soja, la curcumine contenue dans le curcuma, l'acide ellagique des fraises, la delphinidine des bleuets, le resvératrol présent dans les raisins sont parmi les polyphénols naturels les plus étudiés et pour lesquels un effet anticancéreux a été clairement démontré (Kelloff G.H, 2000). Plusieurs études indiquent que les polyphénols interagissent avec les protéines kinase (Lamoral-Theys D et al., 2010). Cette propriété anti-kinase de divers polyphénols serait due à leur capacité de former des liaisons hydrogène avec diverses protéines kinases, notamment au niveau du site de liaison de l'ATP, ainsi la myricétine inhibe la *MAPK kinase 4 (MKK4)* en se substituant à l'ATP : une modélisation par ordinateur suggère que la myricétine se loge dans le site de liaison de l'ATP de la kinase *MKK4* situé entre l'extrémité N- et C-terminale du domaine kinase et forme des liaisons hydrogènes avec la région charnière de la protéine comme le fait l'ATP (Kim J.K, et al., 2009).

Divers flavonoïdes tels la lutéoline, l'apigénine, la quercétine ainsi que la silibinine possèdent une haute affinité pour le domaine catalytique de la *protéine kinase C (PKC)* (Singh S et al., 2007).

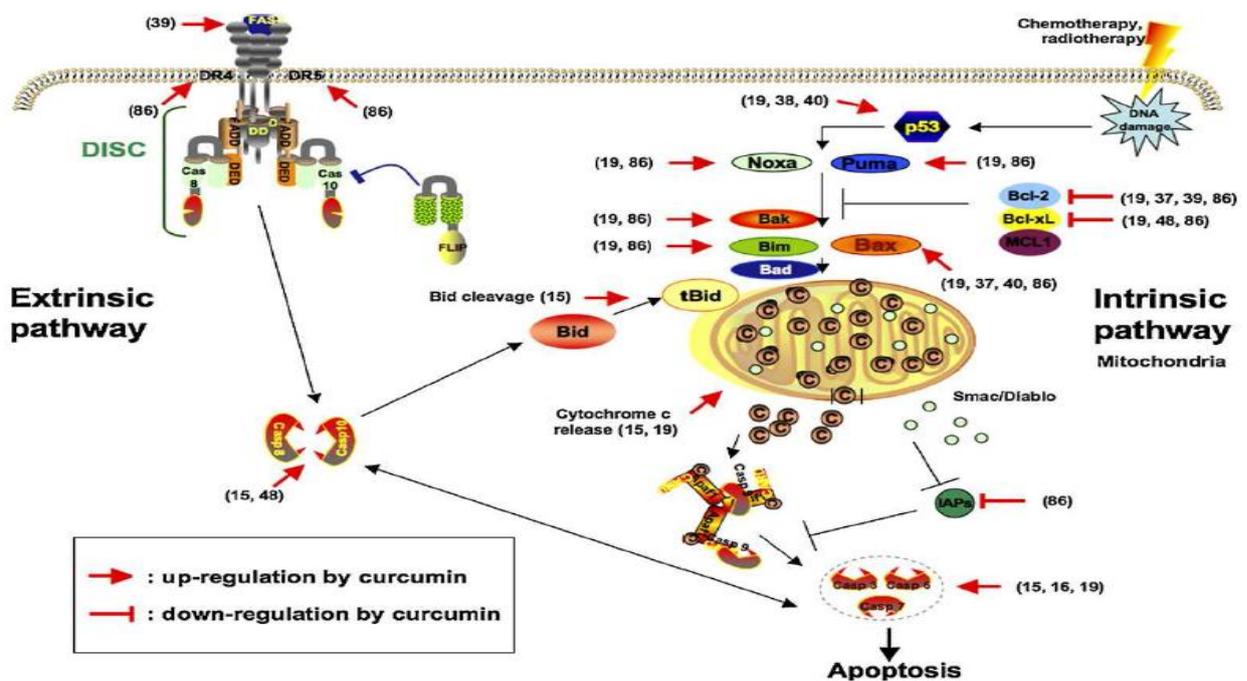
L'acide tannique est également un compétiteur du site de liaison à l'ATP de l'*EGFR* et du récepteur à insuline (Huang S.C. et al., 2005).

## ❖ La curcumine :

La curcumine est reconnue en fait comme étant un agent chimio-préventif aux propriétés anti-proliférative, anti-inflammatoire, anti-angiogénique et anti-oxydante (Duvoix A et al., 2003).

Une attention toute particulière est portée sur les propriétés pro-apoptotiques de la curcumine qui résultent aussi bien de l'induction de protéines pro-apoptotiques, de l'inhibition de protéines anti-apoptotiques que de l'inhibition de cascades signalétiques de survie comme NF- $\kappa$ B et *Akt* (Reuter S. et al., 2008).

La **Figure 16** schématise les effets de la curcumine au niveau des voies de signalisation contrôlant l'apoptose. Plus précisément, le caractère pro-apoptotique de la curcumine serait lié à la déphosphorylation de la kinase *Akt*, à l'inhibition des protéines Bcl-2 et Bcl-XL, à l'activation des caspases 3, 7 et 9 et à la libération de cytochromes C (Woo J.H. et al., 2003).



**Figure 16 :** Représentation des différentes cibles de la curcumine dans les deux voies de signalisation aboutissant à l'apoptose (Reuter S. et al., 2008).

**Matériel**  
**Et**  
**Méthodes**

## 1. Etude épidémiologique

Notre étude épidémiologique est une étude de cas réalisée au sein du service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

Le premier objectif de l'étude est l'effet nutritionnel (MNA) sur une population atteinte de cancer bronchique.

Le deuxième objectif concerne l'étude de l'évolution des paramètres sanguins (hémoglobines, leucocytes, plaquettes, globules rouges, marqueurs tumoraux) en fonction des thérapies utilisées.

### 1.1. Etude de cas

#### 1.1.1. Le cancer bronchique

Le cancer bronchique du poumon est confirmé histologiquement et diagnostiqué entre Janvier 2017 et Avril 2018. Les cas de patients sont âgés entre 37 ans et 82 ans parmi le sexe féminin et masculin.

Parmi les 580 cas éligibles (cancéreux) que nous avons identifiés dans le terrain de stage durant cette période, nous avons retenus 27 cas pour notre étude.

#### 1.1.2. Le MNA (*Mini Nutritional Assesment*)

##### ❖ Définition des variables

Les données relatives à chaque sujet de l'étude sont rassemblées dans un questionnaire standardisé (voir annexe tableau 01), au cours d'un entretien en face à face que nous avons mené.

La durée d'entretien est de 20 minutes. L'entretien comporte les informations suivantes :

Les variables suivantes permettent d'identifier les personnes âgées dénutries ou présentant un risque de dénutrition et les facteurs de risque de cancer ou certaines variables d'ajustement servent à l'évaluation de l'association entre la survenue du cancer liée à :

- Le statut nutritionnel et l'anthropométrie
- Le mode de vie et habitudes alimentaires
- La sédentarité familiale de cancers

Le MNA est organisé en deux temps : 6 questions de dépistage des symptômes du patient (appétit, poids, motricité...) puis l'évaluation du score en points :

- Lorsque le score est supérieur à 12 : pas de problème de nutrition, arrêter le test
- Lorsque le score est inférieur à 12 : continuer le test.

12 questions d'évaluation globale de la nutrition (nombre et qualité des repas, autonomie dans la prise des repas...) :

- Lorsque le score est compris entre 24 et 30 points : état nutritionnel normal
- Lorsque le score est compris entre 17 et 23.5 points : risques de malnutrition
- Lorsque le score est inférieur à 17 points : mauvais état nutritionnel.

### ❖ Données sur l'anthropométrie

Le questionnaire comporte des données sur la taille et le poids avant et après le traitement.

De ces données. Nous déduisons diverses variables d'intérêt :

- L'IMC au cours de traitement (Il faut premièrement mesurer la taille et le poids du patient afin de déterminer son indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quételet (poids/taille<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>)).  
Chez les personnes âgées, le poids et la taille sont important sont corrélés à la morbidité et la mortalité.
- Selon l'OMS 2014, l'IMC est divisé en 4 classes :
  - L'IMC < 19 : malnutrition
  - $19 \leq \text{IMC} < 25$  : poids normal
  - $25 \leq \text{IMC} < 30$  : surpoids
  - L'IMC  $\geq 30$  : obésité
- Circonférence brachiale (CB en cm) :
  - CB < 21
  - $21 \leq \text{CB} \leq 22$
  - CB > 22
- Circonférence de mollet (CM en cm) :
  - CM < 31
  - CM  $\geq 31$

La circonférence brachiale et la circonférence du mollet estiment la masse musculaire, principal composant de la masse maigre.

### ❖ Données sur le mode de vie et les habitudes alimentaires

#### ○ Les habitudes alimentaires

Dans notre entretien on a interrogé les patients sur leurs habitudes alimentaires quotidiennes, les questions étaient les suivantes :

#### ▪ Nombre de repas par jour ?

Pour avoir une alimentation la plus équilibrée possible, il est recommandé de :

- Faire au moins 3 repas par jour.
- Ne pas manger toujours la même chose : une alimentation variée évite les carences.

#### ▪ La perte d'appétit

Certains médicaments, la douleur, l'anxiété ou la maladie elle-même affectent l'appétit. Ne pas manger entraîne la perte d'appétit, c'est un cercle vicieux.

Dans ce cas, il est préférable de manger 6 à 8 fois par jour de petites quantités d'aliments, de préférence riches en calories sous un faible volume :

- des aliments salés, des aliments sucrés...
- pour les fumeurs, l'arrêt du tabac ouvre l'appétit

(Ligue contre le cancer Alimentation et cancer, Edition actualisée 2010)

### ▪ La perte de poids (<3 mois)

Pour ne pas maigrir, l'organisme a besoin chaque jour d'énergie apportée par les calories alimentaires. Pour que les calories supplémentaires ne vous semblent pas impossibles à avaler, utilisez les conseils ci-dessous :

- Comment augmenter la valeur énergétique de votre alimentation ?

L'énergie (mesurée en calories) provient essentiellement des lipides et des glucides. Pendant les traitements, l'organisme a besoin de plus d'énergie que d'habitude. Si vous ne lui en apportez pas suffisamment, il utilisera ses propres réserves : cela se traduira par une perte de poids et asthénie (Ligue contre le cancer Alimentation et cancer, Edition actualisée 2010).

Quelques exemples de bonnes sources d'énergie :

- Les aliments riches en graisses : chips, rondelles de saucisson, fruits oléagineux (cacahuètes, noix, amandes...).
- Les aliments riches en glucides : Sucre, miel, confiture, chocolat...
- Les compléments nutritionnels : boissons lactées aromatisées à divers parfums, riches en protéines et en calories, crèmes desserts, potages, jus de fruits (Ligue contre le cancer Alimentation et cancer, Edition actualisée 2010).

### ▪ Consomme-t-il les aliments suivants :

- Une fois par jour au moins des produits laitiers

Au niveau cellulaire, le calcium pourrait avoir des effets positifs et négatifs sur le risque de cancer, ce qui pourrait expliquer en partie les différences. Or le calcium stimule la voie de signalisation de l'IGF, ce qui pourrait favoriser la prolifération cellulaire (WCRF/AICR, 2007). A l'inverse, le calcium intracellulaire influence favorablement l'apoptose (WCRF/AICR, 2007).

- Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses
- Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille

L'organisme a besoin de protéines pour cicatriser après une intervention chirurgicale, réparer les tissus après une radiothérapie ou une chimiothérapie, combattre les infections...

