



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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : sciences biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Profil épidémiologique des cancers broncho-pulmonaires dans
une population de l'Est Algérien, génétique et outils
thérapeutiques innovants.**

Présenté par :

SAIBI ABIR

Le 20/06/2022

MOUNDAS LOUBNA

Jury d'évaluation :

Encadreur : BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1)

Examineur 1 : SEDRATI Khadidja (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : BECHKRI Sakina (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 – 2022

Remerciements

Au terme de ce travail, on remercie Dieu de nous avoir donné le courage et la volonté pour bien mener ce mémoire de fin d'étude.

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel on a bénéficié de l'encadrement, des encouragements et de soutien de plusieurs personnes à qui nous tient à dire profondément et sincèrement merci.

Tout d'abord, on tient à remercier tout particulièrement notre enseignante et encadreur

Mme BOUDOKHANE IBTISSEM

Vos qualités humaines et professionnelles nous ont toujours fascinés.

Nous vous remercions pour l'aide que vous avez fournie pour l'élaboration de ce travail. Merci du temps et de la patience que vous nous avez accordé.

On remercie infiniment les Membres de jury.

Mme SEDRATI Khadidja, Mme BECHKRI Sakina

Nous vous remercions pour votre accueil des plus sympathiques.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de siéger parmi notre jury de thèse.

Un grand merci collectif à tous les enseignants du Master Génétique, principalement monsieur **Rezgoune ML** qui nous a suivi durant tout le parcours de notre spécialité, ainsi que Mme **Satta D** qui a veillé sur nous et sur le bon déroulement de notre formation on leur adresse nos sincères remerciements pour tout ce qu'ils ont nous offert comme enseignements, et leurs conseils.

Nous remercions aussi Professeur Filali H au niveau, du service d'oncologie médicale du centre anti-cancer (CAC) du CHU-Benbadis-Constantine avec l'archiviste Nadia.

Dédicaces

À ma chère mère, Harrath Linda

Aucune dédicace, ne pourrait exprimer l'affection et l'amour que je te porte. Tes sacrifices innombrables et ton dévouement furent pour moi la plus grande des motivations. Merci de m'avoir inculqué les belles valeurs de la vie. Merci maman de te soucier autant de mon bonheur et de mon bien être, ça a toujours été ta priorité. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

À mon très cher père, Youcef

À celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté trouve des moyens. C'est grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité tu représentes pour moi le symbole de la famille par excellence. Je te souhaite autant de fraîcheur et de joie, que tu en répands autour de toi. J'espère être ta fierté comme tu l'es à mes yeux, et que Dieu tout puissant te garde en vie pour que tu puisses me guider vers d'autres pas si sereinement et affectueusement.

À mes frères Moncef et Mouhamed , A ma sœur Hadil

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Vous représentez pour moi la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'ont pas cessé de m'encourager.

Saibi Abir

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs

Prières tout au long de mes études.

A mes chères sœurs et mon frère, source de joie et de bonheur. Ils m'ont chaleureusement

Supporté et encouragé durant ces années d'études.

A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A tous ceux qui ont participé à ma réussite.

Moundas loubna

Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire est un problème majeur de santé publique, car son incidence ne cesse d'augmenter, d'énormes progrès thérapeutiques innovants ont été rapportés à travers le monde, notamment par thérapie génique. Notre étude de dossiers a porté sur 75 cas de cancer bronchique de 25 à 82 ans, colligés au service d'oncologie du centre anti-cancer (CAC) du CHU-Benbadis-Constantine, sur une période de 3 ans de Janvier 2019 à Novembre 2021. Toutes les données étaient collectées à partir de dossiers médicaux informatisés des malades, Les patients ayant des dossiers incomplets étaient exclus de l'étude. Les résultats obtenus ont révélé une prédominance masculine, avec une moyenne d'âge de 60 ans. L'intoxication tabagique était retrouvée chez 83 % des patients. Les antécédents respiratoires étaient majoritairement représentés par l'asthme. Les antécédents familiaux, quant à eux étaient présents chez 33 % des patients de l'étude. Le poumon droit était le plus touché par le chez 52 % des cas. Le type histologique le plus diagnostiqué était l'adénocarcinome (60 % des cas). Les stades de diagnostic étaient surtout les stades IV et III avec 40 % et 16 % respectivement.

Mots clés : Cancer broncho-pulmonaire, épidémiologie, tabac, thérapie génique.

Abstract

Bronchopulmonary cancer is a major public health problem, as its incidence is constantly increasing, and enormous innovative therapeutic progress has been reported worldwide, particularly through gene therapy. Our record study included 75 cases of bronchial cancer from 25 to 82 years old, collected in the oncology department of the anti-cancer center (CAC) of CHU-Benbadis-Constantine, over a period of 3 years from January 2019 to November 2021. All data were collected from computerized medical records of, Patients with incomplete records were excluded from the study. The results obtained revealed a male predominance, with an average age of 60 years. Smoking intoxication was found in 83% of patients. Respiratory history was mainly represented by asthma. Family history was present in 33% of the patients in the study. The right lung was the most affected in 52% of cases. The most diagnosed histological type was adenocarcinoma (60% of cases). The stages of diagnosis were mainly stage IV and III with 40% and 16% respectively.

Key words: Bronchopulmonary cancer, epidemiology, tobacco, gene therapy.

الملخص

يُعد سرطان القصبات الرئوية مشكلة صحية عامة رئيسية، لأن حدوثه في ازدياد مستمر، وقد تم الإبلاغ عن تقدم علاجي مبتكر هائل في جميع أنحاء العالم ، ولا سيما عن طريق العلاج الجيني. ركزت دراسة الملف الخاصة بنا على 75 حالة من حالات سرطان الشعب الهوائية تتراوح أعمارهم بين 25 و82، تم جمعها في قسم الأورام بمركز مكافحة السرطان

CHU-Benbadis-Constantine ، على مدى 3 سنوات من يناير 2019 إلى نوفمبر 2021. جمعت جميع البيانات من السجلات الطبية المحوسبة للمرضى ، وتم استبعاد المرضى ذوي السجلات غير الكاملة من الدراسة. أظهرت النتائج غلبة ذكور بمتوسط عمر 60 سنة. تم العثور على تسمم بالتدخين في 83 % من المرضى. تم تمثيل تاريخ الجهاز التنفسي بشكل رئيسي بالربو. كان تاريخ العائلة حاضرًا في 33% من المرضى في الدراسة. وكانت الرئة اليمنى هي الأكثر تأثرًا في 52% من الحالات. كان النوع النسيجي الأكثر تشخيصًا هو السرطانة الغدية (60% من الحالات). كانت مراحل التشخيص بشكل رئيسي من المرحلتين الرابعة والثالثة بنسبة 40% و16% على التوالي..

الكلمات المفتاحية: سرطان القصبات الرئوية، علم الأوبئة، التبغ، العلاج الجيني

Table des matières :	
Remerciements	
Dédicaces	
Résumé	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des Tableaux	
Introduction	1
<hr/>	
Chapitre I: Rappels anatomiques	3
<hr/>	
I.1. Rappels anatomiques.....	4
I.1.1. Voies aériennes supérieures.....	4
I.1.2. Voies aériennes inférieures	4
I.1.2.1. La trachée	5
I.1.2.2. Les bronches	5
I.1.2.3. Les bronchioles.....	5
I.1.2.4. Les poumons	6
I.1.2.5. Les espaces alvéolaires.....	6
I.1.2.6. Les alvéoles pulmonaires	6
I.1.2.7. L'épithélium alvéolaire.....	6
I.1.3. Muscles ventilatoires	7
<hr/>	
Chapitre II : Cancer broncho-pulmonaire	8
<hr/>	
II.1. Définition.....	9
II.2. TNM des cancers broncho- pulmonaires	9
II.3. Classification par stade.....	9
II.4. Classification histologique des cancers broncho pulmonaire.....	10
II.4.1 Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (NSCLC)	10
II.4.1.1. Carcinome épidermoïde	10
II.4.1.2. Adénocarcinome	11
II.4.1.3. Variantes rares d'adénocarcinome invasif.....	12
II.4.2. Les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (SCLC).....	13
II.5. Epidémiologie	15
II.5.1 Epidémiologie mondiale	15

II.5.2 Epidémiologie nationale	15
II.5.2.1. Répartition d'incidences du cancer du Poumon, par tranche d'âge 2017 Chez l'homme	17
II.6. Facteurs de risques.....	17
II.6.1. Le tabac.....	18
II.6.2. Le radon.....	18
II.6.3. L'amiante.....	18
II.6.4. La pollution de l'air environnementale	19
II.6.5. Les hydrocarbures polycycliques	19
II.6.6. Antécédents personnels respiratoires.....	20
II.6.7. Susceptibilité génétique	20
II.7. Aspect clinique des cancers broncho-pulmonaires	21
II.7.1 Signes cliniques	21
II.7.1.1 La toux.....	21
II.7.1.2. La dyspnée.....	21
II.7.1.3. L'hémoptysie	21
II.7.1.4. L'expectoration	21
II.7.2. Diagnostic	21
II.7.2.1 Le bilan diagnostique	22
II.7.2.2. Radiographie pulmonaire	22
II.7.2.3. Le scanner thoracique	22
II.7.2.4. IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)	22
II.7.2.5. L'imagerie cérébrale	22
II.7.2.6. Le bilan d'extension	23
II.7.3. Traitement	24
II.7.3.1. La chirurgie.....	24
II.7.3.2. La radiothérapie	24
II.7.3.4. La chimiothérapie.....	24
II.7.3.5. Traitement classiques de chimiothérapie	25
<hr/>	
Chapitre III : Génétique des cancers bronchiques	27
<hr/>	
III.1. Altérations génétiques courantes dans les cancers broncho-pulmonaires	28
III.2. Oncogènes.....	28
III.2.1. Le gène EGFR.....	28

Table des matières

III.2.2. Le gène RAS	29
III.2.3. Le gène BRAF	30
III.2.4. Le gène PIK3CA	30
III.2.5. Le gène ALK	31
III.3. Les gènes suppresseurs de tumeurs	31
III.3.1. Le gène P53	31
III.3.2. Le gène RB	32
III.3.3. Héritabilité de la susceptibilité au cancer broncho-pulmonaire	33
III.3.3.1. Mutation germinale T790M du gène EGFR	34
III.3.4. Cytochrome P450 CYP1A1	35
III.4. Outils thérapeutiques innovants dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires	35
III.4.1. Thérapie génique	35
III.4.1.1. Cibles moléculaires dans le cancer du poumon	35
III.4.2. Edition de gènes pour le traitement du cancer du poumon (CRISPR-Cas9)	38
III.4.2.1. Principales applications des outils d'édition de gènes basés sur CRISPR/Cas9	40
III.4.2.2. Application du système CRISPR/Cas9 à l'immunothérapie	42
III.4.3. Essais thérapeutiques basés sur les miARN dans le cancer humain	45
III.4.3.1. Types des miARN	45
III.4.3.2. Les miARN en tant qu'agents thérapeutiques et cibles pour le cancer du poumon	47
III.4.3.3. La thérapie par les miR-181a/b dans le cancer du poumon	48
III.4.4. Délivrance de gènes à l'aide de nanoparticules polymères pour le traitement du cancer pulmonaire	49
III.4.4.1. Types de nanoparticules polymériques utilisées pour l'ARNi dans le cancer du poumon	49
III.4.4.2. Des nanoparticules polymériques pour l'administration de gènes à médiation par les récepteurs dans le cancer du poumon	50
III.4.5. Approches vaccinales	52
<hr/>	
Partie pratique	53
Patients et méthode	54
<hr/>	
Enquête statistique	55
I. Type d'étude	55
II. Recueil des données	55
A. Population d'étude	55

RESULTATS ET DISSCUSSION	56
I. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES.....	57
A. Répartition des patients en tranches d'âge	57
B. Répartition des patients selon le sexe	57
C. Répartition selon la profession.....	58
a) Secteur d'activité	58
D. Répartition des patients selon la région	59
E. Habitudes toxiques	60
a) Tabagisme.....	60
b) Alcool	61
II. Données cliniques	61
A. Antécédents personnels respiratoires	61
B. Antécédents familiaux.....	63
C. Répartition des patients selon la localisation lobaire	64
D. Répartition des patients selon le type histologique	64
a) Carcinome à petites cellules.....	65
b) Carcinome non à petites cellules	65
E. Répartition des patients selon le stade.....	66
Conclusion.....	68
Prescriptives.....	68
Références bibliographiques	70
Annexe	83

Liste des abréviations

AJCC: American joint committee on cancer.

ALDH : aldéhyde de déshydrogénase.

AKT : sérine/thréonine kinase.

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase.

AURKB: knockout d'Aurora B.

BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive

BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase.

CBP : cancer broncho-pulmonaires.

CBNPC : cancer broncho-pulmonaires non à petite cellules.

CDB : cassure double brin.

CSC : cellules souches Cancéreuse.

CD : cellules dendritiques.

EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique.

EGF: epidermal growth factor.

ERK: Extracellular signal-Regulated Kinase.

EML4: echinoderme microtubule-associated protein like 4.

GAP: GTPase-Activating Proteins.

GDP: Guanosine Di-Phosphate.

GWAS: Genome wide association studies.

HAP : les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

HER: human epidermal receptor.

ITK: Inhibiteur de Tyrosine Kinase.

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

LCC : large cell carcinome.

Liste des abréviations

LCNEC : large cell neuroendocrines carcinoma.

MNT : maladie non transmissible.

miARN: micro-ARN.

MAP-kinases: Mitogen Activated Protein.

NHEJ : non-homologous end joining.

NSCLC : cancer du poumon non à petite cellules.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PAM: motif protospacer-adjacent.

PALK: anaplastic lymphoma kinase.

PI3k: La phosphoinositide 3-kinase.

PI3K/AKT: Phosphatidylinositol 3-OHkinase/ Protein kinase B.

RAS/MAPK: Rat sarcoma/ Mitogen activated protein kinase

RB: Rétinoblastome

ROS1: proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase provided

RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase

Sos : Son of sevenless

TDM : La tomодensitométrie thoracique

TNM : Tumeur, les ganglions lymphatiques (Nodes) et Métastases

VEGFR: Receptors for Vascular Endothelial Growth Factor

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Liste des figures

Figure 1: Système respiratoire.	4
Figure 2: Anatomie des poumons et de l'arbre bronchique.....	5
Figure 3: Carcinome malpighien, fait de cellules de grande taille, élaborant de la kératine et séparées entre elles par des ponts d'unions intercellulaires (HES).	10
Figure 4: CARCINOME BASALOÏDE, FAIT DE CELLULES DE PLUS PETITE TAILLE D'ALLURE BASALE, ET CAPABLE DE KERATINISATION ABRUPTTE (HES).....	11
Figure 5: Adénocarcinomes d'architecture acinaire.....	13
Figure 6: Carcinomes neuroendocriniens..	14
Figure 7: Taux de mortalité due aux cancers en 2020 dans le monde.....	15
Figure 8: nombre estimé de nouveaux cas en Algérie chez les deux sexes,.....	16
Figure 9: Comparaison des incidences standardisées du cancer du poumon de quelques registres du réseau Est et Sud Est, 2017.....	17
Figure 10: Applications de CRISPR/Cas9 dans les études sur le traitement de cancer du poumon.....	39
Figure 11: Mécanismes de l'édition du génome médiée par CRISPR-Cas9.	40
Figure 12: Perturbation efficace de l'inhibition de la réponse immunitaire par la liaison de la PD-1 après la reconnaissance ; cellules T et cellule tumorale	43
Figure 13: Biogenèse et fonction des miRNA.....	45
Figure 14: Aperçus mécanistiques pertinents liés au miR-181a/b dans le cancer du poumon.	49
Figure 15: Représentation schématique des nanoplateformes polymériques couramment utilisées pour l'administration de gènes, dans le traitement du cancer du poumon.	49
Figure 16: Représentation schématique des différents récepteurs de surface des cellules qui sont surexprimés dans le cancer du poumon qui ont été exploités pour l'administration ciblée de gènes à l'aide de nanoparticules	50
Figure 17: Répartition des patients atteints de CBP selon l'âge de 2019 à 2021	57
Figure 18: Répartition selon le sexe des patients atteints de CBP de 2019 à 2021.....	58
Figure 19: Répartition des patients en catégories professionnelles	59
Figure 20: Répartition des patients selon la région.....	60
Figure 21: Statut tabagique des patients.....	60
Figure 22: Répartition des patients selon les habitudes alcooliques.....	61
Figure 23: Répartition des antécédents respiratoires chez les patients atteints de CBP	62
Figure 24: Répartition des patients atteints de CBP selon les antécédents familiaux	63
Figure 25: Répartition des patients selon la localisation lobaire de CBP pendant les années d'étude	64
Figure 26: Répartition des patients selon le type histologique.....	65
Figure 27: Répartition des patients atteints de CBP selon le stade	66

Liste des Tableaux :

Tableau I: Données d'incidences du cancer du Poumon chez les deux sexes, Réseau Est et Sud-est, 2014-2017.....	16
Tableau II: Pénétrabilité en fonction de la taille des particules	19
Tableau III: Exemples de stratégies de ciblage dans le cancer du poumon.....	36
Tableau IV: Essais cliniques du remplacement du gène p53 dans le cancer du poumon.....	37
Tableau V: Études d'édition de gènes utilisant CRISPR/Cas9 pour des gènes cibles potentiels dans le traitement du cancer du poumon.....	43
Tableau VI: Exemples de miRNAs thérapeutiques potentiels dans le cancer du poumon	47

Introduction

Introduction

Les cancers broncho-pulmonaires sont définis comme l'ensemble des proliférations tumorales malignes primitives, ou secondaires développées au dépend du poumon. Selon GLOBOCAN 2020 l'incidence mondiale de CBP était estimée à 2.093.876 cas (11,6 % de tous les cancers) avec un nombre de décès estimé à 1,8 million (18 % des cas de décès par cancer) (**Sung et al., 2021**).

Sur le plan histologique, on distingue de façon très simplifiée deux principaux types : les cancers broncho-Pulmonaires à Petites Cellules (SCLC) et les Cancers bronchiques Non à Petites Cellules (NSCLC). Ces derniers sont les plus fréquents et présentent environ 85 % de tous les cancers broncho-pulmonaires, tandis que 15 % sont des cancers bronchiques à petites cellules. Schématiquement, on distingue les sous types suivants des cancers non à petites cellules : l'adénocarcinome (38,5 % de tous les CBP), le carcinome épidermoïde (20%) et le carcinome à grandes cellules (3%). Ces cancers ont des modes de présentation variés, sans concordance stricte avec leur type histologique (**Skříčková et al., 2018**).

La cause la plus fréquente des CBP est l'exposition chronique à la fumée de tabac qui est responsable de 72,2 % de tous les cancers du poumon, le risque de survenue augmente avec la dose mais surtout avec la durée d'exposition. D'autres facteurs de risques sont reconnus, comme l'exposition environnementale et professionnelle au radon dans l'air, à l'amiante et à la pollution de l'air, etc... (**Cabrera et al., 2020**). L'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs, environ 15 % des cas, est souvent attribuée à une combinaison de facteurs génétiques augmentant considérablement le risque de développer un cancer broncho-pulmonaire (**Chater, 2013**).

Le cancer bronchique (CBP) résulte d'une succession d'événements génétiques étalés sur des dizaines d'années traduisant schématiquement un déséquilibre entre l'activation excessive des oncogènes tels que l'EGFR, RAS, BRAF, PIK3CA, ALK et l'inactivation d'anti-oncogènes impliqués dans le contrôle de la transition G1/S du cycle cellulaire et qui sont altérés dans le cancer bronchique, en particulier les gènes suppresseurs de tumeurs Rb, p16, p14ARF et p53. Ce dernier, véritable gardien du génome est aussi au cœur des signalisations contrôlant la réparation de l'ADN et de l'apoptose (**Madelaine & Zalcman, 2005**).

La prédisposition génétique au CBP à mener les chercheurs à développer de nouvelles pistes thérapeutiques ciblant directement les gènes altérés. Dans le présent travail nous avons essayé de mettre en lumière quelques techniques thérapeutiques innovantes dans le traitement de ce cancer comme la thérapie génique et les thérapies ciblées.

