

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Frères Mentouri Constantine

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

علوم الطبيعة والحياة كلية

قسم بيولوجيا الحيوان

**Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Génétique**

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Outils thérapeutiques innovants dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires : état des lieux et perspectives**

---

Présenté et soutenu par : **KERBOUCHE CHOUAIB**

Le : **13/07/2021**

**BOUCHEDJA RANIA**

**BOUDRAA KAOUTHER**

**Président:** Mme BENHIZIA Hayat – MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Encadreur :** Mme BOUDOKHAN Ibtissem–MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Examineur :** Mme ZIADA Hadia - MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1.

# Remerciements

Nous tiens à exprimer toute mes reconnaissances à notre directrice de mémoire, Madame IBTISSEM BOUDOKHANE Nous la remercions de nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions.

Nous désirons aussi remercier tous nos enseignants du parcours universitaire, qui nous ont fourni les outils nécessaires à la recherche scientifique.

Il nous est très agréable de vous exprimer notre gratitude, et reconnaissance. Vos orientation vers le meilleur chemin et vos conseils judicieux ainsi votre disponibilité malgré vos lourdes responsabilité. Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans son aide précieuse.

C'était un véritable plaisir de travailler avec vous. Nous remercions les membres du jury Mme BENHIZIA Hayat (MCA) et Mme ZIADA Hadia (MCB) d'avoir accepté d'évaluer ce modeste mémoire.

# Dédicaces

## **Dédicaces Kerbouche Chouaib**

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

A mes chers frères et ma sœur, pour leur appui et leur encouragement, et leur soutien moral,

A mon cher amie Heythem Chaabane A tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

## **Dédicaces Bouchedja Rania**

Je dédie ce modeste travail à : Mes parents, qui me sont les personnes les plus chères, et les plus précieuses au monde, pour leur amour, leur éducation, leur soutien morale et financier ainsi que leur courage et sacrifices. Je vous remercie et que dieu vous protège

Ma très chère sœur Sabrina et mes frères

Mes très chère copine Marwa et Amani

Je dédie ce travail qui n'aura jamais pu voir le jour sans le soutien indéfectible et sans limite de mes chers parents qui ne cessent de me donner avec amour le nécessaire pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui. Que dieux vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que puisse combler de bonheur.

## **Dédicaces boudraa Kaouther**

Je dédie ce travail affectueusement à : A celle qui m'a guidé vers le chemin que je mène, à ma fierté, ma raison d'être et qui était toujours présente pour moi, à ma très chère mère. Mes frères et cœurs : Mohamed hamza et Yahia. Mon cher père décédé, que Dieu lui accorde sa miséricorde et l'accueille en son vaste paradis.

# Table des matières

## Abréviation

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Anatomopathologie</b>	<b>3</b>
1.1 Anatomie . . . . .	3
1.1.1 Le poumon droit . . . . .	4
1.1.2 Le poumon gauche . . . . .	4
1.1.3 Les bronches et alvéoles . . . . .	4
Classification des cancers bronchiques . . . . .	5
1.2.1 CBNPC . . . . .	6
1.2.2 CBPC.....	8
Traitement.....	9
La chirurgie .....	9
La radiothérapie .....	10
La chimiothérapie .....	10
<b>2 Epidémiologie</b>	<b>12</b>
Epidémiologie descriptive .....	12
Epidémiologie mondiale.....	12
En Algérie.....	13
Epidémiologie analytique .....	15
Tabagisme actif .....	15
Tabagisme passif .....	16
Expositions professionnelles .....	16
Autres facteurs de risque .....	17
Cancer du poumon chez les non fumeurs.....	19

<b>3</b>	<b>Génétique des cancers broncho-pulmonaires</b>	<b>22</b>
	Susceptibilité génétique au cancer broncho-pulmonaire .....	22
	Données historiques.....	22
	Altérations génétiques courantes .....	24
	Mécanismes de la carcinogenèse pulmonaire .....	24
	Gènes suppresseur de tumeur .....	25
	Oncogènes.....	27
	Translocation de ALK.....	29
	Polymorphismes des gènes de la réparation d'ADN et risque de cancer pulmonaire .....	29
<b>4</b>	<b>Thérapies cellulaires et génique appliquées dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires</b>	<b>32</b>
	Thérapies cellulaires appliquées aux CBP .....	32
	Introduction .....	32
	Outils thérapeutiques cellulaires.....	33
	Immunothérapie.....	33
	Cellules tueuses induites par les cytokines (CIK).....	40
	Cellules dendritiques autologues en co-culture avec les cellules induites par les cytokines DC/CIK.....	41
	Thérapie AKT-DC dans le CBNPC .....	41
	Cellules dendritiques .....	42
	Cellules Killer induites par les cytokines .....	43
	Cellules stromales mésenchymateuses .....	43
	Effets suppresseurs de tumeur des CSMs dans le cancer du poumon	45
	Autres actions antitumorales des CSM .....	46
	Progrès et perspectives.....	46
	Thérapies géniques des CBP .....	47
	Introduction .....	47
	Système CRISPR-Cas9 pour la thérapie du cancer du poumon .....	48
	Remplacement des gènes suppresseurs de tumeur.....	50
	Vaccins .....	53

Etat des lieux des essais thérapeutiques.....	56
Système d'administration par aérosol pour la thérapie du cancer du poumon.....	58
Développement récent de l'administration de gènes à base de nanoparticules pour le cancer du poumon.....	59
Perspectives.....	60

**Conclusion**

**61**



# Table des figures

1 . Anatomie des poumons ( <a href="http://www.cancer.ca">www.cancer.ca</a> ) . . . . .	3
2 .La segmentation de la bronche et de l'alvéole . . . . .	5
3. Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde bien différencié : prolifération tumorale avec des cellules produisant par endroit de la kératine.....	6
4 . <a href="http://www.generationsanstabac.org">Statistiques mondiales du CBNPC 2020 (www.generationsanstabac.org)</a> .....	13
5 . Incidence selon le sexe et la wilaya : Chez l'homme ; l'incidence la plus importante enregistrée au niveau des wilayas de Bejaia, de Batna et de Jijel. Chez la femme les wilayas de Jijel, de BBA et de Bejaia sont les plus touchés [25]. . . . .	14
6 .Les différentes substances toxiques contenus dans la fumée de cigarette ( <a href="http://www.ligue-cancer.net">www.ligue-cancer.net</a> ).....	15
7 .Structure et construction des récepteurs chimériques CAR [123] .....	35
8 .Obtention des cellules dendritiques à partir des monocytes .....	43
9 .La voie apoptotique extrinsèque induite par TRAIL [81]. .....	44
10 .Les CSM naïfs peuvent inhiber les voies de signalisation Wnt par le biais de la protéine 1 liée à Dickkopf (DKK1) libérée par les cellules tumorales [9].	46
11 .L'action du système d'administration de gènes par aérosol dans la thérapie du cancer du poumon [119] .....	58



# Abréviation

<b>CBP</b>	Les cancers broncho-pulmonaires
<b>CIRC</b>	Les monographies du Centre international de recherche sur le cancer
<b>INSP</b>	Institut National de Santé Publique
<b>CBNPC</b>	cancers bronchiques non-à petites cellules
<b>CBPC</b>	cancers bronchiques à petites cellules
<b>SNPs</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>CK</b>	CytoKératines
<b>p53</b>	protéine 53
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>KE</b>	Carcinome Epidermoïde
<b>NSCLC</b>	Non-Small Cell Lung Carcinomas
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>pRb</b>	protéine du rétinoblastome.
<b>SCC</b>	Squamous Cell Carcinoma
<b>SCLC</b>	Small Cell Lung Carcinoma
<b>TEP</b>	Tomographie par Emission de Positons
<b>TNM</b>	Tumeur – Nodes – Métastases
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique.
<b>IHC</b>	ImmunoHistoChimie
<b>IGF I et II</b>	Insulin-like Growth Factor
<b>IgA</b>	Immunoglobuline A
<b>HPA</b>	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
<b>GRP</b>	Gastrin-Related Peptide
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>Cyfra 21-1</b>	Cytokeratin-21-Fragment
<b>Cas9</b>	CRISPR associated protein 9
<b>CIK</b>	Cellules tueuses induites par les cytokines
<b>SEMA3F</b>	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3F
<b>CRISPR</b>	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
<b>PD-1</b>	Programmed cell death protein 1

<b>FUS-1</b>	forward up starboard (maritime term)
<b>TUSC2</b>	Tumor suppressor candidate 2)
<b>Chemokine</b>	Chemokine (C-C motif) ligand 21
<b>CSM</b>	Circulation, Sensation, and Movemen
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>PSCA</b>	Protein Sequence Comparative Analysis
<b>TTF1</b>	Thyroid Transcription Factor 1
<b>CAR-T</b>	Chimeric Antigenic Receptor - T
<b>RAS</b>	Rat sarco



# Introduction

Les cancers broncho-pulmonaires (CBP) sont parmi les cancers les plus fréquents, de pronostic redoutable. La découverte demeure tardive pour la majorité des cas et le diagnostic se pose à un stade tardif non curable pour la majorité des patients.

Le tabac reste sans aucun doute le facteur le plus incriminé dans l'étiologie des CBP. La consommation de tabac provoque, en plus du cancer du poumon, des tumeurs du larynx, du pancréas, du rein et de la vessie. Associée à la consommation d'alcool, elle entraîne aussi une forte incidence de carcinomes de la cavité buccale et de l'œsophage. Dans la plupart des pays développés, le tabac est responsable de plus de 30 % des tumeurs malignes.

Les CBP d'origine professionnelle sont fréquents, mais souvent méconnus et sous-estimés du fait du caractère multifactoriel des cancers avec le rôle joué principalement par le tabac.

Si une exposition professionnelle à un cancérogène broncho-pulmonaire est retrouvée, même en cas de tabagisme associé, celui-ci ne doit pas faire éliminer l'origine professionnelle du cancer. Des estimations variables du risque de CBP attribuable aux étiologies professionnelles ont été publiées au cours des dernières décennies, le risque étant nettement plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

Le Centre International de Recherche sur le cancer (CIRC) a classé près de 200 expositions comme cancérigènes ou probablement cancérigènes pour l'Homme, dont une grande partie de ces expositions est professionnelle.

Le cancer de poumon est une maladie comportant la multiplication et l'accroissement excessifs des cellules dans le tissu de poumon résultant de plusieurs mutations géniques. Dans certains cas, ces mutations géniques peuvent être héritées d'un membre de la famille, chez la majorité des patients la survenue de ces mutations est environnementale.

Les deux mutations géniques les plus courantes qui sont liées au cancer de poumon, à l'EGFR et au KRAS, sont discutées plus en détail ci-dessous, en plus de plusieurs autres gènes qui peuvent également jouer un rôle.

En Algérie, selon le réseau national des registres du cancer 2017, le cancer du poumon chez l'homme occupe la 2<sup>ème</sup> place avec une incidence standardisée de 13,5/100.000 habitants.

## **Introduction**

---

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués et la principale cause de décès par cancer. Comme nous avons dit, pendant de nombreuses années, les principaux traitements du cancer du poumon ont été la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et la thérapie ciblée. Récemment, l'immunothérapie est communément connue pour être composée de cytokines, d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, d'anticorps monoclonaux, de vaccins et de transfert cellulaire adoptif, chaque méthode ayant ses propres avantages et inconvénients. Dans certains cas, la thérapie par cellules modifiées, en particulier celle qui utilise des cellules CAR (chimeric antigen receptor) -T, a suscité un intérêt croissant pour diverses tumeurs solides ces dernières années.

Certains des résultats récents pour le traitement du cancer du poumon abordent les nombreux défis et problèmes auxquels nous sommes encore confrontés pour transposer ces nouvelles thérapies CAR-T en clinique afin de traiter les patients atteints de cancer du poumon. Ces défis comprennent l'amélioration de la flexibilité de la structure CAR, une plus grande spécificité dans le ciblage des antigènes tumoraux, la maîtrise des complexités du microenvironnement hostile de la tumeur pulmonaire (TME) et, dans de nombreux cas, l'accessibilité et la pénétration de l'important volume tumoral pour un traitement efficace.

Actuellement, plus de 250 essais cliniques sont en cours dans le monde pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie cellulaire CAR-T dans le traitement des tumeurs solides.

La thérapie génique utilise diverses techniques comme l'introduction d'un allèle normal d'un gène dans des cas où la cellule n'exprime pas le gène ou dans d'autres cas où le gène est sous-exprimé. Ainsi, avec la technologie des vecteurs actuellement disponible, présente les mêmes limites que la chimiothérapie pour le cancer du poumon : il n'est pas possible de tuer toutes les cellules tumorales, et les patients développent donc une maladie récurrente.

L'efficacité du transfert de gènes n'est pas aussi importante lorsque l'utilisation de la thérapie génique vise à induire une réponse immunitaire antitumorale, car les cellules effectrices du système immunitaire sont très efficaces et spécifiques. Le domaine de la thérapie génique n'en est encore qu'à ses débuts et aucun succès majeur n'a encore été signalé dans le traitement des patients atteints de cancer.

# Chapitre 1

## Anatomopathologie

### Anatomie

Le poumon organe de la respiration, joue également un rôle important dans l'épuration et la protection de l'organisme vis-à-vis de l'environnement avec lequel il est en contact aérien permanent. Les progrès de la broncho-endoscopie, de la chirurgie thoracique et de l'imagerie moderne font un point essentiel de la connaissance de son anatomie [20] . Il existe deux poumons, gauche et droit occupant la majeure partie de la cage thoracique et ils sont séparés l'un de l'autre par un espace appelé le médiastin .

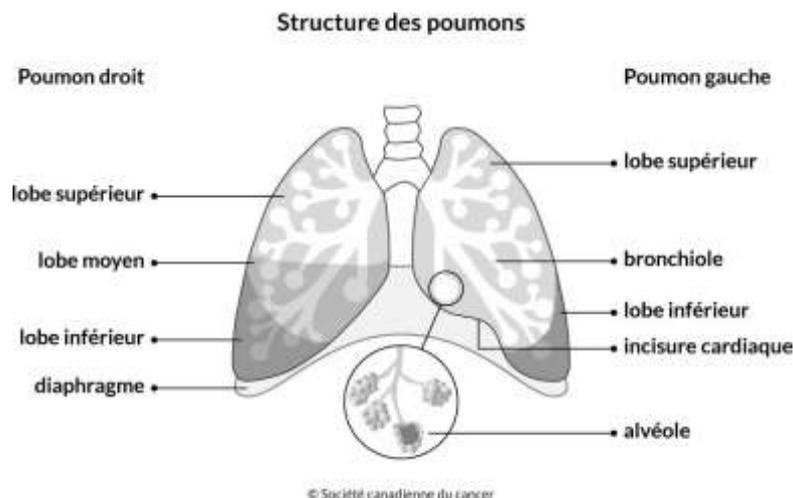


Figure 1 – Anatomie des poumons ( [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca) ).

Chaque poumon est formé par la juxtaposition des éléments de petite dimension, les lobules pulmonaires. Chacun d'eux représente en quelque sorte un poumon en miniature : il

reçoit, en effet, une bronchiole, une artériole pulmonaire, et donne naissance à des veinules pulmonaires [86].

## **Le poumon droit**

Il se compose de trois lobes marqués par la présence de deux scissures (la scissure oblique et horizontale).

- **le lobe supérieur** : constitué d'un segment apical ; un segment postérieur et un segment antérieur.

- **le lobe moyen** : se compose d'un segment médio-basal et latéral.

- **le lobe inférieur** : possède un segment supérieur ; baso-postérieur et baso-antérieur.

Il présente trois faces et trois bords :

- la face externe répond à la paroi thoracique ;

- la face médiastinale présente le hile dont le recouvrement pleural se poursuit vers le bas par le ligament triangulaire oblique en bas et en arrière ;

- la base répond à la coupole diaphragmatique droite [134].

## **Le poumon gauche**

Il n'en possède que deux lobes par une scissure très oblique :

- **Le lobe supérieur** : composé d'un segment postéro-apical ; antérieur ; linguale supérieur et linguale inférieur.

- **lobe inférieur** : constitué par un segment baso-supérieur baso-latéral ; baso-médioantérieur.

**Il présente trois faces et trois bords :**

- la face externe répond à la paroi thoracique .

- la face médiastinale présente le hile qui se dirige vers le bas mais moins oblique en arrière qu'à droite, refoulé en avant par l'aorte. En avant du hile, il existe une dépression plus marquée répondant spécialement au ventricule gauche .

- la base est un peu moins étendue qu'à droite mais descend plus bas.

## **Les bronches et alvéoles**

Les bronches souches droite et gauche sont formées par la division de la trachée. Chacune chemine obliquement dans le médiastin et pénètre respectivement dans le poumon droit et

gauche par le hile pulmonaire.

Dans les poumons, les bronches souches se divisent en bronches lobaires, une pour chaque lobe pulmonaire .

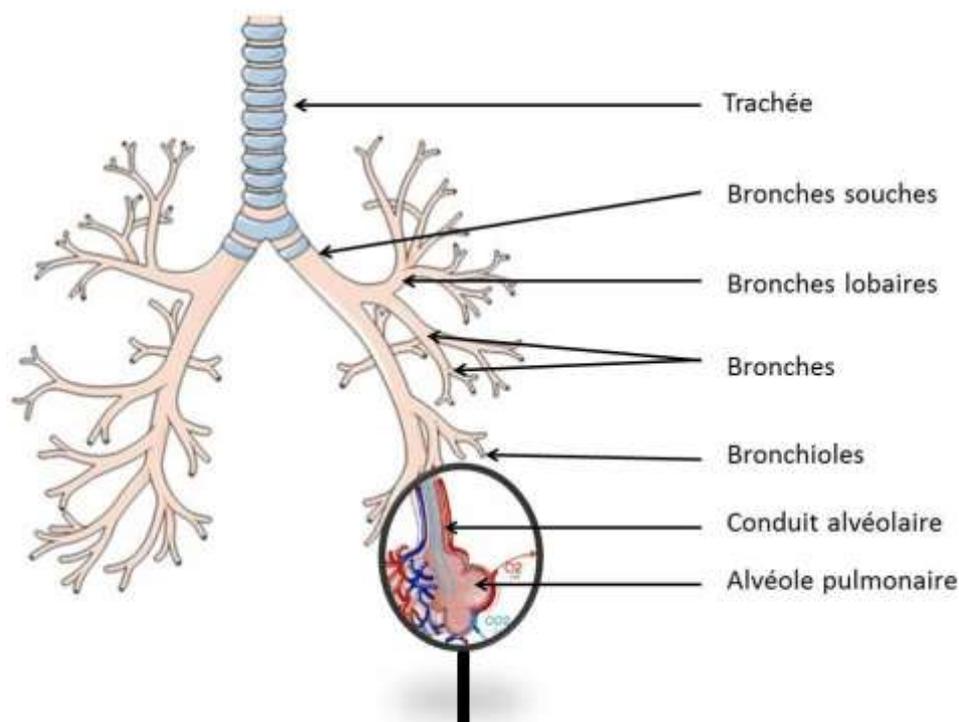


Figure 2 – La segmentation de la bronche et de l'alvéole .

Elles donnent naissance aux bronches segmentaires qui se ramifient en bronches de plus en plus petites d'où la naissance des bronchioles, qui pénètrent dans les lobules pulmonaires qu'on appelle les bronchioles terminales. La zone respiratoire commence à l'endroit où les bronchioles terminales se trouvent, dans la zone de prolongement des conduits alvéolaires auxquels font suite les sacs alvéolaires et les alvéoles (150 à 400 millions d'alvéoles dans chaque poumon). L'alvéole a une paroi fine, contenant les capillaires pulmonaires et constitue la barrière air-sang. La plupart des alvéoles s'ouvrent dans un sac alvéolaire, quelques-uns débouchent directement dans une bronchiole respiratoire. Des alvéoles voisines communiquent par les pores de Kohn [134].

## Classification des cancers bronchiques

Le carcinome du poumon est divisé en deux grands types histologiques qui sont : Les Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules **CBNPC** et les Cancers Bronchiques à Petites Cellules (CBPC). **CBPC**

# CBNPC

## Définition

Les cancers bronchiques non-à petites cellules représentent 75% des cancers bronchiques .[22] Ils regroupent les carcinomes épidermoïdes (30-35% des cas) , les adénocarcinomes ( 45% des cas ) et les carcinomes à grandes cellules ( 5-10% des cas ) .[178] Le diagnostic anatomopathologique permettra, à l'aide de l'analyse morphologique, histochimique et des immunomarquages, de classer la tumeur selon la classification 2015 de l'OMS .(Annexée à la fin).

## Anatomopathologie

### A/ carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est fortement lié au tabac .

Il représente environ 40% de l'ensemble des CBNPC . Il est plus répandu chez les hommes [77]. C'est un cancer bronchique qui prend naissance, dans les grosses bronches, souvent près d'une bifurcation. Au début, il est situé sur la paroi interne de la bronche et se présente sous forme d'une tumeur végétante de taille variable visible en endoscopie bronchique. La tumeur peut assez rapidement obstruer la bronche et être à l'origine d'infections respiratoires comme une pneumonie. Il s'étend plus lentement que les autres formes de cancer du poumon [134].

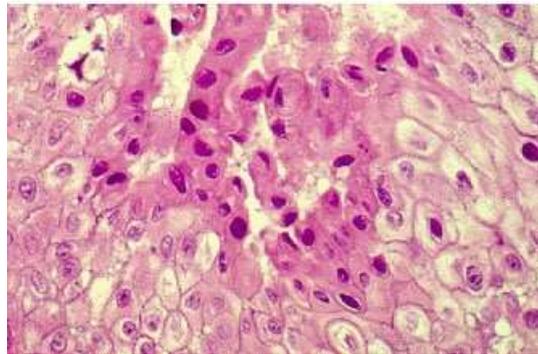


Figure 3 – Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde bien différencié : prolifération tumorale avec des cellules produisant par endroit de la kératine .

### B/ Les adénocarcinomes

L'adénocarcinome bronchique représente environ 40% de l'ensemble des CBNPC. Jusqu'à présent, cette forme de cancer bronchique est le plus souvent observée chez les non-fumeurs et les femmes [40].

L'aspect macroscopique typique est celui d'un nœud périphérique avec un centre fibreux

Les diagnostics différentiels des adénocarcinomes broncho-pulmonaires primitifs se posent principalement avec les métastases pulmonaires d'adénocarcinomes d'autres origines, qui sont plus fréquentes que les lésions primitives. Le principal marqueur "spécifique" de l'origine pulmonaire est l'antigène TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1)

Il existe quatre sous-types architecturaux selon la classification de l'OMS :

- **Acineux** : : définie par une architecture glandulaire .
- **Papillaire** : Les cellules tumorales recouvrent des expansions en doigt de gant appelées papilles qui sont situées dans des cavités creusées dans des massifs tumoraux .
- **Solide à sécrétion mucineuse** : Les cellules tumorales sont disposées en nappes ou en massifs sans agencement particulier dans un stroma fibreux .

L'adénocarcinome solide prédominant est caractérisé par une architecture massive exclusive. Du mucus intra-cellulaire, mis en évidence par les colorations des mucines, doit être observé dans au moins 5 % des cellules, et ce, dans 2 champs au FG (x 400). Cette variante doit être différenciée des carcinomes épidermoïdes et à grandes cellules pouvant contenir de rares cellules muco-sécrétantes.

- **Bronchiolo-alvéolaire** (pur, non-invasif) : Les cellules tumorales tapissent les parois alvéolaires en respectant l'architecture globale du tissu pulmonaire. Il existe deux formes : localisée, périphérique, d'évolution lente chirurgicale et une forme diffuse bilatérale réalisant un syndrome alvéolaire avec une hypersécrétion de mucus par les cellules tumorales.

Mixte : Combinaison de plusieurs sous-types histologiques [23] .

### . C/ **carcinome à grande cellule**

Le carcinome à grandes cellules est souvent une tumeur périphérique, volumineuse solide, nécrosée mais rarement excavée. Les cellules tumorales sont de grande taille, cohésives, très atypiques sans signe de différenciation [31] .

Les carcinomes à grandes cellules (CGC) représentent 9% de l'ensemble des cancers du poumon. La plupart du temps les carcinomes à grandes cellules se développent dans la périphérie pulmonaire. Ils peuvent cependant parfois avoir une localisation centrale . Il s'agit d'un diagnostic d'élimination, retenu en absence de muco-sécrétion ou de différenciation épidermoïde ou neuroendocrine.

## **Examen anatomopathologique**

### **A/ Diagnostic**

En cas de carcinome épidermoïde, le diagnostic anatomopathologique est le ( plus souvent réalisé par fibroscopie bronchique ± prélèvements cytologiques (aspiration et brossage bronchiques) en raison du caractère le plus souvent proximal de la tumeur. En cas de d'adénocarcinome, le diagnostic peut être réalisé par fibroscopie ) bronchique ± prélèvements cytologiques (aspiration et brossage bronchiques). Cependant, en raison du caractère périphérique de la tumeur, une ponction ou une biopsie transpariétale à l'aiguille sous contrôle scannographique est souvent nécessaire pour parvenir au diagnostic. Une thoracotomie exploratrice à visée diagnostique est parfois nécessaire en cas d'échec des examens précédemment cités. Un examen supplémentaire est souvent pratiqué pour s'assurer que les prélèvements ont bien été effectués en zone tumorale.

## **CBPC**

### **Définition**

Les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) constituent une forme de cancer du poumon assez rare se développant à partir de cellules neuroendocrines localisées dans le poumon, agressif, métastasant rapidement et de mauvais pronostic, ils représentent 15% des cancers bronchiques et se caractérisent par des cellules de petite taille avec un cytoplasme étroit, des frontières cellulaires mal définies, une chromatine nucléaire finement granulaire et des nucléoles peu visibles ou carrément absents, avec un index mitotique élevé [55]. C'est des nappes de petites cellules caractérisées par :

Des formes macroscopiques ont été répertoriées pour ce type histologique ; il s'agit de tumeurs à développement proximal, hilaires avec extension médiastino-pulmonaire. Beaucoup plus rarement elles se présentent sous la forme d'un nodule pulmonaire périphérique.