Dans ce cas, l'apport de protéines, source d'énergie et de bases nucléiques, doit être plus important que d'habitude (Ligue contre le cancer Alimentation et cancer, Edition actualisée 2010).

### ▪ **Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits et des légumes ?**

La sélection de réponse est classée en variable binaire : oui/non

Depuis environ 30 ans, la recherche sur un possible facteur de risque alimentaire dans le cancer bronchique a vu le jour, mais reste un sujet très controversé. La plupart des recherches dans ce domaine sont basées sur le rôle anti-oxydant de certains aliments (fruits, légumes, sélénium, vitamine C, caroténoïdes, thé) qui diminuerait les lésions de l'ADN (Arts IC 2008. Galeone C, et al ; 2007. ).

Le récent rapport du World Cancer Research Fund année 2007 montre que les fruits et les dérivés caroténoïdes protégeraient du cancer bronchique. Les données sont moins convaincantes en ce qui concerne les légumes, le bêta-carotène et le sélénium. De même, un régime riche en viande rouge et en graisse et l'apport de rétinol pourraient être des facteurs de risque du cancer bronchique. Enfin, l'arsenic contenu dans l'eau et l'utilisation de bêta-carotènes sont des facteurs de risque reconnus (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research)

L'étude de Galéone a enrôlé 218 cas de cancer bronchique entre 1987 et 1990 et a montré qu'il y avait un effet protecteur des légumes. Dans cette étude, les fumeurs avec de faibles apports en légumes et en fruits avaient respectivement 6 fois plus de risque et 4 fois plus de risque de cancer bronchique que les non-fumeurs avec de forts apports en ces nutriments (Clément-Duchêne C. 2009).

### ▪ **Façon de se nourrir**

- s'il nécessite une assistance
- s'il se nourrit seul avec difficulté
- se nourrit seul sans difficulté

### ❖ **mode de vie et activité physique**

Le questionnaire comporte : l'activité physique, la sédentarité et la motricité. L'activité physique réduit l'un des facteurs de croissance ostrogénique des cellules cancéreuses (Friedenreich C.M. et al., 2010).

L'activité physique semble être un facteur protecteur vis-à-vis du cancer bronchique, une activité physique régulière peut diminuer le risque de cancer bronchique, le risque global de cancer bronchique diminue de manière linéaire avec l'augmentation de l'activité physique, surtout chez les fumeurs et ex-fumeurs, quel que soit le type histologique, mais ceci n'est pas démontré chez les non-fumeurs (Clément-Duchêne C. 2009).

### ❖ **Donnée sur les antécédents personnels et familiaux**

Maladies aigues ou stress psychologique classées en variable binaire : oui/non.

Problèmes neuropsychologique :

- Démence ou dépression sévère

- Démence légère
- Pas de problème psychologique

## 2. Données biologiques

Les données biologiques concernent chaque cas clinique à l'aide d'un compte-rendu anatomopathologique : le stade tumoral, taille de tumeur, l'histologie, le statut des récepteurs hormonaux. Les paramètres biologiques dosés sont réalisés au sein du département biochimie du Laboratoire Centrale de l'Hôpital Militaire Régional de Constantine.

- **Dosage de l'FNS**

L'analyse est réalisée par l'automate (beckmancoulter LH 780 hematology analyseur). Il constitue l'analyseur à forte cadence qui délivre un bilan hématologique complet de 37 paramètres comprenant la numération des érythrocytes, leucocytes, de l'hémoglobine, des plaquettes.

- **Dosage des marqueurs tumoraux**

Le dosage des marqueurs tumoraux est réalisé par l'automate (cobas e411). Cobas e411 est un analyseur d'immunologie entièrement automatisé. Son utilisation est prévue pour la détermination qualitative et quantitative d'une vaste gamme d'analyse dans différents liquides physiologique.

**Technique :** Electro chimiluminescence ECLIA – Cobas - Roche

## 3. Les traitements anticancéreux

Deux types de traitements sont utilisés dans la thérapie du cancer pulmonaire à non petites cellules : La chimiothérapie et la thérapie ciblée.

Les types de traitements peuvent parfois être utilisés parfois de façon concomitante.

La chimiothérapie est définie comme une thérapie cytotoxique qui perturbe les processus cellulaires de base tels que la prolifération, la maintenance, les métastases, l'angiogenèse et l'apoptose dans toutes les cellules et pas seulement chez les conducteurs oncogènes (Mark G. et al., 2014).

La chimiothérapie fonctionne parce que les cellules cancéreuses ont développé une plus grande dépendance à ces processus que les cellules normales. Ils ont également une capacité réduite à survivre au stress cytotoxique que les cellules normales (Mark G. et al., 2014).

En vérité, toutes les chimiothérapies sont des agents ciblés, il nous manque juste une compréhension claire de leurs cibles dans les cellules normales et néoplasiques (Mark G. et al., 2014).

- **Protocole de traitement**

- ✓ Le rythme et la durée du traitement varient en fonction de chaque type de cancer, selon l'âge et l'état du patient. Le protocole est établi au cours de la consultation. Il contient :

- ✓ La chimiothérapie est administrée en cycles (cures). Chaque cure de traitement est suivie d'une période de repos permettant la récupération des lignées cellulaires normales affectées par le ou les médicaments.
- ✓ La durée totale d'une chimiothérapie est variable selon les protocoles thérapeutiques utilisés. La durée moyenne du traitement est de quatre à six cycles.
- ✓ L'évaluation de l'efficacité du traitement se fait après le troisième cycle de la chimiothérapie à partir des données de l'imagerie médicale et un examen clinique.
- ✓ Certaines chimiothérapies sont administrées sous forme de comprimés, mais la plupart le sont par voie intraveineuse.
- ✓ La dose et le choix des molécules de chimiothérapie utilisées se fait principalement en fonction de l'état clinique du patient, de ses comorbidités et du type histologique.
- ✓ Les instructions et les traitements adjuvants pour faire face aux effets secondaires indésirables et inévitables.

**Tableau 04 :** les protocoles de chimiothérapies anticancéreuses utilisées dans le traitement de cancer des poumons (Gamaz Bensaou M. 2017).

<b>Indication thérapeutiques dans les stades métastatiques</b>				
	Carcinome épidermoïde	Carcinome non épidermoïde		
		Adénocarcinome, carcinome à grande cellule		
		EGFR muté	ALK +	Pas de driver moléculaire
Traitement 1 <sup>ère</sup> ligne	Biothérapie à base de platine + Gemcitabine, ou Vinorelbine ou Paclitaxel	Erlotinib ou Gefitinib ou Afatinib	Crizotinib	Bithérapie à base de platine + Pemetrexed +/- Bevacizumab

Traitement 2 <sup>ème</sup> ligne	Docetaxel Erlotinib Gemcitabine Ramucirumab + docetaxel Nivolumab	Docetaxel Pemetrexed si non utilisé en 1 <sup>ere</sup> ligne, Gemcitabine Ramucirumab + Docetaxel Erlotinib si non utilisé en 1 <sup>ere</sup> ligne. Ceritinib ou Alectinib si échec au Crizotinib Osimertinib si résistance au ITK 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> génération.
Maintenance	Continuation = Gemcitabine Switch = docetaxel	Continuation maintenance = bevacizumab, pemetrexed, bevacizumab + pemetrexed. Switch maintenance = pemetrexed, erlotinib.

#### 4. Analyse statistique des résultats

Les résultats ont été traités à l'aide d'un logiciel de statistique XSTAT<sup>R</sup> (version 5.7.2) dont on a utilisés 3 tests pour la validation de nos résultats :

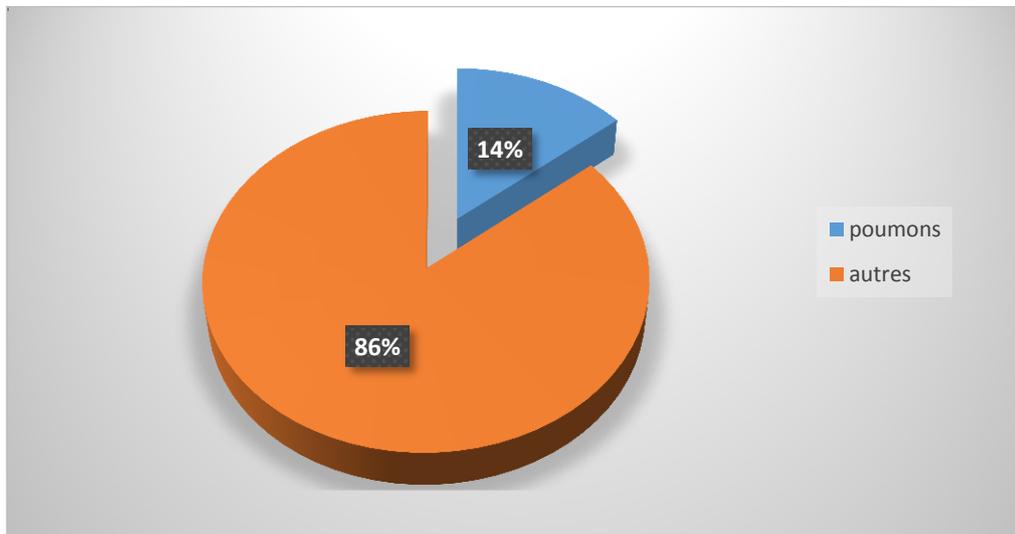
- ✓ Test T de Student : est un test statistique permettant de comparer les moyennes de deux groupes d'échantillons. Il s'agit donc de savoir si les moyennes des deux groupes sont significativement différentes au point de vue statistique.
- ✓ Test de l'AFC (Analyse Factorielle des Correspondances) : est une méthode qui permet d'étudier l'association entre deux variables qualitatives.
- ✓ Test de corrélation : Le test de corrélation est utilisé pour évaluer une association (dépendance) entre deux variables.

**Résultats**  
**et**  
**Discussion**

## 1. Donnée épidémiologique

### 1.1. Incidence du cancer

Parmi les 580 de cas cancéreux (depuis Janvier 2017 jusqu'à Avril 2018), 14 % (81 patients) sont diagnostiqués pour le cancer des poumons et 86 % restants concernent les autres types de cancers.



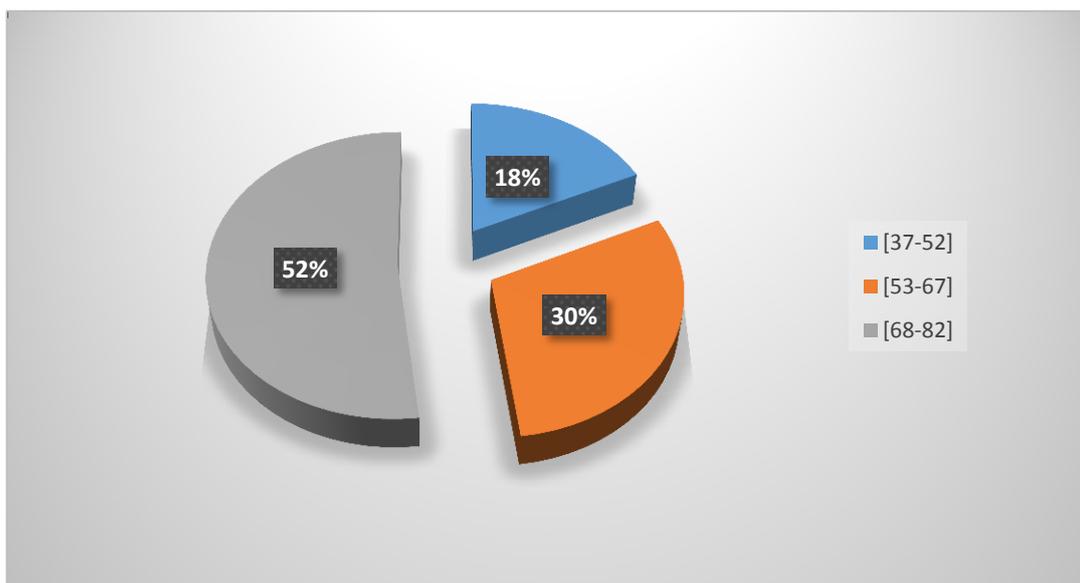
**Figure 17 :** Pourcentage de l'incidence du cancer de poumon vis-à-vis de l'incidence totale des cancers (Notre étude)

14 % de cancers des poumons (soit 81 de patients) sur les 580 cas des cancéreux n'est pas représentatif d'une épidémiologie à l'échelle statistique.