Au cours de notre stage pratique, nous avons réalisé une enquête épidémiologique rétrospective sur les patients atteints de cancer bronchique confirmé, au niveau du service d'oncologie médicale du centre anti-cancer (CAC) du CHU-Benbadis-Constantine,

Cette étude rétrospective s'est fixée pour objectifs :

- Dégager les principaux facteurs de risque du cancer broncho-pulmonaire.
- Analyser le profil épidémio-clinique de cette pathologie.
- Comparer nos résultats avec ceux de la littérature.
- Enfin proposer une stratégie de prévention en insistant sur l'intérêt d'un dépistage précoce.

Chapitre I

Rappels anatomiques

I.1. Rappels anatomiques

Le système respiratoire peut être fonctionnellement divisé en deux zones ; la zone de conduction (nez aux bronchioles) forme la voie de conduction des gaz inspiratoires, et la zone respiratoire (canal alvéolaire aux alvéoles) est l'endroit où les échanges gazeux ont lieu. Anatomiquement, les voies respiratoires sont divisées en voies respiratoires supérieures (organes extrathoraciques - nez, pharynx, larynx) et voies respiratoires inférieures (organes intrathoraciques - trachée, bronches, bronchioles, canaux alvéolaires et alvéoles **(Patwa & Shah, 2015)**). Les organes du système respiratoire et leurs structures associées sont illustrés dans la figure.1

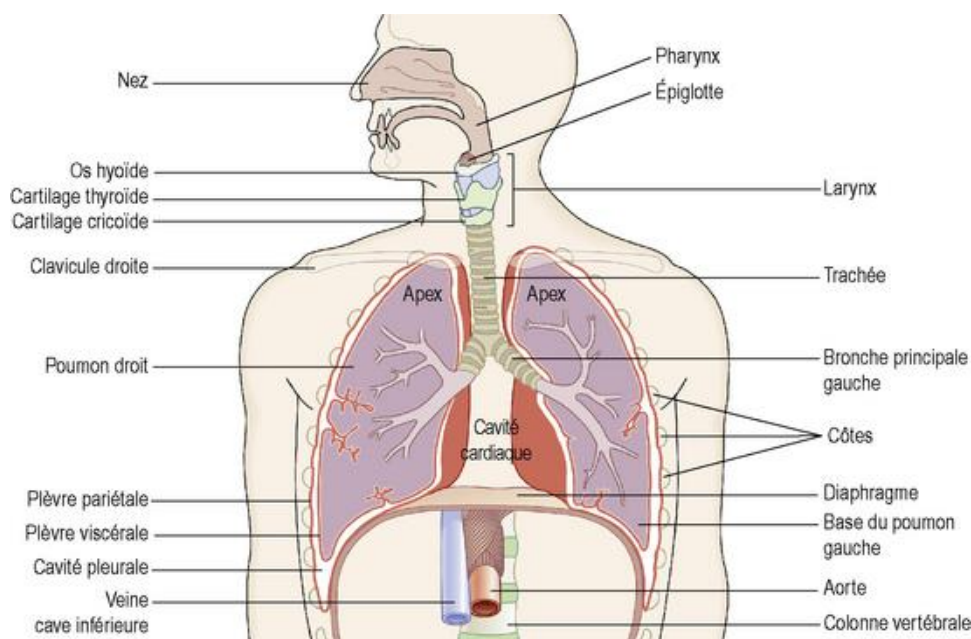


FIGURE 1: SYSTEME RESPIRATOIRE (ALLISON & JULIE, 2015).

I.1.1. Voies aériennes supérieures

Les voies aériennes supérieures regroupent le nez, les fosses nasales, le pharynx et le larynx. L'air passe par le pharynx, puis le larynx avant d'atteindre la trachée **(Bessagnet & Desmoulière, 2021)**.

I.1.2. Voies aériennes inférieures

Du point de vue histologique, Les voies aériennes inférieures forment le système bronchique grâce à de très nombreuses ramifications. L'épithélium trachéo-bronchique comprend, à sa surface, des cellules ciliées et des cellules caliciformes. Du mucus est synthétisé par les glandes sous-muqueuses et les cellules caliciformes. Ce mucus constitue la première protection des voies aériennes, car il piège les particules inhalées et les micro-organismes. Il est évacué grâce aux battements des cils vibratiles qui tapissent l'intérieur des bronches, par l'expectoration

et la déglutition nocturne .L'épithélium contient également de nombreuses cellules inflammatoires (cellules dendritiques, macrophages, granulocytes neutrophiles, lymphocytes, mastocytes, polynucléaires éosinophiles et basophiles) (**Bessagnet & Desmoulière, 2021**).

Les voies inférieures comprennent

I.1.2.1. La trachée

Structure tubulaire de 1,5 à 2 cm de diamètre et de 10 à 12 cm de longueur, qui prend forme au niveau du larynx et se termine au niveau de la cinquième vertèbre thoracique (figure 2 B). Sa paroi est composée d'anneaux incomplets (15 à 20) de cartilage hyalin. Les extrémités libres à l'arrière sont constituées d'un mélange de fibres musculaires lisses et de tissu conjonctif élastique (**Bessagnet & Desmoulière, 2021**).

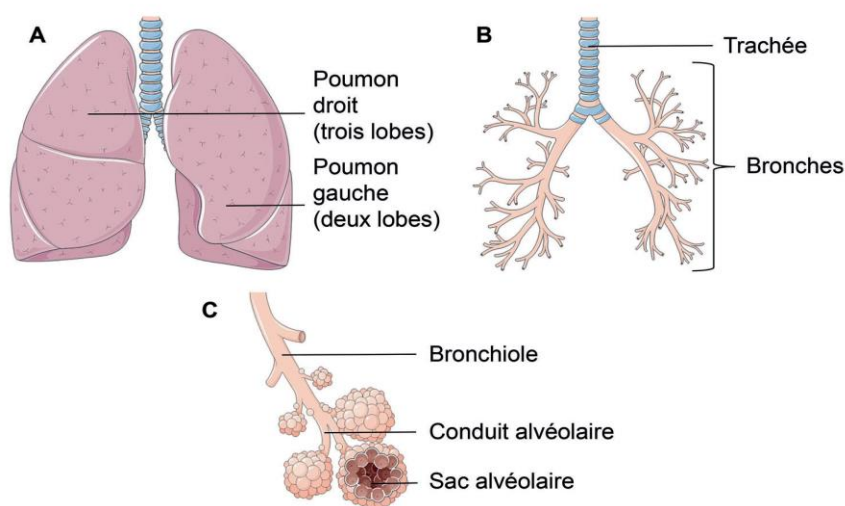


FIGURE 2: ANATOMIE DES POUMONS ET DE L'ARBRE BRONCHIQUE (**BESSAGUET & DESMOULIERE, 2021**).

I.1.2.2. Les bronches

Il s'agit de ramifications successives issues de la trachée. Deux bronches souches, droite et gauche, se forment et pénètrent dans les poumons droit et gauche au niveau du hile. Ces structures sont encore qualifiées de bronches jusqu'à la onzième subdivision où le diamètre bronchique n'est plus que de 1 à 2 mm (figure 2 B). L'organisation histologique est proche de celle de la trachée (**Bessagnet & Desmoulière, 2021**).

I.1.2.3. Les bronchioles

Succèdent directement aux bronches. Elles correspondent aux voies aériennes périphériques dont les ramifications sont comprises entre la douzième et la vingt-troisième subdivisions (figure 2 C). Les bronchioles les plus internes sont appelées bronchioles respiratoires,

se situent entre les voies aériennes et l'épithélium pulmonaire d'échange ; leur diamètre est de 0,4 à 0,5 mm. Les parois bronchiolaires sont entièrement composées de muscle lisse dont la contraction peut être modulée par le système nerveux autonome et par des agents pharmacologiques (**Bessaguet & Desmoulière, 2021**).

I.1.2.4. Les poumons

Les poumons jouent un rôle primordial dans le système respiratoire. Par des cycles d'inspiration et d'expiration, ils permettent l'oxygénation sanguine mais également l'élimination du dioxyde de carbone. Par ailleurs, les poumons étant directement en contact avec l'extérieur, ils sont pourvus de nombreuses cellules inflammatoires qui ont pour rôle de protéger l'organisme (**Bessaguet & Desmoulière, 2021**). Les poumons sont une paire d'organes en forme de cône vers le haut de tissu spongieux, gris rosé. Ils prennent la plupart de l'espace dans le thorax (la partie du corps située entre la base du cou et le diaphragme). Le poumon droit a trois sections appelées lobes. Le poumon gauche n'a que deux lobes (**Ionescu, 2013**).

I.1.2.5. Les espaces alvéolaires

Regroupent les conduits alvéolaires et les alvéoles. Ils représentent les lieux d'échange. Les conduits ou canaux alvéolaires succèdent aux bronchioles respiratoires et se terminent au niveau d'un groupe d'alvéoles appelé sac alvéolaire (figure 2 C) (**Bessaguet & Desmoulière, 2021**).

I.1.2.6. Les alvéoles pulmonaires

Les alvéoles ont une forme ronde, de type vésiculaire, et leur surface totale d'échange est comprise entre 140 et 150 m². Elles sont séparées par un septum étroit représentant le tissu sous-épithélial recouvert de part et d'autre par un épithélium. Le réseau capillaire alvéolaire est très développé, très dense et irrigue abondamment les septums pour permettre les échanges gazeux (**Bessaguet & Desmoulière, 2021**).

I.1.2.7. L'épithélium alvéolaire

Présente deux types cellulaires principaux qui reposent sur une lame basale. Les pneumocytes de type 1 sont impliqués dans les échanges gazeux et entrent dans la composition de la barrière alvéolo-capillaire, qui regroupe également les cellules endothéliales vasculaires et les lames basales de chacun de ces deux types cellulaires. Cette barrière très fine (environ 0,5 µm) facilite les échanges gazeux (**Bessaguet & Desmoulière, 2021**).

I.1.3. Muscles ventilatoires

La contraction des muscles ventilatoires modifie le volume de la cavité thoracique. Le diaphragme et les muscles intercostaux externes sont les principaux muscles ventilatoires inspiratoires. Lors d'une inspiration forcée, les muscles éleveurs des côtes, sternocléidomastoïdiens et scalènes se contractent. Les muscles abdominaux et intercostaux sont impliqués dans l'expiration forcée (**Bessaguet & Desmoulière, 2021**).

Chapitre II

Cancer broncho-pulmonaire

II.1. Définition

Un cancer du poumon, appelé aussi cancer bronchique ou cancer broncho-pulmonaire, est une maladie des cellules des bronches ou, plus rarement, des cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique, jusqu'à former une masse appelée tumeur maligne (**Siddiqui et al., 2022**).

II.2. TNM des cancers broncho- pulmonaires

La classification des stades du cancer décrit l'étendue anatomique des tumeurs malignes en fonction de trois éléments : la tumeur primaire (T), le statut ganglionnaire pour les métastases (N) et les métastases au niveau des organes distants (M). La classification TNM a été révisée périodiquement par l'Union internationale de lutte contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) pour les tumeurs solides épithéliales et non épithéliales de divers organes (**Asamura et al., 2015**).

La dernière révision est la 8^{ème} édition publiée en janvier 2017. Cette nouvelle édition a apporté des changements importants par rapport à la 7^{ème} édition de la classification TNM (tumeur, ganglion et métastase) pour la stadification du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), la 8^{ème} édition, récemment lancée, présente de nouvelles améliorations en définissant des sous-catégories spécifiques ayant un pronostic différent. Les principaux changements concernent les descripteurs T et M et les subdivisions des descripteurs N. la 8^{ème} édition sont mis en évidence et analysés de manière critique, des suggestions pour une analyse plus approfondie et une amélioration d'analyse, qui pourraient être intégrées dans la 9^{ème} édition du TNM dont la publication est prévue en 2024(**Van Schil et al., 2018**).

II.3. Classification par stade

Lorsqu'un cancer est diagnostiqué, il est important d'en définir le stade afin de déterminer l'entendu de la propagation du cancer et s'il est à un stade précoce. La stadification joue un rôle essentiel dans l'orientation du traitement et la détermination du pronostic du cancer. En outre, l'évaluation de la réponse au traitement et la recherche clinique sur le cancer sont facilitées par un système universel. La stadification TNM fournit une description cohérente et reproductible des cancers basée sur l'étendue de l'atteinte anatomique. Cet objectif est atteint en définissant les caractéristiques de la tumeur primaire (T), de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (N) et des métastase (M)(**Lababede et al., 2011**).

II.4. Classification histologique des cancers broncho pulmonaire

Les cancers broncho-pulmonaires se divisent en deux grandes classes les cancers bronchiques non à petites cellules (NSCLC) (Non Small Cell Lung Cancer), ces cancers sont qualifiés de « non à petites cellules », car les cellules observées dans la tumeur ne semblent pas petites au microscope, par opposition les cancers bronchiques à petites cellules (SCLC) (Small Cell Lung Cancer) sont moins communs et sont caractérisés par la petite taille des cellules qui les composent (M. Zheng, 2016).

II.4.1 Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (NSCLC)

Les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules représentent près de 85 % des cancers broncho-pulmonaires. Les formes les plus fréquentes sont : l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde, le carcinome à grandes cellules. (M. Zheng, 2016).

II.4.1.1.Carcinome épidermoïde

Selon la définition de l'OMS (il s'agit d'un carcinome composé de grosses cellules, présentant des ponts associatifs intercellulaires et/ou formant de la kératine dans son cytoplasme (Figure 3).

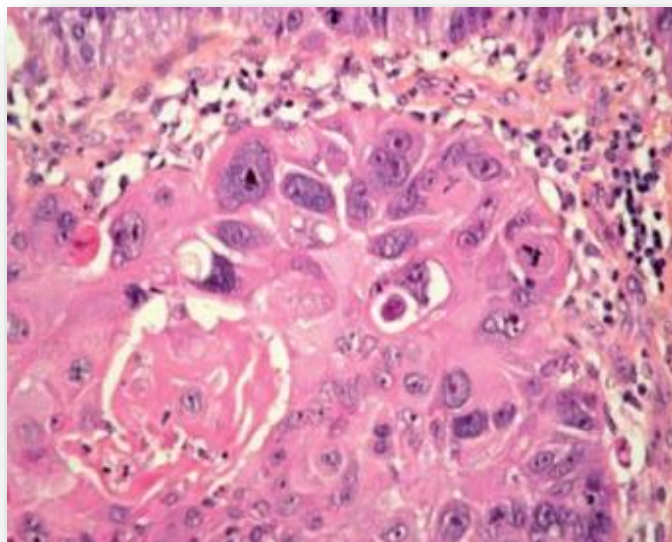


Figure 3: CARCINOME MALPIGHIEN, FAIT DE CELLULES DE GRANDE TAILLE, ELABORANT DE LA KERATINE ET SEPARÉES ENTRE ELLES PAR DES PONTS D'UNIONS INTERCELLULAIRES (HES) (Lantuéjoul et al., 2011).

Bien que les carcinomes épidermoïdes bien, modérément ou peu différenciés soient classiquement différenciés, il n'y a pas de corrélation pronostique avec cette sous-catégorie. La classification de l'OMS décrit plusieurs variantes de carcinome épidermoïde : variante papillaire (se présentant généralement comme une tumeur endobronchique exophytique), variante à cellules

claires, à petites cellules et de type basal (Figure 4). Cette dernière variante, en particulier, a un plus mauvais pronostic que le carcinome épidermoïde typique, notamment par rapport au carcinome épidermoïde mal différencié avec lequel il est souvent confondu (Lantuéjoul et al., 2011).

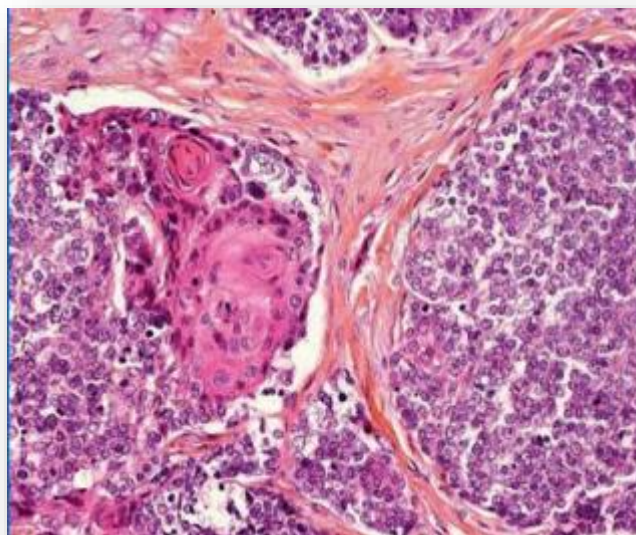


FIGURE 4: CARCINOME BASALOÏDE, FAIT DE CELLULES DE PLUS PETITE TAILLE D'ALLURE BASALE, ET CAPABLE DE KERATINISATION ABRUPTTE (HES) (LANTUEJOUL ET AL., 2011).

II.4.1.2. Adénocarcinome

Il s'agit d'une classe de tumeurs hétérogènes sur le plan clinique, radiologique, histologique, pronostique et thérapeutique (Lantuéjoul et al., 2011). La plupart des adénocarcinomes invasifs sont composés de sous-types morphologiques mixtes ; Ceux-ci sont classés en fonction des structures architecturales prédominantes, notamment lépidique, acinaire, papillaire, micropapillaire et solide .Cette classification architecturale a une signification pronostique. le pronostic le plus favorable étant celui des adénocarcinomes à prédominance lépidique, un taux de survie intermédiaire pour les adénocarcinomes à prédominance acineuse et papillaire, et un mauvais pronostic pour les adénocarcinomes à prédominance solide et micropapillaire (M. Zheng, 2016).

Sur le plan histologique, on distingue les architectures (ou « pattern ») suivantes (Fig. 5) :

- **Architecture acinaire :** un type courant d'adénocarcinome avec des cellules tumorales disposées en structure glandulaire classique sur un stroma fibroélastique. Il est important de séparer le stroma démosplastique de ce type de structure .ce sont des structures alvéolaires préexistantes avec septa alvéolaires épaissis et fibroélastiques, parfois observés

dans un modèle lépidique. Il convient de noter que les cellules tumorales présentant des schémas de croissance plus complexes, tels que le schéma cribriforme, représentent probablement un sous-type de mauvais pronostic qui présente un risque significatif de récurrence (M. Zheng, 2016).

- **Architecture papillaire** : constitué de papilles néoformées à partir des parois alvéolaires, et revêtues de cellules tumorales (Lantuéjoul et al., 2011).
- **Architecture micropapillaire** : faite de cellules disposées en amas évoquant des papilles mais sans axe conjonctivo-vasculaire vrai. Ce contingent est de mauvais pronostic (Lantuéjoul et al., 2011).
- **Architecture solide** : fait de cellules de grande taille formant des massifs pleins, et dont la nature glandulaire n'est affirmée que lorsque l'on peut démontrer la présence de vacuoles de mucines dans leur cytoplasme (Lantuéjoul et al., 2011).
- **Architecture lépidique** : (ex :bronchiolo-alvéolaire) faite d'une prolifération de cellules bronchiolo-alvéolaires atypiques, qui colonisent les parois alvéolaires et bronchiolaires de proche en proche, sans modifier l'architecture pulmonaire sous-jacente (Lantuéjoul et al., 2011).

La croissance lépidique est fréquemment observée dans les adénocarcinomes pulmonaires. Le modèle de croissance lépidique indique que les cellules tumorales s'étendent le long des structures alvéolaires préexistantes, bien qu'il puisse y avoir un épaissement sclérotique des septa alvéolaires (M. Zheng, 2016) .

II.4.1.3. Variantes rares d'adénocarcinome invasif

Les variantes rares de l'adénocarcinome invasif comprennent ; l'adénocarcinome mucineux invasif, l'adénocarcinome colloïde et fœtal et l'adénocarcinome entérique. mucineux invasif est souvent multicentrique et les cellules tumorales n'expriment pas le TTF-1 communément observé pour l'adénocarcinome pulmonaire (M. Zheng, 2016).