Le CPC hilaire se développe à partir de la muqueuse des troncs bronchiques et s'étend le long des axes bronchiques, infiltrant les parois avec rétrécissement irrégulier des lumières. Il envahit les ganglions lobaires, hilaires et médiastinaux.

Le CPC périphérique est de type nodulaire qui tend à combler les espaces alvéolaires sans entraîner de lésions septales. A la coupe, les tumeurs sont blanchâtres et très friables en raison d'un stroma fibreux très grêle.

Plus de 90 % des cas de CBPC surviennent chez les grands fumeurs ou anciens grands fumeurs. La majorité des cas de CBPC sont mutés pour TP53 et Rb [160]. Le CBPC se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques :

- une tumeur d'origine neuroendocrine. - un temps de division extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours. - un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique

et sanguine, rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale. - une très grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie. - une forte probabilité de rechute. Ces caractéristiques font l'originalité de ces cancers et les classent à part parmi les autres cancers bronchiques [23].

## DIAGNOSTIC

**Aspect clinique** L'installation des symptômes est assez brutale, avec un tableau clinique bruyant caractérisé par l'importance des signes fonctionnels et généraux. La découverte systématique est rare. Les localisations métastatiques sont également fréquentes au moment du diagnostic. Les syndromes paranéoplasiques sont fréquents présent dans 15 à 20% des cas. Aucun n'est entièrement spécifique de ce type histologique, mais certains syndromes sont si caractéristiques de cette pathologie, qu'ils font partie des arguments de présomption diagnostique avant même la preuve histologique. Les syndromes les plus souvent associés aux cancers bronchiques à petites cellules sont le syndrome d'hypersécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), le syndrome de Cushing, le syndrome pseudomyasthénique de Lambert-Eaton et le syndrome carcinoïde. **Imagerie thoracique** L'aspect le plus évocateur du CPC à la radiographie du thorax est une opacité médiastino-hilaire à la limite externe irrégulière, avec élargissement du médiastin. On observe également volontiers des atélectasies, un épanchement pleural, une lyse osseuse costale. **Fibroscopie bronchique** L'aspect évocateur est celui d'une sténose circonférentielle irrégulière proximale des axes bronchiques par une compression extrinsèque avec infiltration de la muqueuse [13].

## Traitement

Le traitement du cancer du poumon varie selon l'histologie et le stade TNM. Généralement, il existe trois domaines de traitement spécifiques du cancer bronchique du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Ces processus peuvent être exécutés isolément, séquentiellement ou en combinaison [109] [158].

### La chirurgie

la chirurgie est le traitement standard du cancer CBNPC. Malheureusement, cela n'est possible que dans moins de 25% des cas. Il existe deux principaux types de chirurgie : la lobectomie et la pneumonectomie [111].

**La lobectomie** La lobectomie est une intervention chirurgicale qui consiste à retirer le lobe pulmonaire où se trouvent la tumeur et les ganglions lymphatiques correspondants

après ouverture des côtes par thoracotomie, sans enlever tout le poumon. Dans certains cas, deux lobes consécutifs du même poumon sont enlevés : cela s'appelle la bilobectomie [28].

**La pneumonectomie** La pneumonectomie est une intervention chirurgicale qui consiste à retirer tout le poumon où se trouvent la tumeur et les ganglions lymphatiques correspondants après une opération thoracique ouverte. Nous parlons de l'ablation complète de l'un des deux poumons. [99]. Quelle que soit la procédure pratiquée, les ganglions lymphatiques sont enlevés, c'est une dissection ganglionnaire. Le chirurgien enlève les ganglions lymphatiques situés dans la zone tumorale. L'ablation des ganglions lymphatiques peut limiter le risque de récurrence. [99].

### **La radiothérapie**

Lorsque les stades précoces ne peuvent faire l'objet d'une chirurgie pour des raisons de contre-indication médicale ou de refus, il est proposé au patient une irradiation médiastinotumorale, lorsque le volume à irradier le permet. Les stades IIIA inopérables ainsi que les stades IIIB font généralement l'objet d'une radiothérapie médiastino-tumorale. La dose administrée doit être au moins égale à 60 Gray (Gy) en cas de lésions macroscopiques (sur la tumeur et les adénopathies) et de 45 Gy sur le médiastin supérieur et moyen. Elle est utilisée aux malades inopérables, non métastasés d'emblée, elle ne donne qu'une survie d'environ 5% à 5 ans. Les nouvelles techniques permettent une irradiation respectant davantage les tissus sains avoisinants. En irradiant une tumeur, on ne peut pas éviter totalement d'irradier les tissus environnants. Il y a donc un risque d'altération des cellules saines situées à proximité de la zone traitée. C'est ce qui explique l'apparition des effets secondaires qui varient selon la zone traitée, la dose de rayons délivrée, la sensibilité du patient et son état général.

### **La chimiothérapie**

La chimiothérapie, associée ou non à la radiothérapie, constitue le principal traitement des CBPC. Elle est administrée soit avant la radiothérapie ou concomitamment à la radiothérapie. Certains stades IIIA, jugés inopérables dans un premier temps, sont traités par une chimiothérapie première suivie d'une réévaluation. Les stades IV font l'objet d'une chimiothérapie lorsque l'index d'activité le permet. Par ailleurs, des traitements locaux réalisés sous endoscopie bronchique (laser, cryothérapie, thermocoagulation, curiethérapie-radiothérapie endo-bronchique) sont appliqués dans certains cas. Enfin, d'autres traitements, tels que la thérapie génique qui fait l'objet de ce modeste travail va être traitée dans le chapitre à venir. [99] .



# Chapitre 2

## Epidimiologie

### Epidémiologie descriptive

#### Epidémiologie mondiale

##### Morbidité

Au niveau international, le cancer du poumon reste la principale cause de décès par cancer chez les hommes et les femmes [1].

La répartition par niveau de développement économique ne montre aucune différence dans les décès par cancer chez les hommes, mais un taux plus élevé de décès par cancer du poumon chez les femmes dans les pays industrialisés [107]. L'incidence et la mortalité du cancer du poumon sont étroitement liées aux habitudes de consommation de tabac.

Aux États-Unis (US) et au Royaume-Uni (UK), les taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon ont en fait baissé depuis les années 1990. En revanche, d'autres pays comme le Brésil, la Russie, l'Inde, la Chine et l'Afrique du Sud affichent des taux élevés de tabagisme et d'incidence de ce cancer chez les hommes et les femmes [33].

L'incidence du cancer dans les pays en voie de développement est plus faible, mais la mortalité y est plus élevée que dans les pays développés. Les raisons de ces inégalités sont principalement dues aux différences des structures sanitaires [44].

##### Sexe

Depuis 1950, le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer chez les hommes, mais depuis quelques années l'incidence chez l'homme tend à diminuer, alors que nous sommes face à une véritable épidémie chez les femmes. [67].

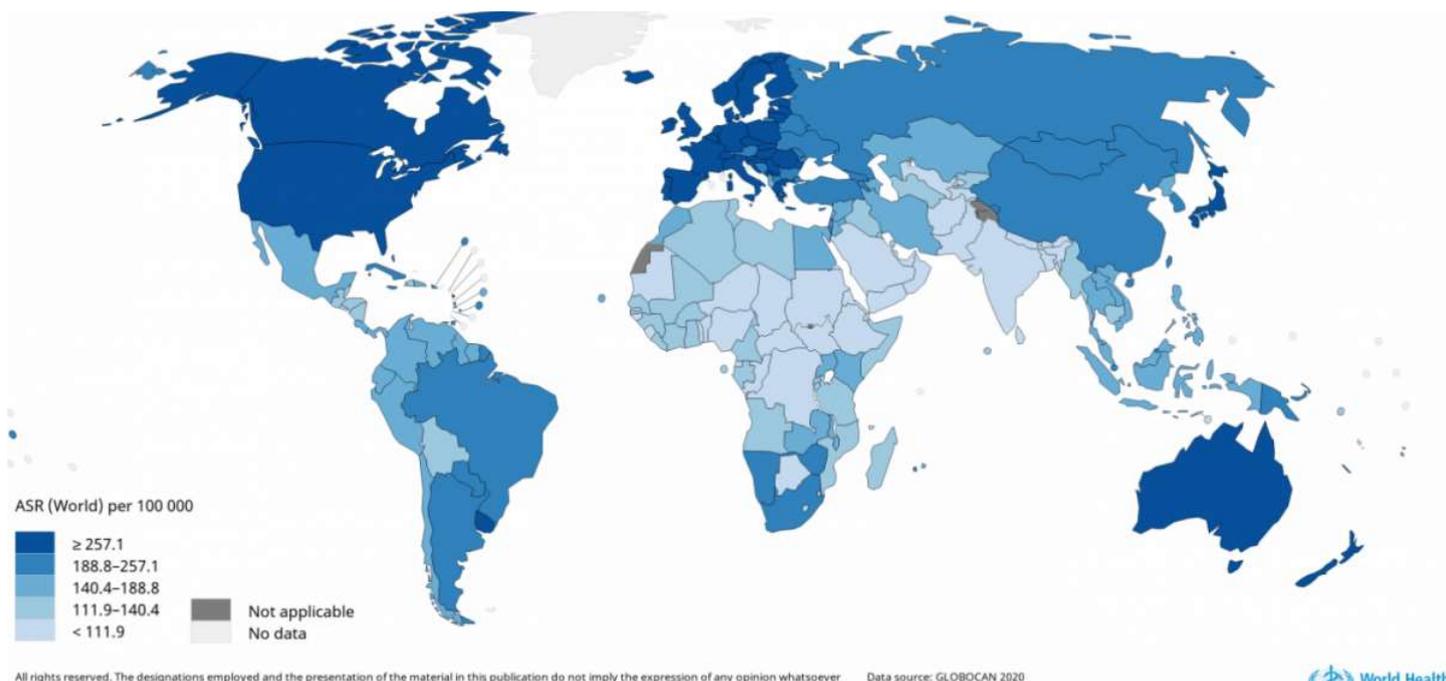


Figure 4 – Statistiques mondiales du CBNPC 2020 ([www.generationsanstabac.org](http://www.generationsanstabac.org)).

## Age

Le cancer bronchique a une fréquence différente selon l'âge, avec 5 % pour les moins de 44 ans, 14 % pour les 45-54 ans, 25 % pour les 55-64 ans et 55 % pour les plus de 65 ans [105].

## Répartition géographique mondiale

Nous observons qu'il y a un risque plus élevé de cancer du poumon dans les pays développés, avec une disparité d'incidence entre pays développés : risque élevé en Amérique du Nord et Europe de l'Est et Centrale. Néanmoins, un faible risque de cancer en Afrique [66].

## En Algérie

Malgré les progrès significatifs dans la compréhension et le traitement du cancer, le taux de survie relatif en Afrique du Nord est encore de 5 ans. À l'exception de l'Algérie, le carcinome épidermoïde est plus fréquent et à peu près le même chez les hommes, tandis que l'adénocarcinome a tendance à dominer chez les femmes [135]. Les maladies causées par le tabagisme tuent pas moins de 15 000 personnes chaque année en Algérie, dont 4 000

cas de cancer du poumon, selon une étude présentée par le chef du service des maladies respiratoires de l'hôpital de Mustapha, à l'occasion de la journée mondiale contre le cancer. Ce cancer progresse dangereusement dans notre pays, constituant la première cause mort chez les hommes : «La pathologie survient chez les sujets de plus en plus jeunes [76].

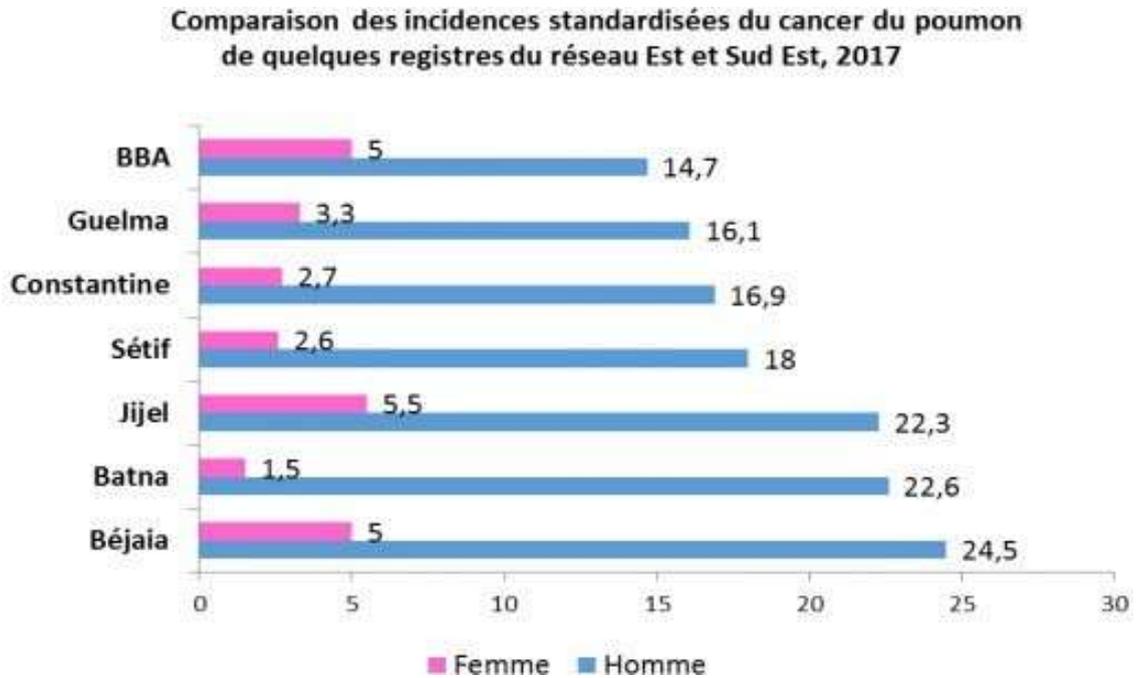


Figure 5 – Incidence selon le sexe et la wilaya : Chez l'homme ; l'incidence la plus importante enregistrée au niveau des wilayas de Bejaia, de Batna et de Jijel. Chez la femme les wilayas de Jijel, de BBA et de Bejaia sont les plus touchés [25].

Le taux de mortalité est très élevé. Le taux de survie après 5 ans varie entre et 5 %, notre pays a en effet enregistré 2382 cas de décès par du poumon en 2012 et 2852 cas en 2015. L'incidence de cancer du poumon est marquée par une augmentation constante chez les deux sexes. Chez l'homme entre 2014 et 2017 le taux d'incidence brute et l'incidence standardisée ont presque doublé [24]. Chez l'homme, l'augmentation du taux d'incidence du cancer du poumon débute dès 40 ans pour atteindre un pic à 70 ans puis diminue progressivement [108].

# Epidémiologie analytique

## Tabagisme actif



Figure 6 – Les différentes substances toxiques contenus dans la fumée de cigarette ( [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net) ) .

Le CBP est le plus souvent diagnostiqué chez des patients fumeurs ou ex fumeurs. Le tabagisme représente en effet le principal facteur de risque, responsable de 90 % des CBP. Le risque dépend étroitement de l'âge de début du tabagisme (précocité), de sa durée, de la quantité fumée (exprimée en paquets-année), l'inhalation et le mode de tabagisme. L'exposition passive au tabac augmente le risque de CBP de 30%. On estime que le tabagisme passif est responsable de 25% des CBP des non-fumeurs. - Plusieurs cancérigènes potentiels sont présents dans la fumée de cigarettes : les benzopyrènes, les

hydrocarbures aromatiques polycycliques, les nitrosamines, les phénols, l'arsenic... [56]  
[94]

## **Tabagisme passif**

Dans le monde entier, 40% des enfants, 33% des hommes non-fumeurs et 35% des femmes non-fumeuses étaient liés au tabagisme passif. Les taux d'exposition les plus fortes ont été enregistrés en Europe, dans le Pacifique occidental et dans la région Sud-Est de l'Asie [124] .

la morbidité due au tabagisme passif varie selon sexe et l'âge ; en effet, les femmes sont à plus haut risque [118].

## **Expositions professionnelles**

### **Amiante**

L'amiante est l'agent causal dans plus de 90 % des cas de CBP d'origine professionnelle. Le risque induit par la seule exposition à l'amiante est de l'ordre de 10 avec un effet multiplicatif en cas d'intoxication tabagique associée (risque de l'ordre de 100). De nombreux métiers ont été à l'origine d'une exposition à l'amiante : charpentiers des chantiers navals, couvreurs, mécaniciens autos, électriciens, agents d'entretien dans les imprimeries, ouvriers du textile. . . Il s'agit le plus souvent d'une exposition ancienne (avec un délai de latence qui atteint parfois plusieurs dizaines d'années) [58].

### **Le radon**

Le radon est un gaz naturel inerte et radioactif, dépourvu d'odeur ou de couleur.

Il est issu de la désintégration radioactive naturelle de l'Uranium 238 que l'on trouve dans les roches et dans les sols. Le radon pénètre donc dans l'organisme principalement avec l'air inhalé et plus rarement avec l'eau potable. Les atomes de radon et de ses descendants radioactifs se désintègrent en émettant des particules radioactives (particules alpha) capables d'irradier les tissus comme les bronches ou les poumons.

Ces particules peuvent provoquer des mutations des gènes si elles parviennent jusqu'au noyau des cellules. En outre, les particules émises par le radon peuvent aussi se fixer aux particules contenues dans l'air que l'on respire et rester donc plus longtemps dans les voies respiratoires. Ces deux mécanismes d'exposition se cumulent [41].

## **Le cannabis**

Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2010, le cannabis était le médicament le plus consommé au monde [2]. L'étude de Berthiller et al [18].

réalisée au Maroc, en Tunisie et en Algérie a mis en évidence une association positive entre consommation actuelle ou ancienne de cannabis et cancer du poumon, avec un OR ajusté de 2,4 (IC 95 % : 1,5—3,7), comparativement aux sujets n'ayant jamais consommé de cannabis.

Les variables d'ajustement étaient l'âge, le pays de naissance, l'exposition professionnelle et le tabagisme (exprimé en paquets-années [PA]). En revanche, l'étude de Sasco et al [137]. réalisée au Maroc, ne notait pas d'association positive entre consommation actuelle ou ancienne de cannabis (haschisch et/ou kif) et cancer du poumon avec un OR ajusté de 1,93 (IC 95 % : 0,57—6,58) comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé de cannabis.

Les variables d'ajustement comportaient l'âge, le sexe, le lieu de résidence, l'exposition professionnelle, le mode de chauffage et d'éclairage, le mode de cuisson des aliments, la ventilation de la cuisine, les antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et le tabagisme (actif et/ou passif).

## **Autres facteurs de risque**

Il existe de nombreux types de facteurs de risque de cancer du poumon, certains peuvent être modifiés et d'autres non. Bien que les causes du cancer du poumon ne soient pas encore entièrement comprises, il est bien connu que les personnes présentant certains facteurs de risque sont plus susceptibles de développer cette maladie que d'autres. Par exemple, l'âge peut être un facteur de risque. La cause la plus évidente du cancer du poumon est le tabac. Le cancer du poumon chez les non-fumeurs représente 15% des cas et est généralement attribué à d'autres facteurs tels que la génétique, le radon, l'amiante et la pollution de l'air [135].

Le tabagisme, l'âge, l'exposition professionnelle (amiante, radon), la pollution de l'air, la susceptibilité génétique et une faible consommation de fruits et légumes augmentent tous le risque de cancer du poumon [16]. Cependant, les cancers qui surviennent au cours d'une année donnée sont liés à des facteurs de risque spécifiques et sont susceptibles d'être liés à l'exposition à des facteurs connexes accumulés en quelques années, car leurs effets combinés sont multipliés [38].

## **Âge**

À un âge moyen, les facteurs de risque de cancer du poumon augmenteront. avec l'âge. À mesure que le nombre de personnes âgées augmente, les patients atteints de cancer augmentent également. Ces arguments obligent à prendre les précautions nécessaires à un âge plus précoce. Le métabolisme humain change également avec l'âge. Les vulnérabilités augmentent également. Entre autres, il est sensible au cancer du poumon .

## **Sexe**

Des études montrent que le cancer du poumon est moins prononcé chez les femmes que chez les hommes. Bien qu'un certain résultat prédise l'augmentation du nombre de femmes atteintes de cancer du sein, ce taux est encore inférieur au sexe masculin. Même en ce qui concerne le risque de décès, les hommes demeurent plus élevés que les femmes, peu importe l'âge du diagnostic .

## Pollution atmosphérique

Plusieurs études ont enregistré une augmentation du risque de cancer sur la base de l'exposition à certaines composantes de la pollution de l'air.

## Prédispositions génétiques

L'accent a été mis sur les gènes candidats qui sont connus pour être impliqués dans l'absorption, le métabolisme et l'accumulation de tabac ou d'autres substances cancérigènes dans les tissus pulmonaires. Il s'agit principalement des oncogènes (EGFR, ALK, KRAS, BRAF, PI3K, HER2) [131].

Agent	Justification	Modèle
IL-2	modulation immunitaire	modèle sous-cutané
CX3CL	active les cellules T et les cellules NK	mélanome des métastases pulmonaires
Interféron- $\beta$	induit la différenciation et l'arrêt de la phase S	cancer du pancréas cancer de la prostate cancer du sein mélanome
IL-12	active les cellules T et les cellules NK	carcinome rénal
Virus oncolytique	détruit les tumeurs par une infection virale	cancer du sein cancer du poumon cancer de l'ovaire cancer du poumon métastase
HSV-tk	conversion du ganciclovir en médicaments cytotoxiques actifs	gliome
Cytosine deaminase	convertit la 5-fluorocytosine en 5-fluorouracile	mélanome cancer du côlon
rCE	convertit le pro-médicament CPT-11 en SN-38, un puissant inhibiteur topo-isomérase I	gliome
Nanoparticules	silice nanorattle-doxorubicine	gliome
TRAIL	ligand de la mort spécifique à la tumeur	gliome cancer du pancréas métastase du poumon

Analyse et comparaison de l'expression des récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone, EGFR et HER-2 dans 100 cancers bronchiques primitifs (50 femmes, 50 hommes)[131].

La prise en charge ne doit pas être différente, mais la plus grande incidence d'anomalies génétiques implique plus de thérapies ciblées .

## Cancer du poumon chez les non fumeurs

En 1912, il était décrit comme "l'une des formes les plus rares de cancer" [3]. La présentation clinique du cancer du poumon chez les personnes n'ayant jamais fumé est étonnamment différente de celle des fumeurs.

L'adénocarcinome chez les patients de moins de 40 ans est la forme prédominante de cancer du poumon chez les non-fumeurs, contrairement aux fumeurs qui développent tous les principaux types histologiques de cancer du poumon. Chez les fumeurs, l'adénocarcinome se produit à la fois au centre et dans les voies respiratoires périphériques ; cependant, l'adénocarcinome chez les non-fumeurs se trouve principalement dans les voies respiratoires périphériques. Le cancer du poumon chez les non-fumeurs est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes.

En Asie du Sud-Est, plus de 80 % des femmes atteintes d'un cancer du poumon n'ont jamais fumé, contre 15 % aux États-Unis [162].

Les patients atteints d'un cancer du poumon qui n'ont jamais fumé se présentent à un âge plus précoce en Asie du Sud-Est qu'aux États-Unis et en Europe, où le cancer du poumon est diagnostiqué au même âge que les fumeurs. Des études suggèrent que les personnes n'ayant jamais fumé présentent un cancer du poumon à un stade plus avancé, mais que leur survie est meilleure que celle des fumeurs, indépendamment d'autres facteurs pronostiques [154].

Le tabagisme passif, principalement dû à l'exposition du conjoint et du lieu de travail, est associé à une augmentation de 10 à 15 % du risque de développer un cancer du poumon et les métabolites urinaires des carcinogènes spécifiques du tabac sont détectables chez les non-fumeurs exposés passivement à la fumée de cigarette [136]. D'autres facteurs de risque, notamment environnementaux, hormonaux, génétiques et viraux, peuvent expliquer la survenue de ce cancer chez les non-fumeurs.

Cependant, aucun facteur unique ne peut expliquer le développement du cancer du poumon chez les personnes n'ayant jamais fumé.



# Chapitre 3

## Génétique des cancers broncho-pulmonaires

### Susceptibilité génétique au cancer broncho-pulmonaire

#### Données historiques

L'existence d'une susceptibilité génétique au cancer broncho-pulmonaire a initialement été identifiée dans les séries de cas familiaux de cancer broncho-pulmonaire [102] [10]. Une méta-analyse récente a inclus 28 études cas-témoin et 4 études de cohorte posant la question du risque familial de cancer broncho-pulmonaire, et a conclu à un doublement du risque en cas d'antécédent familial de cancer broncho-pulmonaire, et ce, quelle que soit l'histoire tabagique personnelle [101].

Les gènes liés à cette prédisposition familiale ne sont pas connus.

De nombreuses études se sont par ailleurs intéressées aux polymorphismes génétiques associés au cancer broncho-pulmonaire.

Les SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) correspondent à des variations de nucléotide ponctuelles et isolées, et révèlent un polymorphisme entre deux ou plusieurs séquences d'ADN. Ces variations sont germinales et sont ainsi identifiables dans toutes les cellules de l'organisme.

Les SNPs sont retrouvés toutes les 100 à 300 bases sur le génome. La plupart des SNPs sont localisés dans des régions non codantes, et sont sans conséquences fonctionnelles. En revanche, dans le cas où un SNP touche une région codante ou une région régulatrice, les séquences géniques et protéiques peuvent être modifiées.