### 1.2. Le cancer des poumons

#### 1.2.1. Selon l'âge

L'âge de la population de notre série varie entre 37 et 82 ans. Elle est subdivisée selon les classes d'âge d'amplitude 15 ans, représentées ci-dessous.



**Figure 18 :** Répartition des patients de cancer de poumon selon les tranches d'âge (en années)

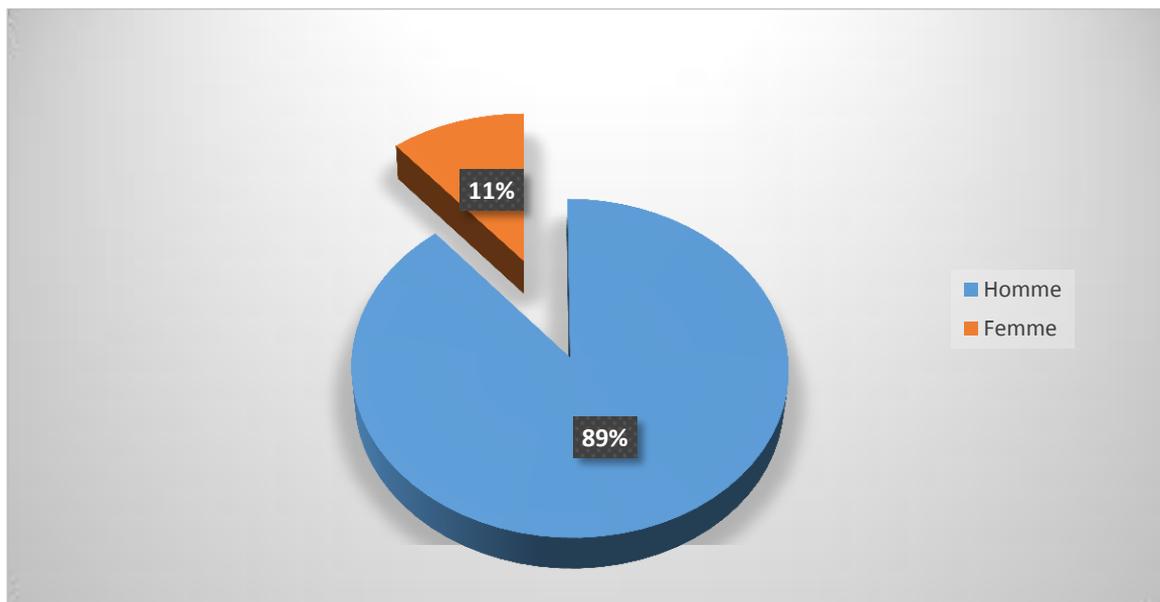
La tranche d'âge la plus touchée par le cancer du poumon est la tranche d'âge [68 – 82] car elle représente 52 % des cas étudiés. Ces résultats sont comparables à l'étude rétrospective de Gadelis et al.,(2013). En revanche, l'étude de Mazières (2014) indique que la tranche d'âge la plus touchée est 70-74 ans chez l'homme et de 50-80 ans chez la femme.

Le cancer bronchique atteint une fois sur deux un patient de plus de 65 ans et une fois sur trois de plus de 70 ans, l'augmentation de l'incidence avec l'âge et l'allongement de la durée de vie dans la population expliquent le nombre important des cancers bronchiques diagnostiqués chez les personnes âgées (Quoix E, 2006).

La raison principale de cette incidence avec l'âge est expliquée en partie par le stress oxydatif qui provoque la carcinogénèse chez le sujet âgé (Morin F. et al., 2002). La deuxième raison est la durée de consommation du tabac (Gamaz Bensaou M., 2017).

### 1.2.2. Selon le sexe

Le cancer de poumon touche les deux sexes à la fois mais avec une prédominance masculine.



**Figure 19 :** Répartition des patients atteints le cancer des poumons selon le sexe

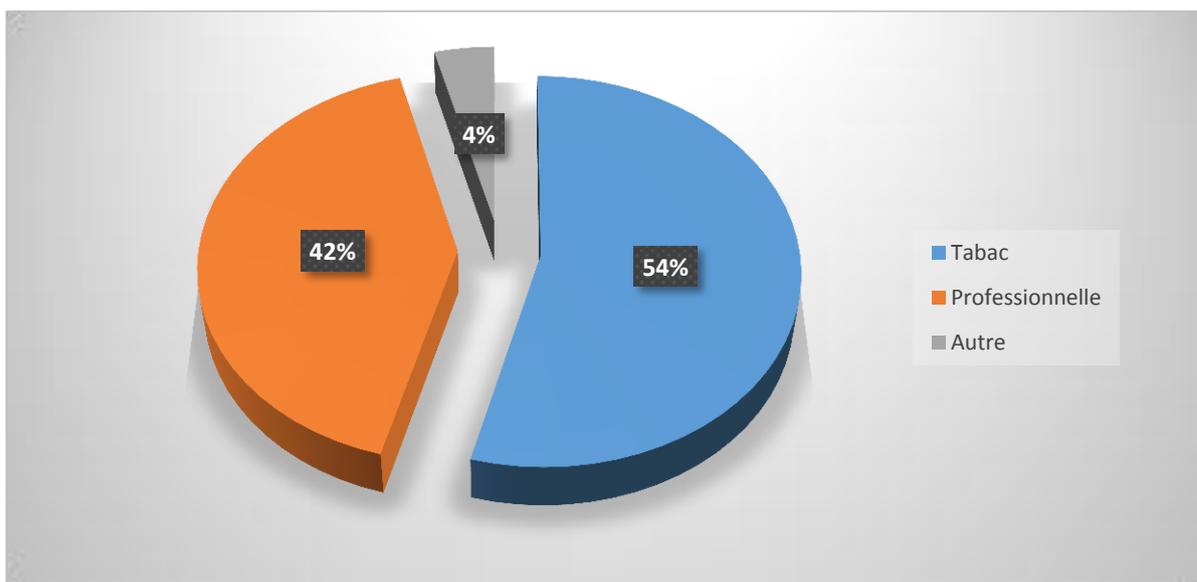
Dans la population étudiée, nous constatons une prédominance masculine avec un taux de 89 %. Chez le sexe féminin, l'incidence n'est que de 11 %. Le cancer de poumon touche plus particulièrement les hommes que les femmes. Dans notre étude, les femmes touchées par le cancer vivent dans un environnement de tabac passif.

Cette prédominance est due à plusieurs facteurs :

- ✓ La différence entre les deux sexes est due aux habitudes tabagiques chez les hommes, de plus, les femmes commencent, généralement, à fumer plus tardivement que les hommes (Couroud S., 2015).
- ✓ Les maladies respiratoires (la bronchite chronique, l'emphysème, la tuberculose, la pneumonie) sont des facteurs de risque connus de cancer de poumon chez les deux sexes. En effet, le risque de cancer du poumon est augmenté en présence d'un déficit des fonctions respiratoires et ce risque est plus important chez les femmes que chez les hommes (Papadopoulos A., 2012).
- ✓ La relation entre le cancer pulmonaire et les hormones sexuelles féminines peut être expliquée par la présence de récepteurs hormonaux sur les cellules tumorales (ER $\beta$ ), dans des modèles expérimentaux murins de xénogreffes, la croissance de tumeurs bronchiques est régulée par l'activation des récepteurs ostrogéniques (Ben Aissa A. et al., 2012).

### 1.2.3. Selon les facteurs de risques

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'augmenter le risque de développer un cancer des poumons.



**Figure 20 :** Les facteurs de risque à l'origine du cancer des poumons

Notre étude montre que le tabagisme est un facteur prédisposant d'un cancer broncho-pulmonaire soit 54%, suivi par l'exposition professionnelle 42% puis autres 4% sur l'ensemble de la population.

La corrélation entre la consommation de tabac et l'incidence du cancer broncho-pulmonaire est reconnue depuis les années 50. Nos résultats sont en accord avec les études de Thiberville et Paris (2004), de Quoix et Lamarié., (2011) et de Oukabli et al (2011) où le risque du cancer bronchique attribuable au tabagisme est estimé à 80-90% dans des cas incidents et affectant toutes les formes histologiques.

Selon nos estimations, les risques se répartissent ainsi :

- ✓ **Le tabac** : Les altérations épigénétiques (dépendant du temps) induites par la fumée de cigarette chronique peuvent sensibiliser les cellules épithéliales bronchiques humaines à la transformation par un seul oncogène. Les modifications de la chromatine induites par la fumée comprennent le marquage polycombique répressif initial des gènes, manifestant plus tard une méthylation anormale de l'ADN de 10 mois (Vaz M. et al., 2017).

À ce moment, les cellules présentent des changements épithéliaux à mésenchymateux, une croissance indépendante de l'ancrage et une signalisation RAS / MAPK régulée à la hausse avec arrêt des gènes hyperméthylés, qui inhibent normalement ces voies et sont associées au cancer du poumon tabagique non à petites cellules (Vaz M. et al., 2017).

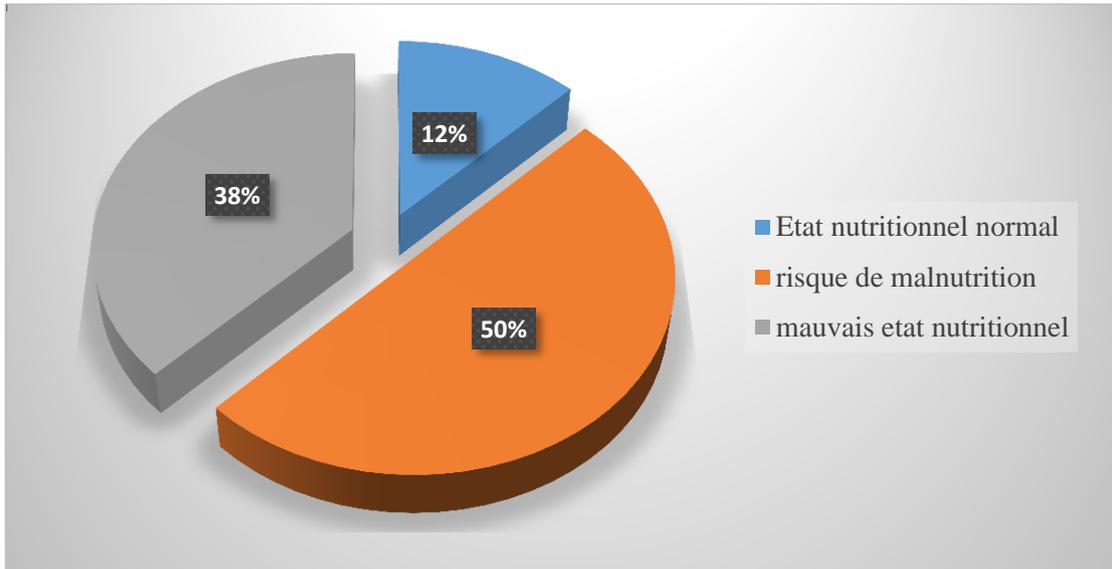
- ✓ **Cause Professionnelle** : plusieurs lieux de travail contiennent des substances impliquées ou prouvées être cancérogènes pour le cancer du poumon. Bien que l'amiante et le gaz radon sont les carcinogènes pulmonaires professionnels les plus connus, le béryllium, le bischlorométhane, le chrome, le nickel, le gaz moutarde, la silice, l'arsenic inorganique, le chlorure de vinyle, le chlorure de polyvinyle et les matières particulaires de l'air sont tous connus ou suspectés à un risque accru de cancer du poumon (Mollberg N. et al., 2014).