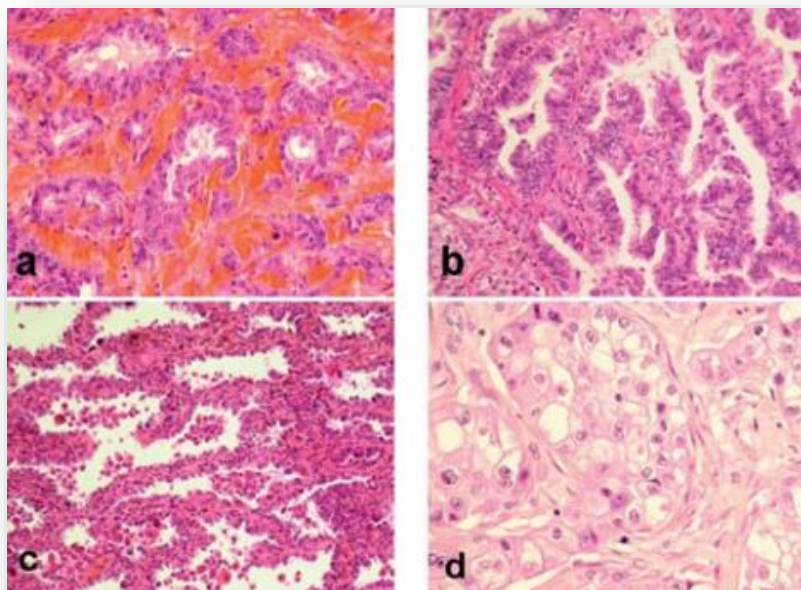


FIGURE 5: ADENOCARCINOMES D'ARCHITECTURE ACINAIRE (A), PAPILLAIRE (B), LEPIDIQUE (C) ET SOLIDE (D) (HES)

(Lantuéjoul et al., 2011).

II.4.1.4. Carcinome à grandes cellules (indifférencié)

Les LCC (Large Cell Carcinoma) représentent moins de 3 % des cancers du poumon. Ces carcinomes représentent une minorité de cas de NSCC qui sont dépourvus de différenciation spécifique, et ne présentent pas de preuves morphologiques et immunohistochimiques d'adénocarcinome, de SCC (Small Cell Carcinoma) ou de carcinome neuroendocrine. Les LCC sont généralement situés à la périphérie, volumineux et d'apparence nécrotique. Les cellules tumorales sont grandes et polygonales avec des noyaux pléomorphes et vésiculaires, ceux-ci forment des nids ou des feuilles solides sans motif. Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (LCNEC) est classé dans la catégorie des tumeurs neuroendocrines (TNE) pulmonaires (M. Zheng, 2016).

II.4.2. Les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (SCLC)

Les carcinomes à petites cellules SCLC représentent un peu plus de 10 % de tous les cancers broncho-pulmonaires. Les SCLC sont généralement situés au centre des principales voies respiratoires, leurs cellules sont de petite taille par rapport à d'autres types de cancers du poumon, généralement inférieurs au diamètre de 3 lymphocytes matures. La chromatine est finement granulaire sans nucléole proéminente. Le cytoplasme est rare ainsi les bordures cellulaires sont discrètes (Fig. 6). Leur index mitotique est généralement supérieur à 10 mitoses par 2 mm^2 . Il existe également un taux apoptotique élevé et une présence fréquente de nécrose tumorale étendue

(M. Zheng, 2016). Les SCLC se différencient des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques :

- Tumeur d'origine neuro-endocrine.
- Un temps de doublement 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. Ce sont ces caractéristiques qui font l'originalité de ces cancers et les classent à part parmi les autres cancers bronchiques (Chater, 2013).

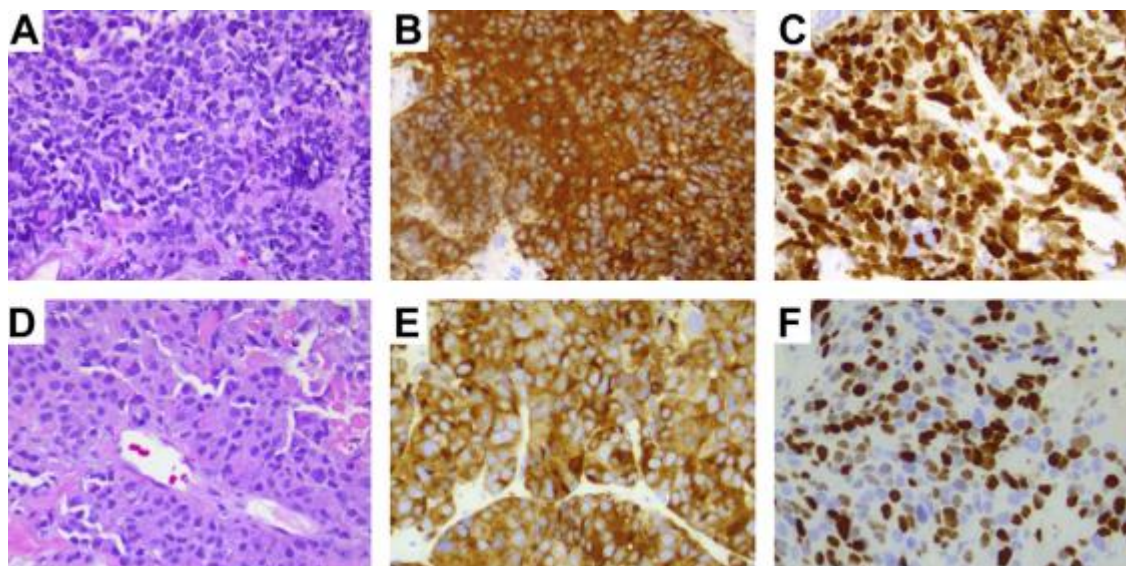


FIGURE 6: CARCINOMES NEUROENDOCRINIENS. (A) CARCINOME A PETITES CELLULES (SCLC) AVEC DES NOYAUX DE PETITE TAILLE ET PEU DE CYTOPLASME (B) SCLC AVEC COLORATION POSITIVE POUR LA SYNAPTOPHYSINE (C) SCLC AVEC PLUS INDICE D'ETIQUETAGE Ki67 SUPERIEUR A 80 % (D) CARCINOME NEUROENDOCRINE A GRANDES CELLULES (LCNEC) AVEC CELLULES DE GRANDE TAILLE ET NECROSE TUMORALE (E) LCNEC AVEC COLORATION POSITIVE POUR LA SYNAPTOPHYSINE (F)LCNEC AVEC UN INDICE D'ETIQUETAGE Ki67 SUPERIEUR A 40 % (M. ZHENG, 2016).

II.5. Epidémiologie

II.5.1 Epidémiologie mondiale

Le cancer figure parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Il représente à lui seul le plus important obstacle à l'augmentation de l'espérance de vie dans tous les pays du monde (**Bray et al., 2018**).

Avec une estimation de 2,2 millions de nouveaux cas de cancer et 1,8 million de décès rapportés par GLOBOCAN 2020, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la principale cause de décès par cancer en 2020, représentant approximativement 18 % de l'ensemble des décès par cancer (figure7). Les taux d'incidence et de mortalité sont environ deux fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes (**Sung et al., 2021**).

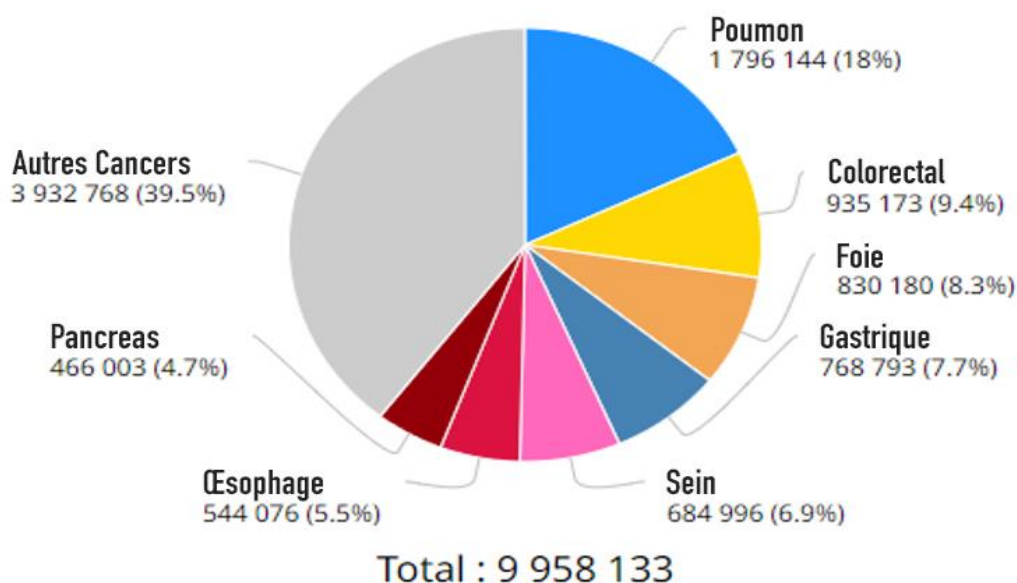


FIGURE 7: TAUX DE MORTALITE DUE AUX CANCERS EN 2020 DANS LE MONDE (CANCER TODAY, 2020)

II.5.2 Epidémiologie nationale

L'Algérie est un exemple de véritable transition épidémiologique. L'évolution démographique a entraîné un vieillissement progressif de la population, surtout chez les personnes de plus de 60 ans dans la pyramide des âges (**Cherif et al., 2020**). En Algérie, le cancer du poumon constitue un véritable fléau avec environ 35 000 nouveaux cas/an et 20 000 décès/an. En effet et malgré toutes les avancées thérapeutiques, le pronostic du cancer bronchique reste très mauvais (**Marouani et al., 2016**).

Selon l'organisation mondiale de la santé en 2020, une estimation de 58418 de nouveaux cas de cancer en Algérie, le cancer broncho-pulmonaire est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué il représente 8,2% chez l'homme et la femme.

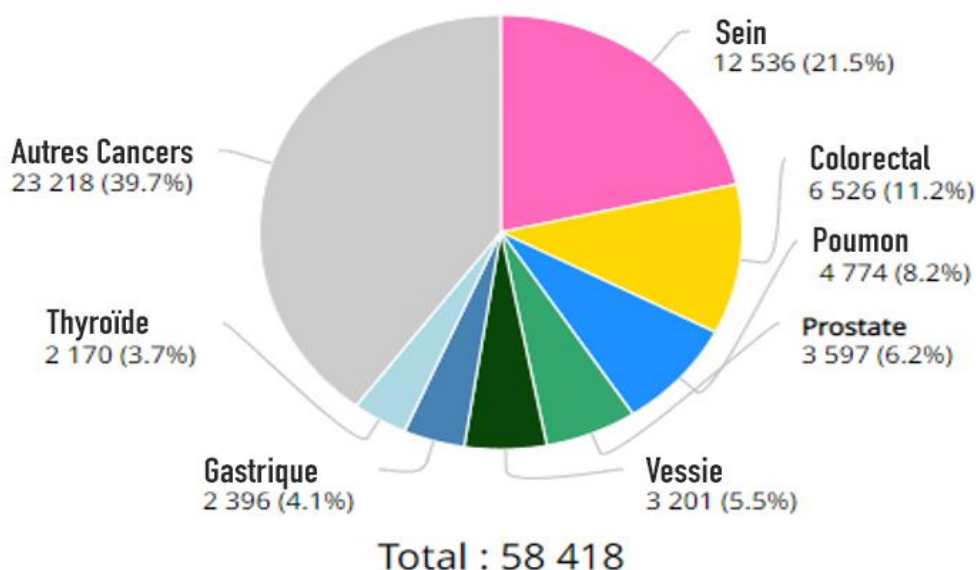


FIGURE 8: NOMBRE ESTIME DE NOUVEAUX CAS EN ALGERIE CHEZ LES DEUX SEXES, (Cancer today, 2020) .

Selon le réseau national des registres du cancer 2017, le cancer du poumon chez l'homme occupe la 2eme place avec une incidence standardisée de 13,5/100.000 habitants. L'incidence est six fois supérieure à celle de la femme (tab. I) (Cherif et al., 2020).

Tableau I: Données d'incidences du cancer du Poumon chez les deux sexes, Réseau Est et Sud-est, 2014-2017 (CHERIF ET AL., 2020).

	2014	2015	2016	2017
M F M F M F M F				
Taux brut /100000h	8,6	1,4	13	2,7
	14,4	3,5	17,1	3,8
Taux standardisé /100000 h	12,4	1,7	16,7	3,1
	18,9	4,6	22,0	4,5
%/ autres cancers	14,6	1,7	14	2,2
	13	3,0	16,9	2,8

II.5.2.1. Répartition d'incidences du cancer du Poumon, par tranche d'âge 2017 Chez l'homme

L'augmentation du taux d'incidence du cancer du poumon commence dès 40 ans pour atteindre un pic à 70 ans puis diminue progressivement. Chez les femmes l'incidence augmente progressivement avec l'âge (fig.9) (Cherif et al., 2020).

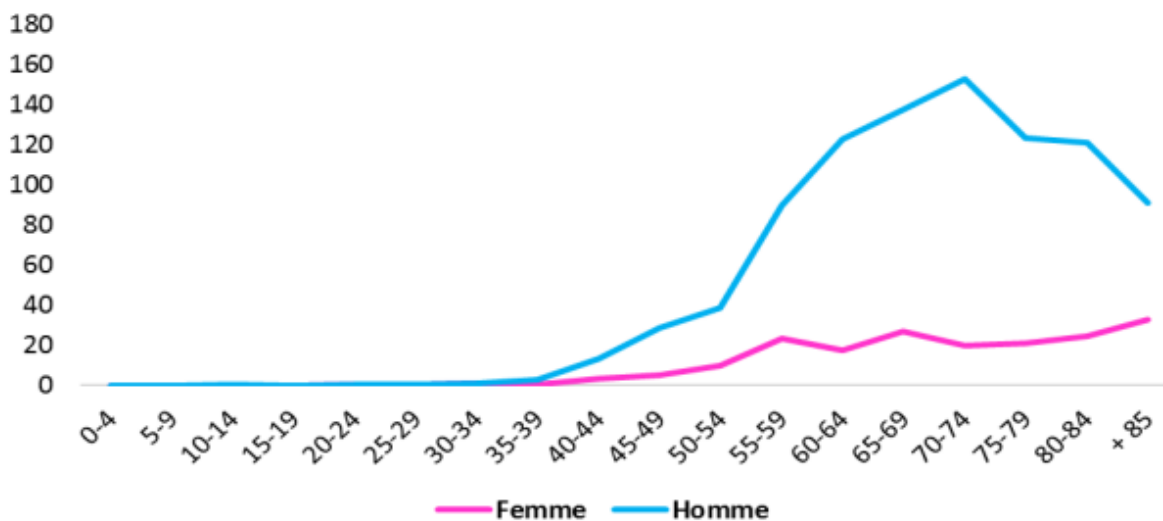


FIGURE 9: COMPARAISON DES INCIDENCES STANDARDISEES DU CANCER DU POUMON DE QUELQUES REGISTRES DU RESEAU EST ET SUD EST, 2017 (CHERIF ET AL., 2020).

Entre juillet 2016 et 2017, l'incidence globale du cancer broncho-pulmonaire, était de 3,4 [IC 95 % : 3,2 ; 3,6] pour 100 000 habitants. L'incidence selon le sexe était de 5,8 [IC 95 % : 5,4 ; 6,2] pour les hommes et de 1,0 [IC 95% : 0,8 ; 1,1] pour les femmes. L'adénocarcinome était le type histologique de cancer le plus fréquent, qui étaient invasifs pour 471 (97,1 %) patients, d'autre part des fumeurs actifs et anciens fumeurs présentaient une proportion plus élevée de carcinome épidermoïde, avec 96 (50,9 %) et 177 (48,9%) (Bounedjar et al., 2020).

II.6. Facteurs de risques

Le plus grand risque de développer un cancer du poumon est de loin le tabagisme, mais il y a un grand nombre de produits industriels ont été reconnus comme potentiellement cancérigènes tels que : le radon, l'amiante, les hydrocarbures polycycliques et la pollution de l'air l'environnemental. Qui est plus les maladies pulmonaires préexistantes sont également des facteurs de risques plus importants (Groot & Munden, 2012) .

II.6.1. Le tabac

Le tabagisme est l'une des principales causes de mortalité dans le monde : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à environ 5 millions le nombre de décès annuels dus au tabac. Le tabagisme est à l'origine de nombreuses pathologies cancéreuses (cancers du poumon et du larynx, des voies aérodigestives supérieures, de l'œsophage et de la vessie...), mais aussi d'autres maladies (bronchites chroniques, maladies cardiovasculaires...) (**Beck et al., 2006**).

Pour un fumeur le risque dépend de la dose moyenne de tabac consommée quotidiennement mais surtout de l'ancienneté de son tabagisme : pour le cancer bronchique le sur-risque varie proportionnellement avec la dose, mais il augmente à la puissance 4 ou 5 avec la durée du tabagisme (**Peto et al., 1992**).

La fumée de tabac contient de nombreux agents cancérigènes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les nitrosamines étant les plus fréquemment cités comme les principaux agents cancérigènes humains qui réduisent également l'activité de réparation de l'ADN et l'abondance des protéines de réparation, XPC et OGG1/2, dans les tissus pulmonaires (**Weng et al., 2018**).

II.6.2. Le radon

Le radon est un gaz incolore, inodore et radioactif. Il se forme naturellement à partir de la désintégration (décomposition) l'élément radioactifs, tels que l'uranium, qui se trouvent en différentes quantités dans le sol et la roche à travers le monde. Le gaz radon dans le sol et la roche peut se déplacer dans l'air et dans les eaux souterraines et les eaux de surface. Une exposition prolongée au radon peut entraîner un cancer du poumon. Le gaz radon dans l'air se décompose en minuscules éléments radioactifs (descendants du radon) qui peuvent se loger dans la muqueuse des poumons, où ils peuvent émettre des radiations. Ce rayonnement peut endommager les cellules pulmonaires et éventuellement conduire au cancer du poumon. <https://www.cancer.org/>

II.6.3. L'amiante

Le terme amiante désigne un groupe de minéraux fibreux naturels qui ont été exploités dans de nombreux contextes et applications commerciaux et industriels datant de l'Antiquité. L'amiante est l'un des principaux agents cancérigènes professionnels dans le monde (**Sporn, 2011**). L'exposition à l'amiante multiplie le risque de cancer du poumon par un facteur similaire chez les non-fumeurs et les fumeurs (**Lee, 2001**).

II.6.4. La pollution de l'air environnementale

La pollution est définie comme l'introduction dans l'environnement de substances nocives pour l'homme et les autres organismes vivants. Les polluants sont des solides, des liquides ou des gaz nocifs produits à des concentrations plus élevées que d'habitude qui réduisent la qualité de notre environnement. Les types de pollution de l'air comprennent les gaz (par exemple, le monoxyde de carbone, le dioxyde de soufre, les oxydes d'azote, l'ozone) et les particules en suspension ou matières particulaires (PM) qui se forment généralement dans l'atmosphère à la suite de réactions chimiques entre les différents polluants et qui peuvent augmenter le risque de maladie pulmonaire et la mortalité par cancer du poumon (Manisalidis et al., 2020). En effet, ces particules contiennent de minuscules gouttelettes liquides ou solides qui peuvent être inhalées et envahir les poumons (Cheung et al., 2011). (Tableau II)

Tableau II: Pénétrabilité en fonction de la taille des particules (MANISALIDIS ET AL., 2020)

**La taille des Degré de pénétration dans
particules le système respiratoire humain**

> 11µm	passage dans les narines et les voies respiratoires supérieures
7-11µm	passage dans la cavité nasale
4,7-7µm	passage dans le larynx
3,3-4,7µm	passage dans la région trachéo-bronchique
2,1-3,3µm	passage de l'aire bronchique secondaire
1,1-2,1µm	passage de l'aire bronchique terminale

II.6.5. Les hydrocarbures polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont un grand groupe de composés organiques avec deux ou plusieurs cycles aromatiques fusionnés. Dans l'atmosphère, les HAP peuvent réagir avec des polluants tels que l'ozone, les oxydes d'azote et le dioxyde de soufre, produisant respectivement des diones, des nitro- et dinitro-HAP et des acides sulfoniques qui sont des contaminants environnementaux répandus résultant de la combustion incomplète de matières organiques, certains de ces composés sont hautement cancérigènes ou mutagènes. Huit HAP (Car-HAP) généralement considérés comme cancérigènes possibles sont : le benzo(a)anthracène, le

chrysène, le benzo(b)fluoranthène, le benzo(k)fluoranthène, le benzo(a)pyrène (B(a)P), le dibenzo(a,h)anthracène, indéno(1,2,3-cd)pyrène et benzo(g,h,i)pérylène (Srogi, 2007).