Les SNPs peuvent ainsi cartographier des maladies multifactorielles par une identification de gènes candidats [98].

La puissance des marqueurs SNPs vient essentiellement de leur fréquence et de leur présence sur l'ensemble du génome. Chaque profil de SNPs est propre à un individu donné.

# **Altérations génétiques courantes**

## **Mécanismes de la carcinogenèse pulmonaire**

Les avancées obtenues depuis une quinzaine d'années dans le domaine de la biologie des cancers permettent une meilleure compréhension des différences moléculaires et génétiques entre cellules non-tumorales et cellules tumorales.

Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules se développent selon un processus multi-étape, caractérisé par une progression de quelques cellules « initiées » par l'acquisition d'altérations génétiques - activation d'oncogènes, inactivation de gènes suppresseurs de tumeur - leur conférant un avantage prolifératif, vers une tumeur invasive [178].

Dans ce processus d'initiation de la cancérogenèse pulmonaire, le tabac joue un rôle mutagène prédominant, et s'associe à une instabilité tissulaire au niveau de l'épithélium respiratoire, susceptible d'être l'objet de métaplasies et de dysplasies pré-tumorales multifocales [54].

Au cours du développement tumoral, les cellules néoplasiques acquièrent d'autres altérations génétiques - mutations et amplification géniques, pertes alléliques, surexpression et sous-expression géniques - spécifiques à chaque sous-type histopathologique [157], et deviennent capables de se multiplier au-delà de leur limite répllicative physiologique, d'éviter la différenciation tissulaire normale, et d'envahir les structures tissulaires périphériques [178].

Considérant l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires, les mêmes voies de signalisation intra-cellulaires, régulatrices de la prolifération, de la différenciation, et de la réparation cellulaire, sont donc atteintes par des mécanismes génétiques différents et propres à chaque sous-type tumoral. En se basant sur ces différences moléculaires et génétiques entre cellules non-tumorales et cellules tumorales, des thérapeutiques ciblées contre des voies spécifiquement impliquées dans la prolifération et la survie des cellules tumorales, peuvent être développées.

## Gènes suppresseur de tumeur

Le gène suppresseur de tumeur sauvage a deux copies efficaces (allèles). Ces gènes sont impliqués dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires différentes, y compris le contrôle du cycle cellulaire, la détection et la réparation des dommages à l'ADN, l'ubiquitination et la dégradation des protéines, la signalisation mitotique, la taille des cellules, la différenciation et la migration, et l'angiogenèse tumorale [144].

On pense que les gènes suppresseurs de tumeur inhibent fonctionnellement la cancérisation dans leurs activités cellulaires normales. Puisque les deux copies de gènes suppresseurs de tumeur doivent être mutées afin de développer des tumeurs, ces gènes sont dits des gènes récessifs. Cela contraste avec les proto-oncogènes dominants, qui ne nécessitent qu'une seule mutation [46].

### TP53

TP53 est un gène "Suppresseur de cancer" Il peut arrêter le cycle cellulaire en phase G1, et en phase de synthèse des protéines ; pendant laquelle, les cellules synthétisent tous les facteurs mitogènes. Il permet également l'activation de l'apoptose. Il est bien établi que s'il est muté il n'exerce plus ses fonctions, et la cellule devient maligne. Il est à noter que 70% des cancers du poumon sont causés par des modifications du gène p53. Ces mutations sont majoritairement causées par le tabac.

### La délétion 3P et d'autres anomalies chromosomiques

La perte d'allèle au niveau du bras court du chromosome 3 est l'un des événements les plus courants et les plus précoces dans la pathogenèse des maladies pulmonaires [168]. Par exemple, la perte d'hétérozygotie (LOH) de 3p est présente dans 70 % à 100 % des CBNPC [29] et est observée dans plus de 90 % des CBPC [168].

Il est intéressant de noter qu'il y a une augmentation progressive de la fréquence et de la taille de la perte de l'allèle 3p avec l'augmentation des changements histopathologiques.

Cela suggère que le chromosome 3p peut "héberger" de multiples TSG gènes suppresseurs de tumeur, qui sont impliqués dans les premiers stades de la carcinogenèse bronchique [27].

De nombreux gènes candidats ont été identifiés dans ces régions : par exemple, le gène de von Hippel-Lindau (VHL) [141] situé à 3p25, le gène FHIT/FRA3B situé en 3p14.2, le gène RASSF1A situé en 3p21.3 [60], le récepteur de l'acide rétinoïque- $\beta$  (RAR- $\beta$ ) situé en 3p24, et les gènes des sémaphorines SEMA3F et le gène de la  $\beta$ -caténine, tous deux situés en 3p21.3 [21]. Le gène FHIT/FRA3B (Fragile Histidine Triad) code pour une dinucléoside (Ap3A) hydrolase [14]. Il a été cartographié sur le chromosome 3p14.2 [176] et englobe

environ 1 Mb d'ADN génomique qui comprend le site fragile commun humain (FRA3B) [145].

FHIT est un gène suppresseur de tumeur candidat affecté par les pertes d'hétérozygotie (LOH) dans les lignées cellulaires de cellules de CBNPC [146]. Les tumeurs pulmonaires à petites cellules (80 %) et les tumeurs pulmonaires non à petites cellules (40 %), présentent des anomalies dans la transcription de l'ARN de FHIT, et 76 % des tumeurs étudiées présentent une perte d'allèles FHIT [147]. La protéine FHIT est absente dans certaines lésions dysplasiques précancéreuses. Ce qui suggère que l'inactivation de FHIT peut se produire à une phase précoce de la carcinogenèse pulmonaire [147]. [176].

Il existe également une relation entre le tabagisme et la perte de FHIT [176]. [21].

### **Le gène du rétinoblastome (RB)**

Le gène du rétinoblastome (RB) est situé dans la région chromosomique 13q14 et code une phosphoprotéine nucléaire qui a été initialement identifié comme un gène suppresseur de tumeur dans les rétinoblastomes infantiles [42].

La protéine RB hypophosphorylée agit en tant que suppresseur de croissance en inactivant l'activité d'un certain nombre de protéines, dont le facteur de transcription E2F1, qui favorise la transcription des gènes nécessaires à la réplication de l'ADN, bloquant ainsi la transition G1/S.

Des mutations RB sont trouvées dans 90 % des des CBPC et 15 % à 30 % des CBNPC [42].

### **Le gène P16**

Le gène p16INK4a (P16) est inactivé dans plus de 70 % des lignées cellulaires dérivées de tous les types histologiques de CBNPC. [17].

Il en résulte dans la majorité des cas des protéines tronquées [110].

Le gène p16INK4a est situé sur le chromosome 9q21 et code un inhibiteur du cycle cellulaire qui empêche l'hyperphosphorylation de la protéine Rb en inhibant l'activité kinase de la cycline D1/CDK4, les anomalies de p16Ink4a sont fréquentes dans les CBNPC.

L'inactivation de p16INK4a est causée par une variété de mécanismes, y compris des mutations, des délétions ou une hyperméthylation du promoteur.

Le taux de mutation de la p16INK4a est relativement faible dans les CBNPC, alors que des délétions homozygotes ont été observées dans 10 % à 40 % des tumeurs [142].

L'inactivation de p16 peut résulter d'une délétion homozygote ou hémizyote [6] par

mutation ponctuelle , ou de l'extinction du gène par méthylation des îlots CpG entourant le premier exon de la P16, ADN et a été appelée régulation épigénétique [17].

L'hyperméthylation de l'îlot 5'-CpG du gène p16INK4a a été suggérée comme étant à l'origine de la régulation négative de p16INK4a dans le cancer pulmonaire ne portant pas de mutations génétiques de p16INK4a [104]. Dans l'ensemble, le taux d'inactivation de p16INK4a est de 30 à 70 % . Dans le CBNPC[141].

P16 peut être réduit au silence par méthylation de l'ADN dans les premiers stades du CBNPC, alors que les délétions et/ou les mutations homozygotes peuvent être plus fréquentes aux stades ultérieurs du développement du CBNPC .

### **La protéine CDK4**

La protéine CyclinD1/Cycline Dépendent Kinase 4 (CDK4) phosphoryle Rb et inactive l'activité de liaison à RB aux facteurs de transcription essentiels pour l'entrée en G1/S (par exemple, la protéine E2F1). La surexpression de la Cycline D1 est trouvée dans la majorité des lignées cellulaires de CBNPC comme résultat d'une amplification anormale du gène. Dans les tumeurs primaires du CBNPC 12 % à 40 % des tumeurs primaires de ce type de cancer surexprimant la CyclinD1 par amplification génique ou par d'autres mécanismes [138].

le rôle de CDK4 dans le cancer du poumon est inconnu, mais il a été rapporté que CDK4 est exprimée dans environ 90 % des CBNPC et que son expression est associée à une mauvaise différenciation [89].

### **RASSF1A (famille 1A du domaine d'association Ras)**

Le gène RASSF1A code une protéine de 38,8 kD contenant un domaine d'association RAS (RalGDS/AF-6). RASSF1A est situé sur le chromosome 3 dans la région 3p21.3. L'expression de RASSF1A a été rapportée comme étant épigénétiquement inactivée dans 40 % à 63 % des CBNPC primaires et dans 80 % à 100 % des cas des lignées cellulaires de CBPC par l'intermédiaire de l'hyperméthylation du gène Cp. hyperméthylation de la séquence promotrice de l'îlot CpG du gène [37].

### **Gène Von Hippel-Lindau, (VHL)**

Le gène VHL est situé en 3p25. Le gène doit son nom au syndrome cancéreux familial. Cependant, étant donné que le gène est rarement altéré dans les CBNPC, il ne semble pas être une cible importante dans la carcinogenèse des CBNPC. [141]. [159] .

## **Le récepteur de l'acide rétinoïque bêta (RAR-bêta)**

Le gène RARB cartographié sur le chromosome 3, situé à 3p24, code pour l'un des principaux récepteurs de l'acide rétinoïque [161], qui inhibe la transcription de l'AP-1 et inhibe ainsi la prolifération et induit l'apoptose. Lorsqu'il est réduit au silence, le gène ne code pas pour un récepteur de l'acide rétinoïque [6]. qui est considéré comme une molécule d'une grande importance dans de signalisation dans la croissance, la différenciation et la carcinogenèse pulmonaire [161] . Des expériences in vitro ont révélé que le récepteur présente une activité de suppression de la croissance dans une lignée cellulaire de cancer pulmonaire. RARB est inactivé dans 72 % des cas de CBPC [6], et son expression est régulée à la baisse dans environ 40 % à 60 % des CBNPC primaires. Certaines études ont montré que l'extinction de ce gène se produit par hyperméthylation du promoteur [21] et que ce gène est inactivé principalement par le tabagisme [6].

## **SEMA3F**

Le gène de la sémaphorine SEMA3F a été initialement cloné à partir d'une délétion homozygote récurrente impliquant la région chromosomique 3p21.3 [121]. Ce gène est un membre de la famille de protéines sécrétées ou associées à la membrane qui contiennent une protéine SEMA caractéristique de 500 acides aminés. SEMA3F a été identifié dans les lignées cellulaires des CBPC [82]. Dans les tumeurs pulmonaires et leurs lésions pré-malignes, une corrélation négative entre SEMA3F et le VEGF a été démontrée, avec de faibles niveaux de SEMA3F et des niveaux élevés de VEGF, entraînant un avantage prolifératif dans le cancer du poumon, une réduction de la  $\beta$ -caténine associée à la des métastase ganglionnaires et à un mauvais pronostic.

## **Oncogènes**

Les proto-oncogènes sont des gènes de type sauvage universellement présents qui stimulent la carcinogenèse lorsqu'ils mutent. Les formes mutantes sont désignées comme oncogènes [48].

Les oncogènes codent pour des protéines dont la fonction normale est de promouvoir la prolifération cellulaire [30]. Ils agissent comme des gènes dominants, dans lesquels une mutation dans une seule copie du gène entraîne une activation, généralement par la surexpression d'un produit protéique. Une variété de mutations peuvent transformer un proto-oncogène en oncogène, y compris les mutations ponctuelles, les translocations, les amplifications et les délétions [48].

Les protéines oncogènes jouent différents rôles cellulaires : transduction du signal (par exemple Ras), régulation transcriptionnelle (par exemple, Myc), récepteurs de surface

cellulaire (par exemple, le récepteur du facteur de croissance épidermique) ou de des composants du système cycline/cdk qui contrôlent le cycle cellulaire (par exemple, la cycline D1) [30].

### **Activation de l'oncogène RAS**

La famille des gènes ras (K-RAS, H-RAS et N-RAS) code des protéines membranaires similaires de 21 kD. 21 kD et est activée par des mutations ponctuelles au niveau des codons 12, 13 ou 61 dans environ 20 à 30 % des adénocarcinomes pulmonaires et 15 à 20 % de tous les adénocarcinomes N-RAS. 15 % à 20 % de tous les CBNPC, mais très rarement dans les CBNPC [141].

Les mutations ponctuelles au niveau du codon 12 sont les plus fréquentes, avec 85 % des mutations de K-RAS affectant ce codon. 85 % des mutations K-RAS affectant ce codon, suivies par les mutations aux codons 13 et 61 [165]. Une fois activé, K-Ras stimule de multiples effecteurs en aval [49]. K-Ras joue le rôle d'un transducteur de signal clé, et peut également favoriser la survie des cellules et supprimer l'apoptose. Les mutations de K-RAS sont fréquentes dans l'adénocarcinome pulmonaire et ont été associées au tabagisme, à l'exposition à l'amiante et au sexe féminin [5] .

### **Gènes de la famille MYC**

Les gènes de la famille des proto-oncogènes MYC (C-MYC, N-MYC et L-MYC) [84] ou P-MYC, R-MYC et B-MYC [27], sont constitués de trois exons de 6 à 7 kb. Le gène C-MYC a été localisé sur le bras long du chromosome 8, 8q24, N-MYC favorise la prolifération cellulaire [122].

Les gènes N- et L-MYC ont été identifiés respectivement en 2p23- 24 et 1p32, MYC code pour des phosphoprotéines nucléaires phosphoprotéines nucléaires qui fonctionnent comme des facteurs de transcription bHLHZ (basic helix-loop-helix leucine zipper) et sont impliqués dans la régulation de l'expression d'autres cellules liées à la croissance, à la différenciation et à l'apoptose. Contrairement aux oncogènes RAS, les mutations ponctuelles des gènes de la famille MYC sont rares dans les cancers pulmonaire.

L'activation des gènes de la famille MYC a été observée principalement par amplification du gène ou par dérèglement transcriptionnel, le gène C-MYC est le gène le plus fréquemment activé de cette famille dans le cancer du poumon, en particulier dans les CBPC [84].

L'amplification et la surexpression des gènes de la famille MYC semblent être plus répandues dans les les CBPC que dans les CBNPC [127]. En outre, alors que de faibles niveaux d'expression de MYC peuvent induire la prolifération, la surexpression de MYC peut stimuler la voie p53 et l'apoptose [112]. [6] .

## **L'EGFR**

Les mutations de l'EGFR ont été identifiées en 2004 [126]. Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), les mutations sont retrouvées au sein des exons 18 à 21 codant le domaine tyrosine kinase du récepteur [100]. Elles se situent au niveau du site de fixation de l'ATP. Quatre-vingt-cinq pour cent des mutations de l'EGFR qui sont retrouvées dans les CBNPC sont des délétions dans l'exon 19 et une mutation ponctuelle L858R, située dans l'exon 21.

Elles sont également associées à un meilleur pronostic dans quelques essais thérapeutiques [132]. 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 [12]. Récemment, une nouvelle anomalie de l'EGFR (duplication des exons 18 et 25) a été identifiée dans de rares cas (5 cas sur 7200) et concerne encore une fois plus souvent les femmes et les non-fumeurs [51].

## **Le gène MET**

Le gène MET est situé en 7q31 [45] et code pour un récepteur TK.

Il s'agit du récepteur de surface cellulaire du facteur de croissance des hépatocytes/facteur de dispersion (HGF), un mitogène connu à la fois pour les cellules épithéliales et de nombreux types de cellules tumorales. MET traduit, via PI3K, des signaux médiés par le HGF qui sont impliqués dans la régulation de la différenciation, la motilité cellulaire, l'angiogenèse et l'invasion tissulaire. Les mutations MET de type gain de fonction sont connues pour être associés à une augmentation des niveaux de phosphorylation de la tyrosine et une activité kinase accrue par rapport au type sauvage. [30].

## **Translocation de ALK**

Les translocations ALK EML4-ALK sont retrouvées chez 4 à 5 % des adénocarcinomes pulmonaires [85]. La translocation touche plus spécialement les patients jeunes et semble indépendante du tabagisme ce qui explique une forte proportion de non ou ex-fumeurs [128]. [183].

## **Polymorphismes des gènes de la réparation d'ADN et risque de cancer pulmonaire**

Plusieurs études de la littérature ont montré que les polymorphismes dans les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN peuvent affecter le risque de CBP. Ci-dessous, nous

citons les polymorphismes des différents systèmes de réparation de l'ADN touchés.

### **Influences des SNPs des gènes de la voie BER sur le risque de cancer du poumon**

Les polymorphismes les plus étudiés sont. APEX1, OGG1 et XRCC1.

#### **SNPs d'APEX1 et risque de cancer du poumon :**

APEX1 code pour une endonucléase (apurique/apirimidique) essentielle dans la voie BER. Deux polymorphismes sont fréquemment étudiés dans APEX1 en lien avec le risque de CBP. Ce sont : APEX1 141T/G et APEX1 T1349G.

#### **Polymorphismes de XRCC1 et risque de cancer pulmonaire :**

Plusieurs polymorphismes de XRCC1 sont décrits en association avec la carcinogénèse, mais seulement deux sont fréquemment étudiés en lien avec le CBP. Il s'agit de : XRCC1 Arg194Trp et XRCC1 Arg399Gln. Le polymorphisme XRCC1 Arg399Gln était associé à un risque marginal de CBP chez les sujets porteurs de l'allèle Gln (Arg399Gln+Gln399Gln) [185]. [120].

**Polymorphismes d'OGG1 et risque de cancer pulmonaire** Le gène OGG1 joue un rôle majeur dans la réparation des microlésions de 8-oxodG dans l'ADN. L'influence du polymorphisme OGG1 Ser326Cys sur le niveau de 8-oxodG a été examinée dans divers types de cancers, dont le CBP. Les sujets homozygotes mutés Cys326Cys et hétérozygotes Ser326Cys ont un niveau significativement élevé de 8-oxodG, comparés aux sujets homozygotes sains [65]. Dans les CBNPC, il a été observé une diminution de la fréquence des mutations dans p53 chez les sujets porteurs du génotype OGG1 Cys326Cys [63].

### **Polymorphismes des gènes de la voie MMR et risque de cancer du poumon**

Des associations entre les SNPs des gènes du système MMR et le risque de CBP ont été rapportées dans plusieurs études (LIG1, LIG3, MLH1, et MSH6 [87]), (MSH3, MLH3, POLK, LIG1, ERCC5, PMS1, POLG2 et RPA3 [106] ). Par rapport aux génotypes hMLH1-93AG et hMLH1-93GG, le génotype variant de hMLH1- 93G>A était associé à une augmentation du risque de CBP . Un risque marginal de CBP était associé à MLH1I219V (rs1799977) [7].



# Chapitre 4

## Thérapies cellulaires et génique appliquées dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires

### Thérapies cellulaires appliquées aux CBP

#### Introduction

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués et la principale cause de décès par cancer. Pendant de nombreuses années, les principaux traitements du cancer du poumon ont été la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et la thérapie ciblée. Récemment, l'immunothérapie, et les autres thérapies cellulaires en particulier les inhibiteurs de la mort programmée 1 (PD-1), sont devenues les traitements de première ligne du cancer du poumon [151]. L'émergence de l'immunothérapie par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR) offre également une nouvelle approche et un nouvel espoir pour le traitement du cancer du poumon. Par ailleurs, l'utilisation des cellules souches adultes dans le traitement des cancers bronchiques offre de nouvelles perspectives thérapeutiques. Ces outils cellulaires innovants s'inscrivent dans le développement des greffes de cellules, en les sophistiquant par l'introduction d'outils de génie génétique et biotechnologie. Leur mode de production à la fois complexe et coûteux est en partie justifié par l'espoir d'un effet curatif durable.

# **Outils thérapeutiques cellulaires**

## **Immunothérapie**

Dans le présent travail, nous nous concentrons sur les avancées récentes dans le traitement du cancer du poumon à travers les essais cliniques en cours et terminés utilisant surtout les cellules immunitaires, notamment la thérapie basée sur les cellules tueuses induites par les cytokines (CIK) et la thérapie cellulaire CAR-T.

### **Thérapie par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR)**

Parmi les techniques innovantes en matière de thérapie cellulaire visant à traiter les tumeurs solides en général et le CBP en particulier nous allons aborder dans ce mémoire la technique du Chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy. Les cellules CAR-T (Chimeric antigen receptor) exercent une réponse immunitaire contre divers cancers, dont le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). En tant que nouveaux agents d'immunothérapie, les cellules CAR-T sont très prometteuses pour ce type de cancer.

Cependant, le ciblage d'antigènes spécifiques dans les NSCLC avec des cellules CAR-T chimériques est compliqué par manque d'antigènes tumoraux spécifiques, l'immunosuppression exercée par le microenvironnement tumoral, ainsi que les faibles niveaux d'infiltration des cellules CAR-T dans le tissu tumoral.

Parallèlement, l'application clinique des cellules CAR-T reste limitée en raison des toxicités neurologiques, et du syndrome de libération de cytokines observés lors des essais thérapeutiques. Par conséquent, il est grand temps de concevoir des cellules CAR-T optimales contre les NSCLC. Notant que Les cellules CAR-T anti-CD19 sont approuvées par la US Food and Drug Administration en 2017 pour les deux premiers médicaments de thérapie cellulaire : Le Kimriyah<sup>TM</sup> et le Yescarta <sup>TM</sup> conçus pour le traitement des hémopathies malignes.

Les essais cliniques pour cette nouvelle approche thérapeutique ont parallèlement donné des résultats encourageants pour le traitement des NSCLC .[123]

### **Structure et génération des CAR-T cells**

Les défis que pose la thérapie par cellules CAR-T pour éradiquer les tumeurs solides sont immenses [103] . Depuis la découverte des CAR à la fin des années 1980, la thérapie par cellules CAR-T a connu un développement remarquable avec quatre générations.

Plusieurs essais cliniques ont été lancés et des résultats cliniques positifs ont été documentés chez des patients atteints d'hémopathies malignes. Depuis les CAR qui ont d'abord été construits avec un scFv lié à une cellule T CD3, jusqu'aux derniers

développements de cellules CAR T appelées "TRUCK" ou "Armored" CARs, il y a eu des progrès continus dans la conception des cellules CAR-T pour améliorer la persistance des cellules T modifiées dans le microenvironnement tumoral [26] .

De grands succès ont conduit deux thérapies cellulaires CAR-T à devenir des produits commerciaux sous le nom de YESCARTA avec CD28 comme costimulateur et KYMRIAH avec 4-1BB comme co-stimulateur pour les patients atteints de leucémie lymphocytaire aiguë (LLA) et de lymphome non hodgkinien (LNH).

Cependant, la thérapie cellulaire CAR-T n'a été explorée pour le traitement des cancers solides que ces dernières années. Contrairement aux cancers hématologiques qui expriment des types uniques d'antigènes, les tumeurs solides en général ou les cellules cancéreuses pulmonaires, en particulier, présentent un large éventail d'antigènes. De plus, ces antigènes ne sont pas seulement exprimés à la surface des cellules tumorales mais aussi à la surface des cellules normales à un faible niveau.

À ce jour, plusieurs candidats antigéniques ont été développés et lancés dans des essais cliniques de phase 1 et 2 pour le traitement des tumeurs solides, notamment MUC1 [167] [172].

Actuellement, plus de 250 essais cliniques sont en cours dans le monde pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie cellulaire CAR-T dans le traitement des tumeurs solides. La Chine et les États-Unis comptent le plus grand nombre d'essais cliniques CAR-T [72].

Plusieurs défis doivent être relevés pour transposer ces nouvelles thérapies CAR-T en clinique afin de traiter les patients atteints de cancer du poumon. Ces défis comprennent l'amélioration de la flexibilité de la structure CAR, une plus grande spécificité dans le ciblage des antigènes tumoraux ainsi que la bonne connaissance du microenvironnement tumoral pulmonaire.

Les cellules CAR-T sont des cellules T génétiquement modifiées qui expriment des vecteurs CAR synthétiques pour reconnaître spécifiquement des antigènes (tels que CD19) sur des cellules tumorales et s'y lier [26] .

Un CAR est une protéine de fusion artificielle qui contient un domaine extracellulaire de liaison à l'antigène, un motif extracellulaire , un domaine transmembranaire (TM) et un domaine de signalisation intracellulaire (Fig. a).

Le fragment variable à chaîne unique (scFv), qui est l'élément principal du domaine de liaison à l'antigène, peut reconnaître les antigènes associés aux tumeurs (TAA) (Fig. a).

Grâce à la présence du scFv, les CAR peuvent s'attaquer spécifiquement à la cible et déclencher une signalisation en aval. Le domaine transmembranaire, ainsi que la région charnière, ancrent le CAR à la membrane cellulaire. Le domaine de signalisation est un complexe intracellulaire d'activation des cellules T composé d'un module de signalisation CD3 (également appelé CD247) et de nombreuses molécules costimulatrices.