Le cancer du poumon induit par l'amiante a une période de latence de 20 ans, l'inhalation du radon, comme une carie solide produit, il se dépose dans les poumons, provoque finalement des dommages à l'ADN conduisant à cancer du poumon (Mollberg N. et al., 2014).

#### ***1.2.4. Selon l'état nutritionnel des patients***

Chez les patients cancéreux, la perte de poids, la perte d'appétit, un faible apport nutritionnel, une mauvaise diète (mal équilibrée) contribuent à la survenue des complications lors du traitement.

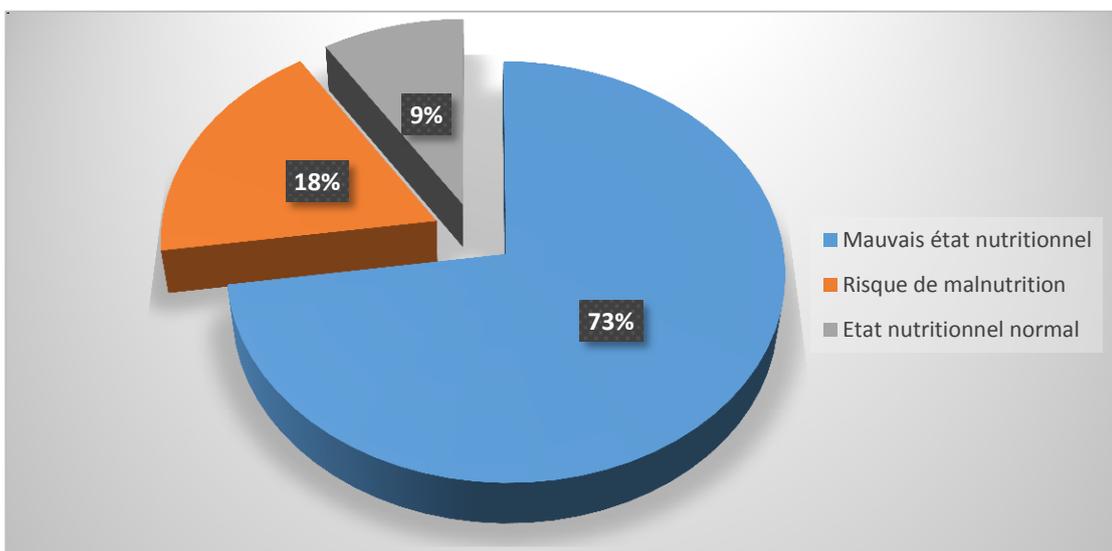
❖ Fumeurs



**Figure 21 :** Répartition des patients fumeurs atteints le cancer de poumon selon leur état nutritionnel

Selon notre étude 50% des cas fumeurs ont un risque de développer une dénutrition. Ce constat est démontré par l'étude de Lemarie E et al., 2007 la prévalence de la dénutrition est d'environ de 45% chez les patients ayant un cancer de poumon, elle est respectivement de 5% chez les patients qui ont une maladie localisée, 22% avec un cancer localement avancée et 73% avec une maladie métastatique.

❖ Non-fumeurs



**Figure 22 :** Répartition des patients non-fumeurs atteints le cancer des poumons selon leur état nutritionnel

Selon notre modeste étude, 73% des cas non-fumeurs ont un mauvais état nutritionnel.

La malnutrition associée au cancer peut résulter des effets locaux d'une tumeur, de la réponse de l'hôte à la tumeur et des thérapies anticancéreuses (Fearon K.C.H. 2001).

Les patients cancéreux ont souvent une consommation alimentaire réduite, des altérations du métabolisme des nutriments et de la dépense énergétique au repos qui contribuent à un mauvais état nutritionnel (Bozzetti F, 2001).

Plusieurs agents produits par la tumeur agissent directement ou de manière systémique en réponse à la tumeur, les cellules cancéreuses synthétisent des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL1, IL6, INF $\gamma$ ) et des hormones (corticotrophine, leptine) qui contribuent à la pathogenèse de la malnutrition et de la cachexie (Davis et al., 2004).

Les conséquences de la malnutrition comprennent l'altération des fonctions immunitaires, l'état de performance, la fonction musculaire et la qualité de vie. En outre, les réponses à la chimiothérapie sont diminuées, la toxicité induite par la chimiothérapie et les complications sont plus fréquentes et sévères, et les temps de survie sont raccourcis (Grant et Kravits, 2000).

La dépression, la fatigue et le malaise ont donc un impact significatif sur le bien-être du patient, de plus, la malnutrition liée au cancer, est associée à des coûts onéreux liés aux soins de santé (Custem E.V et al., 2005).

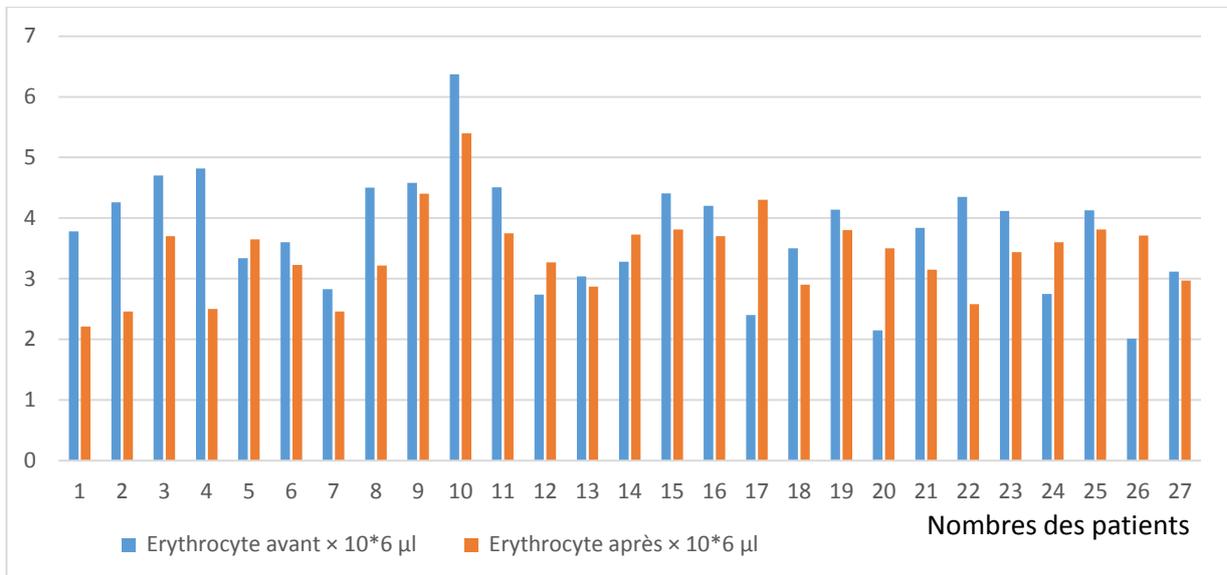
## 2. Analyse statistique et validation du traitement anticancéreux

Pour valider l'efficacité du traitement, les cliniciens dosent les paramètres sanguins avant et après le traitement

### 2.1. Evolution des érythrocytes avant et après le traitement

Après traitement statistique par le Test T de Student, (voir annexe tableau N° 08), nous n'avons noté aucune différence dans les taux des hématies avant et après traitement. La valeur de  $T = 1.758$  et le degré de signification  $\alpha = 0.091$ . Le degré de signification  $\alpha = 0.091$  est supérieur à  $\alpha = 0.05$  (valeur significative de la table de Student), il n'y a pas de différence entre les taux d'érythrocytes avant et après le traitement.

Taux des érythrocytes



**Figure 23 :** Comparaison des moyennes des érythrocytes avant et après le traitement

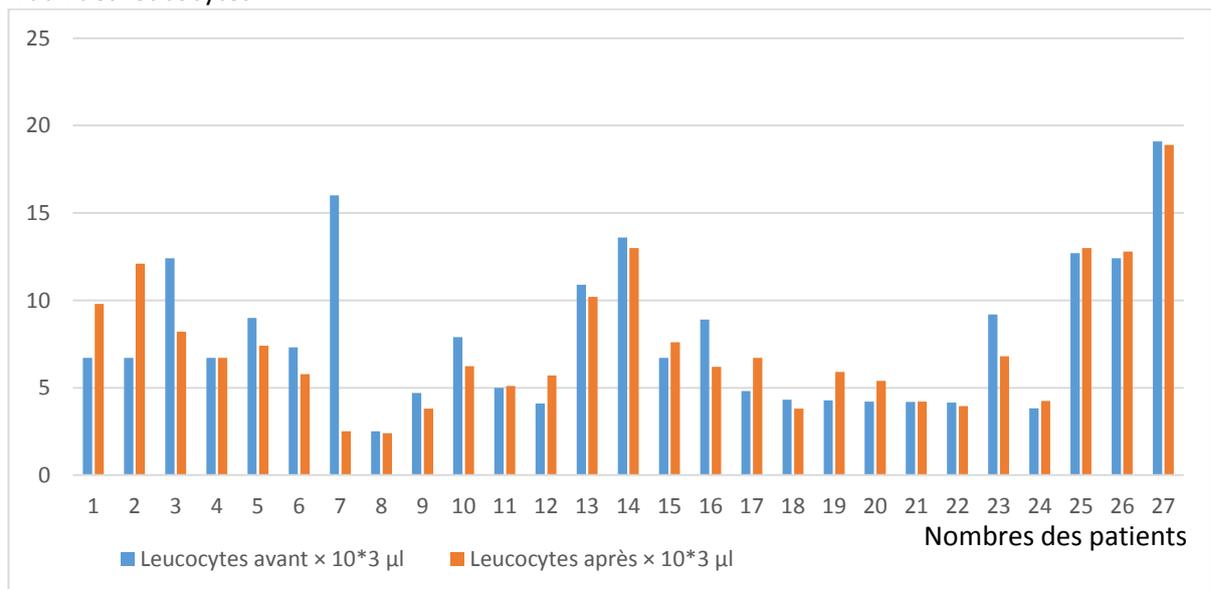
La mesure de corrélation entre les érythrocytes avant et après le traitement

$$r = 0.268 \text{ et la signification } \alpha = 0.176$$

## 2.2. Evolution des leucocytes avant et après le traitement

Après traitement statistique par le Test T de Student, (voir annexe tableau N° 09), nous n'avons noté aucune différence dans les taux des leucocytes avant et après le traitement. La valeur du test T = 0.833 et le degré de signification  $\alpha = 0.412$ . Le degré de signification  $\alpha = 0.412$  est donc supérieur à  $\alpha = 0.05$ .