II.6.6. Antécédents personnels respiratoires

Des preuves récentes ont montré que le processus inflammatoire est l'un des facteurs potentiels du cancer. La tuberculose (TB) et la broncho-pneumopathie comptent parmi les affections les plus importantes induisant une inflammation dans les poumons (Liang et al., 2009). Dans une étude cas-témoins basée sur la population du cancer du poumon à Shanghai une augmentation significative de 50 % du risque de cancer du poumon, ajusté pour le tabagisme, a été observée chez les personnes qui avaient des antécédents de tuberculose. Les résultats suggèrent que la tuberculose peut prédisposer au cancer du poumon (W. Zheng et al., 1987). D'autre part, la prévalence du cancer bronchique varie de 9 à 20 % chez les patients BPCO, L'obstruction bronchique multiplie le risque de développer un cancer du poumon par 2,23 chez l'homme et par 3,97 chez la femme (Fettal, 2016).

II.6.7. Susceptibilité génétique

Le tabagisme et la pollution de l'air sont les principales causes de cancer du poumon. Cependant, de nombreuses études ont démontré que des facteurs génétiques contribuent également au développement du cancer du poumon. Des antécédents familiaux de cancer du poumon augmentent le risque de contracter la maladie chez les fumeurs et les non-fumeurs (Kanwal et al., 2017).

Des études cas-témoins et des études de cohorte montrent une augmentation significative du risque de cancer du poumon associé au fait d'avoir un parent affecté. Le risque semble être plus élevé chez les parents de cas diagnostiqués à un jeune âge et chez ceux dont plusieurs membres de la famille sont touchés. Un risque accru de cancer du poumon a été observé en association avec un conjoint affecté et des études jumelles, bien que limitées, favorisent les expositions environnementales partagées. Les limites des études épidémiologiques actuellement publiées pour déduire la susceptibilité génétique sont discutées (Matakidou et al., 2005).

L'adénocarcinome pulmonaire survient souvent chez les non-fumeurs, en particulier dans les pays d'Asie de l'Est, ainsi que chez les fumeurs. L'adénocarcinome chez les non-fumeurs est associé à une incidence plus faible d'altérations génétiques mutations somatiques, perte d'hétérozygotie et méthylation que chez les fumeurs. La plupart des adénocarcinomes chez les non-fumeurs se produisent de manière mutuellement exclusive (mutation EGFR, mutation KRAS, mutations HER2 ou translocation ALK). les analyses épidémiologiques ont identifié de nombreuses causes potentielles de cancer du poumon chez les non-fumeurs (Suda et al., 2011).

II.7. Aspect clinique des cancers broncho-pulmonaires

II.7.1 Signes cliniques

Les symptômes les plus courants sont la toux et la dyspnée, mais le symptôme le plus spécifique est l'hémoptysie (**Latimer, 2018**).

II.7.1.1 La toux

C'est le signe le plus fréquent des symptômes. Cette toux est liée à la stimulation des récepteurs endobronchiques par des phénomènes mécaniques (compression par la tumeur) ou des phénomènes inflammatoires. Ces récepteurs sont moins fréquents en périphérie au niveau des bronchioles qu'au niveau des grosses bronches (**Henderson, 2011**).

II.7.1.2. La dyspnée

En cas de tumeur à développement central, la dyspnée sera liée à l'obstruction par un bourgeon néoplasique ou à la compression extrinsèque d'une grosse bronche. En cas d'obstruction d'une grosse bronche on pourra entendre un ronchus fixe, un wheezing voire un cornage si la tumeur est située dans la trachée (**Kaptue, 2005**).

II.7.1.3. L'hémoptysie

C'est le maître-symptôme dans les cancers bronchiques. L'hémoptysie est définie comme une expectoration de sang, seul ou mélangé avec du mucus, des voies respiratoires inférieures. Selon la plupart des témoignages, une hémoptysie mineure est considérée comme étant inférieure à 100 ml de sang expectoré sur une période de 24 heures (**Gershman et al., 2019**).

II.7.1.4. L'expectoration

L'apparition d'une expectoration purulente avec ou sans fièvre peut être due à une infection en amont d'une sténose ou à une nécrose tumorale. Celle-ci est surtout le fait des carcinomes épidermoïdes. Classiquement le carcinome bronchiolo-alvéolaire serait responsable d'une sécrétion muqueuse abondante. Ce phénomène est en fait rare et tardif (**Kaptue, 2005**).

D'autres symptômes incluent une congestion veineuse dans la thoracique supérieure évoquant un syndrome de la veine cave supérieure, une douleur à l'épaule ainsi qu'à l'aspect ulnaire du bras et de l'avant-bras, et le syndrome de Horner, qui est causé par des tumeurs pulmonaires apicales infiltrant le ganglion stellaire et les branches inférieures du plexus brachial (**Gridelli et al., 2015**).

II.7.2. Diagnostic

La diagnostic du cancer broncho-pulmonaire va dépendre de différents paramètres. Tout d'abord consiste à détecter le type de cancer bronchique (cancer du poumon à petites cellules ou

cancer du poumon non à petites cellules [CBNPC]), la taille et de l'emplacement de la tumeur primitive, la présence de métastases et de l'état clinique général du malade (**Rivera et al., 2013**) qui va permettre de déterminer si le traitement mis en place sera curatif ou bien palliatif.

II.7.2.1 Le bilan diagnostique

Il s'articule autour d'un examen clinique et d'une imagerie pulmonaire (radiographie, scanner).

II.7.2.2. Radiographie pulmonaire

Une radiographie pulmonaire est généralement le premier test utilisé pour diagnostiquer le cancer du poumon. La plupart des tumeurs pulmonaires apparaissent sur les rayons X sous la forme d'une masse blanc-gris (**Ohana et al., 2017**).

II.7.2.3. Le scanner thoracique

Le scanner est la méthode d'imagerie à proposer en première intention mais ses performances sont très médiocres pour l'évaluation de l'extension des tumeurs pleurales (**Maitre et al., 2013**).

II.7.2.4. IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

L'IRM permet de visualiser la taille et la forme de la tumeur située sur le poumon ainsi que sa position par rapport aux autres structures du thorax, comme les gros vaisseaux sanguins, les nerfs ou la moelle épinière (**Berkane & Berkane, 2016**).

II.7.2.5. L'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale doit être réalisée chez les patients atteints d'un cancer du poumon à un stade précoce et qui sont éligibles pour une chirurgie de la lésion pulmonaire (**Gridelli et al., 2015**).

II.7.2.6. Le bilan d'extension

II.7.2.6.1. Bronchoscopie

La bronchoscopie flexible est une approche recommandée chez les patients suspectés d'avoir une tumeur pulmonaire située au centre. Un avantage supplémentaire de la bronchoscopie par rapport aux autres techniques d'imagerie est que les diagnostics peuvent être obtenus simultanément par biopsie ; le brossage et le lavage broncho-alvéolaire ont une contribution marginale au diagnostic en raison de leur faible contribution au diagnostic (**Gridelli et al., 2015**).

II.7.2.6.2. Aspiration transthoracique à l'aiguille

La biopsie transthoracique est la procédure de choix pour le diagnostic des lésions périphériques pour les lésions périphériques lorsque la bronchoscopie donne un résultat négatif (**Gridelli et al., 2015**).

II.7.2.6.3. Techniques de diagnostic pleural

Une thoracentèse et une analyse cytopathologique du liquide pleural doivent être réalisées chez tous les patients présentant un cancer du poumon confirmé ou suspecté avec un épanchement pleural (**Gridelli et al., 2015**).

II.7.2.6.4. Tomodensitométrie

Une tomodensitométrie est le prochain test après une radiographie pulmonaire. Un scanner utilise des rayons X et un ordinateur pour créer des images détaillées de l'intérieur et avant un scanner, une injection contenant un colorant spécial "produit de contraste" qui aide à améliorer la qualité des images (**Chassagnon et al., 2016**).

II.7.2.6.5. TEP-TDM

Une TEP-TDM (la tomographie par émission de positrons- La tomodensitométrie thoracique) peut être effectuée si les résultats d'une tomodensitométrie montrent un cancer à un stade précoce. Le PET-CT scan (qui signifie tomographie par émission de positrons - tomographie informatisée) peut montrer où se trouvent des cellules cancéreuses actives. Cela peut aider au diagnostic et au choix du meilleur traitement (**Thiam et al., 2012**).

II.7.3. Traitement

II.7.3.1. La chirurgie

La chirurgie est généralement recommandée pour le NSCLC à un stade précoce (stade I-II). La chirurgie consiste en une lobectomie et un prélèvement ou une dissection des ganglions lymphatiques et, occasionnellement, une pneumonectomie ou une résection cunéiforme (Kim & Jeter, 2022).

II.7.3.2. La radiothérapie

La radiothérapie du cancer du poumon utilise des rayons X puissants et à haute énergie pour tuer les cellules cancéreuses ou les empêcher de se développer. La radiothérapie peut être utilisée avant la chirurgie du cancer du poumon pour rétrécir la tumeur ou après la chirurgie pour tuer les cellules cancéreuses restantes dans le poumon. Les principales techniques de radiothérapie pour le cancer du poumon sont Radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT) / Radiothérapie stéréotaxique ablative (SABR) la radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT), utilise une dose très élevée de rayonnement délivrée très précisément aux tumeurs du poumon ou d'autres organes tout en limitant la dose aux organes environnants, Radiochirurgie stéréotaxique (SRS) Utilise une dose très élevée de rayonnement délivrée très précisément aux tumeurs cancéreuses du poumon qui se sont propagées au système nerveux central (cerveau et moelle épinière) (Uzel et al., 2019).

II.7.3.4. La chimiothérapie

La chimiothérapie est le principal traitement du cancer du poumon à petites cellules (SCLC) à un stade étendu et propagé parce que le rayonnement est transmis directement dans la tumeur et cela ne fonctionne pas si le cancer est répandu. La chimiothérapie SCLC comprend généralement de l'étoposide (Toposar) ainsi qu'un agent à base de platine le cisplatine ou le carboplatine ,Mais dans le cas du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) la chimiothérapie utilisé avant ou après la chirurgie, ou à la place de la chirurgie pour empêcher le cancer à revenir surtout dans le stade II et IIIa et stade IV.La chimiothérapie du CBNPC comprend généralement une combinaison de cisplatine et de carboplatine plus du docétaxel (Taxotere), de la gemcitabine (Gemzar), du paclitaxel (Taxol), du pemetrexed (Alimta) ou de la vinorelbine (Navelbine) (Bernstein, 2020).

II.7.3.5. Traitement classiques de chimiothérapie

II.7.3.5.1. Thérapies ciblées

La thérapie ciblée est une stratégie thérapeutique dite personnalisée qui agit en bloquant précisément l'action de certains oncogènes agissant sur la prolifération, la survie ou encore l'angiogenèse tumorale (formation de néovaisseaux à partir du réseau vasculaire préexistant destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur) pour lutter contre les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines. (Mouftah, 2021).

- **Les ITK (Inhibiteurs de tyrosine kinase)**

Les ITK sont des molécules synthétiques de faible poids moléculaire (300 à 1000 Daltons), qui ont la capacité de diffuser à travers la membrane plasmique des cellules et d'interagir au niveau du site de fixation de l'ATP, ciblent la région intracellulaire des RTK. Elles empêchent spécifiquement l'activité enzymatique de ces récepteurs. La phosphorylation de protéines en aval nécessaires pour la prolifération cellulaire est alors rendue impossible (Hantraye et al., 2015).

II.7.3.5.2. Thérapies ciblées en cas de réarrangement d'ALK

- ✓ **Mécanisme d'action**

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

Actuellement, une seule molécule (dite inhibiteur d'ALK de première génération) est commercialisée et indiquée dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés ou métastatiques et positifs à ALK. Il s'agit du Crizotinib, qui présente l'avantage d'être inhibiteur de trois récepteurs à activité tyrosine kinase surexprimés dans les cancers bronchiques, dont le récepteur ALK (Hantraye et al., 2015).

II.7.3.5.3. Les Thérapies ciblées en cas de mutation d'EGFR

Certains inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR sont utilisés dans le CBNPC. Il existe trois générations d'ITK. La première génération (Erlotinib: Tarcéva et Géfitinib Iressa) il n'agit que sur l'EGFR, la seconde génération, dite irréversible (lapatinib, afatinib et dacomitinib) est différente sur deux points; elle inhibe de manière irréversible car elle se lie de manière covalente, d'où son action plus longue et sa cible est plus large car elle peut inhiber également d'autres récepteurs comme HER2 . Et enfin, la troisième génération (AZD92 (Osimertinib-Tagrisso), le CO-1686 (rociletinib) et le WZ4002) cible plutôt les mutations acquises telle que la mutation (1790M) (Ou et al., 2012).

En cas de progression sous un traitement par les ITK de première ou deuxième génération, il est conseillé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant, sur biopsie ou sur cytologie. En effet, cette mutation de résistance a été retrouvée dans plus de 50 %. En cas d'absence de cette mutation, un traitement adapté au mécanisme de résistance identifié ou une chimiothérapie à base de sels de platine sera privilégiée (**Dong et al., 2019**).

Chapitre III

Génétique des cancers bronchiques

III.1. Altérations génétiques courantes dans les cancers broncho-pulmonaires

Les technologies récentes en matière de biologie moléculaire, ont permis d'identifier une panoplie d'altérations génétiques des cancers en général et du cancer du poumon en particulier, il s'agit notamment d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur dont on cite les plus étudiés en relation avec ce cancer :

III.2. Oncogènes

III.2.1. Le gène EGFR

Le gène EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), localisé sur le chromosome 7 code pour une protéine qui est L'EGFR, ce dernier est un membre de la famille ErbB des récepteurs tyrosine kinases (RTK), qui comprend également HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) et HER4 (ErbB4) (**Pacini et al., 2022**). Une représentation schématique de la structure et des domaines de l'EGFR est illustrée à la figure 1 (**Pacini et al., 2022**).

L'EGFR joue un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire lors de l'activation par la liaison avec un ligand (**Voldborg et al., 1997**). Notamment le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance transformant α (TGF α), l'amphiréguline (AREG), l'épigène, la β -celluline, l'EGF liant l'héparine (HB-EGF) et l'épiréguline (**Purba et al., 2017**) permettant son activation, sa dimérisation, aboutissant finalement à l'autophosphorylation de son extrémité intracellulaire.

L'activation de l'EGFR est à la base d'une cascade de signalisations intracellulaires, régulant la prolifération tumorale, sa capacité d'invasion locale et à distance, sa résistance à l'apoptose ainsi que sa néo-angiogénèse. Suite à la fixation du ligand avec l'EGFR deux voies de prolifération et de survie sont ainsi activées ; la voie RAS/MAPK et la voie PI3K/AKT (Peters, 2009).

Les mutations de gène EGFR sont des mutations somatiques, identifiées dans le domaine tyrosine kinase du gène EGFR chez les patients atteints d'un cancer du poumon. Les mutations étaient soit de petites délétions dans le cadre, soit des substitutions d'acides aminés regroupées autour de la poche de liaison à l'ATP du domaine tyrosine kinase (**Lynch et al., 2004**). Selon le type de modifications nucléotidiques, les mutations EGFR regroupent des délétions qui entraînent la perte de quatre à six résidus entre E746 et S752 codés par l'exon 19, ou des substitutions d'un seul résidu qui se produit entre les exons 18 et 21. Des duplications ou des insertions qui surviennent principalement dans l'exon 20 ont aussi été rapportées. La plupart des mutations du domaine de la tyrosine kinase (85 à 90 %) avaient une délétion dans l'exon 19 et une substitution de L858R dans l'exon 21 (**Amelia et al., 2022**). L'activation anormale de l'EGFR peut relever de

l'augmentation du nombre de copies du gène EGFR et de la surexposition la protéine EGFR qui survient dans plus de 60 % des CBNPC (**Hirsch et al., 2003**).

III.2.2. Le gène RAS

Le gène KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog) est un proto-oncogène qui code pour trois protéines homologues de liaison au GTP de 21 kD, Harvey (H), Kirsten (K) et N-Ras, qui sont localisées au niveau de la membrane plasmique sont codés par les gènes situés sur le chromosome 11p15, H-ras ; 12p12, K-ras ; et 1p22, N-ras (**Pellicer, 2011**).

Les protéines Ras sont impliquées dans la transduction de signal (**Crespo & León, 2000**). Les protéines Ras passant d'une forme activée liée au GTP à une forme inactive liée au GDP après la liaison des facteurs de croissance ou des cytokines à leurs récepteurs. L'activation de Ras donc lié au GTP est nécessaire pour que les récepteurs activent les voies de transduction du signal qui conduisent à une réponse de croissance ou de différenciation (**Byrne & Marshall, 1998**).

Les mutations de Ras conduisent à l'expression de protéines Ras oncogènes. Dans la majorité des cas, c'est N-ras qui est activé. Ces mutations semblent toutes survenir au niveau des codons 12, 13 et 61, sites critiques pour la régulation normale de l'activité Ras, conduisant ainsi à la production de protéines Ras constitutivement activées qui ne peuvent pas être désactivées (**Byrne & Marshall, 1998**).

Dans le cancer du poumon et principalement dans les adénocarcinomes pulmonaires, le gène KRAS est le gène le plus souvent muté de la famille RAS, il s'agit de mutations somatiques localisées dans le codon 12 et consistent en 24 transversions G en T, 12 transitions G en A, 2 transversions G en C et 1 double mutation GG en TT. Deux autres transversions G à T dans le codon 13 et 1 transversion A à C dans le codon 61 (**Keohavong et al., 1996**), avec les fréquences suivantes KRAS G12C (42 %), KRAS G12V (21 %), KRAS G12D (17 %), KRAS G12A (7 %), KRAS G12S (5 %) (**Lantéri et al., 2022**).

La mutation du gène Kras modifie le site de liaison du GTP dans la protéine p21-Ras. L'activité GTPasique de p21-Ras mutée et réduit sa capacité à interagir avec les protéines activatrices de la GTPase. La conséquence fonctionnelle de cette mutation est une suractivation, puisque p21-Ras est en permanence liée au GTP. Les signaux mitogènes, de migration, d'invasion, d'angiogenèse sont donc activés en permanence sans activation préalable induite par la fixation d'un facteur de croissance ou pro-angiogénique à son récepteur (**Bronte et al., 2010**).

III.2.3.Le gène BRAF

Le gène BRAF est situé sur le chromosome 7 (7q34) et couvre environ 190 kb. Il contient au moins 19 exons et code un transcrit complet de 2510 bp (**Meyer et al., 2003**). Il code pour la protéine B-Raf, celle-ci est une sérine/thréonine protéine kinase activant la voie de signalisation MAP kinase/ERK (**Zepeda-Lopez et al., 2016**).

BRAF a trois domaines (CR1, CR2 un domaine riche en sérine/thréonine avec un site de liaison et CR3 un domaine kinase qui est situé sur le C-terminal et est régulé par phosphorylation). CR1 et CR2 sont des régions régulatrices situées vers le N - terminal de la protéine. CR1 englobe le domaine de liaison RAS (RBD), qui interagit avec RAS et le domaine riche en cystéine (CRD) qui lie deux ions zinc (**Śmiech et al., 2020**).

La protéine BRAF est un effecteur de la voie de signalisation ERK/MAPK, qui est l'une des voies les plus importantes dans la régulation de la croissance cellulaire, de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose dans toutes les cellules. Le dérèglement de cette voie est apparent dans un tiers de tous les cancers (**Alli et al., 2018**).

Les mutations de BRAF agissent comme un moteur oncogène via la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) (**Planchard et al., 2016**). Il existe 3 classes des mutations du gène B-Raf, les mutations de classe I (V600E) permet au BRAF d'agir comme un monomère constitutivement actif, les mutations classe II (K601E, L597Q et G469A) qui sont des dimères activant la kinase indépendante de RAS et 13 % des mutations BRAF trouvées chez des patients atteints de CPNPC sont des mutations G469, et mutations de classe III (G466, N581, D594, G596) a une activité kinase altérée ou est inactive, plus de 90 % des mutations observées de BRAF sont la mutation V600E, qui décrit le remplacement de valine avec de l'acide glutamique au codon 600 dans le domaine kinase de l'exon 15. Les mutations V600E sont le plus souvent associées à des patientes plus jeunes et non-fumeuses (**Shiau & Tsao, 2017**).