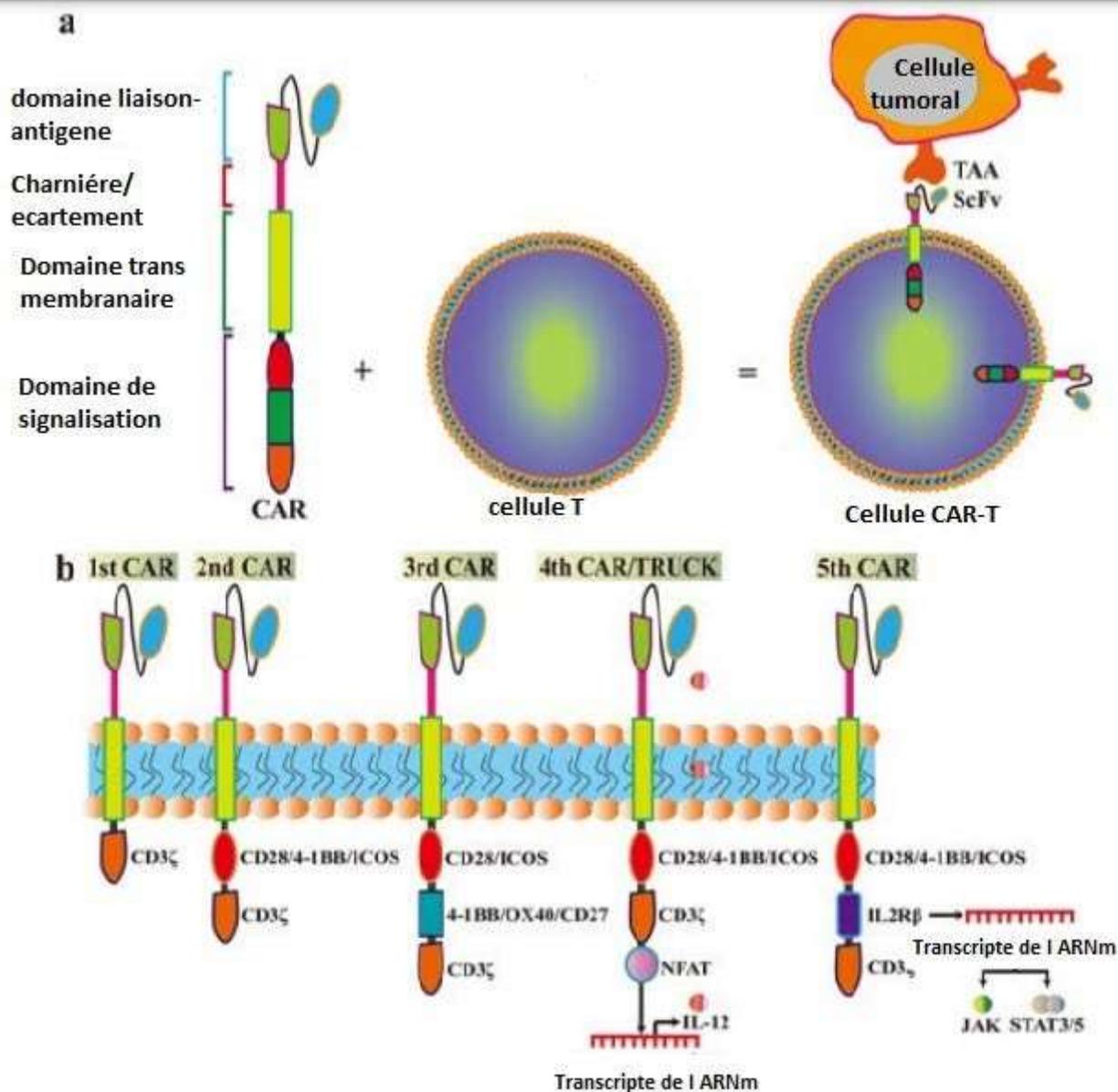


Figure 7 – Structure et construction des récepteurs chimériques CAR [123] .

Ces dernières déclenchent la liaison à l'antigène en modulant une cascade de signalisation en aval de l'activation des cellules T (figure b). Les molécules costimulatrices comprennent CD27, CD28, OX40 (CD134), 4-1BB (CD137), le costimulateur inducible (ICOS ; CD278) et la protéine liée au récepteur du facteur nécrotique tumoral (TNF) induit par les glucocorticoïdes (GITR) [43].

## **Antigènes associés au cancer du poumon non à petites cellules pour la thérapie par cellules CAR-T dans les essais cliniques**

Les lymphocytes T ont été modifiés par des CAR synthétiques pour reconnaître les antigènes tumoraux spécifiques de nombreuses tumeurs malignes humaines [179] [156]. Les antigènes les plus couramment ciblés dans le CBNPC sont l'EGFR, la mésothéline (MSLN), la mucine 1 (MUC1), l'antigène des cellules souches de la prostate (PSCA), l'antigène carcinoembryonnaire (CEA), le PD-L1, le CD80/CD86, le récepteur transmembranaire inactif de la tyrosine-protéine kinase (ROR1) et le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).

### **EGFR**

L'EGFR, également connu sous le nom de récepteur épidermique humain 1 (HER1), est une glycoprotéine transmembranaire qui appartient à la famille des protéines-tyrosine-kinases des récepteurs ErbB. Son domaine extracellulaire forme des épitopes spécifiques de la tumeur, ce qui constitue une excellente cible pour l'immunothérapie.

Dans les CBNPC, plus de 60 % des mutations de l'EGFR sont associées à la prolifération tumorale, à la néovascularisation et aux métastases. Les cellules CAR-T recombinantes anti-EGFR ont une activité cytolytique spécifique contre les cellules tumorales EGFR positives. Dans une étude, des niveaux élevés de cytokines (IL-2, IL-4, IL-10, TNF- et interféron [IFN]-) ont été libérés 24 heures après la co-incubation in vitro de cellules tumorales EGFR-positives avec des cellules CAR-T anti-EGFR [169] .

In vivo, ces cellules CAR-T représentaient une proportion élevée des populations de lymphocytes T cytotoxiques CD3+ CD8+, ce qui leur conférait la capacité de proliférer contre les CBNPC. Dans le cadre d'un essai clinique de phase I en cours l'efficacité et l'innocuité des cellules CAR-T anti-EGFR modifiées par le récepteur de chimiokine C-X-C (CXCR) de type 5 sont évaluées pour le traitement de patients EGFR-positifs atteints de CBNPC avancé. Sur 11 patients évalués recevant trois doses différentes, 2 ont présenté une réponse partielle et 5 ont été stables pendant huit mois.

Dans une étude clinique de phase I/II des patients atteints de CBNPC avancé, dont les cellules tumorales exprimaient plus de 50 % de l'EGFR, ont reçu une thérapie par cellules CAR-T anti-EGFR. Les cellules CAR-T ont été générées à partir du sang périphérique et stimulées in vitro pendant 10 à 13 jours avant le traitement [93] .

Les patients ont pu tolérer la perfusion de cellules CAR-T anti-EGFR pendant trois à cinq jours d'affilée sans toxicité grave. Ainsi, les cellules CAR-T anti-EGFR peuvent être utilisées pour le traitement des patients atteints de CBNPC EGFR-positifs, bien que d'autres études cliniques soient nécessaires pour confirmer ces résultats .

### **MSLN**

MSLN est surexprimé dans les cellules cancéreuses, y compris dans le cancer du poumon. La surexpression de MSLN est fortement corrélée à l'agressivité tumorale et à une diminution du taux de survie chez les patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire

à un stade précoce [73] .

Dans un essai clinique des cellules CAR-T anti-MSLN inductibles par la caspase 9-M28z (iCasp9M28z) ont fait l'objet de tests de sécurité et de faisabilité. Le temps estimé pour générer les cellules CAR-T est de trois à six semaines.

Récemment, le National Cancer Institute (NCI) des États-Unis a mis fin à une étude de phase I/II sur la thérapie par cellules CAR-T anti-MSLN pour les patients atteints d'un cancer du poumon métastatique MSLN-positif. L'administration par voie intraveineuse de cellules T modifiées par ARNm pouvait exprimer temporairement le CAR anti-MSLN et n'a pas révélé de tumeurs métastatiques dans les NSCLC.

### **MUC1 et PSCA**

MUC1 est une glycoprotéine transmembranaire, surexprimée dans de nombreux types de cancer, dont le CBNPC. Dans un essai clinique de phase I/II en cours des cellules CAR-T anti-MUC1 sont utilisées pour traiter des tumeurs solides avancées, dont le CBNPC. Une autre étude clinique de phase I/II est en cours pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement par cellules CAR-T anti-MUC1 associé à un knock-out de la protéine d'apoptose (PD-1) chez des patients atteints de CBNPC avancé. Des essais cliniques utilisant des cellules CAR-T anti-PSCA pour le traitement de tumeurs solides non pulmonaires sont en cours.

Les cellules CAR-T anti-MUC1 n'ont pas pu supprimer de manière significative la croissance d'une masse tumorale de CBNPC [167] .

Cependant, une troisième génération de cellules CAR-T anti-PSCA a retardé le développement de la tumeur. Cela indique que les cellules CAR-T ciblant le PSCA pourraient constituer de nouveaux agents thérapeutiques pour les patients atteints de CBNPC.

Par conséquent, une combinaison de cellules CAR-T anti-MUC1 et anti-PSCA pourrait avoir un effet synergique dans la lutte contre le CBNPC.

### **CEA**

Le CEA est un antigène exprimé pendant la croissance et le développement du fœtus, mais pas dans les tissus adultes normaux et les cellules différenciées.

L'expression du CEA augmente dans certains cancers, notamment le cancer du poumon, ce qui en fait un marqueur tumoral utile pour surveiller la réponse au traitement. Des données précliniques ont établi un lien entre la concentration sérique de CEA et les métastases cérébrales chez les patients atteints de CBNPC avancé [57].

Cela a justifié la mise en place d'essais cliniques de phase I pour évaluer l'innocuité, l'efficacité et la dose maximale tolérée de la thérapie par cellules CAR-T anti-CEA dans les cancers CEA-positifs, y compris le cancer du poumon.

### **PD L1 et CD80/CD86**

Le complexe PD-1/PD-L1 inhibe la réponse des cellules T cytotoxiques [70] . PD-L1 est exprimé sur les cellules stromales et les cellules tumorales, et les anticorps contre PD-L1

avec les cellules CAR-T représentent une nouvelle stratégie pour le CBNPC [92] .

La principale fonction de la voie PD-1/PD-L1 est d'induire et de maintenir la tolérance à l'égard du soi ; toutefois, les cellules tumorales l'exploitent pour échapper au système immunitaire. Récemment, les anticorps PD-1 ont donné des résultats intéressants dans un modèle de co-culture cellulaire in vitro, in vivo dans un modèle animal et dans des essais cliniques pour traiter plusieurs cancers, dont le CBNPC [153] .

La sécurité et l'efficacité de la thérapie par cellules CAR-T anti-PD-L1 sont également testées chez des patients atteints de CBNPC PD-L1-positif avancé dans une étude de phase 1.

Dans ce dernier cas, les molécules d'activation des cellules T sont constituées de CD28/4-1BB/CD3 et du scFv obtenu à partir des régions variables d'un anticorps monoclonal PD-L1.

### **ROR1**

ROR1 est un récepteur de type tyrosine kinase, exprimé dans le cancer du sein triple négatif (TNBC) et le CBNPC [163] .

Une étude clinique de phase I a été conçue pour évaluer l'innocuité et les effets antitumoraux de cellules CAR-T anti-ROR1 autologues transplantées chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé, ROR1-positif, de stade IV [148] .

Il a été révélé que les cellules CAR-T anti-ROR1 étaient efficaces pour éliminer les cellules malignes pulmonaires. Ainsi, la thérapie par cellules CAR-T anti-ROR1 constitue une nouvelle stratégie pour traiter le CBNPC.

### **HER2**

HER2 joue un rôle important dans la pathogenèse de divers cancers [173]. Il a été signalé que l'afatinib, un inhibiteur pan-ErbB, était un agent thérapeutique efficace dans le CBNPC HER2-positif, ce qui suggère que HER2 peut être considéré comme une cible thérapeutique pour le CBNPC [61] .

Les chercheurs ont développé des cellules CAR-T anti-HER2 avec les domaines de signalisation 4-1BB et CD3, et ont lancé une étude de phase I/II pour démontrer sa sécurité et sa faisabilité dans le traitement des tumeurs solides HER2-positives, y compris

le CBNPC. A ce jour, aucun résultat clinique n'a été rapporté pour la thérapie par cellules CAR-T anti-HER2 pour le CBNPC.

Antigène de ciblage	Domaine intracellulaire costimulateur	Type de DMC	Estimation de l'inscription	Phase	Commanditaire	Indication	Clinique ID des essais	État	Date d'affichage (M-J-A)
EGFR	S. O.	CXCR5 modifié EGFR	11	Je	Sun Yat-sen University. Chine	Advanced NSCLC	NCT04153799	Recrutement	11-6-2019
EGFR		Anti-EGFR	60		Hôpital général chinois PLA Chine	Chimiothérapie réfractaire tumeurs solides avancées (inclure EGFR-positive NSCLC)	NCT01869166	Inconnu	6-5-2013
MSLN	S. O.	iCasp9M28z	179	VE	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, États-Unis	Maladies pleurales malignes (inclure NSCLC métastatique à la plèvre)	NCT02414269	Recrutement	4-10-2015
MSLN	S. O.	Anti-MSLN	15	V#	Institut national du cancer (NCI). États-Unis	Cancer métastatique positif au MSLN (cancer du poumon inclade)	NCT01583686	Résilié	4-24-2012
MUCI	S. O.	Asti-MUCI	20	va	PersonGen BioTherapeutics (Surhos) Co. Lad. China	Tumeur solide sefractory avancée positive MUCI (inclure NSCLC)	NCT02587689	Inconnu	27-10-2015
MUCI	S. O.	cellule anti-MUCI CAR-T et PD-1 knock-out	60	V#	The Fint Affiliated Hospital of Guang-dong Pharmaceutical University. Chine	CPNPC MUCI positif	NCT03525782	Recrutement	5-16-2018
TnMUCI	S. O.	CAR-T-ThMUCI	112	Je	Trumity Therapeutics, USA	TnMUCI-positive relapsed/refractory multiple myeloma (inclade NSCLC)	NCT04025216	Recrutement	7-18-2019
ACÉ	S. O.	Anti-CEA	75	Je	Hôpital Sud-Ouest de la 3e Université Médicale Militaire. Chine	Cancer positif à l'ACÉ (y compris le cancer du poumon)	NCT02349724	Inconnu	1-29-2015
ACÉ	S. O.	Anti-CEA	40	va	Chooging Precision Biotech Co., Lad. Chine	Relapsodandrefractory CEA-positive cancer (inclure le cancer du poumon)	ACT04348643	Recrutement	+16-2020
PD-L1 et CD80 CD86	S. O.	Anti-PD-L1	10	Tôt I	Deuxième hôpital Xiangya de l'Université du Centre-Sud. Chine	CPNPC PD-L1 positif récurrent ou réfractaire	NCT03060343	Inconnu	23-02-2017

Ciblage astigen	Domaine intracellulaire costimulateur	Type de DMC	Estimation de l'inscription	Phase	Sponsor	Indication	Clinical Trials ID	État	Date d'affichage (M-J-A)
PD-L1		Anti-PD-L1	22	Je	Sun Yat-sen University. Chine	avancé PD4LI positif NSCLC	NCT03330834	Résilié	11-6-2017
ROR1	S. O.	Anti-ROR1	60	Je	Centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson. États-Unis	Avancé ROR1-malignancies positives (inclure le stade IV NSCLC)	NCT02706392	Recrutement	3-11-2016
HER2		Anti-HER-2	10	va	Hôpital général chinois PLA, Chine	Chimiothérapie refoctory HER-2 positive tumeurs solides avancées (inclure NSCLC)	NCT01935843	Inconnu	9-5-2013
HER2	S. O.	Anti-HER2	0	V#	Hôpital du sud-ouest de la Chine	cer (inclure le cancer du poumon)	NCT02713984	Retiré	3-21-2016
HER2, MSLN, Lewis-Y, PSCA, MUC1, PD-L1, MAGE-A4, MAGE A4, Mucl GD2, MSLN	génération bethird (CD28/4-18B/ OX-40/CD30 S/O	Anti-HER2, MSLN/ PSCA/ MUC1/ Spécifique au cancer du poumon	30 20	I va	Deuxième hôpital affilié de l'Université médicale de Guang-thou. Chine, Shenzhen Geno Immune Medical Institute Chine	Lang cancer, Lang cancer (SCLC et NSCLC)	NCT03198052, NCT03356808	Recrutement	6-23-2017, 11-29-2017

## la thérapie par cellules CAR-T dans les essais cliniques

### Cellules tueuses induites par les cytokines (CIK)

Les cellules CIK peuvent être utilisées comme une thérapie cellulaire adoptive, et font actuellement l'objet de recherches de plus en plus poussées pour le traitement des cancers. Les cellules CIK sont une population hétérogène de cellules qui a été découverte en 1991. Elles sont générées ex vivo à partir de lymphocytes du sang périphérique humain par l'ajout d'anti-CD3, d'IFN- et d'IL-2 dans le milieu de culture [139].

Le mécanisme de la cytotoxicité des cellules CIK dépend de la sécrétion de perforine/granzyme et de l'interaction des ligands Fas. Parmi les différentes populations de cellules CIK, les cellules CD3+ CD56+ sont considérées comme la principale fraction antitumorale. Cette fraction de cellules effectrices possède un contenu plus élevé en granzymes [90].

Récemment, de nombreuses études ont examiné et rapporté les effets anticancéreux des

cellules CIK [36] .

Les premiers essais cliniques sur les CIK avec des cellules CIK transfectées par l'IL-2 ont été réalisés chez des patients atteints de cancer rénal métastatique, de cancer colorectal et de lymphome [139].

Dès lors, de nombreuses études fondamentales et cliniques ont été menées pour valider l'efficacité clinique de la thérapie cellulaire CIK dans d'autres types de cancers, notamment le cancer du poumon non à petites cellules.

## **Cellules dendritiques autologues en co-culture avec les cellules induites par les cytokines DC/CIK**

Ces dernières années, l'utilisation de DCs (Dendritic Cells) autologues en co-culture avec des cellules tueuses induites par les cytokines (CIK) a fait l'objet de nombreux essais dans le CBNPC [166]. Les cellules CIK constituent une sous population de lymphocytes T tueurs naturels non restreints par le CMH, avec un phénotype CD3<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>, qui peuvent proliférer rapidement in vitro et présenter de fortes activités cytolytiques contre les cellules malignes.

La thérapie cellulaire DC/CIK a été évaluée dans divers contextes pathologiques : en tant que thérapie adjuvante associée à la chimiothérapie. Au total, 646 patients ont été recrutés dans des contextes d'essais thérapeutiques pour ces cellules. Aucune toxicité grave n'a été observée. Un autre concept consiste à associer la thérapie cellulaire DC/CIK à la radiothérapie thoracique (TRT) ou à la chimio-radiothérapie (CRT).

Le raisonnement sous-jacent est que les cellules tumorales détruites par les radiations libèrent des antigènes tumoraux qui peuvent potentiellement inciter les DC à susciter des réponses des cellules T CD8<sup>+</sup> spécifiques de l'antigène tumoral, ce qui consoliderait ou amplifierait les réponses objectives et améliorerait les résultats en matière de survie [186],[182].

## **Thérapie AKT-DC dans le CBNPC**

Une autre forme d'immunothérapie adoptive impliquant des cellules DC, bien que quelque peu différente des traitements déjà mentionnés, est une thérapie utilisant des cellules T tueuses activées autologues et des cellules DC (AKT-DC) obtenues à partir de cultures de tissus des ganglions lymphatiques drainant la tumeur primaire du poumon.

En effet, il a été démontré que les ganglions lymphatiques drainant les tumeurs de patients atteints de cancer du poumon sont une source puissante de cellules T tueuses spécifiques des cellules tumorales autologues, mais aussi de DCs matures, lorsqu'ils sont cultivés avec une faible dose d'IL-2, cette expansion in vitro des cellules T peut durer

jusqu'à deux mois [79].

Sur la base de ce mécanisme, des essais précliniques ont été menés pour évaluer la sécurité et la faisabilité d'une chimio-immunothérapie utilisant ces AKT-DCs chez des patients CBNPC N2 post-chirurgicaux [80].

## **Cellules dendritiques**

Dans le domaine de la médecine du cancer, la vaccination par DC a été largement étudiée chez des patients atteints de mélanome, mais aussi de cancer de la prostate, de gliome et de carcinome rénal. Depuis le début des années 2000, plusieurs essais cliniques avec l'immunothérapie à base de DC (Dendritic Cells) ont été réalisés, chacun impliquant généralement un petit nombre de patients.

L'essai clinique le plus ancien dans ce domaine a été réalisée par Fong et ses collègues chez des patients atteints de cancer métastatique qui qui présentaient des taux sériques anormaux ou de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA).

Le CEA est une glycoprotéine d'adhésion intercellulaire membranaire de 180 kDa qui est surexprimée dans plusieurs tumeurs malignes, dont les NSCLC. Douze patients atteints ont subi une leucaphérèse de sang périphérique après l'administration préalable du ligand Flt3, un facteur de croissance hématopoïétique connu pour développer les cellules dendritiques in vivo. Les DCs ont été récoltées et chargées d'un nonapeptide dérivé de l'antigène leucocytaire humain (HLA) -A0201 de CEA, ainsi qu'avec l'hémocyanine de limpète (KLH), une protéine aux propriétés adjuvantes qui permet également de suivre es réponses immunitaires induites par cette thérapie.

Les patients ont ensuite reçu en intraveineux des doses croissantes de cellules dendritiques avec un plafond de  $10^9$  cellules. La vaccination a provoqué une réponse immunitaire spécifique du CEA chez sept patients. Deux patients sur douze ont connu une régression tumorale spectaculaire, un patient a eu une réponse mitigée et deux ont vu leur maladie se stabiliser. [149]

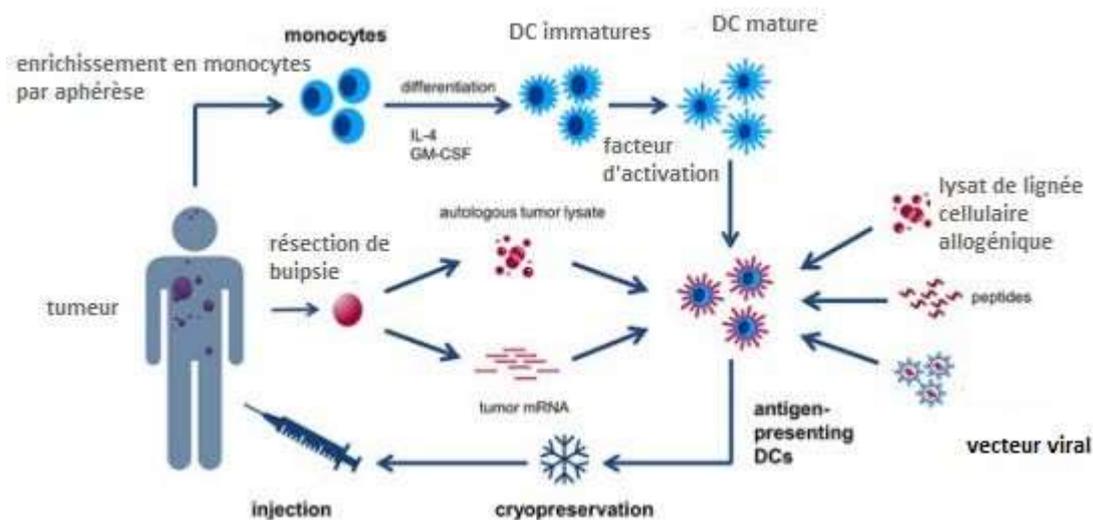


Figure 8 – Obtention des cellules dendritiques à partir des monocytes

Les monocytes sont obtenus à partir du sang périphérique du patient et cultivés avec de l'IL-4 et GM-CSF pour générer des DC immatures. Ces cellules sont ensuite exposées à des facteurs d'activation pour la maturation et chargées d'antigènes associés à la tumeur, (TAA).

Les DCs chargées d'antigènes sont ensuite cryoconservées et réinjectées au patient.

Différentes sources d'AAT peuvent être utilisées, notamment des lysats de lignées cellulaires cancéreuses, lysat de tumeur entière, peptides dérivés de la tumeur, antigène(s) protéique(s) (synthétique(s)), ARNm codant pour des antigènes tumoraux sélectionnés, ARNm autologue dérivé de la tumeur entière ou antigènes transportés par des vecteurs viraux [149].

## Cellules Killer induites par les cytokines

Les cellules CIK (Cytokine Induced Killer) peuvent être utilisées comme en matière de thérapie cellulaire. Les CIK forment une population hétérogène de cellules découverte en 1991.

Elles sont générées ex vivo à partir de lymphocytes de sang périphérique humain par l'ajout d'anti-CD3, d'IFN- $\gamma$ , et d'IL-2 dans le milieu de culture [117].

## Cellules stromales mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) forment une population de cellules souches dérivées de la moelle osseuse, qui peuvent se différencier in vitro en ostéoblastes, chondrocytes et adipocytes. Elles ne possèdent pas de marqueurs uniques permettant de

les identifier. Leur identification repose donc sur l'expression de CD73, CD90 et CD105, mais pas de CD34, CD45 ni les autres marqueurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les CSM n'expriment pas le CMH II et ses molécules co-stimulatrices CD80, CD86 et CD40, ce qui leur confère le pouvoir d'immunomodulateur [81] .

Les CSM peuvent être utilisées pour délivrer des agents pro-apoptotiques directement dans le micro-environnement tumoral. Plusieurs études y sont parvenues avec un succès variable. La majorité des études ont utilisé des CSM modifiées pour exprimer et délivrer une variété de cytokines. Il a été démontré que l'interleukine (IL)-2, une cytokine modulatrice du système immunitaire, est surexprimée par les CSM.