Taux des leucocytes



**Figure 24 :** Comparaison des moyennes des leucocytes avant et après le traitement

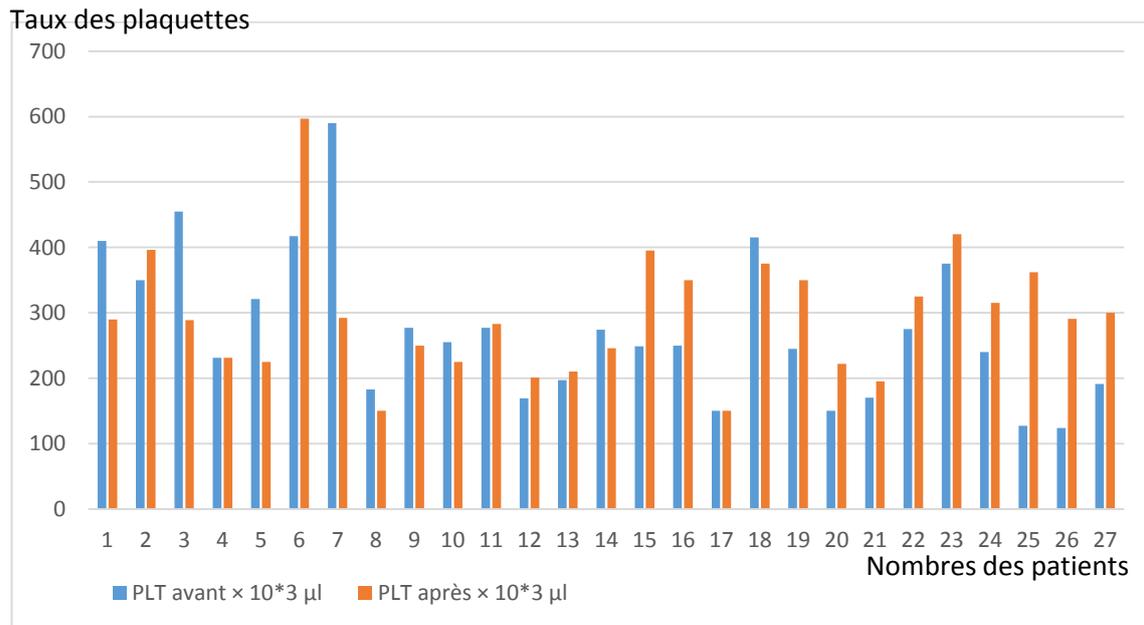
La mesure de corrélation entre les leucocytes avant et après le traitement

$r = 0.690$  et la signification  $\alpha = 0.412$

### 2.3. Evolution des Plaquettes avant et après le traitement

Après traitement statistique par le Test T de Student, (voir annexe tableau N° 10), nous n'avons noté aucune différence dans les taux des plaquettes avant et après le traitement. La valeur du test  $T = 0.982$  et le degré de signification  $\alpha = 0.335$

Le degré de signification = 0.335 est supérieur à  $\alpha = 0.05$  donc il n'y a pas de différence entre les plaquettes avant et après le traitement.



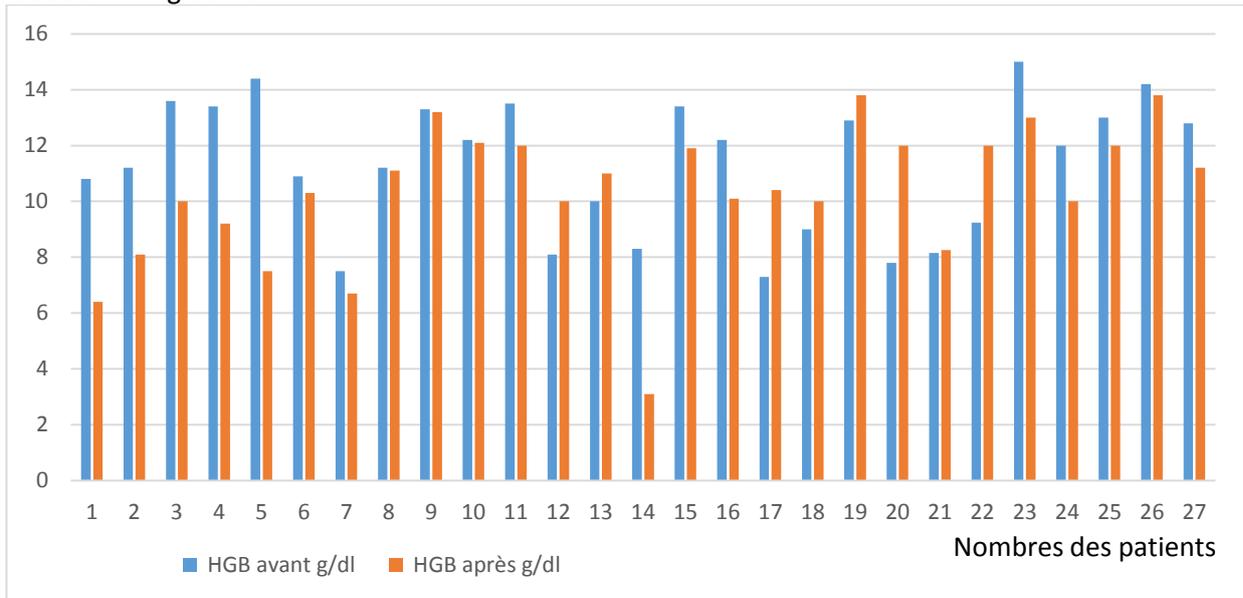
**Figure 25 :** Comparaison des moyennes des taux de plaquettes avant et après le traitement

La mesure de corrélation entre les plaquettes avant et après le traitement  $r = 0.441$  et degré de signification  $\alpha = 0.021$ .

### 2.4. Evolution d'hémoglobines avant et après le traitement

Après traitement statistique par le Test T de Student, (voir annexe tableau N° 11), nous n'avons noté aucune différence dans les taux de l'hémoglobine avant et après le traitement. La valeur du test  $T = 1.965$  et le degré de signification  $\alpha = 0.060$ ; le degré de signification  $\alpha = 0.060$  est donc supérieur à  $\alpha = 0.05$ . Le degré de signification = 0.060 est supérieur à  $\alpha = 0.05$ , il n'y a pas de différence entre le taux d'hémoglobine avant et après le traitement.

Taux d'hémoglobine



**Figure 26 :** Comparaison des moyennes des hémoglobines avant et après le traitement

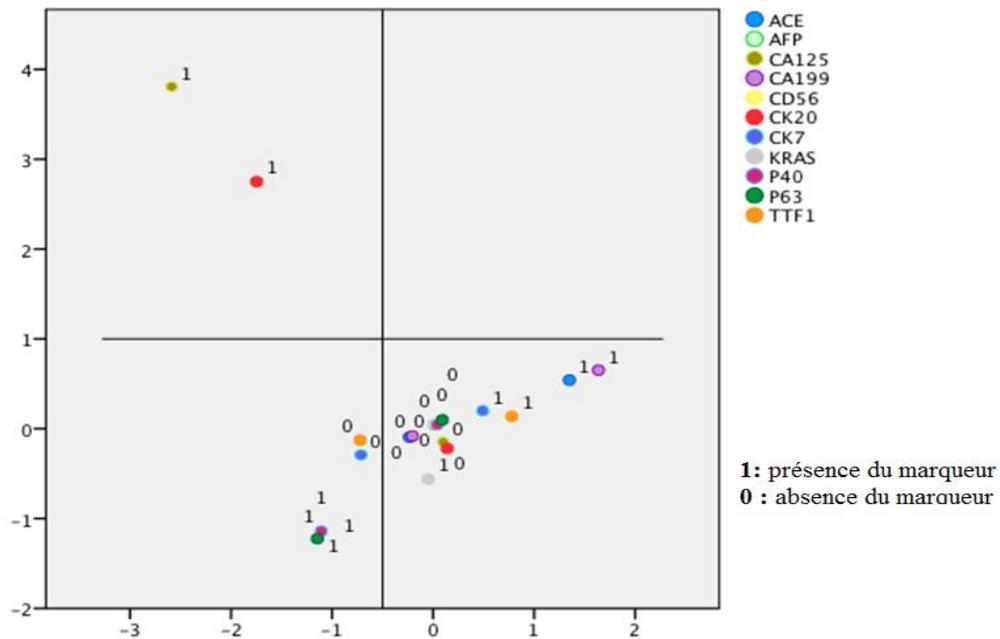
La mesure de corrélation entre les hémoglobines avant et après le traitement  $r = 0.439$  et degré de signification  $\alpha = 0.022$ .

La non variation des paramètres sanguins peut être expliquée par :

- ✓ Les paramètres sanguins n'ont pas évolué après le traitement ; ceci peut être dû au fait que le statut nutritionnel des patients a été corrigé par une supplémentation nutritionnelle avant le traitement médicamenteux.
- ✓ Le cycle de l'hématopoïèse se fait en 120 jours (3 mois) (Douay L. 2003), alors que nous avons effectué les dosages juste après la cure de traitement (21 jours).

## 2.5. Distribution des marqueurs tumoraux chez les patients

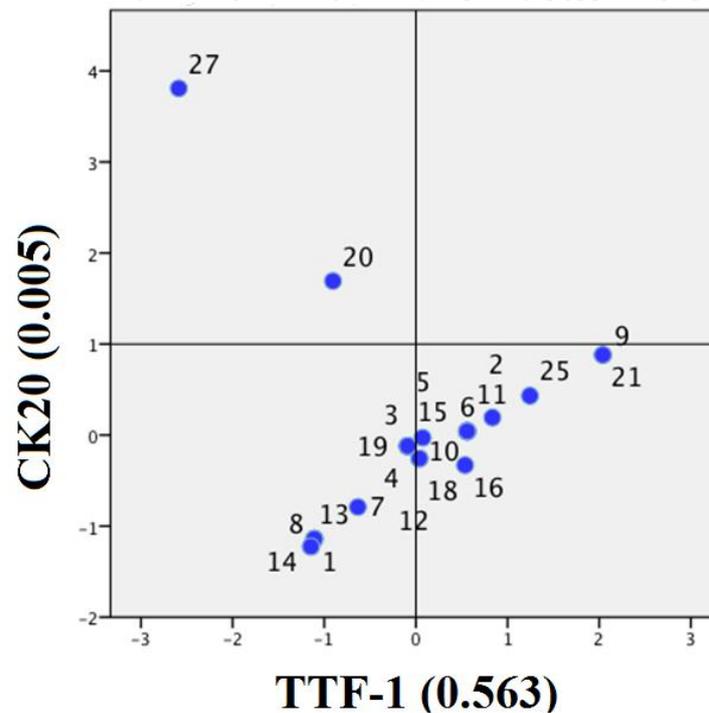
Le graphique ci-dessous correspond à l'un des objectifs de l'AFC. Il permet de représenter la distribution des marqueurs tumoraux diagnostiqués chez les patients qui nous avons étudié sur une carte à deux dimensions.



**Figure 27 :** Distribution des marqueurs tumoraux chez 27 patients

- ✓ Dans l'ensemble de cette distribution, une corrélation positive n'est pas vraiment perceptible. Il est connu que la plupart de ces marqueurs ne sont pas spécifiques du cancer pulmonaire à non petites cellules (Sarivalasis A. et al., 2013).
- ✓ Néanmoins, on note une corrélation positive légèrement perceptible des marqueurs ACE, CA19-9 et TTF1 qui peuvent être utilisés dans le diagnostic du cancer pulmonaire à non petites cellules. D'ailleurs, Mohamed F. 2010, recommande l'ACE comme marqueur de diagnostic pour l'adénocarcinome pulmonaire.
- ✓ Les marqueurs avec une corrélation négative et qui ne peuvent pas être utilisés dans le diagnostic du cancer pulmonaire à non petites cellules sont : p40 et p63.