III.2.4.Le gène PIK3CA

PIK3CA est un gène de 34 kb situé sur le chromosome 3 (3q26.3) constitué de 20 exons (**Lai et al., 2015**) codant pour la sous-unité catalytique p110 α de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) de la classe I (**Lai et al., 2015**). Ce sont des hétérodimères constitués de sous-unités catalytiques et régulatrices. Ils ont deux sous-classes, IA (PI3K α , PI3K β et PI3K δ) et IB (PI3K γ), sont activés par les récepteurs tyrosine kinases (RTK) et les membres de la superfamille Ras

interagit avec le domaine de liaison Ras (RBD) de la sous-unité catalytique p110 pour favoriser la localisation membranaire des PI3K (**M. Zhang et al., 2020**).

Des mutations oncogéniques touchant le gène PIK3CA sont des mutations somatiques situées dans E542K ou E545K dans l'exon 9, et H1047R ou H1047L dans l'exon 20, les mutations de l'exon 9 sont situées dans le domaine hélicoïdal de p110 α et sont considérées comme permettant à p110 α d'échapper à l'effet inhibiteur de p85 via le domaine Src-homologie 2 (SH2). Les mutations de l'exon 20 sont situées près de la boucle d'activation dans le domaine kinase, ce sont des mutations gain de fonction, mais le mécanisme par lequel elles favorisent la signalisation PI3K constitutive reste incertain (**Mukohara, 2015**). Les mutations du gène PIK3CA étaient rares dans le cancer du poumon ; plus rare dans les adénocarcinomes (**Scheffler et al., 2014**).

III.2.5. Le gène ALK

Le gène ALK (Anaplastic lymphoma kinase) situé sur le chromosome 2 (2p23.2-p23.1) et exprime un transcrite d'ARN d'environ 6267 kb englobant 29 exons. La protéine codée contient 1602 acides aminés avec des domaines extracellulaires de deux méprines, la protéine A-5, des régions de récepteurs multiples protéine-tyrosine phosphatase mu (MAM) et un domaine récepteur de lipoprotéines de basse densité de classe A (LDL α). Ce gène appartient à la sous-famille des récepteurs de l'insuline comprend un domaine extracellulaire, un tronçon hydrophobe correspondant à une région transmembranaire à simple passage, et un domaine kinase intracellulaire. Lors de la liaison du ligand, les récepteurs ALK sont dimérisés, ce qui entraîne la phosphorylation du domaine kinase et l'activation de plusieurs voies de signalisation en aval telles que les voies JAK/STAT3, PI3K/AKT, RAS/MAPK et PLC- γ (**Palmer et al., 2009**).

Le gène ALK s'est avéré réarrangé, muté ou amplifié dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). Les réarrangements chromosomiques entraînent la création de fusions génétiques EML4 (chromosome 2) -ALK (chromosome 2). L'incidence des réarrangements d'ALK est de 3 à 7 % dans le NSCLC, l'ALK-le sous-type réarrangé de NSCLC caractérisés par une apparition jeune, des antécédents de non-tabagisme ou de tabagisme léger (**Inamura et al., 2009**). La fusion d'EML4 au domaine kinase d'ALK entraîne une signalisation anormale et, par conséquent, une croissance, une prolifération et une survie cellulaires accrues (**Sabir et al., 2017**).

III.3. Les gènes suppresseurs de tumeurs

III.3.1. Le gène P53

Le gène p53 localisé sur le bras court du chromosome 17 composé de 11 exons. La protéine p53 est une phosphoprotéine nucléaire composée de 393 acides aminés, p53 est une

phosphoprotéine nucléaire capable de fixer une séquence spécifique d'ADN. La protéine p53 existe normalement sous forme de tétramère ou de complexe de tétramères. C'est un activateur transcriptionnel de gènes spécifiques et elle peut aussi exercer une répression transcriptionnelle produite probablement par interaction avec d'autres facteurs de transcription ou avec la machinerie générale de transcription (**May & May, 1999**).

Cette protéine est active dans les deux étapes les plus importantes du cycle cellulaire : lors de la transition entre les phases G 1 et S et entre les phases G 2 et M. La fonction de p53 peut être décrite comme assurant l'intégrité du génome en empêchant la réplication de l'ADN endommagé et la division cellulaire. Lorsque le processus de réparation échoue, p53 déclenche l'apoptose des cellules. En plus de la fonction régulatrice, p53 agit également comme agent de transcription (**Rurańska et al., 1997**).

Le p53 contrôle une voie clé protégeant les cellules de la transformation maligne. Dans de nombreux cancers, cependant, cette activité protectrice est désactivée, en raison de la surexpression de la protéine MDM2, qui se lie au domaine de transactivation de p53 et bloque sa capacité à activer la transcription. Ainsi, l'inhibition de la liaison de MDM2 à p53 a été suggérée comme stratégie anticancéreuse (**Chène, 2003**). Lors de l'activation, p53 transcrit le gène MDM2 et, à son tour, la protéine MDM2 inhibe l'activité de p53 : MDM2 se lie au domaine de transactivation de p53 et inhibe son activité transcriptionnelle exporte p53 hors du noyau, favorisant sa dégradation et la rendant inaccessible aux gènes cibles et favorise la dégradation de p53 médiée par le protéasome en fonctionnant comme une ligase d'ubiquitine E3 . De cette manière, MDM2 fonctionne comme un inhibiteur efficace de l'activité de p53 (**Shangary & Wang, 2008**).

Les mutations de p53 dans les cancers du poumon sont des transversions G -> T, (**Subramanian & Govindan, 2008**). La prévalence des transversions G vers T est de 30 % dans les cancers du poumon des fumeurs mais seulement de 12 % dans les cancers du poumon des non-fumeurs (**Pfeifer et al., 2002**).

III.3.2.Le gène RB

La protéine Rb est un suppresseur de tumeur, qui joue un rôle dans le contrôle négatif du cycle cellulaire et dans la progression tumorale. La famille des rétinoblastomes comprend trois membres, Rb/p105, p107 et Rb2/p130. pRb réprime la transcription en remodelant la structure de la chromatine par interaction avec des protéines telles que hBRM, BRG1, HDAC1 et SUV39H1,

qui participent au remodelage des nucléosomes, l'acétylation/désacétylation et la méthylation des histones (**Giacinti & Giordano, 2006**).

La perte de fonction de pRb peut induire une dérégulation du cycle cellulaire et ainsi conduire à un phénotype malin. L'inactivation du gène pRB par des mutations chromosomiques des délétions du gène Rb et la perte allélique héréditaire de Rb confère l'apparition de cancer (**Giacinti & Giordano, 2006**). Le gène Rb est inactivé fonctionnellement dans la plupart des néoplasmes humains soit par mutation/délétion directe dans le cas de carcinome pulmonaire à petites cellules, soit indirectement par une modification de l'expression/activité des régulateurs en amont (**Giacinti & Giordano, 2006**).

La plupart des lignées de cellules cancéreuses pulmonaires pRb-positives sont p16/INK4-négatives. Cela indiquerait que la pathogénèse de certains cancers du poumon se produit par l'absence de l'inhibiteur de p16, qui a pour fonction de maintenir pRb hypophosphorylé. La fréquence de la délétion ou de mutation de pRb est de 90% (**Giacinti & Giordano, 2006**).

La protéine Rb est responsable d'un important point de contrôle G1, bloquant l'entrée en phase S et la croissance cellulaire. Rb et Rb-p représentent les formes non phosphorylées et phosphorylées de la protéine du rétinoblastome. En G0 et au début de G1, Rb s'associe physiquement aux facteurs E2F et bloque leur domaine de transactivation. À la fin de la G1, Rb-p libère E2F, permettant l'expression des gènes qui codent pour les produits nécessaires à la phase S (**Giacinti & Giordano, 2006**).

III.3.3. Héritabilité de la susceptibilité au cancer broncho-pulmonaire

Des gènes de susceptibilité génétique ont été rapportés dans le cancer du poumon, ces derniers ont permis d'expliquer en partie pourquoi certains fumeurs ne développent-ils pas de cancer ? L'héritabilité de la susceptibilité au cancer du poumon a été établie dans de nombreuses études, en particulier GWAS (Genome Wide Association Studies), les GWAS ont signalé près de 45 loci de susceptibilité au cancer du poumon et ont mis en évidence des gènes causaux correspondant à chaque locus (**Bossé & Amos, 2018**). D'autres variants génétiques communs impliqués dans le cancer du poumon ont été récemment identifiés grâce à des études d'association à l'échelle du génome. On cite entre autres trois loci distincts associés au cancer du poumon (5p15, 6p21 et 15q25) qui comprennent des gènes codant les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR) et la production de télomérase (**Brennan et al., 2011**). Les polymorphismes des cytochromes P450 notamment (CYP1A1) ont aussi été associés à un risque élevé de malignité

pulmonaire (**Shah et al., 2008**). On cite à titre d'exemple les loci de susceptibilité les mieux décrits dans la littérature :

III.3.3.1. Mutation germinale T790M du gène EGFR

La mutation constitutionnelle T790M a été décrite pour la première fois en 2005 chez une famille avec plusieurs cas de cancer du poumon non à petites cellules ayant une transmission germinale de cette mutation (**Bell et al., 2005**). Bien que les syndromes héréditaires de cancer du poumon sont rares, les mutations germinales T790M du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) prédisposent au développement du cancer du poumon. Les mutations sporadiques et germinales de T790M étaient principalement présentes dans les adénocarcinomes, notamment chez le sexe féminin (**Gazdar et al., 2014**), ces mutations ont été détectées chez environ 15 % des patients Caucasiens et 50 % des patients Asiatiques(**Falla-Martinez et al., 2019**).

III.3.3.1.1. Locus 15q25

La région 15q25 a été identifiée comme un locus de susceptibilité au cancer du poumon dans les études de GWAS menées sur des populations Européennes(**Hung et al., 2008**). Il s'agit en fait de trois SNP (rs8034191, rs16969968 et rs1051730) dans le cluster de gènes CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 codant respectivement pour les gènes des sous-unités α 5 et 3 du récepteur de l'acétylcholine nicotinique (CHRNA5 et CHRNA3), et le gène de la sous-unité 4 du récepteur β de l'acétylcholine nicotinique (CHRNA4)(**Amos et al., 2008**). Ces trois SNP sont extrêmement rares dans les populations asiatiques, selon la base de données HapMap et ne sont pas associés au risque de cancer du poumon dans les populations Chinoises(**C. Wu et al., 2009**).

III.3.3.1.2. Locus 5p15

La région 5p15 contient deux gènes de susceptibilité au cancer le gène TERT qui code pour la sous-unité catalytique de la transcriptase inverse de la télomérase, qui est surexprimée dans environ 90 % des tumeurs et joue un rôle clé dans le maintien de la stabilité chromosomique, la longueur des télomères et la régulation de la durée de vie de la prolifération cellulaire(**Newbold, 2002**), et le gène CLPTM1L qui code pour la protéine transmembranaire et joue un rôle dans l'apoptose, ce gène est surexprimé dans le cancer du poumon(**James et al., 2014**).

III.3.3.2. Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine

Les nAChR comprennent cinq sous-unités, dont dix sous-unités α (α 1- α 10), quatre sous-unités β (β 1- β 4), une δ et une sous-unité ϵ ou γ , qui forment des hétéro- ou homo-pentères renfermant un canal ionique central. La composition de la sous-unité nAChR régule à son tour la

fonction et la pharmacologie des nAChR. Les nAChR sont des canaux cationiques membranaires dont l'activation est déclenchée par la liaison du neurotransmetteur endogène acétylcholine (ACh) ou d'autres composés biologiques, dont la nicotine. Le rôle de nAChR a été impliqué dans la régulation de processus cellulaires comme la prolifération, l'interaction cellule-cellule et la mort cellulaire, la transition épithéliale-mésenchymateuse et les phénotypes proinvasifs et angiogéniques (Niu & Lu, 2014).

III.3.4.Cytochrome P450 CYP1A1

Le métabolisme de la plupart des cancérigènes chimiques chez l'Homme se produit en deux phases distinctes. Les agents cancérigènes n'exercent leur effet qu'après avoir été métaboliquement activés en intermédiaires (phase I), capables de se lier à l'ADN et de provoquer des mutations. Les catalyseurs de phase I les plus répandus sont les cytochromes P450 (CYP), les plus étudiés en cancérologie pulmonaire font partie de la famille CYP1 (Kiyohara & Ohno, 1999).

Les polymorphismes de ces gènes les mieux décrits : (CYP1A1*2C) (CYP1A1*2A) (CYP1A1*4) sont surreprésentés chez les patients atteints d'un cancer du poumon par rapport aux témoins (Shah et al., 2008).

III.4.Outils thérapeutiques innovants dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires

III.4.1.Thérapie génique

La thérapie génique modifie le matériel génétique des patients par des méthodes spécifiques. Les gènes thérapeutiques sont introduits dans les cellules cibles des patients en ciblant directement des gènes anormaux spécifiques. La thérapie génique des tumeurs comprend plusieurs approches dont la thérapie génique suppresseur de tumeur, la thérapie génique antisens, la thérapie génique sensible aux médicaments, la thérapie génique résistante aux médicaments et la thérapie génique immunitaire (Jiang et al., 2019).

III.4.1.1.Cibles moléculaires dans le cancer du poumon

Au cours de la progression de la transformation maligne du cancer du poumon, une panoplie de facteurs moléculaires potentiels a été élucidée. Des délétions des chromosomes 3 et 13 ont été documentées dans les échantillons de tumeurs pulmonaires. Elles peuvent être suivies d'altérations de la régulation du cycle cellulaire et de la signalisation des facteurs de croissance qui aident la tumeur à poursuivre sa croissance (Daniel & Smythe, 2003).

Tableau III: Exemples de stratégies de ciblage dans le cancer du poumon (Daniel & Smythe,2003).

Approche	Exemples cités
Remplacement des gènes suppresseurs de tumeurs p53, p16, p21, p27 mutés ou supprimés	Rb FHIT MDA-7
Anti-angiogénèse	VEGF
Antagonisme des facteurs de croissance	Her-2/ErbB2 EGFR

- **Gènes suppresseurs de tumeurs**

Le gène p53, situé sur le chromosome 17p, est le gène suppresseur de tumeur classique impliqué dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose. Le gène p53 se trouve muté dans plus de 50 % des cancers du poumon ce qui lui fait une cible attrayante pour les premières études précliniques (**Daniel & Smythe, 2003**). Le produit du gène p53 est capable de se lier à l'ADN endommagé pour le réparer ou induire l'apoptose. L'inactivation peut se produire à un stade précoce, avec une mutation ou une délétion allélique, ou par d'autres mécanismes en aval (**Daniel & Smythe, 2003**).

Dans le cancer du poumon, il existe également un lien très fort entre l'exposition au tabac et la mutation acquise de p53. Des études précliniques qui ont utilisé des vecteurs rétroviraux et adénoviraux, ont confirmé l'effet thérapeutique de p53, et ont finalement ouvert la voie à l'initiation d'essais cliniques. Ces études ont également émis l'hypothèse que des injections intratumorales uniques administrées à des intervalles spécifiques pourraient être efficaces, en raison de facteurs tels que l'effet " bystander " (où les cellules voisines non transduites sont détruites par divers mécanismes locaux) (**Daniel & Smythe, 2003**).

Les résultats du premier essai clinique de remplacement de p53 dans les NSCLC, par l'injection d'un vecteur rétroviral contenant le p53 sauvage dans les tumeurs de neuf patients à un stade avancé, en utilisant soit une bronchoscopie, soit une radiothérapie, ont montré des signes d'expression de p53, une apoptose et une régression tumorale ont été décrites chez certains

patients. Ces essais de thérapie génique ont montré leur efficacité et peuvent être utilisés en toute sécurité sans toxicité (tableau IV) (Daniel & Smythe, 2003). Ci-dessous les principaux essais cliniques sur le gène p53.

Tableau IV: Essais cliniques du remplacement du gène p53 dans le cancer du poumon (Daniel & Smythe, 2003).

Traitement	Voie d'accès	patients	Transfert de gènes	Notes cliniques
P53 rétroviral Et CT STB (Stabilisation de la maladie)	Guidage par EB	9	Non évaluées	3 RSP (réponse)
Adénoviral p53 (SCH58500) et CT patients recevant contrôle traitement à haute dose local transitoire	Guidée par EB	15	Seulement chez 6	4/6
Adénoviral p53 (INGN 201) (introgen therapeutics)	Guidée par EB et CT 17 STB	28	12/26	2 RSP
Adénoviral p53 (INGN 201) +cisplatine	Guidée par EB et CT 17 STB	24	6/14	2RSP
Adénoviral p53 (SCH58500) ,en alternance avec des régimes de chimiothérapie	Guidée par EB et CT	25	17/25	non bénéfique supplémentaire par rapport à la chimiothérapie
Adénoviral p53 (INGN 201) +rayonnement	Guidée par EB et CT	19	9/12 avec biopsies appariées (avant et après l'injection	3/19 STB 11/19 RSP 1CMP (reponse Complete)

- **Autres points de contrôle du cycle cellulaire**

Le cycle cellulaire comporte divers points de contrôle utilisés pour empêcher les cellules de développer le phénotype malin. Les inhibiteurs de la kinase dépendante de la cycline p16, p21 et p27 fonctionnent comme des gardiens responsables de la régulation négative de cette progression G1-S. Des mutations dans ces gènes sont fréquemment observées, notamment dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules. Le remplacement de la P16 à l'aide de vecteurs adénoviraux dans des lignées cellulaires de type nul a démontré une inhibition accrue de la croissance du cancer (**Daniel & Smythe, 2003**).

Des résultats similaires *in vitro* sont observés avec p21 et p27. La fonction essentielle de ces inhibiteurs est d'empêcher la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (RB), qui, à son tour, empêche l'activation de divers facteurs de transcription. Des difficultés supplémentaires dans le maintien du cycle cellulaire surviennent, cependant, lorsque le gène RB lui-même est affecté il en résulte une protéine RB défectueuse. Le remplacement de la protéine RB est envisagé pour inhiber de la croissance maligne (**Daniel & Smythe, 2003**).

- **Angiogenèse et facteurs de croissance**

L'angiogenèse est le processus par lequel une tumeur crée de nouveaux vaisseaux sanguins pour favoriser la croissance et le développement de métastases. De nombreuses molécules proangiogéniques ont été décrites, notamment l'E-cadhérine, la Cox-2 et le facteur de croissance (VEGF). Une corrélation entre la régulation du VEGF et la progression de la maladie dans les CBNPC a été démontrée, un certain nombre d'agents attaquant soit la protéine ou le récepteur du VEGF ont été développés, y compris le bevacizumab (AvastinTM), qui est un anticorps monoclonal humain contre le VEGF (**Daniel & Smythe, 2003**). Un composé d'ADN antisens dirigé contre le récepteurs Her-2/ErbB2 et le récepteur du facteur de croissance endothélial (EGFR) a montré une inhibition de la croissance cellulaire *in vitro*, ces deux récepteurs sont des exemples de protéine tyrosine kinase qui augmentent la croissance des cellules tumorales (**Daniel & Smythe, 2003**).

III.4.2. Edition de gènes pour le traitement du cancer du poumon (CRISPR-Cas9)

Il est bien établi que le cancer en général, est une maladie génétique qui se développe à partir d'aberrations génétiques et épigénétiques leur conférant un avantage prolifératif (**Lu et al., 2015**). Ces dernières années, l'utilisation de technologies d'édition de gènes a été évaluée pour le traitement du cancer du poumon et a donné des résultats spectaculaires. Le concept d'application

de CRISPR/Cas9 dans la recherche sur le traitement du cancer du poumon est brièvement résumé dans la figure 10 (Jiang et al., 2019).