Cette dernière améliore le contrôle immunitaire contre les tumeurs et réduit les métastases dans un modèle sous-cutané. De même, CX3CL1, une chimiokine qui active à la fois les cellules T et les cellules NK, lorsqu'elle est délivrée par des CSM, conduit à une diminution substantielle des tumeurs pulmonaires.

L'Interféron-beta, qui peut aussi induire l'apoptose des cellules tumorales lorsqu'il est exprimé par des CSM génétiquement modifiées [81] .

Ajoutant à cela, le facteur TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) est l'agent pro-apoptotique le plus étudié et le mieux caractérisé. TRAIL est également connu sous le nom de ligand APO2, est une protéine transmembranaire de type II de 281 acides aminés et un membre de la famille des ligands TNF. TRAIL déclenche la voie extrinsèque de mort cellulaire .

La fonction physiologique de TRAIL n'est pas entièrement comprise. Cependant, on pense qu'il joue un rôle dans la surveillance immunitaire, en particulier contre les cellules transformées [81].

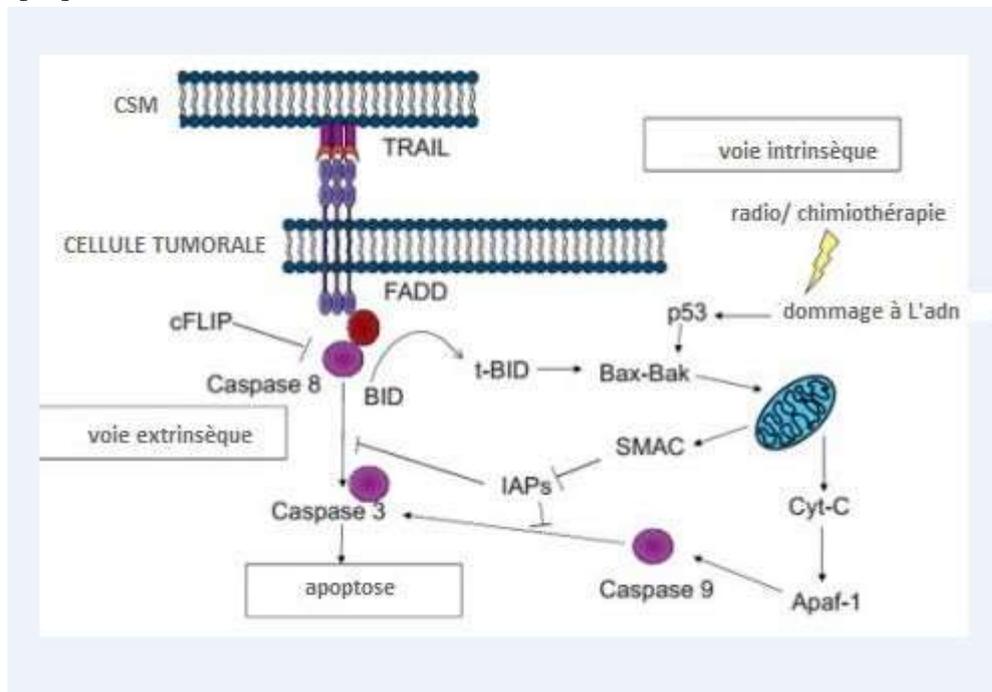


Figure 9 – La voie apoptotique extrinsèque induite par TRAIL [81].

## Effets suppresseurs de tumeur des CSMs dans le cancer du poumon

De nombreux rapports ont apporté la preuve que les CSM peuvent avoir une action suppressive des cellules cancéreuses pulmonaires. Les premiers travaux de Maestroni et coll.

Ont rapporté l'inhibition des tumeurs primaires et la formation de métastases chez des souris auxquelles on avait inoculé des cellules de carcinome pulmonaire de Lewis ou de mélanome B16 via des facteurs solubles sécrétés par les cellules stromales mésenchymateuses.

Dans une autre étude, il a été démontré que les CSM dérivées de la moelle osseuse humaine (hBMMSCs) limitaient la prolifération des cellules d'adénocarcinome pulmonaire

	Justification	Modèle
IL-2	modulation immunitaire	modèle sous-cutané
CX3CL	active les cellules T et les cellules NK	mélanome des métastases pulmonaires
Interféron- $\beta$	induit la différenciation et l'arrêt de la phase S	cancer du pancréas cancer de la prostate cancer du sein mélanome
IL-12	active les cellules T et les cellules NK	carcinome rénal
Virus oncolytique	détruit les tumeurs par une infection virale	cancer du sein cancer du poumon cancer de l'ovaire cancer du poumon métastase
HSV-tk	conversion du ganciclovir en médicaments cytotoxiques actifs	gliome
Cytosine deaminase	convertit la 5-fluorocytosine en 5-fluorouracile	mélanome cancer du côlon
rCE	convertit le pro-médicament CPT-11 en SN-38, un puissant inhibiteur topo-isomérase I	gliome
Nanoparticules	silice nanorattle-doxorubicine	gliome
TRAIL	ligand de la mort spécifique à la tumeur	gliome cancer du pancréas métastase du poumon

Agents anti-tumoraux délivrés par les CSM [81] .

SKMES-1 et cellules d'adénocarcinome pulmonaire A549 dans des conditions de co-culture, et ont induit l'apoptose des cellules tumorales via des facteurs solubles.

Les travaux de recherche ont également constaté que le prétraitement des cellules tumorales avec des CSM dérivés de la moelle osseuse hBMMSC exerce une action suppresseur de tumeur et freine l'angiogénèse dans un modèle murin [32].



L'un des principaux objectifs de la recherche en matière de thérapie cellulaire est d'améliorer la spécificité, l'efficacité et la sécurité des cellules afin de pouvoir les utiliser à coup sur dans le traitement des différents cancers. Les antigènes de surface véritablement spécifiques des tumeurs sont à peine identifiés, et la mise en œuvre de mécanismes efficaces pour atténuer les toxicités hors cible inattendues et potentiellement mortelles est cruciale.

La combinaison des thérapies par cellules T avec des agents immunomodulateurs, constitue des opportunités intéressantes qui peuvent avoir des effets synergiques en augmentant les réponses antitumorales.

## **Thérapies géniques des CBP**

### **Introduction**

la compréhension des voies génétiques impliquées dans la tumorigénèse, tels que l'activation d'oncogènes dominants et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, a permis de concevoir de nouvelles cibles thérapeutiques pour le cancer [74][143].

L'une des stratégies majeures de la thérapie génique consiste à utiliser des oligonucléotides pour cibler et réguler spécifiquement l'expression de certains gènes anormaux liés au développement tumoral. Par rapport aux approches thérapeutiques conventionnelles, la thérapie génique est généralement censée être plus efficace et moins cytotoxique dans le traitement du cancer.

La plupart des stratégies proposées pour la thérapie génique du cancer du poumon nécessitent l'administration de gènes *in vivo* .

Dans la plupart des cas, en raison de leur charge négative, matériaux génétiques délivrés tels que les biopolymères d'ADN et d'ARN n'ont pas la capacité de traverser la membrane cellulaire et de pénétrer efficacement dans le noyau. C'est pourquoi divers types de vecteurs ont été développés pour véhiculer le matériel génétique dans les cellules cibles, avec succès. Avec le développement considérable de la nanotechnologie, les nanoparticules composées de divers matériaux ont été largement appliquées dans le domaine de l'administration de gènes pour le traitement des cancers.

Les nanoparticules offrent non seulement une protection aux nucléotides encapsulés, mais améliorent aussi l'absorption du matériel génétique par les cellules cibles.

## **Système CRISPR-Cas9 pour la thérapie du cancer du poumon**

Le développement des avancées en matière de génie génétique, telles que le système CRISPR/ Cas9, a attiré l'attention des scientifiques sur la thérapie génique des lymphocytes T avec une plus longue durée de vie et une plus grande stabilité des gènes [52].

Différentes cibles pour la thérapie génique TCR ont été évaluées, et divers résultats cliniquement puissants ont été observés chez des patients atteints de mélanome [184] .

Cependant, la thérapie TCR est confrontée à des limites et à des obstacles, à savoir la régulation négative des molécules du CMH dans les cellules tumorales comme mécanisme d'échappement à la tumeur, ce qui entraîne une diminution des activités anti tumorales des cellules T [71].

Contrairement aux TCR, les CAR ciblent directement les antigènes présentés à la surface des cellules tumorales grâce au domaine extracellulaire de liaison à l'antigène constitué principalement du fragment variable à chaîne unique (scFv) d'un anticorps monoclonal [43].

Cette structure permet aux CAR de cibler différents types d'antigènes de différentes natures ; lipidiques, glucidiques ou les protéiniques, par rapport aux TCR, qui sont limités aux protéines [181].

Les récepteurs antigéniques modifiés ont suscité un intérêt remarquable pour la liaison spécifique à l'antigène avec les TCR (T cell Receptor) ou les CAR comme nouvelles stratégies contre les cancers. Ces approches à la fois cellulaires et géniques visent à renforcer les effets anti tumoraux par l'incorporation de récepteurs antigéniques spécifiques.

Le système CRISPR-Cas9 est un système immunitaire acquis ou un système immunitaire spécifique chez les bactéries et archées bactériennes [164][91], qui consiste en une technique d'édition du génome accessible et applicable dans les laboratoires du monde entier. Le premier essai clinique utilisant le système CRISPR-Cas9 pour la thérapie du cancer du poumon a été réalisé en l'an 2016 [91], [96].

L'essai clinique a été réalisé à l'aide d'une technologie alternative d'édition de gènes chez des patients atteints de CBNPC résistants à la chimio et à la radiothérapie. L'essai consistait en l'extraction des cellules T du sang et des cellules immunitaires et à l'identification des séquences génétiques spécifiques, qui codaient la protéine PD-1.

En utilisant le système CRISPR/Cas9, l'inhibition de l'expression de PD-1 a influencé la viabilité des lymphocytes et a permis de supprimer d'autres mutations dans ces cellules. Les lymphocytes ainsi traités, ont été ensuite transfusés aux patients participants, ce qui a permis d'activer la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses, car les lymphocytes ont réagi avec les cellules tumorales.

Dans les études d'édition de gènes ex vivo, deux approches sont généralement suivies :

l'approche (A) tente d'augmenter l'efficacité des cellules T en neutralisant certains gènes dans les lymphocytes T qui diminuent leur efficacité de ciblage ; la seconde approche (B) tente de fixer des récepteurs chimériques d'antigènes spécifiques aux antigènes des cellules cancéreuses - à la surface des lymphocytes T afin d'augmenter leur spécificité de ciblage et donc leur efficacité.

Cette technique utilisant le système CRISPR/Cas9 peut entraîner une amélioration de la réponse auto-immune.

L'essai clinique a été approuvé avec succès par la FDA pour la thérapie du cancer du poumon qui entraîne l'inhibition de PD-1 et l'activation de la réponse immunitaire [35],[34].

Bien que l'application clinique de la thérapie génique pour le traitement du cancer soit actuellement inférieure à 5 %, le développement de cette technique a contribué à améliorer les stratégies de thérapie génique [88].

Les systèmes CRISPR/Cas9 peuvent aussi perturber les mutations au niveau des oncogènes et contribuer ainsi au traitement du cancer.

Les techniques d'édition du génome utilisant CRISPR/Cas9 peuvent être exploitées pour corriger le cancer du poumon KRAS-mutant [78].

Pour le traitement du cancer du poumon mutant KRAS, la mutation spéciale du sgRNA pour les mutants KRAS a été clonée dans le plasmide SpCas9 et transfectée dans une cellule de cancer du poumon mutant KRAS. Les cellules modifiées à l'aide du système CRISPR/Cas9 ont diminué la prolifération et la migration cellulaires. L'édition du génome par CRISPR/Cas9 pour le mutant KRAS peut induire des effets thérapeutiques sur le cancer du poumon [78].

Pour le traitement des patients atteints de cancer du poumon mutant EGFR, la technique d'édition du génome médiée par CRISPR/Cas9 est utilisée pour apporter des modifications aux gènes mutants de l'EGFR, qui sont remplacés ou réparés par le système CRISPR/Cas9 délivré par un virus [155] .

Le système CRISPR/Cas9 co-délivré avec un ARNg spécifique de l'EGFR mutant et des protéines Cas9 avec un adénovirus de conditionnement améliore la mort des cellules cancéreuses et réduit la taille des tumeurs dans des modèles de souris [83] .

Très peu de projets ont obtenu l'autorisation de mener des essais cliniques sur l'Homme en utilisant l'édition du génome par CRISPR/Cas9. Jusqu'à présent, l'outil CRISPR a surtout été utilisé pour modifier le génome de cellules *in vitro*.

Jusqu'à présent, il y a au total 13 essais cliniques documentés pour cet outil thérapeutique pour le traitement du cancer, un seul des 13 essais, a porté sur l'édition du génome *in vivo*.

Les 12 autres essais utilisent l'édition du génome *in vitro* avec modification des cellules immunitaires et leur transfusion dans le corps des patients atteints de cancer.

CRISPR/Cas9 n'a été mis en œuvre que dans un seul essai clinique pour le CBP jusqu'à présent. Cet essai, actuellement en cours mené par l'Université du Sichuan, évalue

l'innocuité des cellules T modifiées et désactivées par le PD-1 dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules métastatique.

Cette étude utilise l'approche A ex vivo, mentionnée ci dessus. La base de cette étude repose sur le gène PD-1, un gène favorisant la mort cellulaire programmée, qui ne s'exprime que dans les cellules T activées et qui fonctionne comme un point de contrôle immunitaire.

Lorsque PD-1 se lie aux ligands PD1, l'apoptose des cellules T est déclenchée. Les ligands PD-1 sont généralement présents sur les cellules présentatrices d'antigènes. La voie PD-1 inhibe les réponses des cellules T en interférant avec la signalisation des récepteurs des cellules T [19][64]. Par conséquent, l'élimination du gène PD-1 augmenterait la durée de vie des cellules T et empêcherait également la mort des cellules T lors de leur activation en perturbant l'inhibiteur du point de contrôle du cycle des cellules T [150].

Cela aurait pour effet d'augmenter le nombre de cellules T activées dans le sang, et donc d'accroître la vulnérabilité de la tumeur. Le concept de cette étude consiste en le prélèvement des cellules T autologues du sang périphérique et leur soumission au système CRISPR/Cas9 pour éliminer spécifiquement le gène PD-1 ex vivo. puis le transfert des cellules T chez les patients.

Une fois le traitement terminé, l'étude se poursuivra pour évaluer la réponse des patients au traitement et les éventuels effets indésirables.

## **Remplacement des gènes suppresseurs de tumeur**

### **Gène p53**

Des études sur des modèles cellulaires et animaux ont montré que le remplacement du gène suppresseur de tumeur p53 normal dans les cellules tumorales induit une mort cellulaire rapide.

La stratégie consistant à restaurer l'expression du gène p53 de type sauvage dans les cellules tumorales pulmonaires a été étudiée dans plusieurs essais cliniques phase I. La première étude qui a démontré la faisabilité du remplacement du gène suppresseur de tumeur pour la régression tumorale était une étude de phase I dans laquelle un vecteur rétroviral portant le p53 de type sauvage a été administré à 7 patients atteints de cancer du poumon par injection intra-tumorale directe. On a constaté une augmentation de l'apoptose chez 6 patients et une régression tumorale chez 3 patients [129].

Cet essai clinique de transfert de gène p53 est sous le contrôle du promoteur de la 3-actine. Cette étude n'a montré aucune toxicité liée au vecteur . Ces résultats ont démontré la faisabilité et l'innocuité de la thérapie génique chez les patients atteints de CPNPC avancé ; toutefois, les vecteurs rétroviraux sont difficiles à préparer à des titres élevés (>107 PFU), ce qui rend le traitement à fortes doses irréalisable.

D'autres études de phase I sur le remplacement du p53 par des vecteurs adénoviraux ont

donné lieu à quelques réponses partielles et à la stabilisation de la maladie chez plusieurs patients [140] [50].

Dans une autre grande étude de phase I du transfert de gène Ad.p53, le vecteur Ad-p53 est un vecteur adénoviral de sérotype 5 déficient en réplication, portant une cassette d'expression de p53 humain constituée du promoteur du cytomégalo virus (CMV), de l'ADNc de p53 de type sauvage humain et du signal de polyadénylation du SV40 à la place de la région El adénovirale. Ce vecteur a été délivré en intra-tumoral en combinaison avec la chimiothérapie, il a été montré qu'il y avait une augmentation de l'apoptose dans les tumeurs transduites lorsqu'elles étaient examinées histologiquement [114].

Une étude de phase II portant sur l'administration intratumorale d'Ad.p53 en association avec des radiations a montré une régression tumorale dans 63 % des cas (12 sur 19) et a été bien tolérée [152].

Mais dans une autre étude de phase II, il n'y avait pas de différence dans les taux de réponse pour les lésions traitées par Ad.p53/chimiothérapie pour les lésions tumorales primaires par rapport aux lésions traitées par chimiothérapie seule et cela a montré que Ad.p53 fournissait peu de bénéfices locaux par rapport à la chimiothérapie [75].

Un autre essai consistait en l'administration à plusieurs reprises de l'Ad.p53 par lavage broncho-alvéolaire (LBA) à des patients atteints de carcinome broncho-alvéolaire. Il a été montré que cette administration a entraîné une expression transitoire de p53 chez 19% (3 sur 16) des patients. Il a été suggéré que le LBA pourrait être utilisé pour l'administration d'adénovirus, cependant des problèmes sérieux de toxicité étaient enregistrés pour cette approche [75].

Alors que les rétrovirus ne peuvent transférer de l'ADN qu'à des cellules en division, les vecteurs adénoviraux sont capables d'infecter aussi bien des cellules qui se divisent que des cellules qui ne se divisent pas. Des titres plus élevés (> 10<sup>11</sup> PFU) peuvent également être obtenus à l'aide de vecteurs adénoviraux, qui transduisent très efficacement les cellules cancéreuses du poumon et induisent des niveaux élevés de production de protéines transgéniques. Les vecteurs adénoviraux ne s'intègrent pas dans le génome (ils sont maintenus sous forme d'épisomes pendant plusieurs divisions cellulaires) et l'expression est donc transitoire, ce qui nécessite des doses multiples. Cependant, cela peut ne pas être un inconvénient dans le traitement du cancer, car une expression prolongée n'est pas nécessaire une fois que la mort des cellules tumorales a été obtenue.

Les résultats de l'étude ont montré que Ad-p53 peut être administré en toute sécurité en utilisant un schéma de doses multiples (jusqu'à 6 doses par patient)[130],[177].

## **Gène FUS1**

FUS1 est un nouveau gène suppresseur de tumeur qui a été identifié dans la région du chromosome humain 3p21.3 où des pertes alléliques et des altérations génétiques se produisent pour certains cancers humains. Dans la plupart des lésions pulmonaires

prémalignes et des cancers du poumon, l'expression de la protéine FUS1 est absente. Il a été montré que la fonction de wt-FUS1 était restaurée dans les cellules de carcinome pulmonaire non à petites cellules déficientes en 3p21.3 et que cette fonction inhibait la croissance des cellules tumorales par induction de l'apoptose et altération de la cinétique du cycle cellulaire [68].

## **Gène TUSC2**

Un essai clinique de phase I utilisant des nanovésicules de TUSC2 a été réalisé chez des patients atteints de CBNPC de stade IV [95]. Les patients atteints de CBNPC récurrent ou métastatique, précédemment traités par une chimiothérapie à base de platine, ont reçu des doses croissantes de nanovésicules intraveineuses de DOTAP :chol encapsulant un plasmide d'expression de TUSC2 (DOTAP :chol-TUSC2) toutes les 3 semaines pour un maximum de six doses.

Trente et un patients ont été traités à six niveaux de dose allant de 0,01 à 0,09 milligramme par kilogramme. Soixante-dix pour cent d'entre eux avaient déjà reçu au moins deux régimes de chimiothérapie.

Les seules toxicités limitant la dose ont été deux épisodes d'hypophosphatémie transitoire de grade 3, ce qui a entraîné une DME de 0,06 mg/kg. Vingt-trois patients ont reçu deux doses ou plus. Cinq patients ont atteint une stabilisation de la maladie (intervalle de 2,6 à 10,8 mois, intervalle de confiance à 95 % [IC] 2,0 à 7,6) et tous les autres patients ont progressé.

Deux patients ont présenté une réduction de la taille de la tumeur primaire de 14 % et 26 %. Un patient dont la maladie était stable a présenté une réponse métabolique durable à la tomographie par émission de positons et a reçu 12 cycles de traitement. Ce patient est toujours en vie grâce à un traitement ultérieur, 14 mois après le dernier traitement par DOTAP :chol-TUSC2.

La survie médiane de tous les patients était de 8,3 mois (IC 95 % : 6,0-10,5 mois). Des biopsies tumorales avant et 24 heures après le traitement ont été obtenues chez sept patients par guidage tomographique percutané à partir d'une localisation tumorale centrale.

L'analyse RT-PCR a détecté des niveaux élevés d'expression du plasmide TUSC2 dans six des sept échantillons tumoraux post-traitement, mais pas dans les échantillons pré-traitement ou les contrôles négatifs. L'essai de ligature de proximité réalisé sur des biopsies appariées de trois patients n'a révélé aucune coloration de la protéine TUSC2 dans les tissus avant le traitement, alors que la coloration de la protéine TUSC2 était intense dans les tissus après le traitement.

L'analyse par RT-PCR du profilage de l'expression génétique des gènes de la voie apoptotique dans un spécimen apparié présentant des niveaux élevés d'ARNm et de protéine TUSC2 après le traitement a montré une régulation ascendante et descendante significative des gènes impliqués dans les voies apoptotiques intrinsèques et extrinsèques.

Les anticorps contre l'ADN simple et double brin n'ont pas été détectés 14 mois après la fin des 12 cycles de traitement chez un patient.

Nous avons conclu que les nanovésicules de DOTAP :chol-TUSC2 peuvent être administrées en toute sécurité par voie intraveineuse chez les patients atteints de cancer

du poumon, avec une délivrance démontrable du gène aux tumeurs avec expression des protéines et des preuves d'activité antitumorale.

## **Vaccins**

Les vaccins peuvent être véhiculés de deux manières :

### **A base de cellules dendritiques (DC)**

Les cellules dendritiques (DC) sont les cellules présentatrices d'antigène les plus puissantes du système immunitaire et elles ont été utilisées comme véhicules de vaccins. Elles ont été utilisées de deux manières. La première consiste à modifier les DC ex vivo avec des chimiokines ou des cytokines et à les injecter directement dans les tumeurs ; elles absorbent alors l'antigène et induisent une réponse immunitaire. La seconde consiste à charger des DC immatures et phagocytaires avec un antigène à l'aide de protéines purifiées, d'extraits cellulaires, d'ARNm et de vecteurs génétiques, puis à injecter ces DC par voie sous-cutanée.

### **Vaccination à base de cellules tumorales modifiées par des gènes**

Des cellules tumorales tuées (généralement irradiées) sont injectées aux patients comme vaccins contre les cancers récurrents depuis de nombreuses années, avec des résultats partiellement positifs.

Cellules modifiées par un vecteur antisens du facteur de croissance transformant B2 : Il est connu que l'augmentation des niveaux du facteur de croissance transformant (TGF-B2) est associée à une plus grande immunosuppression et à un pronostic plus défavorable chez les patients atteints de CBNPC.

Des études précliniques ont montré que la délivrance d'un gène antisens du TGF-B2 à des cellules tumorales ex vivo inhibait l'expression cellulaire du TGF-B2 et entraînait une immunogénicité accrue lorsque ces cellules tumorales étaient administrées sous forme de vaccin. Dans un essai de phase II, cette méthode de vaccination avec des cellules tumorales irradiées modifiées avec un vecteur antisens TGF-b2 (belagenpumatucel-L) a été évaluée.

On a constaté une meilleure survie (liée à la dose) avec une toxicité minimale. En outre, il y avait différents des niveaux accrus de cytokines (INF-gamma, interleukine-6, interleukine-4) et des niveaux accrus de production d'anticorps contre les HLA du vaccin. Dans un essai, 21 patients ont reçu le belagenpumatucel-L en une seule dose [115].

Il a été montré que 70% des cas étaient stables, mais il n'y a pas eu de réponse complète ou partielle. Un essai de phase III dans lequel cette vaccination est évaluée est en cours.

A côté du facteur de croissance TGF des essais sur des cellules tumorales modifiées pour sécréter le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-monocytes (GVAX) ont été réalisés. IL s'agit en fait, du facteur de stimulation des colonies de granulocytes-monocytes

(GM-CSF) qui est une cytokine intervenant dans la maturation et la prolifération des cellules progénitrices myéloïdes et qui stimule la prolifération, la maturation et la migration des DC et qui conduit à l'induction de réponse immunitaire des cellules T contre le cancer.

Plusieurs essais précliniques ont été réalisés dans ce contexte, ils consistent en la transfection de cellules tumorales avec le gène GM-CSF qui conduit ces cellules à induire des réponses immunitaires antitumorales. Les essais cliniques dans le cancer du poumon ont commencé par l'utilisation d'une plate-forme vaccinale avec une vaccination intradermique de cellules tumorales autologues irradiées et modifiées génétiquement pour sécréter le GM-CSF [133] [115].

Dans le premier essai sur des cas de CBNPC métastatique, le GM-CSF a été transduit dans des cellules tumorales autologues à l'aide d'un vecteur adénoviral avant irradiation et vaccination. Quelques réponses cliniques ont été observées avec une forte réponse immunitaire. Une réaction d'hypersensibilité retardée aux cellules tumorales autologues non transduites irradiées a été observée chez les patients. Des stratégies similaires ont été testées donnant résultat à plusieurs réponses cliniques[116].