Le graphique ci-dessous représente les individus sur une carte à deux dimensions.



**Figure 28 :** Distribution des patients en fonction des marqueurs tumoraux

Chez la plupart des patients, le marqueur CK20 est corrélé positivement au marqueur TTF-1, exception faite pour les patients 19,7, 8,1 et 14.

Le facteur de transcription thyroïdien-1 (TTF-1), et la cytokératine 7 (CK7) et la cytokératine 20 (CK20) ont récemment été rapportés utiles pour distinguer l'adénocarcinome pulmonaire primaire et l'adénocarcinome pulmonaire métastatique (Moldvay J. et al ,2004 . Cai Y.C, et al 2001. Zou S.M, et al., 2003).

L'étude de Yue-Chiu Su1, et al., 2006 montrée que 73% des adénocarcinomes pulmonaires primaires expriment TTF-1, alors que tous les adénocarcinomes non pulmonaires manquaient de coloration au TTF-1. Cette étude a confirmé que l'expression de CK7, CK20, et TTF-1 est un marqueur immunohistochimique utile pour le diagnostic des tumeurs pulmonaires et pour le différentiel diagnostic d'adénocarcinomes pulmonaires primitifs d'adénocarcinomes extra pulmonaires métastatiques le poumon.

La corrélation est mieux expliquée chez les patients 9 et 21, ces patients sont dans le même stade cancéreux (métastatique), presque le même âge et même état nutritionnel. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Joobeur S. et al., (2015).

## 3. Nutrition artificielle

La nutrition artificielle -ou nutrition clinique-w est indiquée dans le traitement de la dénutrition, quand l'alimentation naturelle, par voie orale, devient insuffisante ou impossible. Il existe trois types de nutrition : la nutrition entérale, la nutrition parentérale ou la nutrition orale.

Cette supplémentation est donnée aux patients dénutris ou ayant un problème digestifs au niveau de l'hôpital militaire (HMURC).

### 3.1. Supplémentation par voie orale

#### 3.1.1. Fortimel

Fortimel<sup>®</sup> Yog est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition associée à une maladie. Fortimel<sup>®</sup> Yog est un complément nutritionnel oral hyperénergétique, complet. Sans gluten (**Nutricia advanced medical nutrition**).



**Figure 29 :** Fortimel supplémentation en protéine (**Nutricia advanced medical nutrition**)

#### 3.1.2. Cétornan

D'après Vidal 2018 :

Cétornan est un adjuvant de la nutrition (naturelle ou artificielle) chez des sujets dénutris ou en situation d'hypercatabolisme.



**Figure 30 :** Cétornan supplémentation en protéine

### 3.1.3. *Nutrison*

Nutrison est un aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales pour les besoins nutritionnels en cas de maladies associées à une dénutrition. Contient du DHA/EPA, du lait, du soja, du poisson. Sans fibres. Sans gluten et pauvre en lactose. A utiliser sous surveillance médicale (**Nutricia advanced medical nutrition**).



**Figure 31 :** supplémentation énergétique

### 3.2. Supplémentation par voie parentérale

#### 3.2.1. L'albumine

L'albumine humaine est utilisée pour restaurer et maintenir le volume sanguin chez des patients qui ont perdu du sang ou des fluides corporels suite à certains états pathologiques. Le choix de l'albumine préférentiellement à un colloïde de synthèse et la dose nécessaire seront fonction de l'état clinique de chaque patient (le journal des femmes 2014).



**Figure 32 :** Supplémentation en albumine

#### 3.2.2. L'intralipide

L'intralipide est un apport lipidique (acides gras essentiels) dans le cadre d'une nutrition parentérale, l'orsque l'alimentation orale ou entérale est impossible.



**Figure 33 :** Supplémentation en acides gras insaturées

# Conclusion

## Conclusion

Le cancer pulmonaire est l'une des principales causes de mortalité autant chez les hommes que chez les femmes à cause de la fumée du tabac contenant des substances génotoxiques qui provoquent 85 %.

Notre étude épidémiologique montre que l'incidence du cancer pulmonaire non à petites cellules représente 14 % des cancéreux, avec une prédominance masculine de 89 %. Ces observations sont différentes de ceux du profil de l'Algérie pour le cancer rapporté par Globocan 2012 qui annonce 7,2 % pour notre pays, La tranche d'âge gravement touchée dans notre étude est de 68-82 ans, phénomène expliqué par la durée de consommation du tabac, confirmée par le questionnaire.

L'évaluation de l'état nutritionnel (MNA) des patients a démontré que les patients fumeurs sont dans un état de risque de malnutrition de 50 %. Les patients non-fumeurs sont dans un mauvais état nutritionnel à 73 %.

L'étude statistique a démontré :

- ✓ Le non variation des paramètres biologique (érythrocytes, hémoglobine, leucocytes, plaquettes) avant et après le traitement. Ceci peut être expliqué par la correction du statut nutritionnel avant les thérapies utilisées.
- ✓ Il n'ya pas de corrélation entre l'impact des facteurs tumoraux de diagnostic (TTF-1, CK20, CK7, AFP, CA19-9, P63, P40, CA125, ACE, CD56, KRAS) et le cancer pulmonaire. Néanmoins, certains malades ont un taux normal parmi ces facteurs et l'incidence du cancer, du fait qu'ils ne sont pas spécifiques d'un cancer donné.

La nutrition artificielle à base d'éléments nutritifs hyperprotéo-énergétiques et en micronutriments a contribué à rétablir l'état nutritionnel normal des patients dénutris et affaibli par pathologie cancéreux. De plus, certains nutriments antioxydants et anti-inflammatoires (les acides gras type  $\omega$ 3 contenu dans les poissons et les polyphénols des fruits, des légumes sec améliorent le système immunitaire pour lutter contre les infections d'une part et pour une meilleure réponse aux traitements d'autre part.

## Perspectives

Comme perspectives, nous préconisons :

- ✓ Un dépistage précoce basé sur un dosage des marqueurs : l'EGFR, la translocation ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).
- ✓ Poursuite et renforcement du programme national de lutte contre le tabac.
- ✓ Amélioration des conditions en milieu professionnel pour éviter les facteurs de risque (amiante, arsenic...).

- ✓ En plus de la médication et de la prévention, l'apport nutritionnel (aliments protéo-énergétique, en limitant les aliments sucrés et gras animal et en micronutriments) est nécessaire pour assurer une réponse favorable à la thérapie.
- ✓ Une activité physique est souhaitée pour stimuler le métabolisme et éliminer les toxines avec un apport d'eau important.

# **Bibliographie**

# Références

- Alain R, Sylvie T.** (2009). Anatomie et physiologie, Paris. Elsevier Masson. 318p, p189-196.
- Amr Ael , G,** Ali KA, Abdalla M.M. (2009). Cytotoxic antioxidant activities and structure activity relationship of some newly synthesized terpenoidal oxaliplatin analogs, *Eur. J. Med. Chem.* 44, 901-907.
- Auliac J.B.** (2016). Les cancers du poumon avec une mutation oncogénique : une prise en charge de plus en plus spécifique. Lavoisier SAS. 18, 371-375.
- Ben Aissa A, Mach N.** (2012). Le cancer du poumon chez la femme est-il différent. *Perspective.* 8 : 1108-11.
- Berghmans T.** (2016). Cancer des non-fumeurs. Elsevier masson. 8, 411-416.
- Buter J, Giaccone G.** (2005). EGFR inhibitors in lung cancer. *Oncology (Williston Park).* 19, 1707-11.
- Cai Y.C, Banner B, Glickman J, Odze R.D.** (2001). Cytokeratin 7 and 20 and thyroid transcription factor 1 can help distinguish pulmonary from gastrointestinal carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol.* 32, 1087-93.
- Chen Q, Costa M.** (2017). Epigenetic phenomena of arsenic and histone tail modifications: implications for diet and nutrition. In: *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics.* Springer, Cham. 94, 784-792.
- Clément-Duchêne C.** (2009). Cancer bronchique et facteurs de risque : existe-t-il des Marqueurs phénotypiques spécifiques. *Biologie santé environnement.* Université Henri Poincaré, nancy-I. p195.
- Couroud S.** (2015). Le cancer broncho-pulmonaire du non-fumeur : un modèle pour le diagnostic noninvasif des biomarqueurs tumoraux et l'évaluation de leurs interactions avec l'exposition aux facteurs de risque. *Médecine humaine et pathologie.* Université Claude Bernard - Lyon I. p232.
- Custem E.V, Arends J.** (2005). The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *plumX Metrics.* 9 (2) : 51-63.
- Denotte M.** (2009). L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchique. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-Nancy I, Faculté de pharmacie. 85p.
- Diederich M.** (2003). Induction of apoptosis by curcumin: mediation by glutathione S-transferase
- Domblides C.** (2015). Traitement des progressions tumorales dans le cancer du poumon muté EGFR : à propos d'une cohorte de patients métastatiques suivis à l'Institut Bergonié. *Médecine humaine et pathologie.* Université du bordeaux. P8-9.
- Dorai T, Aggarwal B.B.** (2004). Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett.* 215, 129-140.
- Dorosz.** (2007). Guide pratique des médicaments. 27<sup>ème</sup> édition.

**Duvoix A, Morceau F, Delhalle S, Schmitz M, Schnekenburger M, Galteau MM, Dicato M, P1-1** inhibition. *Biochem Pharmacol.* 66, 1475-1483.

**E****pstein H.** (2009). Cosmeceuticals and polyphenols. *Clin Dermatol* 27 (5) ; 475-478.

**F****arhat F.S, Houhou W, Fadi S.** (2013). Targeted therapies in non-small cell lung carcinoma: What have we achieved so far. *Permissions.* 5 (4) ; 249–270.

**Friedenreich C.M, Woolcott C.G, Mctiernan A.** (2010). Alberta physical activity breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 28 (9) 1458-66.

**Frusch N, Bosquée L, Louis L.** (2007). Le cancer du poumon épidémiologie et facteurs étiologique. *Rev Med Liege.* 62 (9) ; 548-553.

**G****adelis G, Kaddah S, Bhakkan B.** (2013). Epidemiology and incidence of primary lung cancer in a region with low tobacco consumption: Guadeloupe (French West Indies). Data from the cancer registry 2008-2009. *Revue des maladies respiratoires.* 30, 537-548.

**Gaikwad S, Ray P.** (2012). Non-invasive imaging of PI3K/Akt/mTOR signalling in cancer. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2 (4) 418-431.

**Gamaz Bensaou M.** (2017). Les cancers. *Cipla.* P25, 26, 34, 35, 53.

**Giulietti L.** (2010). Accompagnement des patients traités par anticancéreux oraux : quel(s) outil(s) pour les professionnels de santé en ville. *Sciences pharmaceutiques.* p98.

**Groome P.A, Bolejack V, Crowley J, Kennedy C, Krasnik M, Sobin L.H, Goldstraw P.** (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2, 694-705.

**Guibert N, Milia J.D, Mazieres J.** (2016). *Epidémiologie de cancer bronchique.* Elsevier Masson. P02.

**Guimaraes I, Tessarollo N, Lyra-Junior P, Santos D, Zampier R, de Oliveira L, Siqueira K, Silva I, and Rangel L.** (2015). Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Cancer Cells. *InTechOpen.* 1 (07) ; 100-22.