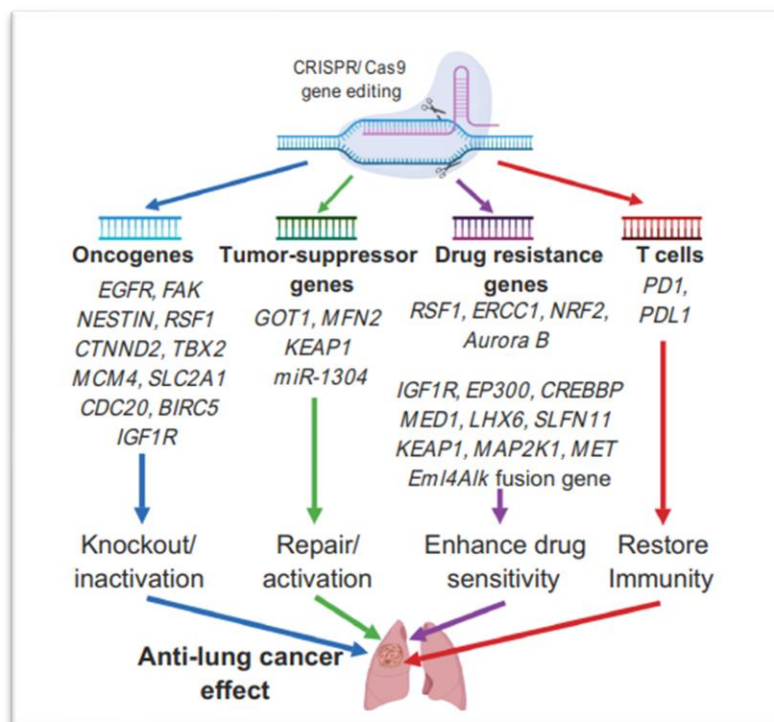


FIGURE 10: APPLICATIONS DE CRISPR/CAS9 DANS LES ETUDES SUR LE TRAITEMENT DE CANCER DU POUMON

Les études portent sur des cibles oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, les gènes de résistance aux médicaments et les gènes liés au système immunitaire de la tumeur (Jiang et al., 2019).

Les principaux composants de CRISPR-Cas9 sont l'endonucléase Cas9 et un ARN guide unique (ARNsg) complémentaire de la séquence cible, et qui guide donc Cas9 vers l'ADN cible, générant ainsi des cassures double brin (CDB) qui sont ensuite traitées par les mécanismes de réparation de l'ADN ce qui entraîne une édition de l'ADN spécifique au site (Lu et al., 2015).

CRISPR-Cas9 localise et coupe la séquence cible dirigée par l'appariement des bases entre l'ARNg et la séquence cible en présence d'un motif protospacer-adjacent (PAM) sur le brin opposé. Les CSD (cassure double brin) résultantes stimulent les processus de réparation de l'ADN, y compris le NHEJ (Non-Homologous End-Joining) ou jonction d'extrémités non homologues (figure 11), les lignes vertes indiquent la séquence d'ADN réparée, tandis que les courtes lignes rouges indiquent les mutations Indel générées par le NHEJ (Lu et al., 2015).

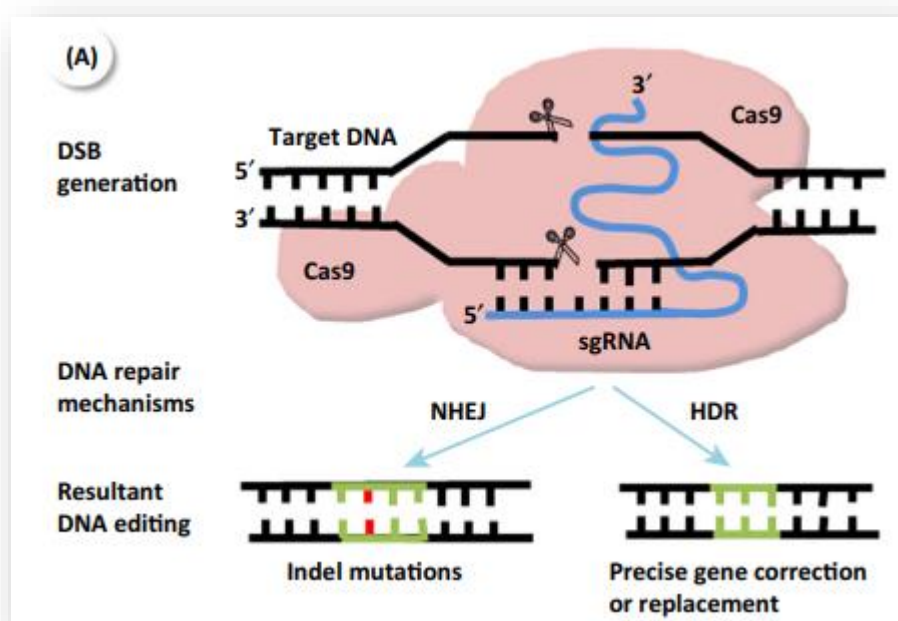


FIGURE 11: MECANISMES DE L'EDITION DU GENOME MEDIEE PAR CRISPR-CAS9 (LU ET AL., 2015).

III.4.2.1. Principales applications des outils d'édition de gènes basés sur CRISPR/Cas9

- **Application de CRISPR/Cas9 dans l'édition des oncogènes**

L'inhibition de la croissance après l'inactivation d'un seul oncogène dans les cellules tumorales, constitue la base théorique de l'application de la technologie CRISPR/ Cas9 au traitement du cancer. La technologie d'édition de gènes CRISPR/Cas9 peut identifier avec précision les séquences d'ADN ciblées (Jiang et al., 2019).

Au cours des dernières années, les oncogènes qui ont été étudiés dans le cadre de l'édition génique par CRISPR/Cas9 pour le traitement du cancer du poumon comprennent le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), FAK, NESTIN, RSF1, CTNND2, et IGF1R (résumé dans l'annexe). Ces gènes, sont connus pour favoriser le développement des cellules tumorales pulmonaires et l'augmentation de leurs capacités à envahir d'autres tissus ou de métastaser (Jiang et al., 2019).

L'élimination par CRISPR/Cas9 de l'allèle oncogène mutant EGFR inhibe la croissance et la prolifération des lignées cellulaires de cancer du poumon H1975, A549 et H1650 (Jiang et al., 2019).

La δ -Caténine (une protéine neuronale se lie au segment juxta membranaire des cadhérines classiques) agit comme un oncogène, favorisant la malignité dans l'adénocarcinome pulmonaire. Le knockout CRISPR/Cas9 du gène CTNND2 dans les cellules pulmonaires Lewis (un type de

cellule dérivé du cancer du poumon chez la souris), et dans un modèle établi de xénogreffe de cancer du poumon chez la souris C57/B6 a entraîné une diminution de la protéine δ -caténine dans les cellules cancéreuses, et les cellules ont perdu leur capacité tumorigène et métastatique *in vivo* via l'inhibition de la signalisation Wnt (un composant régulateur clé de la voie de signalisation Wnt) (**Jiang et al., 2019**).

Dans l'ensemble, les recherches actuelles montrent que la technologie d'édition de gènes CRISPR/Cas9 pour l'édition des proto-oncogènes a le potentiel pour devenir un traitement prometteur du cancer du poumon (**Jiang et al., 2019**).

- **Application de CRISPR/Cas9 sur les gènes suppresseurs de tumeurs**

Les gènes suppresseurs de tumeurs constituent des cibles importantes pour le traitement à l'aide de la technologie d'édition de gènes CRISPR/Cas9, grâce à cette technologie les gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être ciblés pour être réparés, et restaurer leur activité afin le processus tumorigène (**Jiang et al., 2019**).

Jusqu'à présent, peu d'études ont examiné les gènes suppresseurs de tumeurs dans le cancer du poumon en utilisant le gène CRISPR/Cas9 (**Jiang et al., 2019**). Les gènes suppresseurs de tumeurs actuellement étudiés à l'aide des approches CRISPR/Cas9 sont résumés dans le (tableau. IV) Parmi ceux-ci, une étude a confirmé que l'élimination génétique du gène suppresseur de tumeurs (MFN2), dans la lignée cellulaire A549 du cancer du poumon, favorisait la survie, augmentait la viabilité cellulaire et favorisait la croissance cellulaire, l'invasion et les métastases en régulant la voie de signalisation mTORC2/Akt(**Jiang et al., 2019**).

- **Application de CRISPR/Cas9 sur les gènes de résistance à la chimiothérapie**

Le développement de la résistance des cellules cancéreuses aux médicaments chimiothérapeutiques est un obstacle majeur au traitement du cancer. Le principal mécanisme de chimiorésistance est la dérégulation des gènes liés à la chimiorésistance et la modulation de leurs niveaux d'expression, ou de leurs fonctions afin de prévenir la prolifération, l'invasion et les métastases des cellules cancéreuses (**H. Zhang et al., 2021**).

Actuellement, CRISPR/Cas9 a été utilisé pour étudier les gènes liés de la sensibilisation et à la résistance aux chimiothérapies du cancer pulmonaire, telles que le cisplatine, le carboplatine et le paclitaxel, fournissant une base théorique pour améliorer l'efficacité thérapeutique de la chimiothérapie dans le cancer du poumon (**Jiang et al., 2019**).

Dans Les lignées cellulaires humaines de cancer du poumon non à petites cellules NCI-H1299 et NCI-H460, l'élimination du gène RSF1 en association avec le paclitaxel a entraîné un

arrêt du cycle cellulaire en G1, une augmentation de l'apoptose et une réduction de la migration et de la prolifération cellulaires (**Jiang et al., 2019**).

Une étude a démontré que le knockout d'ERCC1 par CRISPR/Cas9 pouvait induire une hypersensibilité des lignées cellulaires de cancer du poumon au cisplatine. Dans les lignées cellulaires de CPNPC, le knockout d'Aurora B (AURKB) par CRISPR/Cas9 a permis de rétablir l'expression du gène suppresseur de tumeur TP53 et de restaurer la sensibilité au cisplatine et au paclitaxel (**Jiang et al., 2019**).

- **Applications de CRISPR/Cas9 sur les médicaments ciblés et les gènes liés à des inhibiteurs**

CRISPR/Cas9 peut également jouer un rôle important dans le criblage de cibles médicamenteuses. En combinant sgRNA et des marqueurs de criblage dans la bibliothèque CRISPR, des gènes cibles potentiels dans le génome entier peuvent être criblés rapidement (**Jiang et al., 2019**). Plusieurs études ont examiné les gènes liés à la résistance aux médicaments ciblés comme l'erlotinib et le témozolomide dans le cancer du poumon en utilisant la technique CRISPR/Cas9. Le knockout du gène de l'IGF1R pourrait réduire de manière significative la résistance à l'erlotinib dans la lignée cellulaire humaine HCC827 du NSCLC (**Jiang et al., 2019**).

En outre, des progrès ont été réalisés dans l'application de la technologie CRISPR/Cas9 pour l'étude des inhibiteurs du cancer du poumon. L'étude des gènes liés aux inhibiteurs du cancer du poumon, notamment l'EGFR, l'ALK, le BRAF, le MEK et le MET (**Jiang et al., 2019**).

III.4.2.2. Application du système CRISPR/Cas9 à l'immunothérapie

Des chercheurs de l'Université Sichuan en Chine, ont pu injecter des lymphocytes génétiquement modifiés pour la première fois chez un patient atteint du cancer du poumon, comme approche thérapeutique pour promouvoir la réponse du système immunitaire. Pour atteindre cet objectif, le gène codant pour le PD-1("Programmed Death-1") a été désactivé en utilisant la technologie CRISPR-Cas9, il est donc attendu que l'action du système immunitaire médié par des lymphocytes contre le cancer est plus efficace (Fig. 12) (**Andres, 2016**).

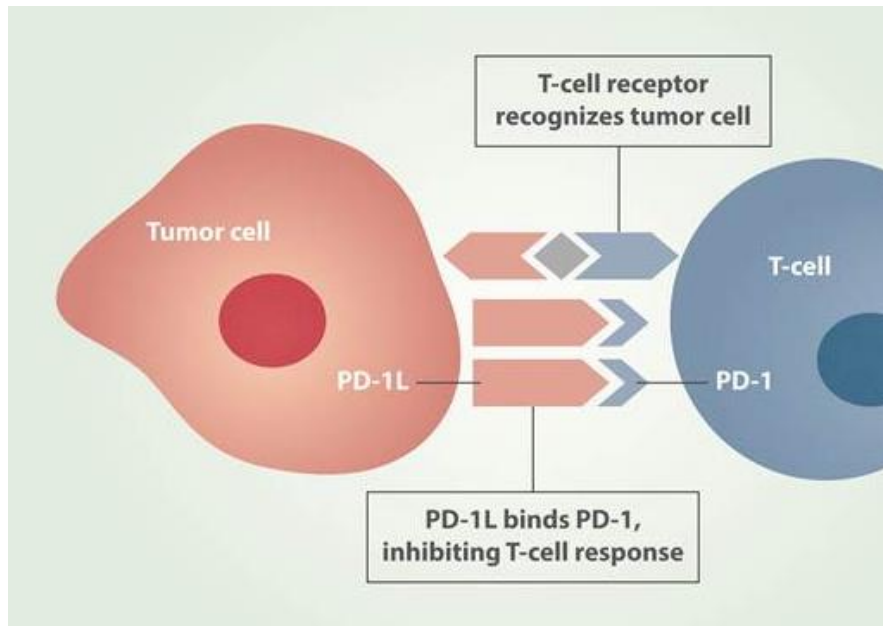


FIGURE 12: PERTURBATION EFFICACE DE L'INHIBITION DE LA REPOSE IMMUNITAIRE PAR LA LIAISON DE LA PD-1 APRES LA RECONNAISSANCE ; CELLULES T ET CELLULE TUMORALE (Andres, 2016).

Tableau V: Études d'édition de gènes utilisant CRISPR/Cas9 pour des gènes cibles potentiels dans le traitement du cancer du poumon. (JIANG ET AL., 2019).

Gène cible	Cellules ou tissus traités	Knockout	Données expérimentales après l'édition de gènes
EGFR muté	cellules H1975 et cellules A549 ; modèle de souris xénotransplante de cancer du poumon humain	Knockout	La capacité de tuer les cellules cancéreuses a été significativement améliorée et le volume tumoral a été réduit dans un modèle de xénotransplante de souris.
CD38	cellules A549 ; xénotransplante chez la souris nude	Knockout	Inhibition de la croissance cellulaire, de l'invasion cellulaire et de la croissance tumorale par xénotransplantes.
EGFR muté (L858R)	Cellules H1650	Génomique clivage	Réduction de la prolifération cellulaire.
FAK	Cellules NSCLC KRAS mutantes	Knockout	Lésions persistantes de l'ADN et sensibilisation à la radiothérapie.
NESTIN	Cellules A549 et H1299	Knockout	Augmentation de l'apoptose, réduction de la prolifération, de la formation de colonies et de l'invasion; inhibition de l'EMT.
RSF1	Cellules H460 et cellules H1299	Knockout	arrêt du cycle cellulaire G1, augmentation de l'apoptose cellulaire,
CTNND2	cellules pulmonaires de Lewis ; xénotransplante chez la souris B6/C57	Knockout	Déplétion de la protéine δ -caténine ; perte de la capacité tumorigène et métastatique des cellules tumorales in vivo ; inhibition de la signalisation Wnt.
TBX2 ,MCM4, SLC2A1,CDC20 BIRC5	cellules H2009 et HCC44	Knockout	Le knock-out de ces gènes potentiellement responsables du cancer du poumon a diminué la prolifération des cellules cancéreuses du poumon.
IGF1R	Cellule HCC827	Knockout	Diminution des niveaux de marqueurs des cellules mésenchymateuses ; amélioration de la signalisation épithéliale intrinsèque.
GOT1	Cellules A549	Knockout	La carence en glucose réduit la viabilité des cellules GOT1 nulles.
MFN2	Cellules A549	Knockout	Augmentation de l'activité cellulaire, de la formation de colonies, de l'invasion et des métastases; régulation à la hausse de la voie de signalisation mTORC2/Akt
KEAP1	Modèle de souris piloté par Kras de LUAD	Knockout	Suractivation de Nrf2 ; promotion de la LUAD induite par Kras chez les souris.

III.4.3. Essais thérapeutiques basés sur les miARN dans le cancer humain

Les micro-ARN (miRNA) jouent un rôle important dans tous les processus biologiques fondamentaux (différenciation ou prolifération cellulaire, apoptose, progression du cycle cellulaire, métastase à distance et réponses immunitaires), ainsi dans l'initiation et la progression du cancer en raison de leur capacité à interférer avec la signalisation et de réguler des processus cellulaires clés (Braicu et al., 2019). Les miARN sont de petites molécules (21-23 nucléotides) non codants transcrites par des ARN polymérase de type II et III, qui sont transformés par Drosha en Pré-miRNA. L'Exportin5 et le Ran-GTP transfèrent les pré-miARN dans le cytoplasme. Le duplex miRNA est traité par l'enzyme endoribonucléase Dicer et le miRNA simple brin forme le complexe RISC avec les argonautes (AGO1 et AGO2) et la protéine de liaison ARN réponse de transactivation (TRBP). Enfin, les miRNA matures se lient à leurs séquences cibles dans les UTR pour induire une répression traductionnelle des ARNm (fig13) (Zhong et al., 2021).

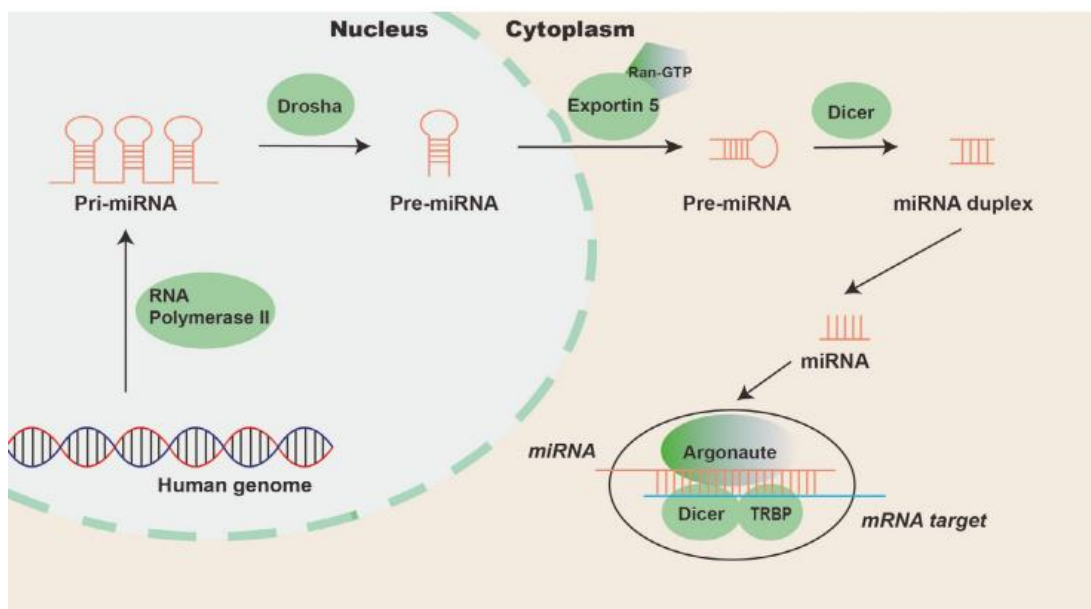


FIGURE 13: BIOGENESE ET FONCTION DES miRNA (ZHONG ET AL., 2021).

Environ 50 % des miARN se trouvent dans des régions intergéniques, et le reste est prédit dans des régions intragéniques (introniques). À ce jour, plusieurs miARN introniques associés au cancer ont été découverts chez l'homme, tels que miR-17-92 et miR-126 et miR-126. La dérégulation des miRNA est courante dans la progression du cancer, des miR-205, miR-96, miR-182 et miR-183 anormaux sont trouvés dans les échantillons de cancer du poumon (M. Wu et al., 2018).

III.4.3.1. Types des miARN

Les miARN sont subdivisés en deux catégories principales ; les miRNA suppresseurs de tumeurs et les miRNA oncogènes (M. Wu et al., 2018). Les altérations des niveaux d'expression des

miRNA sont liées à la pathogenèse du cancer. Généralement, les transcrits dont le niveau d'expression est réduit ont un rôle de suppresseur de tumeur, tandis que ceux qui sont surexprimés entretiennent l'oncogenèse (**Braicu et al., 2019**).