Dans un autre essai les chercheurs ont conçu un vaccin composé de cellules tumorales autologues non modifiées et irradiées, en co-culture avec une lignée cellulaire auxiliaire sécrétant du GM-CSF. La sécrétion de GM-CSF du vaccin était plus élevée qu'avec le vaccin autologue, mais la fréquence des réactions au site du vaccin, ainsi que les réponses tumorales et la survie étaient moins favorables [115].

nous énumérons dans ce manuscrit une liste non exhaustive des différents vaccins testés jusqu'à présent :

### **Ad.p53**

La Protéine p53 est proposée comme antigène tumoral pour les vaccins car la protéine p53 mutante existe à des niveaux très élevés dans les cellules tumorales et a une demi-vie plus longue que les cellules normales. La thérapie génique basée sur la protéine p53 (DC transduites par la protéine p53) avec une chimiothérapie standard a donné des résultats prometteurs [8].

Dans un essai de phase I, 29 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules ont été vaccinés avec des DC transduites avec Ad.p53 et le résultat était un patient avec une réponse partielle et 7 cas avec un état stable.

En outre, sur les 21 patients qui ont reçu une deuxième ligne de chimiothérapie, le taux de réponse était de 62%, bien plus élevé que le taux connu pour la thérapie de deuxième ligne dans le cancer du poumon à petites cellules. On a également constaté une meilleure

survie (12,1 mois au lieu de 9,6 mois) chez les patients qui ont présenté une réponse immunitaire à la vaccination.

### **CCL21**

CCL21 est une chimiokine qui est exprimée à des niveaux élevés dans les veines endothéliales et les zones de cellules T de la rate et des ganglions lymphatiques. Elle attire également les DC matures, les cellules T naïves et induit l'activation des cellules T [11]. Des données précliniques ont montré une activité puissante contre les cancers du poumon lorsque des DC transduites avec CCL1 étaient injectées dans les tumeurs.

### **B7.1/HLA**

B7.1 est le gène qui costimule les cellules T lors de l'amorçage par une cellule antigénique. Dans un essai de phase I portant sur 19 patients atteints de CBNPC avancé, un traitement a été effectué avec un vaccin allogénique à base de lignées cellulaires de cancer du poumon transfectées avec B7.1, HLA-A1 et HLA-A2. Des réponses partielles ont été enregistrées. Chez les répondeurs, les taux de cellules T CD8 étaient constants jusqu'à 150 semaines après le traitement [125].

Un essai de phase II est en cours chez les patients de stade IIIB/IV qui échouent après la chimiothérapie de première ligne.

### **Vaccination contre le MUC-1**

MUC-1 est un antigène de surface de type mucine associé aux tumeurs et normalement présent sur les cellules épithéliales de nombreux tissus.

Dans le cas du cancer du poumon, le ciblage de MUC-1 a été utilisé de nombreuses manières avec des approches de thérapie génique. Dans cet essai a été utilisé un virus de la vaccine contenant les séquences codant pour MUC1 et IL-2 (TG4010). Les patients qui ont participé à l'essai avaient une expression de l'antigène MUC-1 sur la tumeur primaire ou les métastases.

Dans le 1er essai (44 patients), une thérapie combinée avec TG4010 et cisplatine/vinorelbine a été administrée, et dans le 2ème essai, une monothérapie avec TG4010 a été administrée. Dans le premier, il y a eu une réponse partielle dans 29,5% des cas et un taux de survie de 53% pour la première année. Dans le 2ème essai, deux des 21 patients ont eu un état stable pendant plus de 6 mois, la monothérapie TG4010 a été arrêté prématurément car les résultats n'étaient pas satisfaisants. L'existence de réponses spécifiques à MUC1 s'est traduite par un temps plus long avant la progression et une meilleure survie globale [126].

## **Vaccination contre le L523S**

L523S est un antigène pulmonaire immunogène qui est exprimé dans 80 % des cellules cancéreuses du poumon. Dans une étude de phase I, les chercheurs ont administré deux doses intramusculaires d'ADN recombinant suivies de deux doses d'Ad.L523S (à 4 semaines d'intervalle) à 13 patients atteints d'un CBNPC de stade précoce (stade 1B, IIA et IIB). Les auteurs ont constaté que seul un patient a présenté une réponse anticorps spécifique à L523S [126].

## **Etat des lieux des essais thérapeutiques**

Bien que les stratégies de thérapie génique soient en cours de développement et d'amélioration, l'utilisation de cet outil thérapeutique présente certaines limites car le cancer progresse par via des mécanismes divers et complexes. Pour surmonter ces limites, une approche prometteuse est l'utilisation de systèmes hybrides en thérapie génique pour améliorer l'efficacité et la non-toxicité du transfert de gènes. En outre, en fonction de la cellule cible ou du type de maladie, ces techniques permettent d'accroître les effets anticancéreux et de réduire les effets secondaires. Récemment, la combinaison de vecteurs viraux et non viraux, a été appliquée en thérapie génique [1].

Parmi plusieurs stratégies de traitement du cancer du poumon, la thérapie combinée avec des siRNA ou des agents anticancéreux et un gène suppresseur de tumeur peut améliorer l'efficacité des traitements du cancer du poumon. Du polyéthylèneimine-bloc-poly lactique (PEI-PLA) et du poly (éthylène glycol)-bloc-poly (sel de sodium de l'acide L-aspartique) (PEG-PAsp) ont été synthétisés pour la co-délivrance de paclitaxel (PTX) et de siRNA dans la thérapie du cancer du poumon [69]. Les résultats ont démontré une dérégulation efficace de l'ARNm de la survivine, une faible toxicité et une réduction de la prolifération des cellules tumorales du poumon [97].

Récemment, les stratégies thérapeutiques idéales contre le cancer ont été améliorées pour cibler précisément les tumeurs, tout en évitant les tissus normaux et les nombreux effets secondaires. Une étude a rapporté la découverte de polyesters fonctionnels ciblant uniquement les cancers du poumon en délivrant des siRNA [174].

Ce système créatif d'administration de gènes a permis d'éviter les effets secondaires et de promouvoir l'efficacité thérapeutique uniquement dans les cellules cancéreuses, à côté des cellules normales [174].

En général, les lipides et les nanoparticules conventionnels s'accumulent dans le foie après une injection intraveineuse [170].

Une nouvelle stratégie est donc nécessaire pour cibler spécifiquement les organes par le système d'administration des ARN.

La stratégie visant à découvrir des nanoparticules sélectives pour le cancer a été confirmée avec succès pour délivrer des siRNA aux cellules du cancer du poumon. En outre, les nanoparticules sélectives étaient capables de réduire au silence les gènes en délivrant de l'ARN à des souris xénogreffées atteintes de cancer du poumon par inhalation.

Ces nanoparticules ont été développées pour être administrées à des organes sélectifs, y compris les poumons, malgré l'utilisation de méthodes d'administration alternatives telles que l'injection en intraveineux ou l'inhalation, ce qui a permis de résoudre les problèmes de biodégradation de l'ARN [175].

En outre, la sélection de nombreux types de vecteurs appropriés peut améliorer les stratégies de traitement du cancer du poumon par des systèmes d'administration par inhalation. Jusqu'à présent, les vecteurs viraux restent les systèmes les plus utilisés pour la thérapie génique.

Bien que les systèmes de vecteurs viraux présentent des avantages tels qu'une efficacité élevée, ils posent de sérieux problèmes de sécurité, ce qui limite leur utilisation dans les essais cliniques [53].

Les problèmes de sécurité et la limitation de l'efficacité et de la capacité de conditionnement de l'ADN thérapeutique lors de l'utilisation de vecteurs viraux en thérapie génique ont motivé le développement de vecteurs synthétiques, appelés vecteurs non viraux [171].

Ces vecteurs ont des propriétés de particules biocompatibles avec une cytotoxicité réduite due à la biodégradation des particules qui empêche l'accumulation de débris de particules à l'intérieur des cellules [62].

En outre, les essais cliniques utilisant l'administration de gènes par aérosol pour le cancer du poumon utilisent principalement des vecteurs à base virale en raison de leur grande efficacité d'administration.

Cependant, en raison de problèmes essentiels liés à l'immunogénicité et à l'insuffisance de la délivrance des gènes dans les poumons, le développement de vecteurs non viraux a été encouragé pour améliorer l'efficacité de la délivrance [62].

Les vecteurs non viraux sont chargés positivement et forment des complexes par interaction avec des acides nucléiques chargés négativement via des interactions électrostatiques. Par conséquent, les vecteurs non viraux ont la plus grande capacité d'encapsulation de l'ADN et une grande capacité de pénétration à travers les membranes cellulaires.

En outre, les systèmes de vecteurs non viraux sont considérés comme idéaux en raison de leur meilleure stabilité, de leur biocompatibilité, de la réduction des effets hors cible et de la spécificité de la cible des thérapies géniques et des types de cellules spécifiques [171]. Les vecteurs non viraux peuvent être classés en systèmes à base de polymères (polymères et

dendrimères), de lipides (liposomes, micelles et structures lipidiques solides) et de peptides.

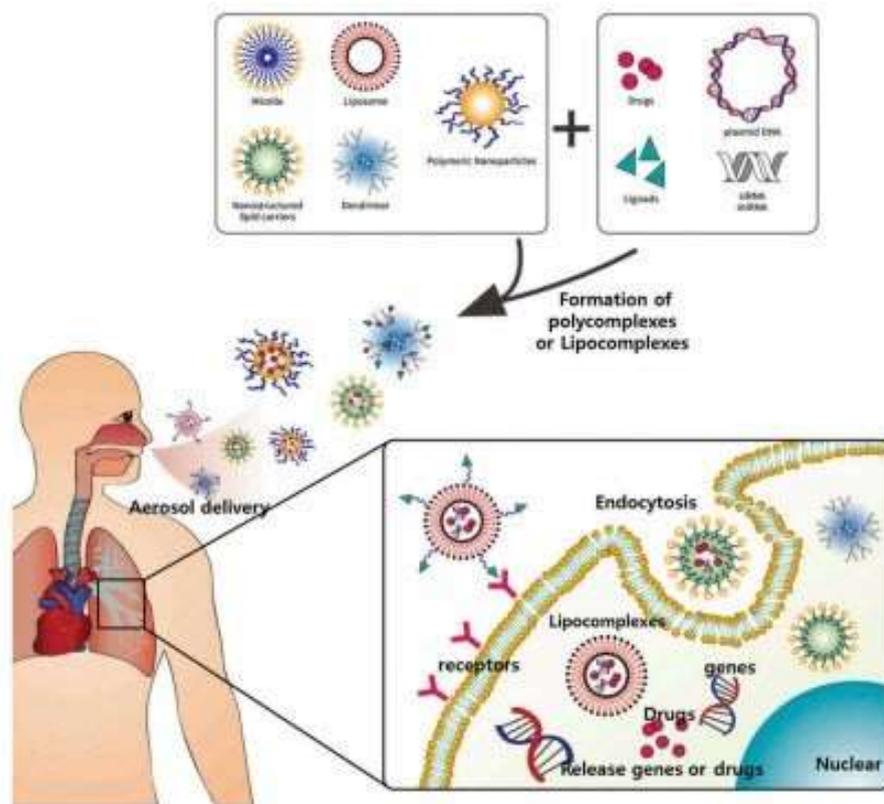


Figure 11 – L’action du système d’administration de gènes par aérosol dans la thérapie du cancer du poumon [119]

## Système d’administration par aérosol pour la thérapie du cancer du poumon

Les aérosols sont des dispersions stabilisées constituées de catégories comprenant des particules solides ou des gouttelettes liquides [180]. Ces méthodes sont de deux types : un système d’exposition aux aérosols pour le corps entier et un système d’exposition aux aérosols pour le nez ou la tête seulement, qui sont des méthodes d’administration différentes [4]. L’administration d’aérosols présente certains inconvénients tels que le coût, la faible efficacité et la difficulté à déterminer la dose délivrée [4]. Néanmoins, il s’agit d’une approche prometteuse pour l’administration optimale de gènes et elle est en cours de développement à l’aide de dispositifs appropriés tenant compte des caractéristiques du vecteur et des maladies pulmonaires ciblées [180]. La sélection des générateurs d’aérosols est importante pour améliorer les résultats de l’aérosol-thérapie. Il existe différents

protocoles pour les systèmes d'administration d'aérosols ; parmi eux, les nébuliseurs de petit volume, les inhalateurs doseurs et les inhalateurs de poudre sèche qui sont trois systèmes bien connus . [180]

La thérapie génique par aérosol présente l'avantage de délivrer rapidement les gènes ou les médicaments d'intérêt aux cellules/tissus cibles et d'avoir des effets secondaires relativement rares par rapport aux méthodes d'administration telles que les agents oraux et l'injection intraveineuse. [1]

Le système d'administration par inhalation pour le traitement du cancer du poumon présente plusieurs avantages, contrairement aux systèmes d'administration parentérale ou orale. En général, dans le cas d'une administration systémique telle que l'injection intraveineuse, les gènes ou les médicaments injectés dans l'organisme sont distribués à différents organes, notamment le foie, les reins et la rate, mais les systèmes d'administration par inhalation sont d'abord administrés de manière préférentielle dans les poumons [39]. En outre, l'administration par inhalation dans les poumons améliore la rétention et l'accumulation des agents thérapeutiques dans les poumons. Elle empêche également l'accumulation de médicaments ou d'agents thérapeutiques toxiques dans d'autres organes sains. Par conséquent, bien que le système d'administration de gènes par inhalation soit un traitement non spécifique, il s'agit d'une des stratégies thérapeutiques prometteuses d'administration de gènes pour la thérapie du cancer du poumon [39]. Pour un traitement plus efficace du cancer du poumon par un système d'administration par inhalation, les gènes ou les médicaments doivent être spécifiquement ciblés sur les cellules cancéreuses du poumon et non sur les cellules saines.

## **Développement récent de l'administration de gènes à base de nanoparticules pour le cancer du poumon**

Dans le traitement du cancer du poumon, les nanoparticules ont été utilisées pour l'administration ciblée de molécules génétiques, notamment l'ADN, l'ADN plasmidique (ADNp), l'ARN messager (ARNm), le petit ARN interférent (ARNsi), le microARN (ARNm), les précurseurs d'ARN, etc. Le développement de nanoparticules pour l'administration d'ADN a été un domaine très étudié dans la thérapie du cancer au cours des deux dernières décennies. Les études en cours suggèrent que l'administration ciblée de petits ARN, tels que les siRNA et les miRNA, gagne du terrain dans le domaine de la thérapie du cancer en raison de leur grande efficacité de transfection et d'extinction des gènes [113]. En général, par rapport aux molécules d'ADN, à l'exception de leur petite taille qui se situe généralement entre 10 et 20 KDa, les petits ARN sont moins stables et plus facilement attaqués par les enzymes dans les micro-environnements.

Depuis que le premier lipide cationique synthétisé , le chlorure de N-[1-(2,3-dioléyloxy)propyl]-N,N,N-triméthylammonium (DOTMA), a été mis au point

pour la transfection de l'ADN à la fin des années 80[47], divers lipides synthétiques et nanoparticules à base de lipides ont été développés pour l'administration efficace de gènes.

À ce jour, le produit commercial de liposomes composés de lipides cationiques, la Lipofectamine, est toujours l'un des réactifs de transfection les plus utilisés dans les laboratoires. Dans le traitement du cancer du poumon, la nanoparticule liposomale est le support le plus couramment utilisé pour l'administration de gènes in-vitro ou in-vivo. Des centaines d'études ont été rapportées sur l'utilisation de nanoparticules liposomales pour l'administration de gènes de petits oligonucléotides.

Deux grandes stratégies d'encapsulation ont été rapportées pour l'administration de gènes à l'aide de liposomes : l'une consiste à encapsuler les molécules de gènes dans la phase aqueuse des liposomes, et l'autre à les encapsuler parmi les liposomes par la formation d'un complexe, également appelé lipoplex [47].

## **Perspectives**

Le facteur clé pour assurer le succès des nouveaux outils thérapeutiques est de bien comprendre leur apport en clinique. Par exemple, les thérapies immunogènes ne sont susceptibles d'être efficaces que dans des situations cliniques où les patients ont un système immunitaire efficace et fonctionnel. [154]

Cette exigence a pour conséquence qu'au fur et à mesure que les premiers essais de phase I/II passeront aux phases III et IV, il faudra un temps considérable et un grand nombre de patients pour démontrer la véritable efficacité de ces thérapies. De plus, ces thérapies sont susceptibles d'être très efficaces en association avec les traitements préexistants, tels que chimiothérapie et radiothérapie. Un grand nombre d'études montrent aujourd'hui le grand potentiel de la combinaison de la thérapie génique et des approches pharmaceutiques, immunologiques et radiothérapeutiques pour tuer les cellules plus efficacement et en plus grand nombre. Le développement de techniques d'administration systémique de gènes suppresseurs de tumeurs est essentiel pour élargir l'applicabilité de la thérapie génique. Cela nécessitera de nouveaux vecteurs et de nouvelles stratégies de ciblage. Il reste encore beaucoup de chemin à parcourir avant que les résultats des études précliniques et cliniques des stratégies de thérapie génique n'atteignent leur maximum potentiel.



# Conclusion

Le cancer broncho-pulmonaire constitue un grand problème de santé publique en Algérie compte tenue du diagnostic qui est souvent tardif. C'est un cancer de l'âge mûr, 83% des cas survenant après 50 ans, et prédomine chez les hommes surtout ceux qui consomment du tabac (59 paquets/an). Malgré les progrès observés dans le domaine thérapeutique du cancer pulmonaire, en particulier avec la chimiothérapie, les bénéfices en termes de survie dans les formes avancées restent modestes et semblent avoir atteint un plateau.

La thérapie par cellules CAR T est une approche immunothérapeutique prometteuse et en plein essor pour cibler les tumeurs solides telles que le cancer du poumon. L'amélioration des techniques de modification des gènes, de sélection et d'expansion des cellules T, ainsi que le développement de vecteurs viraux et non viraux sûrs et plus efficaces, permettront d'améliorer encore l'intégration des thérapies géniques des cellules T. Enfin, pour surmonter les contraintes liées à la logistique et à la fabrication compliquées de la thérapie cellulaire T individualisée dans le cadre autologue, des efforts importants sont en cours pour développer des médicaments cellulaires T allogéniques universels et prêts à l'emploi. Un certain nombre de vaccins contre le cancer et d'approches de thérapie génique sont en cours d'évaluation chez les patients atteints de cancer du poumon. Les vaccins anticancéreux ont démontré des réponses immunitaires ainsi qu'une régression de la tumeur à un stade avancé de la maladie et plusieurs stratégies passent à un stade avancé de développement clinique. Les premières approches de thérapie génique se sont concentrées sur la thérapie de remplacement génique intratumorale, principalement avec p53, mais ces approches sont limitées au contrôle locorégional de la maladie.

La thérapie génique est un outil très prometteur pour le clinicien respiratoire et quelques essais cliniques ont été réalisés. Tous ces essais ont montré une sécurité mais une efficacité intermittente. La thérapie génique pour les maladies pulmonaires n'a pas encore atteint le stade de la pratique clinique. Mais nous pouvons dire que cet outil trouvera un rôle très intéressant dans nos efforts pour traiter les maladies respiratoires à l'avenir.



# Annexes

la classification TNM, 2015 des tumeurs du poumon

TX	tumeur ne pouvant être évaluée ou démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.
T0	pas d'évidence de tumeurs primitive
Tis	carcinome in situ
T1	tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche).
	T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
	T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène</li> <li>• invasion de la plèvre viscérale</li> <li>• présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.</li> </ul>
	T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
	T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de plus de 7 cm ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou pariétale ou le péricarde, ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir, ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.
T4	tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, coeur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, oesophage, corps vertébral, carène ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.
NX	les ganglions ne peuvent pas être évalués
N0	pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.
N1	métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires latéraux y compris par envahissement direct
N2	métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux latéraux et/ou souscarinaux
N3	métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires latéraux ou controlatéraux
NX	les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.
M0	absence de métastase à distance
M1	métastase à distance
	M1a : nodule(s) tumoral (aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral, tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
	M1b : métastase(s) à distance

TABLE 4.2 – Définition des stades de CBNPC selon la classification TNM

Stade	T	N	M
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade II A	T1	N1	M0
Stade II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade III A	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stade III B	T1-4	N3	M0
	T4	N0-3	M0
Stade IV	T 1-4	N0-3	M1

# Bibliographie

- [1] Hadeer M Abdelaziz, Mohamed Gaber, Mahmoud M Abd-Elwakil, Moustafa T Mabrouk, Mayada M Elgohary, Nayra M Kamel, Dalia M Kabary, May S Freag, Magda W Samaha, Sana M Mortada, et al. Inhalable particulate drug delivery systems for lung cancer therapy : Nanoparticles, microparticles, nanocomposites and nanoaggregates. *Journal of controlled release*, 269 :374–392, 2018.
- [2] Chaimae ABDI. *Rôle du cannabis dans la survenue du cancer du poumon : Etude cas-témoins*. PhD thesis, 2019.
- [3] Isaac Adler. *Primary malignant growths of the lungs and bronchi : A pathological and clinical study*. Longmans, Green, 1912.
- [4] Remigius U Agu and Michael I Ugwoke. In vitro and in vivo testing methods for respiratory drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 8(1) :57–69, 2011.
- [5] Steven A Ahrendt, P Anthony Decker, Enas A Alawi, Yong-ran Zhu, Montserrat Sanchez-Cespedes, Stephen C Yang, George B Haasler, André Kajdacsy-Balla, Michael J Demeure, and David Sidransky. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the k-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer*, 92(6) :1525–1530, 2001.
- [6] Mohammad Mohawsh Al Zeyadi. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 27(5) :4051–4060, 2013.
- [7] Yu An, Guangfu Jin, Haifeng Wang, Yi Wang, Hongliang Liu, Rui Li, Haijian Wang, Ji Qian, Weiwei Sun, Hongxia Ma, et al. Polymorphisms in hmlh1 and risk of early-onset lung cancer in a southeast chinese population. *Lung Cancer*, 59(2) :164–170, 2008.
- [8] Scott J Antonia, Noweeda Mirza, Ingo Fricke, Alberto Chiappori, Patricia Thompson, Nicholas Williams, Gerold Bepler, George Simon, William Janssen, Ji-Hyun Lee, et al. Combination of p53 cancer vaccine with chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Clinical cancer research*, 12(3) :878–887, 2006.
- [9] Surendar Aravindhan, Sura Salman Ejam, Methaq Hadi Lafta, Alexander Markov, Alexei Valerievich Yumashev, and Majid Ahmadi. Mesenchymal stem cells and cancer therapy : insights into targeting the tumour vasculature. *Cancer Cell International*, 21(1) :1–15, 2021.

## **Bibliographie**

---

- [10] Joan E Bailey-Wilson, Christopher I Amos, Susan M Pinney, Gloria M Petersen, Mariza De Andrade, JS Wiest, P Fain, AG Schwartz, M You, W Franklin, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25. *The American Journal of Human Genetics*, 75(3) :460–474, 2004.
- [11] Felicita Baratelli, Hiroko Takedatsu, Saswati Hazra, Katherine Peebles, Jie Luo, Pam S Kurimoto, Gang Zeng, Raj K Batra, Sherven Sharma, Steven M Dubinett, et al. Pre-clinical characterization of gmp grade ccl21-gene modified dendritic cells for application in a phase i trial in non-small cell lung cancer. *Journal of translational medicine*, 6(1) :1–17, 2008.
- [12] Fabrice Barlesi, Helene Blons, Michele Beau-Faller, Isabelle Rouquette, L’houcine Ouafik, Jean Mosser, Jean-Philippe Merlio, Pierre Paul Bringuier, Philippe Jonveaux, Cedric Le Marechal, et al. Biomarkers (bm) france : results of routine egfr, her2, kras, braf, pi3kca mutations detection and eml4-alk gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (nslc) patients (pts)., 2013.
- [13] Fabrice Barlesi, P Tomasini, C Fournier, and L Greillier. Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 6(4) :341–345, 2014.
- [14] Larry D Barnes, Preston N Garrison, Zurab Siprashvili, Andrzej Guranowski, Angela K Robinson, Stephen W Ingram, Carlo M Croce, Masataka Ohta, and Kay Huebner. Fhit, a putative tumor suppressor in humans, is a dinucleoside 5′, 5′-p1, p3-triphosphate hydrolase. *Biochemistry*, 35(36) :11529–11535, 1996.
- [15] David M Barrett, Stephan A Grupp, and Carl H June. Chimeric antigen receptor–and tcr-modified t cells enter main street and wall street. *The Journal of Immunology*, 195(3) :755–761, 2015.
- [16] D Behera and T Balamugesh. Lung cancer in india. *Indian J Chest Dis Allied Science* 2004 ; 46 : 269, 81, 2012.
- [17] Steven A Belinsky, Kristen J Nikula, William A Palmisano, Ruth Michels, Geno Saccomanno, Edward Gabrielson, Stephen B Baylin, and James G Herman. Aberrant methylation of p16ink4a is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(20) :11891–11896, 1998.
- [18] Julien Berthiller, Kurt Straif, Mathieu Boniol, Nicolas Voirin, Veronique Benhaïm-Luzon, Wided Ben Ayoub, Iman Dari, Slimane Laouamri, Mokhtar Hamdi-Cherif, Mohamed Bartal, et al. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men : a pooled analysis of three studies in maghreb. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(12) :1398–1403, 2008.
- [19] Savdie Bidnur, R Savdie, and PC Black. Inhibiting immune checkpoints for the treatment of bladder cancer. *Bladder Cancer*, 2(1) :15–25, 2016.