**H****anahan D, WEINBERG R.A.** (2000). The hallmarks of cancer. *Cell.* 100 (1) : 57-70.

**Hantrayne B, Leroux A, Clere N.** (2015). Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Elsavier Masson SAS.* 551, p25.

**Hontaas A.** (2014). *Prise en charge des patients cancéreux à l'officine.* Sciences pharmaceutiques. Université Paul Sabatier. P124.

**Houtgraaf J.H, Versmisse J, Van der Giessen W.J.** (2006). A concise review of DNA damage checkpoint and repair in mammalian cells. *Cardiovasc Revasc Med.* 7, 165-172.

**Huang C, Ke Q, Costa M, Shi X.** (2004). Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. *Mole Cell Biochem.* 255:57.

- Huang S.C, Ho C.T, Lin-Shiau S.Y, Lin J.K.** (2005). Carnosol inhibits the invasion of B16/F10n mouse melanoma cells by suppressing metalloproteinase-9 through down-regulating nuclear factor-kappa B and c-Jun. *Biochem Pharmacol.* 69, 221-232.
- I**nstitut national du cancer.
- Jacquin S.** (2014). Rôle de la protéine p53 dans l'hypertension artérielle pulmonaire humaine et expérimentale. *Médecine humaine et pathologie.* Université Paris Sud Paris XI. p166.
- Kastan M.B, Bartek J.** (2004). Cell-cycle checkpoint and cancer. *Nature.* 432, 316-323.
- Kelloff G.J.** (2000). Perspectives on cancer chemoprevention research and drug development. *Adv Cancer Res.* 78, 199-334.
- Kim J.E, Kwon JY, Lee DE, Kang NJ, Heo YS, Lee KW, Lee HJ.** (2009). MKK4 is a novel target for the inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced vascular endothelial growth factor expression by myricetin. *Biochem Pharmacol* 77, 412-421.
- Lacombe L.** (2000). Précis d'anatomie et de physiologie. Edition Lamarre, (28ème édition). 10 : 92-101.
- Lafarague A.** (2014). Etude mécanistique et fonctionnelle de la sénescence radio-induite des cellules endothéliales microvasculaires. *Biologie, médecine et santé.* Université de Nantes. p189.
- Lamoral-Theys D, Pottier L, Dufrasne F, Nève J, Dubois J, Kornienko A, Kiss R, Ingrassia L.** (2010). Natural polyphenols that display anticancer properties through inhibition of kinase activity. *Curr Med Chem.* 17 (9) ; 812-25.
- Lamoral-Theys D.** (2013). Synthèse chimique et caractérisation pharmacologique des propriétés antitumorales de nouveaux dérivés di- et trivanilliques. *Sciences pharmaceutiques.* Université Libre de Bruxelles. p129.
- Lansiaux A, Pourquier P.** (2011). Mécanismes moléculaires et déterminants de la réponse aux inhibiteurs de topo-isomérase II. *Bull Cancer.* 98 (11).
- Li L, Lu Y, Stemmer P, and Chen F.** (2015). Filamin A phosphorylation by akt promotes cell migration in response to arsenic. *Oncotarget.* 6, 12009-12019.
- Ligue contre le cancer.
- Liu F, Jan K.** (2000). DNA damage in arsenite-and cadmium-treated bovine aortic endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 28, 55-63.
- Lynn S, Gurr J, Lai H, Jan K.** (2000). NADH oxidase activation is involved in arsenite-induced oxidative DNA damage in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 86, 514-519
- Marchetti A, Martella C, Felicioni L.** (2005). EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol.* 23, 857-65.
- Mark G. Kris M.D, Matthew D. Hellmann M.D, Jamie E. Chaft M.D.** (2014). Chemotherapy for lung cancers. *Here to Stay.*

- Mazière J, Milia J.** (2012). Les mutations de *HER2* dans les cancers bronchiques : caractéristiques et perspectives thérapeutiques. Elsevier Masson. 4, 657-661.
- Mazières J.** (2014). Epidemiology of lung cancer: from general to molecular considerations. Revue des maladies respiratoires actualités. 6, 305-310.
- Michelle Vas, Stephen Y, Hwang, Ioannis K, Jillian P, Ashwini P, Heather M, O'Hagan, Lauren M, Cynthia A, Zahno W, Edward G, Victor E, Velculescu, Hariharan P.** (2017). Chronic cigarette smoke-induced epigenomic changes precede sensitization of bronchial epithelial cells to single-step transformation by KRAS mutations. Cellpress. 32 (3) : 360-376.
- Mohamed F.** (2010). Etude multicentrique de nouveaux marqueurs tumoraux moléculaires dans les épanchements péritonéaux et le sang : analyse par PCR quantitative en temps réel. Médecine humaine et pathologie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne. p125.
- Moldvay J, Jackel M, Bogos K.** (2004). The role of TTF-1 in differentiating primary and metastatic lung adenocarcinomas. Pathol Oncol Res. 10, 85-8.
- Mollberg N, Surati M, Demchuk C, Fathi R, Salama A.K, Husain A.N, Hensing T, Salgia R.** (2014). Mind-mapping for lung cancer : Towards a personalized therapeutics approach. National Institutes of Health. 28 (3) : 173-194.
- Morin F, Spano J.P, Morère J.F.** (2002). Cancer du sujet âgé. Springer. 21-32.
- O**rganisation mondiale de santé.
- Oukabli M,** (2011). Rharrassi I, Damiri A et al. Bronco-pulmonary cancers: clinical and pathological study of 163 cases. J Af Cancer. 3, 29-35.
- P**apadopoulos A. (2012) Facteurs de risque de cancer du poumon chez la femme. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, p179.
- Pastre J.** (2005). Interêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. Toulouse : Paul-Sabatier. p110.
- Pegram M.D, Pietras R, Bajamonde A, Klein P, Fyfe G.** (2005). Targeted therapy: Wave of the future. Journal of Clinical Oncology. 23, 1776-1781.
- Pourquier P.** (2011). Agents alkylants. Bull Cancer. 98 (11).
- Quoix E, Lemarié E.** (2011). Epidémiologie de cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. Elsevier masson. 28 (8) : 1048-1058.
- Quoix E.** (2006). CBNPC et personnes âgées : Quelle chimiothérapie ? Non-small cell lung cancer in the elderly: what chemotherapy. Elsevier Masson. 23 (5) : 95-99.
- R**euter S, Eifes S, Dicato M, Aggarwal B.B, Diederich M. (2008). Modulation of anti-apoptotic and survival pathways by curcumin as a strategy to induce apoptosis in cancer cells. Biochem Pharmacol 76, 1340-1351.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R.** (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive no small cell lung

cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 13, 239-46.

**Ruppert AM, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine R, Cadranel J.** (2011). Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. Elsevier masson. 28, 565-577.

**Shu K.X, Li B, Wu L.X.** (2007). The p53 network: p53 and its downstream genes. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces.* 55 (1) 10-18.

**Singh A.B, Harris R.C.** (2005). "Autocrine paracrine and juxtacrine signaling by EGFR ligands." *Ce Signal.* 17 (10): 1183-93.

**Singh S, Malik BK, Sharma D.K.** (2007). Protein kinase C in prostate cancer and herbal products: a bioinformatics approach. *IJIB* 1, 72-87.

**Starha,P, Travnicek Z, Popa I.** (2010). Platinum (II) oxalato complexes with adeninebased carrier ligands showing significant in vitro antitumor activity, *I Inorg. Biochem.* 104, 639-647.

**Tai S, Xu L, Xu M, Zhang L, Zhang Y, Zhang K, Liang C.** (2017). Combination of Arsenic trioxide and Everolimus (Rad001) synergistically induces both autophagy and apoptosis in prostate cancer cells. *Oncotarget.* 8, 11206-11218.

**Thiberville L, Paris C.** (2004). Epidemiology and risk factors of primary lung cancer. *Pneumologie.* 1, 7-18.

**Udner M, Peiffer G, Perriot J.** (2014). Prise en charge du tabagisme. Elsevier Masson. 6 (4) : 320-334.

**Vital Durand D, Le Jeune C.** (2013). Guides pratique des médicaments. Dorosz.

**Vousden K.H, Lu X.** (2002). Live or let die: the cell's response to p53. *Nature reviews Cancer.* 2 (8) ; 594-604.

**Warren GW, Cummings KM.** (2013). Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in. *Patients with cancer.* 33 (10) : 359-64.

**Wissler MP.** (2012). Bilan de l'analyse du statut Mutationnel EGFR de 1000 patients Atteints d'adénocarcinomes Pulmonaires pris en charge par la Plateforme d'oncologie moléculaire du chu-cav de nancy. Médecine. Nancy : université de Lorraine. p104.

**Woo J.H, Kim Y.H, Choi Y.J, Kim D.G, Lee K.S, Bae J.H, Min D.S, Chang J.S, Jeong Y.J, Lee, Y.H, Park J.W, Kwon T.K.** (2003). Molecular mechanisms of curcumin-induced cytotoxicity: induction of apoptosis through generation of reactive oxygen species, down-regulation of Bcl-XL and IAP, the release of cytochrome c and inhibition of Akt. *Carcinogenesis.* 24 (7) ; 1199-208.

**Younes M.** (2012). Etude des relations entre les mutations EGFR/KRAS et les altérations de la voie p53/p14arf et caractérisation d'une nouvelle cible thérapeutique, le complexe neurotensine et son récepteur1, dans les cancers bronchiques non à petites cellules. *Cancer. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.* p232.

**Young P, Heath B.J.** (2001). Histologie fonctionnelle. Bruxelles. Boeck et larcier. 413p, p222.

**Yue-Chiu S, Yu-Chang H, Chee-Yin C.** (2006). Role of TTF-1, CK20, and CK7 immunohistochemistry for diagnosis of primary and secondary lung adenocarcinoma. Elsevier Masson. 22 (01) ; 14-9.

**Zou S.M, Lin D.M, Lu N.** (2003). Use of thyroid transcription factor-1, surfactant protein-B, cytokeratin 7 and cytokeratin 20 in discrimination between primary and metastatic adenocarcinoma of lung. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 83, 1350-2.

[www.slideplayer.fr](http://www.slideplayer.fr) 2018.