III.4.3.1.1.miR-34a

Il a été démontré que le miR-34a peut sauver le facteur de croissance des hépatocytes (HGF) induite par le géfitinib dans les cellules du NSCLC mutantes, considérant que la surexpression de miR-34a entrave la prolifération cellulaire et favorise l'apoptose (**M. Wu et al., 2018**).

III.4.3.1.2.miR-145

Après l'administration de miR-145 à des lignées cellulaires AdC humaines mutantes EGFR, une inhibition de la croissance cellulaire a été obtenue. En outre, on a constaté que le miR-17 et le miR-20a influençaient l'apoptose *in vitro* (**Uddin & Chakraborty, 2018**).

III.4.3.1.3.miRNA-146a

Il a récemment été rapporté que le miRNA-146a inhibe la migration et l'invasion des cellules tumorales du poumon. La combinaison du miR-146a et le géfitinib a présenté une réduction convaincante de l'invasion dans les cellules cancéreuses pulmonaires résistantes médiée par EMT et la suppression de IRS2 (substrat 2 du récepteur de l'insuline). La restauration de miARN spécifiques pourrait donc constituer une stratégie efficace pour surmonter la résistance aux médicaments (**M. Wu et al., 2018**).

III.4.3.1.4.miR-9-3 et miR193a

La méthylation-silence de miR-9-3 et miR193a pourrait jouer un rôle crucial dans l'amélioration de la croissance des cellules NSCLC, tandis que la déméthylation pour relancer l'expression des gènes miR-9-3 et miR193a contribue, au moins en partie, à la fonction anticancéreuse de l'agent de déméthylation 5-AzaC (**M. Wu et al., 2018**). L'agent de déméthylation 5-AzaC a le rôle d'augmenter de façon concomitante l'expression de miR-9-3 et miR-193a et de réguler à la baisse leurs gènes cibles respectifs NF- κ B et Mcl-1, accompagnée d'une inhibition de la prolifération et d'une promotion de l'apoptose de NSCLCs (**Wang et al., 2013**).

Tableau VI: Exemples de miRNAs thérapeutiques potentiels dans le cancer du poumon (M. Wu et al., 2018).

miRNAs	Expression	Cibles	Comportement	Modèle(s) testé(s)
miR-34a	En bas	MET	Sauver la résistance au géfitinib	cellules HCC827 et PC-9
miR-138-5p	En bas	EMT	Sauver la résistance au géfitinib	cellules PC9GR et H1975
miR-146a	En bas	IRS2	Réduire l'invasion	Cellules cancéreuses (H226,H358,H460,HCC95,HCC827 et H1299) ;échantillons de tissu pulmonaire
miR-19a and -19b	haut	Prolifération tumorale		Souris nude athymique
miR-9-3	Méthylation-silence	5-AzaC	Prolifération tumorale	Les lignées cellulaires NSCLC
miR-193a				(A427,NCI-H1975, et NCI-H1993)
miR-144	haut	GLUTI	Prolifération tumorale	Cellules A549 et HEK293T

IRS2 : substrat du récepteur de l'insuline 2 ; **GLUTI** : transporteur de glucose I.

III.4.3.2. Les miARN en tant qu'agents thérapeutiques et cibles pour le cancer du poumon

La thérapie du cancer du poumon basée sur les MiRNA a été explorée dans un grand nombre d'études émergentes, et les méthodes peuvent être classées en trois catégories :

renverser la résistance aux médicaments, bloquer directement les miARN oncogènes et restaurer les miARN supprimés par les tumeurs (M. Wu et al., 2018).

Actuellement, les stratégies directes pour cibler les miARN dans le cancer impliquent l'utilisation d'oligonucléotides, ou de constructions virales soit pour limiter l'expression des miRNA oncogènes, ou pour substituer la perte d'expression des miRNA suppresseurs de tumeurs (Uddin & Chakraborty, 2018).

Une enquête, portant sur 34 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé et présentant une mutation de l'EGFR a révélé que la surexpression de miR-21, AmiR27a et miR-218 prédit la résistance primaire à l'EGFR-TKI chez les patients atteints de de CBNPC avancé avec une délétion de l'EGFR ce qui suggère que les miRNA pourraient être des cibles efficaces pour inverser la résistance (M. Wu et al., 2018).

III.4.3.3. La thérapie par les miR-181a/b dans le cancer du poumon

Les miR-181a et miR-181b jouent divers rôles dans la régulation de la croissance, du développement, de l'angiogenèse, de l'invasion et des métastases dans un large éventail de tumeurs solides, y compris les cancers du poumon. Dans cette tumeur maligne, les niveaux d'expression de miR-181a/b sont diminués (Braicu et al., 2019). Le miR-181 est représentée par des transcrits qui sont hautement conservés dans différentes espèces. Le miR-181a et miR-181b (miR-181a/b) sont situés sur les chromosomes 1 et 9 et sont pathologiquement exprimés dans le tissu tumoral et le plasma des patients atteints d'un cancer du poumon. Une caractéristique mécanistique essentielle de ces transcrits est liée à la complémentarité partielle avec leurs gènes cibles (Braicu et al., 2019). Ces miRNA interfèrent avec les voies impliquées dans l'angiogenèse tumorale, l'invasion, les métastases et la sensibilité aux médicaments dans le cancer du poumon (Figure14) (Braicu et al., 2019).

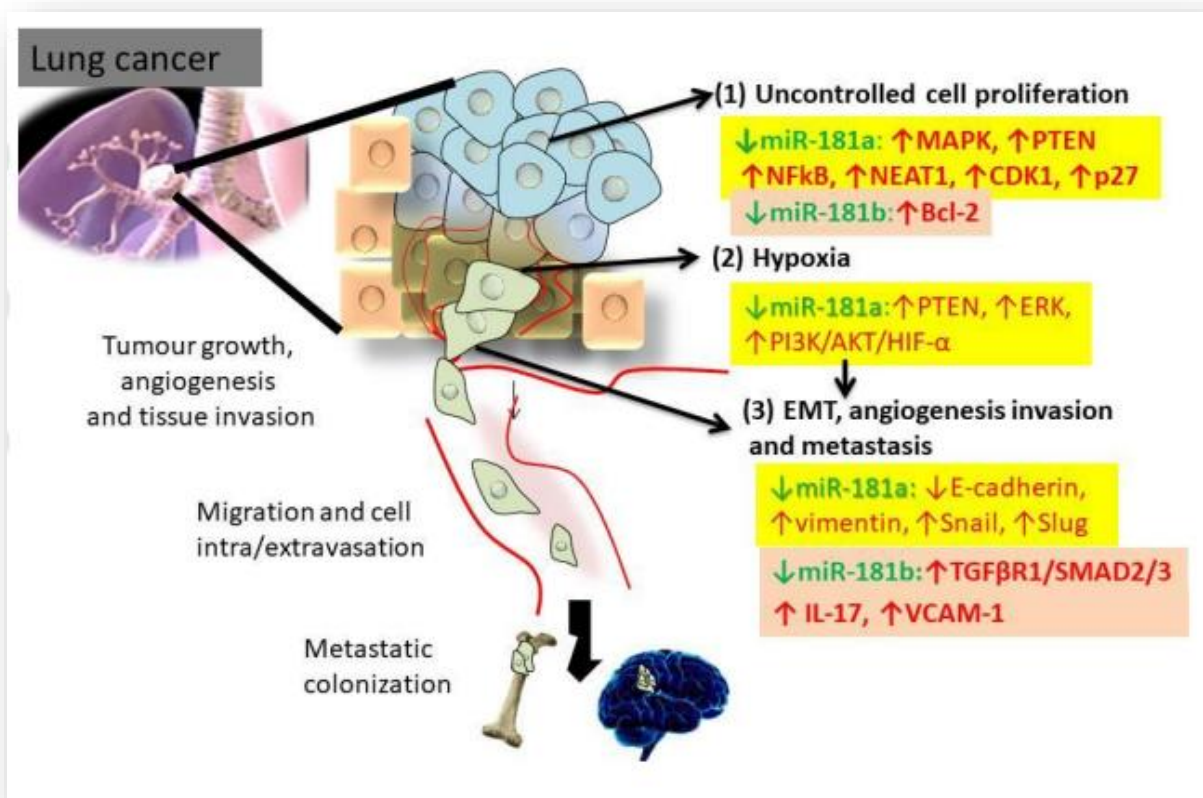


FIGURE 14: APERÇUS MECANISTIQUES PERTINENTS LIES AU MIR-181A/B DANS LE CANCER DU POU MON (1) LES MIR-181A/B CIBLENT DES GENES CLES IMPLIQUES DANS LA REGULATION DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE ; (2) L'HYPOXIE INTRA-TUMORALE; (3) EMT, ANGIOGENESE TUMORALE, INVASION ET METASTASES A DISTANCE (BRAICU ET AL., 2019).

Les principaux vecteurs utilisés pour la délivrance de miRNA sont les liposomes, les nanoparticules polymériques et les systèmes viraux (Braicu et al., 2019).

III.4.4. Délivrance de gènes à l'aide de nanoparticules polymères pour le traitement du cancer pulmonaire

L'administration ciblée de gènes dans les cellules cancéreuses entraîne l'extinction spécifique des gènes qui participent activement à la croissance tumorale, l'angiogenèse et les métastases. Pour une délivrance réussie et efficace, les oligonucléotides ont besoin d'un support pour être transfectés dans les cellules en raison de la possibilité de dégradation par les nucléases lors de la circulation et dans les conditions difficiles de l'endo-lysosome cellulaire (Amreddy et al., 2017).

Les nanoparticules sont des supports prometteurs pour transfecter des gènes dans des cellules cancéreuses. Parmi les différents types de nanoparticules, les nanoparticules à base de polymère sont largement utilisées pour l'administration de gènes (Amreddy et al., 2017).

III.4.4.1. Types de nanoparticules polymériques utilisées pour l'ARNi dans le cancer du poumon

Les nanoparticules polymériques les plus couramment explorées pour l'administration de gènes sont des nanoparticules polymériques synthétiques (acide polylactique-co-glycolique) ou naturelles (chitosan) (Fig. 15)(Amreddy et al., 2017).

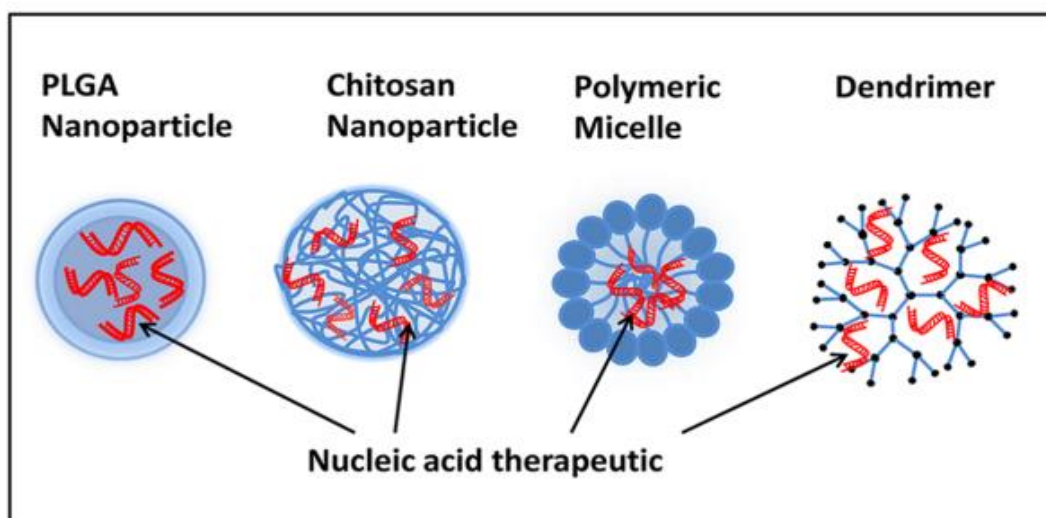


FIGURE 15: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES NANOPLATFORMES POLYMERIQUES COURAMMENT UTILISEES POUR L'ADMINISTRATION DE GENES, DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU POU MON (AMREDDY ET AL., 2017).

III.4.4.2. Des nanoparticules polymériques pour l'administration de gènes à médiation par les récepteurs dans le cancer du poumon

Le ciblage des systèmes d'administration de gènes à base de nanoparticules a été exploré pour améliorer l'absorption des acides nucléiques thérapeutiques au niveau du site tumoral. Le ciblage passif explore l'effet de perméation et de rétention améliorée (EPR) dans le microenvironnement tumoral, le ciblage actif implique le mécanisme d'interaction ligand-récepteur entre les nanoparticules et les cellules cancéreuses (Amreddy et al., 2017). Les ligands spécifiques aux tumeurs peuvent être conjugués à la surface des nanoparticules polymères pour l'administration ciblée de charges utiles d'acides nucléiques. L'efficacité de la délivrance ciblée dépend de la concentration et de la densité du ligand, l'affinité de liaison entre le ligand et le récepteur. Le ligand de ciblage interagit spécifiquement avec les récepteurs de surface des cellules qui sont surexprimés dans les cellules cancéreuses du poumon (Amreddy et al., 2017).

Le récepteur de la transferrine, FRA, l'EGFR, les intégrines et le CD44 sont des récepteurs courants qui ont été explorés pour l'administration ciblée de gènes par nanoparticules dans le cancer du poumon. Petites molécules, protéines, anticorps et fragments d'anticorps ont été utilisés pour cibler les récepteurs en fonctionnalisant les nanoparticules polymériques à leur surface (Fig. 16) (Amreddy et al., 2017).

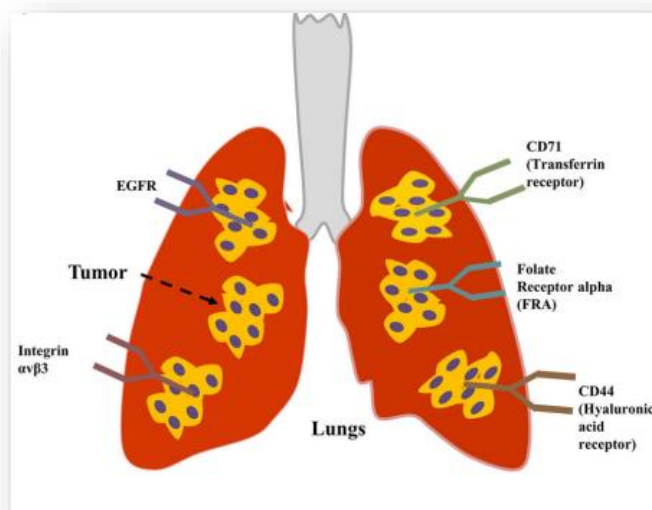


FIGURE 16: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTS RECEPTEURS DE SURFACE DES CELLULES QUI SONT SUREXPRIMÉS DANS LE CANCER DU POU MON QUI ONT ÉTÉ EXPLOITÉS POUR L'ADMINISTRATION CIBLÉE DE GÈNES À L'AIDE DE NANOPARTICULES

(Amreddy et al., 2017).

- **EGFR**

L'expression de l'EGFR dans les cellules cancéreuses du poumon a été explorée pour l'administration ciblée de gènes à l'aide de nanoparticules. Un anticorps ou un affibody de l'EGFR peut être utilisé pour l'administration ciblée de thérapeutiques aux cellules cancéreuses du poumon. Les molécules ciblant l'EGFR peuvent être conjuguées à la surface des nanoparticules par des interactions covalentes ou non covalentes (**Amreddy et al., 2017**).

- **Récepteur de Folate Alpha (FRA)**

Le récepteur alpha des folates et la glycoprotéine de surface cellulaire sont des membres de la famille des récepteurs des folates. Les nanoparticules conjuguées aux folates pénètrent dans les cellules principalement via l'endocytose. Les cellules cancéreuses du poumon, expriment des niveaux élevés de FRA en raison de leur origine épithéliale (**Amreddy et al., 2017**). Un nombre important de types de cancer du poumon, y compris les adénocarcinomes, et le carcinome à grandes cellules, expriment des niveaux détectables de FRA, 74 % des adénocarcinomes pulmonaires exprimaient FRA, alors que seulement 13 % des carcinomes épidermoïdes exprimaient FRA (**Amreddy et al., 2017**).

- **CD44**

CD44 est une glycoprotéine membranaire intégrale de surface cellulaire qui fonctionne comme un récepteur de l'hyaluronate et joue un rôle important dans la régulation de la croissance tumorale, des métastases et de la résistance aux médicaments. Parmi les cancers du poumon, les tumeurs NSCLC expriment des niveaux plus élevés de CD44 que les SCLC (**Amreddy et al., 2017**).

- **RGD**

Les intégrines sont des récepteurs transmembranaires hétérodimériques qui contiennent 18 sous-unités a et 8 sous-unités b. Dans le cancer du poumon, la composition des sous-unités a et b détermine le sous-type de tumeur. Dans le cancer du poumon l'expression de l'intégrine joue un rôle comportemental et de développement (**Amreddy et al., 2017**). Parmi toutes les intégrines, le récepteur avb3 était le meilleur choix pour l'administration ciblée de produits thérapeutiques dans le cancer du poumon. Ce récepteur peut être spécifiquement ciblé en utilisant peptide RGD (Arg-Gly-Asp). Ce peptide (linéaire ou cyclique) doit être conjugué à la surface des nanoparticules pour une liaison préférentielle avec les récepteurs avb3 pour une délivrance spécifique du gène (**Amreddy et al., 2017**).

III.4.5. Approches vaccinales

Des vaccins à base de cellules souches cancéreuse (CSC) ont également été examinés. L'efficacité thérapeutique d'un vaccin à base de cellules dendritiques (CD) pulsées par le lysat de CSC a été évaluée dans le cadre d'une radiothérapie tumorale localisée. Les mécanismes par lesquels le vaccin CSC DC ont été explorés dans le mélanome et le carcinome épidermoïde (**Leon et al., 2016**).

Des études ont démontré que les DCs pulsées avec des CSCs enrichies en vertu de leur expression l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), inhibaient significativement la croissance tumorale, réduisaient le développement de métastases pulmonaires et prolongeaient la survie. Cet effet était associé à une régulation négative des récepteurs de chimiokines CCR7 et CCR10 dans les cellules tumorales et à une diminution de l'expression des ligands des chimiokines CCL21, CCL27 et CCL28 dans les tissus pulmonaires.

Le ciblage direct des CSC a été démontré par la liaison spécifique des IgG produites par les cellules B amorcées par le vaccin CSC-DC ALDHhi aux CSC ALDHhi primées par ALDHhi CSC-DC aux CSC ALDHhi, entraînant la lyse de ces CSC cibles en présence de complément. Ces données suggèrent qu'une telle approche vaccinale CSC-DC peut être utile dans le cadre d'un adjuvant où les rechutes locales et systémiques sont souvent élevées après un traitement par des thérapies anticancéreuses conventionnelles. Cette approche vient de terminer l'évaluation clinique de phase II chez des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique (La thérapie vaccinale s'est également révélée efficace pour surmonter le problème de la résistance aux médicaments dans le cancer du poumon (**Leon et al., 2016**).

TG4010 est un vaccin anticancéreux qui fait actuellement l'objet d'essais III pour le cancer du poumon non à petites cellules. Il est basé sur un vecteur du virus de la vaccine modifié, hautement immunogène, exprimant l'antigène MUC1 est combiné avec un immuno-adjuvant IL-2 pour inverser la suppression de la réponse des cellules T. Ce virus génétiquement modifié a été évalué dans un essai clinique ouvert de phase IIb chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules MUC1 positif, en association avec une chimiothérapie. Les données de cet essai ont révélé une augmentation de la survie globale chez les patients ayant reçu le vaccin par rapport à ceux ayant reçu une chimiothérapie seule. Dans l'ensemble, Ces résultats montrent le potentiel des approches vaccinales dans le traitement du cancer du poumon (**Leon et al., 2016**).

Partie pratique

Patients et méthode

Enquête statistique

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective concernant l'ensemble des patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire (CBP) sur une période de 3 ans, s'étalant de Janvier 2019 à Novembre 2021, au sein du service d'oncologie médical du centre anti-cancer (CAC) du CHU Benbadis de Constantine. Cette étude s'est fixée pour objectifs de rapporter les données épidémiologiques de cette affection, et de les comparer avec les résultats de la littérature.