## **Bibliographie**

---

- [20] Edward Allen Boyden. Segmental anatomy of the lungs. a study of the patterns of the segmental bronchi and related pulmonary vessels. *The Blakiston Division*, pages 185–200, 1955.
- [21] RHJ Breuer, PE Postmus, and EF Smit. Molecular pathology of non-small-cell lung cancer. *Respiration*, 72(3) :313–330, 2005.
- [22] Robert J Cersosimo. Lung cancer : a review. *American journal of health-system pharmacy*, 59(7) :611–642, 2002.
- [23] Asma Chater. *cancer broncho-pulmonaire et thérapeutique*. PhD thesis, 2014.
- [24] M Hamdi Cherif, L Kara, S Atoui, F Boudefar, et al. Données épidémiologiques du cancer dans l’est et le sud-est algérien, 2014-2017. *Algerian Journal of Health Sciences*, page 13.
- [25] Mokhtar Hamdi Cherif, Diego Serraino, Abbes Mahnane, Slimane Laouamri, Zoubida Zaidi, Hafida Boukharouba, Dahbia Cherka, Manel Rakeb, Lamia Kara, Asma Ayat, et al. Time trends of cancer incidence in setif, algeria, 1986–2010 : an observational study. *BMC cancer*, 14(1) :1–8, 2014.
- [26] Markus Chmielewski and Hinrich Abken. Trucks : the fourth generation of cars. *Expert opinion on biological therapy*, 15(8) :1145–1154, 2015.
- [27] GT Chung, V Sundaresan, P Hasleton, R Rudd, R Taylor, and PH Rabbitts. Sequential molecular genetic changes in lung cancer development. *Oncogene*, 11(12) :2591–2598, 1995.
- [28] C Clément-Duchêne, F Guillemain, C Paris, D Régent, and Y Martinet. Protocols for lung cancer screening : Limitations, and consequences. *Revue des maladies respiratoires*, 27(4) :314–328, 2010.
- [29] V Cokkinides, J Albano, A Samuels, ME Ward, and JM Thum. American cancer society : Cancer facts and figures. *Atlanta : American Cancer Society*, 2005.
- [30] David N Cooper. *The molecular genetics of lung cancer*. Springer, 2005.
- [31] Marie-Christine Copin. Carcinome à grandes cellules, carcinome lymphoepithelioma-like, carcinome nut. In *Annales de Pathologie*, volume 36, pages 24–33. Elsevier, 2016.
- [32] Lourdes Cortes-Dericks and Domenico Galetta. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells in lung cancer : benefits, risks and challenges. *Cellular Oncology*, 42(6) :727–738, 2019.
- [33] S Couraud and B Milleron. Place actuelle du dépistage du cancer du poumon en france et dans le monde. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 10(3) :214–221, 2018.
- [34] David Cyranoski. Crispr gene-editing tested in a person for the first time. *Nature news*, 539(7630) :479, 2016.
- [35] David Cyranoski. The crispr-baby scandal : what’s next for human gene-editing. *Nature*, 566(7745) :440–443, 2019.

## **Bibliographie**

---

- [36] Xi Dai Long, Yun Ma, Yun Feng Zhou, Jin Guang Yao, Fu Zhi Ban, Yong Zhi Huang, and Bing Cheng Huang. Xpd codon 312 and 751 polymorphisms, and aflb1 exposure, and hepatocellular carcinoma risk. *BMC cancer*, 9(1) :1–9, 2009.
- [37] Reinhard Dammann, Takashi Takahashi, and Gerd P Pfeifer. The cpg island of the novel tumor suppressor gene rassf1a is intensely methylated in primary small cell lung carcinomas. *Oncogene*, 20(27) :3563–3567, 2001.
- [38] Sarah Darby, D Hill, A Auvinen, JM Barros-Dios, H Baysson, F Bochicchio, H Deo, R Falk, F Forastiere, M Hakama, et al. Radon in homes and risk of lung cancer : collaborative analysis of individual data from 13 european case-control studies. *Bmj*, 330(7485) :223, 2005.
- [39] Patrice Debré. *Les révolutions de la biologie et la condition humaine*. Odile Jacob, 2020.
- [40] Maxime Denotte. *L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchiques*. PhD thesis, UHP-Université Henri Poincaré, 2009.
- [41] Gilles Dixsaut. Cancer broncho-pulmonaire, nouvelle approche épidémiologique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 5(5) :581–590, 2013.
- [42] Hirotohi Dosaka-Akita, Shi-Xue Hu, Michihiro Fujino, Masao Harada, Ichiro Kinoshita, Hong-Ji Xu, Noboru Kuzumaki, Yoshikazu Kawakami, and William F Benedict. Altered retinoblastoma protein expression in nonsmall cell lung cancer : its synergistic effects with altered ras and p53 protein status on prognosis. *Cancer : Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 79(7) :1329–1337, 1997.
- [43] Maria Michela D'Aloia, Ilaria Grazia Zizzari, Benedetto Sacchetti, Luca Pierelli, and Maurizio Alimandi. Car-t cells : the long and winding road to solid tumors. *Cell death & disease*, 9(3) :1–12, 2018.
- [44] Ahoua Benjamin Effi, Kouakou Emmanuel Koffi, Brahim Doukouré, Kouamé Justin N'dah, Kouadio Donatien Koffi, Mohamed Kouyaté, Béossin Baumaney Sylvanus Koui, Michel Hondé, Mohenou Isidore Jean Marie Diomandé, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en côte d'ivoire. *Bulletin du cancer*, 100(2) :119–125, 2013.
- [45] Jeffrey A Engelman, Kreshnik Zejnullahu, Tetsuya Mitsudomi, Youngchul Song, Courtney Hyland, Joon Oh Park, Neal Lindeman, Christopher-Michael Gale, Xiaojun Zhao, James Christensen, et al. Met amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating erbb3 signaling. *science*, 316(5827) :1039–1043, 2007.
- [46] Cath Ennis and Oliver Pugh. L'épigénétique du cancer. In *L'épigénétique en images*, pages 133–142. EDP Sciences, 2021.
- [47] Philip L Felgner, Thomas R Gadek, Marilyn Holm, Richard Roman, Hardy W Chan, Michael Wenz, Jeffrey P Northrop, Gordon M Ringold, and Mark Danielsen. Lipofection : a highly efficient, lipid-mediated dna-transfection procedure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(21) :7413–7417, 1987.

## **Bibliographie**

---

- [48] Armando E Fraire and Raymond M Welsh. Lung defenses. In *Viruses and the Lung*, pages 9–11. Springer, 2014.
- [49] Sheelagh Frame and Allan Balmain. Integration of positive and negative growth signals during ras pathway activation in vivo. *Current opinion in genetics & development*, 10(1) :106–113, 2000.
- [50] Toshiyoshi Fujiwara, Noriaki Tanaka, Susumu Kanazawa, Shoichiro Ohtani, Yasuo Saijo, Toshihiro Nukiwa, Kunihiko Yoshimura, Tetsuo Sato, Yoshikatsu Eto, Sunil Chada, et al. Multicenter phase i study of repeated intratumoral delivery of adenoviral p53 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 24(11) :1689–99, 2006.
- [51] Jean-Nicolas Gallant, Jonathan H Sheehan, Timothy M Shaver, Mark Bailey, Doron Lipson, Raghu Chandramohan, Monica Red Brewer, Sally J York, Mark G Kris, Jennifer A Pietenpol, et al. Egfr kinase domain duplication (egfr-kdd) is a novel oncogenic driver in lung cancer that is clinically responsive to afatinib. *Cancer discovery*, 5(11) :1155–1163, 2015.
- [52] Qianqian Gao, Xuan Dong, Qumiao Xu, Linnan Zhu, Fei Wang, Yong Hou, and Cheng-chi Chao. Therapeutic potential of crispr/cas9 gene editing in engineered t-cell therapy. *Cancer medicine*, 8(9) :4254–4264, 2019.
- [53] Samantha L Ginn, Anais K Amaya, Ian E Alexander, Michael Edelstein, and Mohammad R Abedi. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017 : An update. *The journal of gene medicine*, 20(5) :e3015, 2018.
- [54] Nicolas Girard. *Tumeurs intra-thoraciques : mutations oncogéniques et problématiques cliniques : prédisposition génétique au cancer broncho-pulmonaire chez le patient non-fumeur : hétérogénéité inter-et intra-tumorale des cancers broncho-pulmonaires : étude génomique intégrative des tumeurs épithéliales du thymus*. PhD thesis, Université Claude Bernard-Lyon I, 2011.
- [55] L Greillier, N Baize, and C Chouaïd. Les cancers à petites cellules : que faire en cas de rechute ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 9(2) :388–391, 2017.
- [56] M Grivaux, F Goupil, B Asselain, F Blanchon, T Collon, D Coëtmeur, C Dayen, C Locher, O Molinier, F Martin, et al. Stratégies thérapeutiques les 2 premières années après un diagnostic de cancer du poumon. escap-2011-cphg, étude en situation réelle réalisée dans les hôpitaux généraux français. *Revue des Maladies Respiratoires*, 34(9) :991–999, 2017.
- [57] M Grunnet and JB Sorensen. Carcinoembryonic antigen (cea) as tumor marker in lung cancer. *Lung cancer*, 76(2) :138–143, 2012.
- [58] Raphael Haeflinger. 3. cancers d’origine professionnelle : quelle reconnaissance en europe ? In *Construire en permanence la prévention des cancers professionnels*, pages 187–203. EDP Sciences, 2021.

## **Bibliographie**

---

- [59] M Hamdi-Cherif, E Bidoli, S Birri, A Mahnane, S Laouamri, Z Zaidi, H Boukharouba, D Cherka, M Rakeb, L Kara, et al. Le cancer à sétif, algérie, 1986–2010. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 6(3) :166–173, 2014.
- [60] K Hibi, T Takahashi, K Yamakawa, R Ueda, Y Sekido, Y Ariyoshi, M Suyama, H Takagi, and Y Nakamura. Three distinct regions involved in 3p deletion in human lung cancer. *Oncogene*, 7(3) :445–449, 1992.
- [61] Vera Hirsh. Next-generation covalent irreversible kinase inhibitors in nsclc : focus on afatinib. *BioDrugs*, 29(3) :167–183, 2015.
- [62] Seong-Ho Hong, Sung-Jin Park, Somin Lee, Chong Su Cho, and Myung-Haing Cho. Aerosol gene delivery using viral vectors and cationic carriers for in vivo lung cancer therapy. *Expert opinion on drug delivery*, 12(6) :977–991, 2015.
- [63] Ying Chuan Hu and Steven A Ahrendt. hogg1 ser326cys polymorphism and g : C-to-t : A mutations : No evidence for a role in tobacco-related non small cell lung cancer. *International journal of cancer*, 114(3) :387–393, 2005.
- [64] Zheng Hu, Lan Yu, Da Zhu, Wencheng Ding, Xiaoli Wang, Changlin Zhang, Liming Wang, Xiaohui Jiang, Hui Shen, Dan He, et al. Disruption of hpv16-e7 by crispr/cas system induces apoptosis and growth inhibition in hpv16 positive human cervical cancer cells. *BioMed research international*, 2014, 2014.
- [65] Justyna Janik, Maja Swoboda, Beata Janowska, Jarosław M Cieśla, Daniel Gackowski, Janusz Kowalewski, Ryszard Olinski, Barbara Tudek, and Elżbieta Speina. 8-oxoguanine incision activity is impaired in lung tissues of nsclc patients with the polymorphism of ogg1 and xrcc1 genes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 709 :21–31, 2011.
- [66] Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Yongping Hao, Jiaquan Xu, Taylor Murray, and Michael J Thun. Cancer statistics, 2008. *CA : a cancer journal for clinicians*, 58(2) :71–96, 2008.
- [67] Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Yongping Hao, Jiaquan Xu, and Michael J Thun. Cancer statistics, 2009. *CA : a cancer journal for clinicians*, 59(4) :225–249, 2009.
- [68] Lin Ji and Jack A Roth. Tumor suppressor fus1 signaling pathway. *Journal of thoracic oncology*, 3(4) :327–330, 2008.
- [69] Mingji Jin, Guangming Jin, Lin Kang, Liqing Chen, Zhonggao Gao, and Wei Huang. Smart polymeric nanoparticles with ph-responsive and peg-detachable properties for co-delivering paclitaxel and survivin sirna to enhance antitumor outcomes. *International journal of nanomedicine*, 13 :2405, 2018.
- [70] Rachel M Gibbons Johnson, Ti Wen, and Haidong Dong. Bidirectional signals of pd-11 in t cells that fraternize with cancer cells. *Nature immunology*, 21(4) :365–366, 2020.

## **Bibliographie**

---

- [71] Annelies Jorritsma, Remko Schotte, Miriam Coccoris, Moniek A de Witte, and Ton NM Schumacher. Prospects and limitations of t cell receptor gene therapy. *Current gene therapy*, 11(4) :276–287, 2011.
- [72] Carl H June, Roddy S O’Connor, Omkar U Kawalekar, Saba Ghassemi, and Michael C Milone. Car t cell immunotherapy for human cancer. *Science*, 359(6382) :1361–1365, 2018.
- [73] Stefan S Kachala, Adam J Bograd, Jonathan Villena-Vargas, Kei Suzuki, Elliot L Servais, Kyuichi Kadota, Joanne Chou, Camelia S Sima, Eva Vertes, Valerie W Rusch, et al. Mesothelin overexpression is a marker of tumor aggressiveness and is associated with reduced recurrence-free and overall survival in early-stage lung adenocarcinoma. *Clinical cancer research*, 20(4) :1020–1028, 2014.
- [74] Andrea L Kasinski and Frank J Slack. Micrnas en route to the clinic : progress in validating and targeting micrnas for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 11(12) :849–864, 2011.
- [75] Vicki Keedy, Wei Wang, Joan Schiller, Sunil Chada, Bonnie Slovis, Keith Coffee, John Worrell, Lyn A Thet, David H Johnson, and David P Carbone. Phase i study of adenovirus p53 administered by bronchoalveolar lavage in patients with bronchioloalveolar cell lung carcinoma : Ecog 6597. *Journal of clinical oncology*, 26(25) :4166, 2008.
- [76] Nabila Kendi and Nouara Kaïd Tlilane. Evaluation des coûts médicaux directs associés au cancer des poumons dû au tabagisme : Enquête dans l’hôpital d’amizour= evaluation of direct medical costs associated with lung cancer caused by smoking : Study at amizur hospital=. *Journal of Economic and Financial Research*, 468(6080) :1–19, 2018.
- [77] Abdelbassat Ketfi, Nacima Zanoun, Imene Laouedj, Merzak Gharnaout, and Seid Fraga. Cancer bronchique primitif et risques professionnels dans une population nord-africaine. *The Pan African Medical Journal*, 37, 2020.
- [78] Wonjoo Kim, Sangeun Lee, Han Sang Kim, Minjung Song, Yong Hoon Cha, Young-Hoon Kim, Jeonghong Shin, Eun-Seo Lee, Yeonsoo Joo, Jae J Song, et al. Targeting mutant kras with crispr-cas9 controls tumor growth. *Genome research*, 28(3) :374–382, 2018.
- [79] Hideki Kimura, Konstantin Dobrenkov, Tomohiko Iida, Makoto Suzuki, Sohichiro Ando, and Naotaka Yamamoto. Tumor-draining lymph nodes of primary lung cancer patients : a potent source of tumor-specific killer cells and dendritic cells. *Anticancer research*, 25(1A) :85–94, 2005.
- [80] Hideki Kimura, Toshihiko Iizasa, Aki Ishikawa, Masato Shingyouji, Mitsuru Yoshino, Masaki Kimura, Yutaka Inada, and Keiko Matsubayashi. Prospective phase ii study of post-surgical adjuvant chemo-immunotherapy using autologous dendritic cells and

## **Bibliographie**

---

- activated killer cells from tissue culture of tumor-draining lymph nodes in primary lung cancer patients. *Anticancer research*, 28(2B) :1229–1238, 2008.
- [81] Krishna K Kolluri, Geoff J Laurent, and Sam M Janes. Mesenchymal stem cells as vectors for lung cancer therapy. *Respiration*, 85(6) :443–451, 2013.
- [82] Alex L Kolodkin, Dorothy V Levengood, Erica G Rowe, Yu-Tzu Tai, Roman J Giger, and David D Ginty. Neuropilin is a semaphorin iii receptor. *Cell*, 90(4) :753–762, 1997.
- [83] Taeyoung Koo, A-Rum Yoon, Hee-Yeon Cho, Sangsu Bae, Chae-Ok Yun, and Jin-Soo Kim. Selective disruption of an oncogenic mutant allele by crispr/cas9 induces efficient tumor regression. *Nucleic acids research*, 45(13) :7897–7908, 2017.
- [84] Geoffrey Krystal, M Birrer, J Way, M Nau, E Sausville, C Thompson, J Minna, and J Battey. Multiple mechanisms for transcriptional regulation of the myc gene family in small-cell lung cancer. *Molecular and cellular biology*, 8(8) :3373–3381, 1988.
- [85] Eunice L Kwak, Yung-Jue Bang, D Ross Camidge, Alice T Shaw, Benjamin Solomon, Robert G Maki, Sai-Hong I Ou, Bruce J Dezube, Pasi A Jänne, Daniel B Costa, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(18) :1693–1703, 2010.
- [86] Michel Lacombe. *Précis d'anatomie et de physiologie humaine : Préparation au Diplôme d'Etat d'Infirmières et aux professions paramédicales*. Lamarre-Poinat, 1979.
- [87] Stefano Landi, Federica Gemignani, Federico Canzian, Valérie Gaborieau, Roberto Barale, Debora Landi, Neonilia Szeszenia-Dabrowska, David Zaridze, Jolanta Lissowska, Peter Rudnai, et al. Dna repair and cell cycle control genes and the risk of young-onset lung cancer. *Cancer research*, 66(22) :11062–11069, 2006.
- [88] Nicole Lindsay-Mosher and Cathy Su. Cancer gene therapy : innovations in therapeutic delivery of crispr-cas9. *Drug Discovery Today : Disease Models*, 21 :17–21, 2016.
- [89] Kong Lingfei, Ying Pingzhang, Liu Zhengguo, Gen Jianhua, and Zhao Yaowu. A study on p16, prb, cdk4 and cyclind1 expression in non-small cell lung cancers. *Cancer letters*, 130(1-2) :93–101, 1998.
- [90] Yeh C Linn, Siew Kee J Lau, Bee H Liu, Lee H Ng, Hao X Yong, and Kam M Hui. Characterization of the recognition and functional heterogeneity exhibited by cytokine-induced killer cell subsets against acute myeloid leukaemia target cell. *Immunology*, 126(3) :423–435, 2009.
- [91] Chang Liu, Li Zhang, Hao Liu, and Kun Cheng. Delivery strategies of the crispr-cas9 gene-editing system for therapeutic applications. *Journal of controlled release*, 266 :17–26, 2017.
- [92] Ming Liu, Xu Wang, Wei Li, Xinfang Yu, Pedro Flores-Villanueva, Zijun Y Xu-Monette, Ling Li, Mingzhi Zhang, Ken H Young, Xiaodong Ma, et al. Targeting pd-1 in non-small cell lung cancer using car t cells. *Oncogenesis*, 9(8) :1–11, 2020.

## **Bibliographie**

---

- [93] Yang Liu, Yelei Guo, Zhiqiang Wu, Kaichao Feng, Chuan Tong, Yao Wang, Hanren Dai, Fengxia Shi, Qingming Yang, and Weidong Han. Anti-egfr chimeric antigen receptor-modified t cells in metastatic pancreatic carcinoma : A phase i clinical trial. *Cytotherapy*, 22(10) :573–580, 2020.
- [94] M Locatelli-Sanchez, S Couraud, and P-J Souquet. Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 7(4) :285–289, 2015.
- [95] Charles Lu, David J Stewart, J Jack Lee, Lin Ji, Rajagopal Ramesh, Gitanjali Jayachandran, Maria I Nunez, Ignacio I Wistuba, Jeremy J Erasmus, Marshall E Hicks, et al. Phase i clinical trial of systemically administered tusc2 (fus1)-nanoparticles mediating functional gene transfer in humans. *PloS one*, 7(4) :e34833, 2012.
- [96] DC Luther, YW Lee, H Nagaraj, F Scaletti, and VM Rotello. Delivery approaches for crispr/cas9 therapeutics in vivo : advances and challenges. *Expert opinion on drug delivery*, 15(9) :905–913, 2018.
- [97] Tingting Lv, Ziyang Li, Liang Xu, Yingying Zhang, Haijun Chen, and Yu Gao. Chloroquine in combination with aptamer-modified nanocomplexes for tumor vessel normalization and efficient erlotinib/survivin shrna co-delivery to overcome drug resistance in egfr-mutated non-small cell lung cancer. *Acta biomaterialia*, 76 :257–274, 2018.
- [98] Ani Manichaikul, Josyf C Mychaleckyj, Stephen S Rich, Kathy Daly, Michèle Sale, and Wei-Min Chen. Robust relationship inference in genome-wide association studies. *Bioinformatics*, 26(22) :2867–2873, 2010.
- [99] Anne Marchand. *Reconnaissance et occultation des cancers professionnels : le droit à réparation à l'épreuve de la pratique (Seine-Saint-Denis)*. PhD thesis, Université Evry-Val d'Essonne/Université Paris Saclay, 2018.
- [100] Antonio Marchetti, Carla Martella, Lara Felicioni, Fabio Barassi, Simona Salvatore, Antonio Chella, Pier P Camplese, Teodorico Iarussi, Felice Mucilli, Andrea Mezzetti, et al. 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. *Journal of clinical oncology*, 23(4) :857–865, 2005.
- [101] A Matakidou, T Eisen, and RS Houlston. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British journal of cancer*, 93(7) :825–833, 2005.
- [102] Athena Matakidou, Tim Eisen, Helen Bridle, Mary O'Brien, Rosalind Mutch, Richard S Houlston, and GELCAPS Consortium. Case-control study of familial lung cancer risks in uk women. *International journal of cancer*, 116(3) :445–450, 2005.

## **Bibliographie**

---

- [103] Eileen McGowan, Qimou Lin, Guocai Ma, Haibin Yin, Size Chen, and Yiguang Lin. Pd-1 disrupted car-t cells in the treatment of solid tumors : Promises and challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121 :109625, 2020.
- [104] Adrian Merlo, James G Herman, Li Mao, Daniel J Lee, Edward Gabrielson, Peter C Burger, Stephen B Baylin, and David Sidransky. 5 cpg island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p16/cdkn2/mts1 in human cancers. *Nature medicine*, 1(7) :686–692, 1995.
- [105] Claire Marant Micallef, Kevin D Shield, Jérôme Vignat, Isabelle Baldi, Barbara Charbotel, Béatrice Fervers, Anabelle Gilg Soit Ilg, Pascal Guénel, Ann Olsson, Lesley Rushton, et al. Cancers in france in 2015 attributable to occupational exposures. *International journal of hygiene and environmental health*, 222(1) :22–29, 2019.
- [106] Stefan Michiels, Patrick Danoy, Philippe Dessen, Alex Bera, Thomas Boulet, Christine Bouchardy, Mark Lathrop, Alain Sarasin, and Simone Benhamou. Polymorphism discovery in 62 dna repair genes and haplotype associations with risks for lung and head and neck cancers. *Carcinogenesis*, 28(8) :1731–1739, 2007.
- [107] SAMI MOKHLIS. Association entre le cancer broncho-pulmonaire et la tuberculose pulmonaire. 2020.
- [108] Hamdi Cherif Mokhtar, Kara Kara, Atoui Saida, and Boudefar Farida. Données épidémiologiques du cancer dans l’est et le sud-est algérien, 2014-2017. *Algerian Journal of Health Sciences*, 2(3) :14–31, 2020.
- [109] Dimitri Moreau. *Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules pharmacomodulées par des substances originales naturelles et synthétiques*. PhD thesis, Université de Nantes, 2006.
- [110] N Mori, J Yokota, T Akiyama, Y Sameshima, A Okamoto, H Mizoguchi, K Toyoshima, T Sugimura, and M Terada. Variable mutations of the rb gene in small-cell lung carcinoma. *Oncogene*, 5(11) :1713–1717, 1990.
- [111] Claus Adolf Moser and Graham Kalton. *Survey methods in social investigation*. Routledge, 2017.
- [112] Daniel J Murphy, Melissa R Junttila, Laurent Pouyet, Anthony Karnezis, Ksenya Shchors, Duyen A Bui, Lamorna Brown-Swigart, Leisa Johnson, and Gerard I Evan. Distinct thresholds govern myc’s biological output in vivo. *Cancer cell*, 14(6) :447–457, 2008.
- [113] Muthunarayanan Muthiah, In-Kyu Park, and Chong-Su Cho. Nanoparticle-mediated delivery of therapeutic genes : focus on mirna therapeutics. *Expert opinion on drug delivery*, 10(9) :1259–1273, 2013.
- [114] J Nemunaitis, Stephen G Swisher, T Timmons, D Connors, M Mack, L Doerksen, D Weill, J Wait, DD Lawrence, BL Kemp, et al. Adenovirus-mediated p53 gene

## **Bibliographie**

---

- transfer in sequence with cisplatin to tumors of patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 18(3) :609–609, 2000.
- [115] John Nemunaitis, Robert O Dillman, Paul O Schwarzenberger, Neil Senzer, Casey Cunningham, Jodi Cutler, Alex Tong, Padmasini Kumar, Beena Pappen, Cody Hamilton, et al. Phase ii study of belagenpumatucel-l, a transforming growth factor beta-2 antisense gene-modified allogeneic tumor cell vaccine in non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(29) :4721–4730, 2006.
- [116] John Nemunaitis, Daniel Sterman, David Jablons, John W Smith, Bernard Fox, Phil Maples, Scott Hamilton, Flavia Borellini, Andy Lin, Sayeh Morali, et al. Granulocyte–macrophage colony-stimulating factor gene-modified autologous tumor vaccines in non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(4) :326–331, 2004.
- [117] Hieu Trong Ngo, Phuc Van Pham, et al. Clinical trials with cytokine-induced killer cells and car-t cell transplantation for non-small cell lung cancer treatment. *Cancer Biology and Advances in Treatment*, pages 113–130, 2020.
- [118] Mattias Öberg, Maritta S Jaakkola, Alistair Woodward, Armando Peruga, and Annette Prüss-Ustün. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke : a retrospective analysis of data from 192 countries. *The lancet*, 377(9760) :139–146, 2011.
- [119] Nashwa Osman, Kan Kaneko, Valeria Carini, and Imran Saleem. Carriers for the targeted delivery of aerosolized macromolecules for pulmonary pathologies. *Expert opinion on drug delivery*, 15(8) :821–834, 2018.
- [120] Suparna S Pachouri, Ranbir Chander Sobti, Pushpinder Kaur, and Jagmohan Singh. Contrasting impact of dna repair gene xrcc1 polymorphisms arg399gln and arg194trp on the risk of lung cancer in the north-indian population. *DNA and cell biology*, 26(3) :186–191, 2007.
- [121] Vincent A Potiron, Girish Sharma, Patrick Nasarre, Jonathan A Clarhaut, Hellmut G Augustin, Robert M Gemmill, Joëlle Roche, and Harry A Drabkin. Semaphorin sema3f affects multiple signaling pathways in lung cancer cells. *Cancer research*, 67(18) :8708–8715, 2007.
- [122] Alain Puisieux, Sandrine Valsesia-Wittmann, and Stéphane Ansieau. A twist for survival and cancer progression. *British journal of cancer*, 94(1) :13–17, 2006.
- [123] Jingjing Qu, Quanhui Mei, Li Liu, Tianli Cheng, Peng Wang, Lijun Chen, and Jianying Zhou. The progress and challenge of anti-pd-1/pd-l1 immunotherapy in treating non-small cell lung cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 13 :1758835921992968, 2021.
- [124] E Quoix and E Lemarié. Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Revue des maladies respiratoires*, 28(8) :1048–1058, 2011.