# Annexe

**Tableau 01** : Le programme du MNA utilisé dans notre étude

## Mini Nutritional Assessment

MNA®

Nestlé  
Nutrition Institute

Nom :		Prénom :		
Sexe :	Age :	Poids, kg :	Taille, cm :	Date :

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

### Dépistage

**A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?**

- 0 = baisse sévère des prises alimentaires  
1 = légère baisse des prises alimentaires  
2 = pas de baisse des prises alimentaires

**B Perte récente de poids (<3 mois)**

- 0 = perte de poids > 3 kg  
1 = ne sait pas  
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg  
3 = pas de perte de poids

**C Motricité**

- 0 = au lit ou au fauteuil  
1 = autonome à l'intérieur  
2 = sort du domicile

**D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois?**

- 0 = oui 2 = non

**E Problèmes neuropsychologiques**

- 0 = démence ou dépression sévère  
1 = démence légère  
2 = pas de problème psychologique

**F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)<sup>2</sup>**

- 0 = IMC <19  
1 = 19 ≤ IMC < 21  
2 = 21 ≤ IMC < 23  
3 = IMC ≥ 23

**Score de dépistage (sous-total max. 14 points)**

- 12-14 points: état nutritionnel normal  
8-11 points: à risque de dénutrition  
0-7 points: dénutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

### Evaluation globale

**G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?**

- 1 = oui 0 = non

**H Prend plus de 3 médicaments par jour ?**

- 0 = oui 1 = non

**I Escarres ou plaies cutanées ?**

- 0 = oui 1 = non

**J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?**

- 0 = 1 repas  
1 = 2 repas  
2 = 3 repas

**K Consomme-t-il ?**

- Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui  non
  - Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui  non
  - Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille oui  non
- 0,0 = si 0 ou 1 oui  
0,5 = si 2 oui  
1,0 = si 3 oui

**L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ?**

- 0 = non 1 = oui

**M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...)**

- 0,0 = moins de 3 verres  
0,5 = de 3 à 5 verres  
1,0 = plus de 5 verres

**N Manière de se nourrir**

- 0 = nécessite une assistance  
1 = se nourrit seul avec difficulté  
2 = se nourrit seul sans difficulté

**O Le patient se considère-t-il bien nourri ?**

- 0 = se considère comme dénutri  
1 = n'est pas certain de son état nutritionnel  
2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition

**P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?**

- 0,0 = moins bonne  
0,5 = ne sait pas  
1,0 = aussi bonne  
2,0 = meilleure

**Q Circonférence brachiale (CB en cm)**

- 0,0 = CB < 21  
0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22  
1,0 = CB > 22

**R Circonférence du mollet (CM en cm)**

- 0 = CM < 31  
1 = CM ≥ 31

**Évaluation globale (max. 16 points)**

**Score de dépistage**

**Score total (max. 30 points)**

**Appréciation de l'état nutritionnel**

- de 24 à 30 points   
de 17 à 23,5 points   
moins de 17 points

état nutritionnel normal  
risque de malnutrition  
mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of the MNA® - Its History and Challenges*. J Nut Health Aging 2006;10:456-465.  
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF)*. J. Geront 2001;56A: M366-377.  
Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us?* J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.  
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners  
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M  
Pour plus d'informations : [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)

**Tableau 02 :** Incidence du cancer des poumons au regard de l'incidence totale des cancers (2017/2018) (N=580)

Cancers	Nombre des cas	fréquence
Cancer des poumons	81	14%
Autre types des cancers	499	86%

**Tableau 03 :** Répartition des patients du cancer du sein selon l'âge (N=27)

Tranche d'âge	Nombre des cas	Fréquence
[37-52]	5	18%
[53-67]	8	30%
[68-82]	14	52%

**Tableau 04 :** Répartition des patients selon le sexe (N=27)

Le sexe	Nombre des cas	Fréquence
Homme	24	89%
Femme	3	11%

**Tableau 05 :** Les facteurs de risque à l'origine de cancer des poumons

Origine	Nombre des cas	Fréquence
Tabac	15	54%
Professionnelle	11	42%
Autre	1	4%

**Tableau 06 :** Répartition des patients fumeurs du cancer des poumons selon l'état nutritionnel (N=27)

Etat nutritionnel	Nombre des cas	Fréquence
Normal	3	12%
Risque du mal nutrition	14	38%
Mauvais états nutritionnelle	10	50%

**Tableau 07 :** Répartition des patients non-fumeurs du cancer des poumons selon l'état nutritionnel (N=27)

Etat nutritionnel	Nombre des cas	Fréquence
-------------------	----------------	-----------

Normal	2	9%
Risque du mal nutrition	5	18%
Mauvais états nutritionnelle	20	73%

**Tableau 08 :** Erythrocytes avant et après traitement

	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>	<b>Variance</b>
<b>Erythrocytes avant</b>	3.758	0.96259	0.18525
<b>Erythrocytes après</b>	3.412	0.69188	0.19315

*T = 1.758 et le degré de signification  $\alpha = 0.091$*

Degré de signification : Sig <  $\alpha = 0.05$  rejeter l'hypothèse nulle  $H_0$

Sig >  $\alpha = 0.05$  en accepte  $H_0$

**Tableau 09 :** Leucocytes avant et après traitement

	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>	<b>Variance</b>
<b>leucocytes avant</b>	7.8615	4.21593	0.81136
<b>leucocytes après</b>	7.3489	3.86572	0.74396

*T = 0.833 et degré de signification  $\alpha = 0.412$*

**Tableau 10 :** Plaquettes avant et après traitement

	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>	<b>Variance</b>
<b>plaquettes avant</b>	272.8519	113.14072	21.77394
<b>plaquettes après</b>	293.8889	95.52540	18.38387

*T = 0.982 et le degré de signification  $\alpha = 0.335$*

**Tableau 11 :** Hémoglobine avant et après traitement

	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>	<b>Variance</b>
<b>Hémoglobines avant</b>	11.3107	2.38564	0.45912
<b>Hémoglobines après</b>	10.3389	2.46492	0.47437

*T = 1.965 et le degré de signification  $\alpha = 0.060$*

## **Annexe 01 : Fortimel**

### ○ **Composition :**

Eau, sirop de glucose, protéines de **lait** de vache (concentré de lactosérum, concentré de protéines de **lait** acidifiées), saccharose, huiles végétales (colza, tournesol), lactose (**lait** de vache), correcteur d'acidité (acide citrique), stabilisant (pectine), citrate trisodique, orthophosphate de potassium, citrate tripotassique, arôme (pêche-orange), chlorure de choline, caroténoïdes (contient de la lécithine de **soja**) ( $\beta$ -carotène, lutéine, lycopène), chlorure de sodium, colorants (acide carminique, curcumine), hydroxyde de magnésium, L-ascorbate de sodium, hydroxyde de calcium, lactate ferreux, sulfate de zinc, nicotinamide, acétate de rétinol, gluconate de cuivre, sulfate de manganèse, acétate de DL- $\alpha$ -tocophérol, D-pantothénate de calcium, D-biotine, chlorhydrate de pyridoxine, acide ptéroylmonoglutamique, cholécalciférol, chlorhydrate de thiamine, fluorure de sodium, iodure de potassium, riboflavine, sélénite de sodium, phytoménadione, chlorure de chrome, molybdate de sodium (**Nutricia advanced medical nutrition**).

## **Annexe 02 : Cétornan**

### ○ **Compositions**

Ornithine (DCI) exprimée en oxoglurate neutre de L(+) ornithine monohydraté.

*Excipients* : aspartam (source de phénylalanine). *Arômes* : vanille, citron (contiennent de la maltodextrine [glucose]).

Apport azoté : 1,3 g/sachet.

L'oxoglurate de L(+) ornithine est le principe actif contenu dans Cétornan®. Il s'agit d'un acide aminé qui permettrait de ralentir le catabolisme (destruction) des protéines musculaires et de maintenir la balance protéique du côté positif. En outre, cette substance active éviterait également la baisse du taux de glutamine, un acide aminé indispensable au processus de reconstruction des tissus musculaires abîmés (Base de données publique des médicaments 2017).

## **Annexe 03 : Nutrison**

### ○ **Compositions**

Eau, dextrine-maltose, huiles végétales (tournesol, colza, TCM (huile de coco, huile de palmiste)), protéines de lactosérum (du lait de vache), farine de riz, caséinates (du lait de vache), protéines de pois, protéines de soja, correcteur d'acidité (acide citrique), émulsifiant (lécithine de soja), chlorure de sodium, huile de poisson, citrate de potassium, phosphate tri-calcique, hydroxyde de potassium, orthophosphate di-potassique, hydroxyde de calcium, caroténoïdes (contient du soja) ( $\beta$ -carotène, lutéine, lycopène), chlorure de choline, chlorure de potassium, hydroxyde de magnésium, L-ascorbate de sodium, orthophosphate de magnésium, lactate ferreux, sulfate de zinc, nicotinamide, acétate de rétinol, acétate de DL- $\alpha$ -tocophérol, gluconate de cuivre, sulfate de manganèse, sélénite de sodium, D-

pantothénate de calcium, chlorure de chrome, cholécalférol, D-biotine, chlorhydrate de thiamine, acide ptéroylmonoglutamique, chlorhydrate de pyridoxine, riboflavine, iodure de potassium, fluorure de sodium, molybdate de sodium, phytoménadione, cyanocobalamine (Nutricia advanced medical nutrition).

#### **Annexe 04 : L'albumine**

- **Compositions**

Substance active l'albumine humaine. 100 ml de solution contient 20 g de protéines totales dont au moins 95 % est de l'albumine humaine. Le chlorure de sodium, le caprylate de sodium, l'acétyltryptophanate de sodium, l'eau pour préparations injectables (le journal des femmes 2014).

#### **Annexe 05 : L'intralipide**

- **Composition**

Huile de soja purifiée 20 g. excipients phospholipides d'œuf purifiés, glycérol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

**Master : Biochimie/Nutrition Moléculaire et Santé**

**ARIBI Roufaïda et HOUFANI Amel**

**Soutenu le 28 Juin 2018**

**Université Frères Mentouri Constantine 1**

**Résumé :** Le cancer des poumons représente un vrai problème de santé dans la population algérienne dont la fréquence est en croissance progressive. Les risques de cette pathologie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'hérédité, l'alimentation, le mode de vie et le tabagisme.

Notre travail repose sur une étude statistique et pratique dans le but de réaliser une étude épidémiologique concernant les types du cancer, origine des cancers et répartition des cancers étudiés selon plusieurs critères : le sexe, l'âge et l'état nutritionnel. L'évaluation des paramètres biologiques (Erythrocytes, Leucocytes, Hémoglobine, Plaquettes) en fonction de la thérapie. Cette étude a été réalisée au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) et porte sur 27 patients de cancer des poumons non à petites cellules.

Les résultats obtenus ont démontré une prédominance masculine du cancer pulmonaire avec 89 % des cas.

L'évaluation de l'état nutritionnel (MNA) des patients a démontré que les patients du cancer des poumons ont développé un risque de dénutrition chez les fumeurs et un mauvais état nutritionnel chez les non-fumeurs.

Les thérapies ciblées et la chimiothérapie employées dans le traitement de cancer des poumons n'ont aucun effet secondaire sur les paramètres biologiques (érythrocytes, hémoglobines, leucocytes, plaquettes).

Le dosage des marqueurs tumoraux non spécifiques (TTF-1, CK20, ACE, CK7, AFP, P63, P40, CA19-9, CD56, KRAS, CA125) a révélé que certains malades ont un taux normal alors qu'ils sont atteints par le cancer après examen histologique. En effet, ces anticorps ne sont pas spécifiques d'un cancer donné. Aussi, il est préférable de faire une détection précoce avec des marqueurs comme l'EGFR ou la translocation ALK pour le cancer des poumons.

La nutrition artificielle à base d'éléments nutritifs hyperprotéo-énergétiques et de micronutriments (vitamine C, minéraux, vitamine H) a contribué à rétablir l'état nutritionnel normal des patients dénutris. De plus, certains nutriments antioxydants et anti-inflammatoires comme les  $\omega$  3 dans les poissons et les polyphénols (fruits, légumes, noix) améliorent le système immunitaire du patient et permettent une meilleur réponse aux traitements.

**Mots clés :** cancer des poumons non à petites cellules, thérapie ciblée, anticorps monoclonaux, chimiothérapie, TTF-1, CK20, ACE, CK7, AFP, P63, P40, CA19-9, CD56, KRAS, CA125,

---

## Jury

**Président :** Mme BENNAMOUN L.

M.C.B, Université Frères Mentouri Constantine 1

**Encadreur :** Mme MERAIHI Z.

Professeur. Université Frères Mentouri Constantine 1

**Examineurs :** Mme MOUSSAOUI S.

M.C.B, Université Frères Mentouri Constantine 1