## **Bibliographie**

---

- [125] Luis E Raez, Peter A Cassileth, James J Schlesselman, Kasi Sridhar, Swaminathan Padmanabhan, Eva Z Fisher, Paulette A Baldie, and Eckhard R Podack. Allogeneic vaccination with a b7. 1 hla-a gene-modified adenocarcinoma cell line in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, 22(14) :2800–2807, 2004.
- [126] Rodryg Ramlau, Elisabeth Quoix, Janusz Rolski, Miklos Pless, Herve Lena, Eric Lévy, Maciej Krzakowski, Dagmar Hess, Eric Tartour, Marie-Pierre Chenard, et al. A phase ii study of tg4010 (mva-muc1-il2) in association with chemotherapy in patients with stage iii/iv non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(7) :735–744, 2008.
- [127] Gary E Richardson and Bruce E Johnson. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Current Opinion in Oncology*, 4(2) :323–333, 1992.
- [128] Scott J Rodig, Mari Mino-Kenudson, Sanja Dacic, Beow Y Yeap, Alice Shaw, Justine A Barletta, Hannah Stubbs, Kenny Law, Neal Lindeman, Eugene Mark, et al. Unique clinicopathologic features characterize alk-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clinical cancer research*, 15(16) :5216–5223, 2009.
- [129] Jack A Roth, D Nguyen, DD Lawrence, BL Kemp, CH Carrasco, DZ Ferson, WK Hong, Ritsuko Komaki, JJ Lee, JC Nesbitt, et al. Retrovirus-mediated wild-type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer. *Nature medicine*, 2(9) :985–991, 1996.
- [130] Jack A Roth, Stephen G Swisher, James A Merritt, David D Lawrence, Bonnie L Kemp, Cesar H Carrasco, Adel K El-Naggar, Frank V Fossella, Bonnie S Glisson, Waun K Hong, et al. Gene therapy for non-small cell lung cancer : a preliminary report of a phase i trial of adenoviral p53 gene replacement. In *Seminars in oncology*, volume 25, pages 33–37, 1998.
- [131] Isabelle Rouquette, Valérie Lauwers-Cances, Camille Allera, Laurent Bouchet, Julie Milia, Yvan Nicaise, Julie Laurent, Marie-Bernadette Delisle, Gilles Favre, Alain Didier, et al. Characteristics of lung cancer in women : importance of hormonal and growth factors. *Lung Cancer*, 76(3) :280–285, 2012.
- [132] A-M Ruppert, M Wislez, V Poulot, R Lacave, M Antoine, and J Cadranel. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : Egfr. *Revue des maladies respiratoires*, 28(4) :565–577, 2011.
- [133] Ravi Salgia, Thomas Lynch, Arthur Skarin, Joan Lucca, Cathleen Lynch, Ken Jung, F Stephen Hodi, Michael Jaklitsch, Steve Mentzer, Scott Swanson, et al. Vaccination with irradiated autologous tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments antitumor immunity in some patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 21(4) :624–630, 2003.

## **Bibliographie**

---

- [134] BAMBIA Salia and DIAKITE Mahamane Talphi. Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'est algérien. 2015.
- [135] Elsayed I Salim, Abdul Rahman Jazieh, and Malcolm A Moore. Lung cancer incidence in the arab league countries : risk factors and control. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(1) :17–34, 2011.
- [136] Jonathan M Samet, Erika Avila-Tang, Paolo Boffetta, Lindsay M Hannan, Susan Olivo-Marston, Michael J Thun, and Charles M Rudin. Lung cancer in never smokers : clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clinical Cancer Research*, 15(18) :5626–5645, 2009.
- [137] Annie J Sasco, Ray M Merrill, Imane Dari, Véronique Benhaïm-Luzon, Florence Carriot, Cristina I Cann, and Mohamed Bartal. A case–control study of lung cancer in casablanca, morocco. *Cancer Causes & Control*, 13(7) :609–616, 2002.
- [138] IE Schauer, S Siriwardana, TA Langan, and RA Sclafani. Cyclin d1 overexpression vs. retinoblastoma inactivation : implications for growth control evasion in non-small cell and small cell lung cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(16) :7827–7831, 1994.
- [139] IG Schmidt-Wolf, Robert S Negrin, Hans-Peter Kiem, Karl G Blume, and Irving L Weissman. Use of a scid mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. *The Journal of experimental medicine*, 174(1) :139–149, 1991.
- [140] Martin Schuler, Christoph Rochlitz, Jo Ann Horowitz, Jens Schlegel, André P Perruchoud, Friedrich Kommos, Christoph T Bolliger, Hans-Ulrich Kauczor, Peter Dalquen, Mary Ann Fritz, et al. A phase i study of adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Human gene therapy*, 9(14) :2075–2082, 1998.
- [141] Yoshitaka Sekido, Scott Bader, Farida Latif, James R Gnarra, Adi F Gazdar, W Marston Linehan, Berton Zbar, Michael I Lerman, and John D Minna. Molecular analysis of the von hippel-lindau disease tumor suppressor gene in human lung cancer cell lines. *Oncogene*, 9(6) :1599–1604, 1994.
- [142] Geoffrey I Shapiro, Julie E Park, Christian D Edwards, Li Mao, Adrian Merlo, David Sidransky, Mark E Ewen, and Barrett J Rollins. Multiple mechanisms of p16ink4a inactivation in non-small cell lung cancer cell lines. *Cancer research*, 55(24) :6200–6209, 1995.
- [143] Sreenath V Sharma, Daphne W Bell, Jeffrey Settleman, and Daniel A Haber. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(3) :169–181, 2007.
- [144] Charles J Sherr. Principles of tumor suppression. *Cell*, 116(2) :235–246, 2004.
- [145] David I Smith, Haojie Huang, and LIANG Wang. Common fragile sites and cancer. *International journal of oncology*, 12(1) :187–283, 1998.

## **Bibliographie**

---

- [146] Lanxi Song, James Turkson, James G Karras, Richard Jove, and Eric B Haura. Activation of stat3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells. *Oncogene*, 22(27) :4150–4165, 2003.
- [147] Gabriella Sozzi, Maria Luisa Veronese, Massimo Negrini, Raffaele Baffa, Maria Grazia Cotticelli, Hiroshi Inoue, Silvana Tornielli, Silvana Pilotti, Laura De Gregorio, Ugo Pastorino, et al. The fhit gene at 3p14. 2 is abnormal in lung cancer. *Cell*, 85(1) :17–26, 1996.
- [148] Jennifer M Specht, Sylvia Lee, Cameron J Turtle, Carolina Berger, Ashwini Baladrishnan, Shivani Srivastava, Valentin Voillet, Josh Veatch, Ted Gooley, Erin Mullane, et al. Abstract ct131 : A phase i study of adoptive immunotherapy for advanced ror1+ malignancies with defined subsets of autologous t cells expressing a ror1-specific chimeric antigen receptor (ror1-car), 2018.
- [149] Dieter Stevens, Joline Ingels, Sandra Van Lint, Bart Vandekerckhove, and Karim Vermaelen. Dendritic cell-based immunotherapy in lung cancer. *Frontiers in Immunology*, 11 :3881, 2021.
- [150] Shu Su, Bian Hu, Jie Shao, Bin Shen, Juan Du, Yinan Du, Jiankui Zhou, Lixia Yu, Lianru Zhang, Fangjun Chen, et al. Crispr-cas9 mediated efficient pd-1 disruption on human primary t cells from cancer patients. *Scientific reports*, 6(1) :1–14, 2016.
- [151] Hongshu Sui, Ningxia Ma, Ying Wang, Hui Li, Xiaoming Liu, Yanping Su, and Jiali Yang. Anti-pd-1/pd-11 therapy for non-small-cell lung cancer : toward personalized medicine and combination strategies. *Journal of immunology research*, 2018, 2018.
- [152] Stephen G Swisher, Jack A Roth, Ritsuko Komaki, Jian Gu, J Jack Lee, Marshall Hicks, Jae Y Ro, Waun K Hong, James A Merritt, Kamaran Ahrar, et al. Induction of p53-regulated genes and tumor regression in lung cancer patients after intratumoral delivery of adenoviral p53 (ingn 201) and radiation therapy. *Clinical Cancer Research*, 9(1) :93–101, 2003.
- [153] Shinkichi Takamori, Gouji Toyokawa, Kazuki Takada, Fumihiko Shoji, Tatsuro Okamoto, and Yoshihiko Maehara. Combination therapy of radiotherapy and anti- pd-1/pd-11 treatment in non-small-cell lung cancer : a mini-review. *Clinical lung cancer*, 19(1) :12–16, 2018.
- [154] C Martin Tammemagi, Christine Neslund-Dudas, Michael Simoff, and Paul Kvale. Smoking and lung cancer survival : the role of comorbidity and treatment. *Chest*, 125(1) :27–37, 2004.
- [155] Huibin Tang and Joseph B Shrager. Crispr/cas-mediated genome editing to treat egfr-mutant lung cancer : a personalized molecular surgical therapy. *EMBO molecular medicine*, 8(2) :83–85, 2016.
- [156] Aleksei Titov, Aygul Valiullina, Ekaterina Zmievskaya, Ekaterina Zaikova, Alexey Petukhov, Regina Miftakhova, Emil Bulatov, and Albert Rizvanov. Advancing car

## **Bibliographie**

---

- t-cell therapy for solid tumors : lessons learned from lymphoma treatment. *Cancers*, 12(1) :125, 2020.
- [157] William D Travis, Elisabeth Brambilla, Masayuki Noguchi, Andrew G Nicholson, Kim Geisinger, Yasushi Yatabe, Yuichi Ishikawa, Ignacio Wistuba, Douglas B Flieder, Wilbur Franklin, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology : implications of the 2011 international association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society classification. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 137(5) :668–684, 2013.
- [158] Jean Trédaniel. *Le cancer du poumon*. (DEPRECIATED), 2004.
- [159] Thomas Vaissière, Rayjean J Hung, David Zaridze, Anush Moukeria, Cyrille Cuenin, Virginie Fasolo, Gilles Ferro, Anupam Paliwal, Pierre Hainaut, Paul Brennan, et al. Quantitative analysis of dna methylation profiles in lung cancer identifies aberrant dna methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors. *Cancer research*, 69(1) :243–252, 2009.
- [160] Jan P Van Meerbeeck, Dean A Fennell, and Dirk KM De Ruyscher. Small-cell lung cancer. *The Lancet*, 378(9804) :1741–1755, 2011.
- [161] Brian R Vuillemenot, Leah C Pulling, William A Palmisano, Julie A Hutt, and Steven A Belinsky. Carcinogen exposure differentially modulates rar- $\beta$  promoter hypermethylation, an early and frequent event in mouse lung carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 25(4) :623–629, 2004.
- [162] Heather A Wakelee, Ellen T Chang, Scarlett L Gomez, Theresa HM Keegan, Diane Feskanich, Christina A Clarke, Lars Holmberg, Lee C Yong, Laurence N Kolonel, Michael K Gould, et al. Lung cancer incidence in never-smokers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(5) :472, 2007.
- [163] Lars Wallstabe, Claudia Göttlich, Lena C Nelke, Johanna Kühnemundt, Thomas Schwarz, Thomas Nerreter, Hermann Einsele, Heike Walles, Gudrun Dandekar, Sarah L Nietzer, et al. Ror1-car t cells are effective against lung and breast cancer in advanced microphysiologic 3d tumor models. *JCI insight*, 4(18), 2019.
- [164] Le Wang, Wenfu Zheng, Shaoqin Liu, Bing Li, and Xingyu Jiang. Delivery of crispr/cas9 by novel strategies for gene therapy. *ChemBioChem*, 20(5) :634–643, 2019.
- [165] Min Wang. *Fine mapping and candidate gene analysis of murine lung tumor susceptibility genes*. PhD thesis, The Ohio State University, 2003.
- [166] Shuai Wang and Zhou Wang. Efficacy and safety of dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *International immunopharmacology*, 28(1) :22–28, 2015.

## **Bibliographie**

---

- [167] Xinru Wei, Yunxin Lai, Jin Li, Le Qin, Youdi Xu, Ruocong Zhao, Baiheng Li, Simiao Lin, Suna Wang, Qiting Wu, et al. PscA and mucl1 in non-small-cell lung cancer as targets of chimeric antigen receptor t cells. *Oncoimmunology*, 6(3) :e1284722, 2017.
- [168] J Whang-Peng, CS Kao-Shan, EC Lee, PA Bunn, DN Carney, AF Gazdar, and JD Minna. Specific chromosome defect associated with human small-cell lung cancer ; deletion 3p (14-23). *Science*, 215(4529) :181–182, 1982.
- [169] Yi-Long Wu et al. Egfr as a pharmacological target in egfr-mutant non-small-cell lung cancer : where do we stand now ? *Trends in pharmacological sciences*, 37(11) :887–903, 2016.
- [170] Yong Xin, Min Huang, Wen Wen Guo, Qian Huang, Long zhen Zhang, and Guan Jiang. Nano-based delivery of rna1 in cancer therapy. *Molecular cancer*, 16(1) :1–9, 2017.
- [171] Haonan Xing, Mei Lu, Tianzhi Yang, Hui Liu, Yanping Sun, Xiaoyun Zhao, Hui Xu, Li Yang, and Pingtian Ding. Structure-function relationships of nonviral gene vectors : Lessons from antimicrobial polymers. *Acta biomaterialia*, 86 :15–40, 2019.
- [172] Feng Xu, Fuquan Liu, Hongwei Zhao, Guangyu An, and Guosheng Feng. Prognostic significance of mucin antigen mucl1 in various human epithelial cancers : a meta-analysis. *Medicine*, 94(50), 2015.
- [173] Min Yan, Maria Schwaederle, David Arguello, Sherri Z Millis, Zoran Gatalica, and Razelle Kurzrock. Her2 expression status in diverse cancers : review of results from 37,992 patients. *Cancer and Metastasis Reviews*, 34(1) :157–164, 2015.
- [174] Yunfeng Yan, Li Liu, Hu Xiong, Jason B Miller, Kejin Zhou, Petra Kos, Kenneth E Huffman, Sussana Elkassih, John W Norman, Ryan Carstens, et al. Functional polyesters enable selective sirna delivery to lung cancer over matched normal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(39) :E5702–E5710, 2016.
- [175] Yunfeng Yan, Kejin Zhou, Hu Xiong, Jason B Miller, Edward A Motea, David A Boothman, Li Liu, and Daniel J Siegwart. Aerosol delivery of stabilized polyester-sirna nanoparticles to silence gene expression in orthotopic lung tumors. *Biomaterials*, 118 :84–93, 2017.
- [176] Kiyoshi Yanagisawa, Masashi Kondo, Hirotaka Osada, Kosaku Uchida, Kenzo Takagi, Akira Masuda, Toshitada Takahashi, and Takashi Takahashi. Molecular analysis of the fhit gene at 3p14. 2 in lung cancer cell lines. *Cancer research*, 56(24) :5579–5582, 1996.
- [177] Nancy Yen, Constantin G Ioannides, Kai Xu, Stephen G Swisher, David D Lawrence, Bonnie L Kemp, Adel K El-Naggar, Richard J Cristiano, Bingliang Fang, Bonnie S Glisson, et al. Cellular and humoral immune responses to adenovirus and p53 protein antigens in patients following intratumoral injection of an adenovirus vector expressing wild-type p53 (ad-p53). *Cancer gene therapy*, 7(4) :530–536, 2000.

## **Bibliographie**

---

- [178] Jun Yokota and Takashi Kohno. Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer science*, 95(3) :197–204, 2004.
- [179] Carmen SM Yong, Valerie Dardalhon, Christel Devaud, Naomi Taylor, Phillip K Darcy, and Michael H Kershaw. Car t-cell therapy of solid tumors. *Immunology and cell biology*, 95(4) :356–363, 2017.
- [180] Susanne R Youngren-Ortiz, Nishant S Gandhi, Laura España-Serrano, and Mahavir B Chougule. Aerosol delivery of sirna to the lungs. part 1 : Rationale for gene delivery systems. *KONA Powder and Particle Journal*, page 2016014, 2016.
- [181] Masha Zeltsman, Jordan Dozier, Erin McGee, Daniel Ngai, and Prasad S Adusumilli. Car t-cell therapy for lung cancer and malignant pleural mesothelioma. *Translational research*, 187 :1–10, 2017.
- [182] Luping Zhang, Yanmei Xu, Jie Shen, Feng He, Dan Zhang, Zhengtang Chen, Yuzhong Duan, and Jianguo Sun. Feasibility study of dcs/ciks combined with thoracic radiotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Radiation Oncology*, 11(1) :1–8, 2016.
- [183] Fengzhi Zhao, Meng Xu, Honcho Lei, Ziqi Zhou, Liang Wang, Ping Li, Jianfu Zhao, and Penghui Hu. Clinicopathological characteristics of patients with non-small-cell lung cancer who harbor eml4-alk fusion gene : a meta-analysis. *PLoS One*, 10(2) :e0117333, 2015.
- [184] Lijun Zhao and Yu J Cao. Engineered t cell therapy for cancer in the clinic. *Frontiers in immunology*, 10 :2250, 2019.
- [185] Huilie Zheng, Zhongxu Wang, Xiuquan Shi, and Zengzhen Wang. Xrcc1 polymorphisms and lung cancer risk in chinese populations : a meta-analysis. *Lung Cancer*, 65(3) :268–273, 2009.
- [186] XP Zhu, YH Xu, J Zhou, and XF Pan. A clinical study evaluating dendritic and cytokine-induced killer cells combined with concurrent radiochemotherapy for stage iiib non-small cell lung cancer. *Genet Mol Res*, 14(3) :10228–10235, 2015.

# Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Les facteurs de risque les plus incriminés sont le tabagisme (actif ou passif) et l'exposition antérieure à des produits toxiques tels que amiante, cannabis, radon etc...

Le diagnostic de certitude des cancers broncho-pulmonaires repose sur l'anatomopathologie, derrière son pronostic défavorable se cache de nombreuses disparités selon l'âge, le sexe, le niveau social et l'exposition au facteur de risque. En Algérie le CBP occupe la deuxième cause de mortalité, avec une plus forte incidence chez les hommes, suivis du cancer colorectal, du cancer de la prostate et du cancer de la vessie.

Ce cancer agressif est de diagnostic tardif dans la majorité des cas. Les données de la littérature montrent que les traitements chimiothérapeutiques sont décevants en termes de survie même dans les stades précoces du cancer du poumon.

L'analyse des modifications génétiques et cellulaires de la cellule tumorale devrait améliorer nos connaissances sur la biologie de ce cancer et ouvrir de nouvelles voies pour le développement de stratégies thérapeutiques.

On sait que la carcinogénèse pulmonaire est un processus en plusieurs étapes impliquant des altérations dans de multiples gènes et diverses voies. Ces gènes comprennent des proto-oncogènes (RAS, MYC, l'EGFR, MET), des gènes suppresseurs de tumeurs (Le gène P16, RB, La protéine CDK4, RASSF1A, VHL, RAR-bêta, SEMA3F) . et bien d'autres gènes affectant différentes voies de signalisation cellulaire.

Parmi les thérapies auxquelles nous nous sommes intéressés dans le présent travail on peut citer l'administration de cellules T ciblant les antigènes tumoraux avec transduction d'un récepteur antigénique chimérique (CAR). Les CAR Par ailleurs, les cellules stromales mésenchymateuses (CSM) ont un tropisme naturel vers les sites tumoraux et leurs foyers métastatiques et constituent un outil thérapeutique d'une grande importance.

L'idée d'utiliser le système immunitaire humain pour éradiquer les tumeurs a été mise en pratique avec succès au cours des dernières décennies, comme le montrent de nombreuses études publiées à travers le monde.

# Abstract

Broncho pulmonary cancer is the first cause of cancer mortality in the world. The most incriminating risk factors are smoking (active or passive) and previous exposure to toxic products such as asbestos, cannabis, radon etc... The diagnosis of certainty of bronchopulmonary cancers is based on anatomopathology, behind its unfavorable prognosis is hidden many disparities according to age, sex, social level and exposure to risk factor.

In Algeria, PBC is the second leading cause of death, with a higher incidence in men, followed by colorectal cancer, prostate cancer and bladder cancer. This aggressive cancer is diagnosed late in the majority of cases.

Lung carcinogenesis is known to be a multistep process involving alterations in multiple genes and pathways. These genes include proto-oncogenes (RAS, MYC, EGFR, MET), tumor suppressor genes (P16, RB, CDK4, RASSF1A, VHL, RAR-beta, SEMA3F). Among the therapies we have focused on in the present work is the administration of T cells targeting tumor antigens with chimeric antigen receptor (CAR) transduction. Mesenchymal stromal cells (MSC) have a natural tropism towards tumor sites and their metastatic foci and constitute a therapeutic tool of great importance.

The idea of using the human immune system to eradicate tumors has been successfully put into practice over the past few decades, as evidenced by numerous studies published worldwide.

## ملخص

إن السرطان الرئوي هو السبب الرئيسي وراء الوفاة في مختلف أنحاء العالم . وأكثر عوامل الخطر تجريرية هي التدخين (النشط أو السلبي) والتعرض السابق للمنتجات السامة مثل الأسبستوس والقنّب والرادون، وما إلى ذلك..

إن تشخيص سرطان الشعب الهوائية والرئتين يستند إلى تشخيص أمراض كل جزء من أجزاء القدم، ويخفي وراء تشخيصه غير المواتي العديد من الفوارق طبقاً للعمر والجنس والمستوى الاجتماعي والتعرض لعامل الخطر.

وفي الجزائر، يحتل المركز الثاني من أسباب الوفاة، حيث يرتفع معدل الإصابة بين الرجال، يليه سرطان القولون، وسرطان البروستاتا، وسرطان المثانة.

إن تحليل التعديلات الجينية والخلوية في الخلية السرطانية لا بد وأن يعمل على تحسين معرفتنا بعلم بيولوجيا هذا السرطان وفتح سبل جديدة لتطوير الاستراتيجيات العلاجية. ومن المعروف أن الإصابة بسرطان الرئة هي عملية متعددة الخطوات تشتمل على تغييرات في العديد من الجينات والمسارات. وتشمل هذه الجينات جينات (Met، EGFR)، جينات كبت الورم (جين P16، RB، بروتين CDK4، VHL، RASSF1A، SEMA3F، rar-beta).

ومن بين العلاجات المهمة الخلايا T . بالإضافة إلى ذلك، الخلايا الطبقيّة الوسطى (MSC) لها هرمية طبيعية تجاه مواقع الأورام وبورها . وهي أداة علاجية ذات أهمية كبيرة.

وفي المقابل، يجري تطوير أدوات العلاج الجيني، وهو يشكل إضافة إلى ترسانة مكافحة السرطان. إن أعظم تجربة للعلاج الجيني لدى البشر في سرطان الرئة تتعلق بالعلاج البديل الجيني ، والذي يشمل في الأساس العلاج الجيني p53 ، والاستراتيجيات الخاصة بالتطعيم ضد السرطان، والذي يتضمن الخلايا السرطانية المعدلة التي توفر الأمل في مستقبل واعد في العلاج المستهدف.

في مرحلة مبكرة من برامج العلاج الجيني التي تستهدف الجهاز المناعي أو تعميم أورام الأوعية الدموية تبشر بالخير باعتبارها علاجات شاملة لعلاج الأمراض المتقدمة والموزعة. في العقود الأخيرة، تم تنفيذ فكرة استخدام جهاز المناعة البشرية لاستئصال الأورام بنجاح، كما أظهرت دراسات عديدة نشرت في مختلف أنحاء العالم.