II. Recueil des données

A. Population d'étude

Au total, 75 cas atteints du cancer broncho-pulmonaire ayant des dossiers complets, ont été inclus dans cette étude au cours des trois dernières années, l'étude a porté sur un ensemble de 62 hommes et 13 femmes.

a. Collecte des cas

Il s'agit de patients dont le diagnostic et la prise en charge thérapeutique du cancer bronchique avaient été réalisés au sein des services du CHU Constantine.

- Les différents éléments de l'étude ont été recueillis à partir des dossiers médicaux informatisés et des comptes rendus opératoires des patients.

Dans la présente enquête statistique nous nous sommes intéressés aux paramètres suivants :

- ✓ Les données sociodémographiques : âge, sexe, région géographique et statut professionnel, ainsi que les habitudes toxiques (tabac, alcool).

Les facteurs médicaux et thérapeutiques liés à la maladie à savoir

- ✓ Type histologique
- ✓ Stade TNM
- ✓ Localisation tumorale
- ✓ Antécédents familiaux et personnels

RESULTATS ET DISSCUSSION

I. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

A. Répartition des patients en tranches d'âge

Dans notre étude, la moyenne d'âge était de 60,32 ans. La totalité des patients ont un âge compris entre 25 et 82 ans (25 à 82 ans chez les hommes et 46 à 80 ans chez les femmes), la majorité des cas étudiés ont des âges compris entre 50 ans et 70 ans, avec 48 patients. Les patients âgés de plus de 70 ans représentaient la deuxième tranche d'âge touchée avec 15 cas recensés. Les patients dans la tranche 20-50 ans venaient en dernière place avec 12 cas.

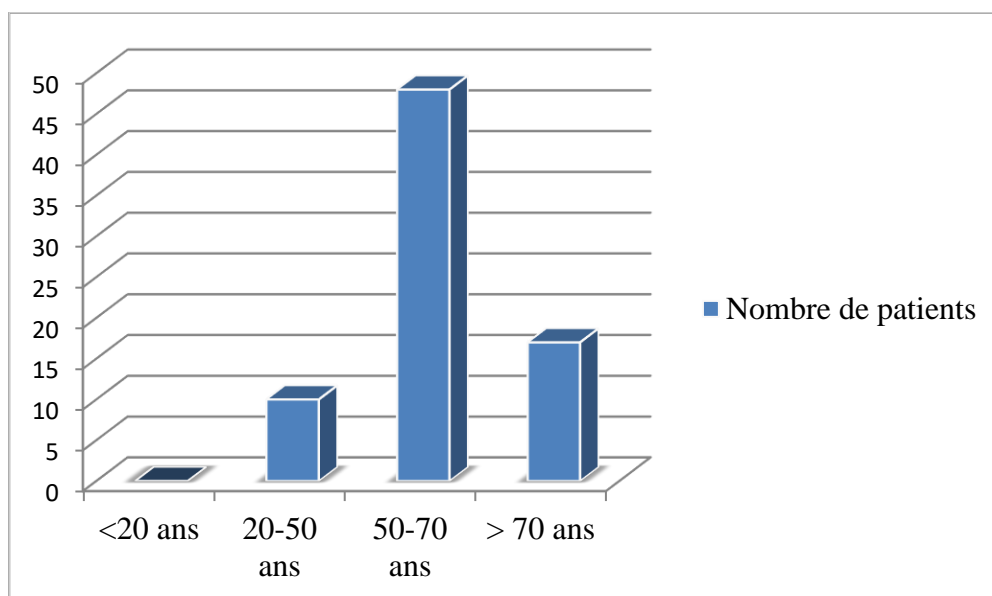


FIGURE 17: REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE CBP SELON L'AGE DE 2019 A 2021

L'âge de survenue des cancers bronchiques est variable d'un pays à l'autre, nos résultats avoisinent ceux obtenus (Yang et al., 2007), (Ketfi et al., 2020), Contrairement à nos résultats, l'Office fédérale de statistiques en Suisse (Di Silvestro, 2011), a rapporté une moyenne d'âge plus élevée au-delà de 75 ans, qui est probablement dû au vieillissement de la population Européenne.

B. Répartition des patients selon le sexe

Le sexe ratio des patients atteints de CBP au cours de l'année 2019, indique une nette prédominance masculine de 79 % (15 cas), contre 4 femmes soit un pourcentage de 21 %. En l'an 2020 nous avons noté une dominance masculine de 82% (23 cas), contre 5 femmes soit un pourcentage de 18 %, en l'an 2021 les résultats étaient pareils aux précédents et ont aussi indiqué que le sexe masculin était majoritaire avec un pourcentage de 86 % (24cas).

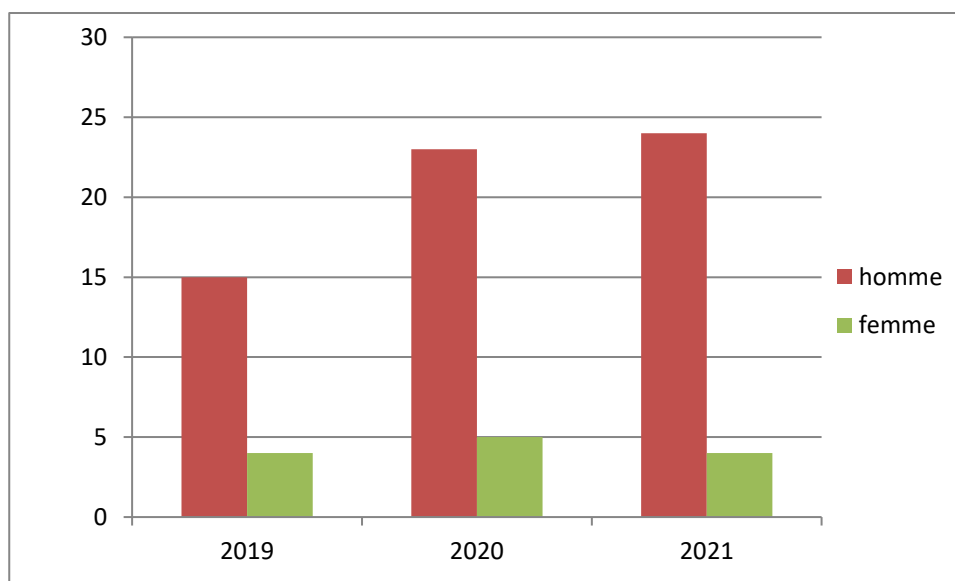


FIGURE 18: REPARTITION SELON LE SEXE DES PATIENTS ATTEINTS DE CBP DE 2019 A 2021.

La prédominance masculine du cancer bronchique est flagrante dans notre étude, avec un taux de 83 % soit 62 cas, nos résultats rejoignent ceux de la littérature, à travers plusieurs études à l'échelle nationale et internationale. En Asie, une étude conduite au Japon par (**Endo et al., 2017**) a constaté que les hommes étaient les plus touchés par le CBP avec une incidence de 62 % contre 38 % pour les femmes. En France (**Virally et al., 2006**) ont rapporté aussi une prédominance masculine de 84 % .Selon (**Joobeur et al., 2015**) les hommes sont les plus touchés avec 86,3 % et 13,7 %. Au niveau national, une étude récente au niveau de l'Établissement Public Hospitalier (EPH) de Rouiba menée sur 357 cas de CBP, une prédominance masculine a été rapportée avec 86,6% d'hommes (**Ketfi et al., 2020**).

C. Répartition selon la profession

a) Secteur d'activité

Les principaux secteurs d'activité retrouvés étaient :

- 49,33 % de profession non précisée.
- 17,33 % des patients sont des fonctionnaires, ou les métiers prépondérants étaient (enseignant, administrateur, employé).
- Le secteur de transport représentait 14,67 % des patients (chauffeur, taxieur).
- Le secteur de sécurité qui représente 8 % de la population étudiée, où le métier prépondéré était un agent de sécurité et policier.
- 6 % des patients exercent des métiers exposant à l'amiante : maçons et peintres.
- Patients qui n'ont jamais eu d'activités professionnelles 2,67%.
- 2,67 % des commerçants.

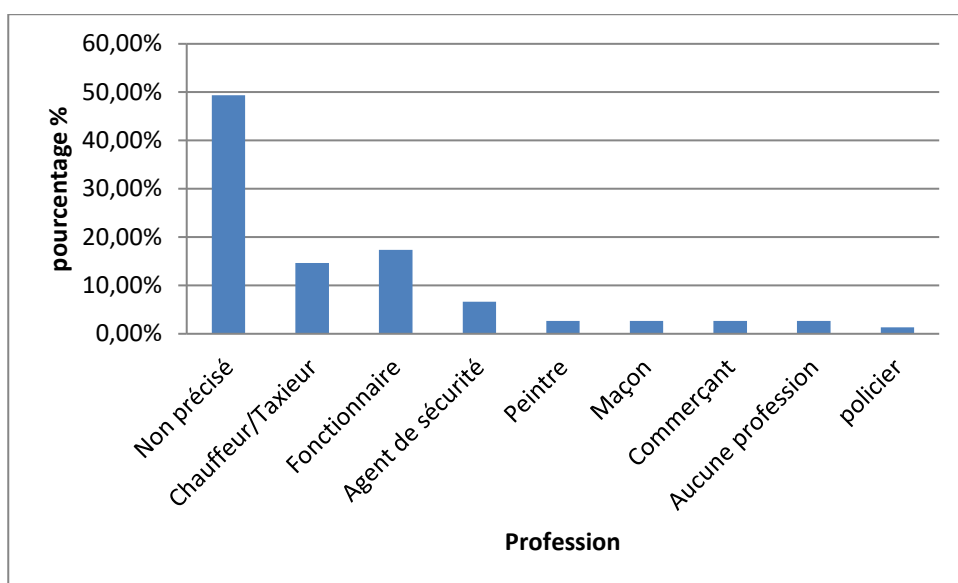


FIGURE 19: REPARTITION DES PATIENTS EN CATEGORIES PROFESSIONNELLES

Le cancer bronchique est inscrit parmi les cancers associés aux expositions professionnelles. Il est généralement admis que 10 à 20 % des cancers bronchopulmonaires sont d'origine professionnelle dans les pays développés (**Doll & Peto, 1981**). En France à titre d'exemple, l'incidence serait de 2800 à 6000 nouveaux cas par an de cancer du poumon induit par des facteurs professionnels (**Gilg Soit Ilg et al., 2016**). Aux États Unis, le risque attribuable aux expositions professionnelles a été estimé à 9,2 % de la population générale (**Thiberville & Paris, 2004**).

Parmi les professions indiquées, on ne constate que 17,33 % des fonctionnaires suivis des chauffeurs avec 14,67 %. Ceci est en accord avec la littérature car 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...et il importe donc de faire un interrogatoire professionnel soigneux.

D. Répartition des patients selon la région

La majorité des patients sont de Constantine (80 % des cas), suivie par la wilaya de Mila (9,33 %), Oum El Bouaghi 4 %, Skikda et Guelma (1,33 % pour chacune), Tébessa 2,67 %.

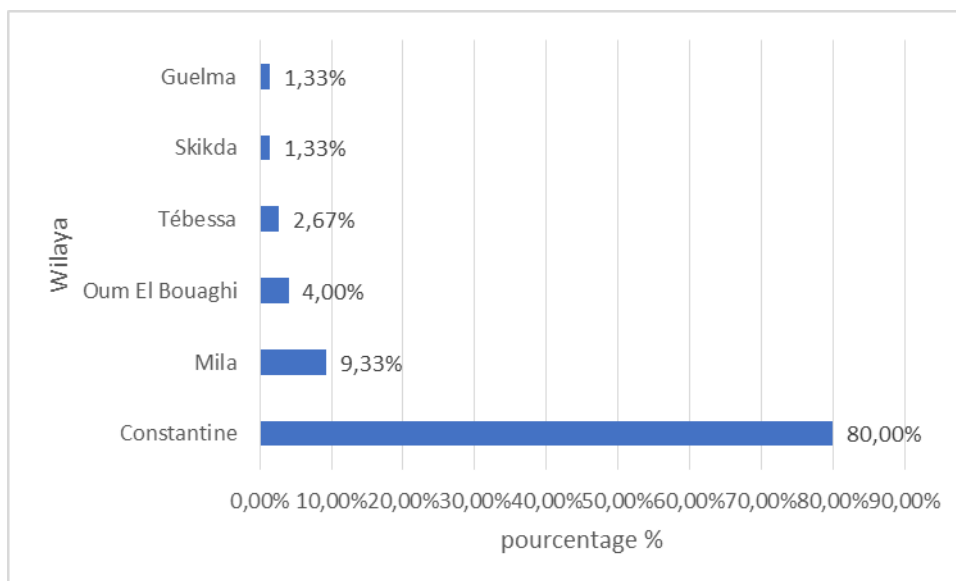


FIGURE 20: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA REGION.

Constantine reçoit de moins en moins de cas hors wilaya ces dernières années, à cause du renforcement des centres anti cancéreux à travers le territoire national.

E. Habitudes toxiques

a) Tabagisme

Nos résultats montrent une prédominance des patients fumeurs, dont 100 % des femmes étaient non-fumeuses. L'intoxication tabagique est représentée comme suit :

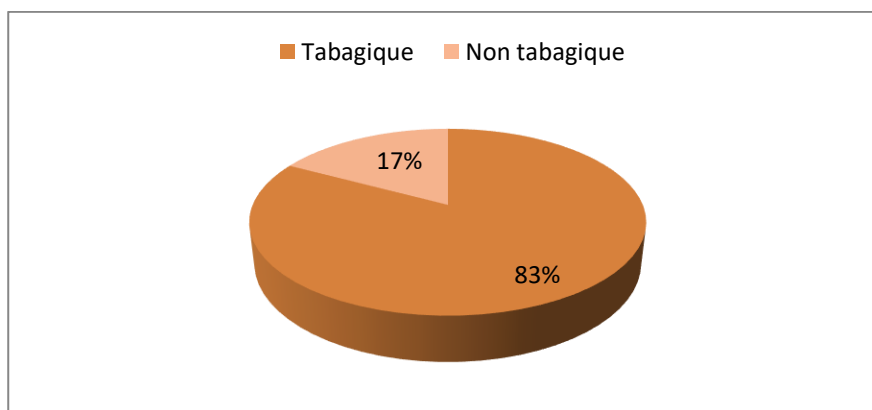


FIGURE 21: STATUT TABAGIQUE DES PATIENTS.

Le rôle carcinogène du tabac, universellement reconnu est prouvé depuis des années par les travaux de **(Doll & Peto, 1978)**, ce qui est également établi dans notre étude. Selon L'International Agency for Research on Cancer (IARC) il est considéré comme la première cause de cancer pulmonaire et est responsable de plus de 90 % des cas chez l'homme. 81 % des patients de notre étude, sont ou étaient des fumeurs. Un taux comparable à celui relevé dans d'autres études, comme **(Joobeur et al., 2015)** (86,3 %), **(Endo et al., 2017)** (85,3 %), de même **(Boffa et**

al., 2008) ont pu constater qu'environ (87 %) des CBP surviennent chez des fumeurs. Tandis que (Boumoula & Guerfi, 2021) ont rapporté un taux moins élevé (57 %). Parmi les 19 % des patients qui ont développé un cancer pulmonaire sans antécédents de tabagisme, d'autres facteurs de risque environnementaux et/ou héréditaires pourraient être incriminés.

b) Alcool

La consommation de l'alcool a été retrouvée chez 13 patients soit 21 % de l'ensemble des cas.

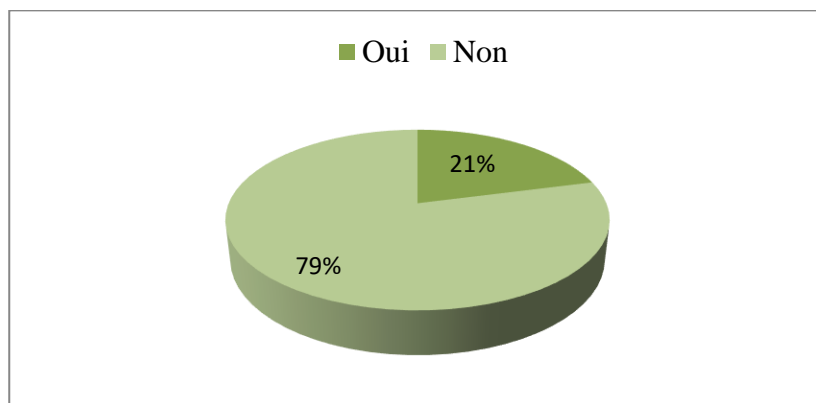


FIGURE 22: REPARTITION DES PATIENTS SELON LES HABITUDES ALCOOLIQUES

Dans notre étude l'alcoolisme concernait 21 % des cas, ce taux est un peu moins élevé que celui rapporté par l'étude de (Alaoui Yazidi, 2011) (33,6 %).

La consommation d'alcool a été associée à un risque accru de cancers dans plusieurs études. Selon une étude réalisée en Brésil en 2015 sur une série de 203 506 patients atteints de cancer, l'alcool était lié une augmentation significative du risque pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures (Menezes et al., 2015).

II. Données cliniques

A. Antécédents personnels respiratoires

2,67 % des patients de l'étude présentaient des antécédents de BPCO, environ 1,33 % des antécédents de fibrose pulmonaire. Les autres pathologies respiratoires sont principalement représentées par l'asthme (6,67 %) et la tuberculose pulmonaires (4 %).

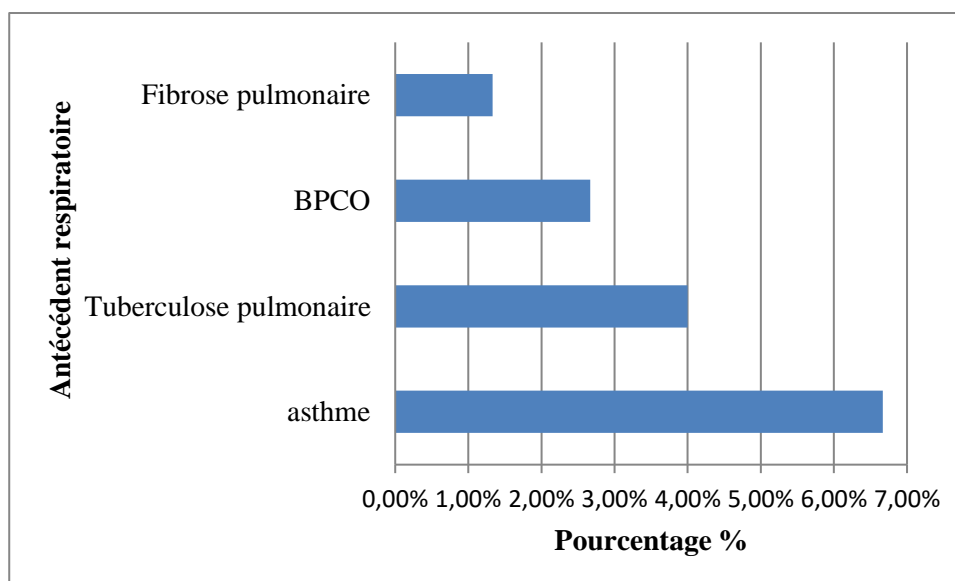


FIGURE 23: REPARTITION DES ANTECEDENTS RESPIRATOIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CBP

La BPCO est une pathologie silencieuse de plus en plus fréquente et meurtrière, des données épidémiologiques ont montré la sur-incidence de cancer bronchique chez les patients BPCO (**Terfani et al., 2017**). Les liens entre BPCO et cancer bronchique sont mécaniques (accumulation de particules), génétiques, épigénétiques et inflammatoires (**Prevot et al., 2012**).

Dans notre série nous avons rapporté des antécédents respiratoires de BPCO chez 2,67 % de cas, ce taux est moins élevé que celui rapporté par (**Alaoui Yazidi, 2011**) 19,2 % et celui rapporté par (**Waguaf et al., 2019**) qui est de 4 %.

Nous avons également noté des antécédents respiratoires de tuberculose chez 4 % des cas, ce taux est moins élevé que celui rapporté par Alaoui Yazidi et al. (8,6 %) (**Alaoui Yazidi, 2011**) et Thiam et al. qui ont rapporté un taux de 13,5 % (Thiam et al., 2012b). En effet les relations entre cancer pulmonaire et tuberculose sont complexes. La tuberculose a longtemps été suspectée pour augmenter le risque de cancer pulmonaire, tandis que le cancer et ses traitements sont des facteurs susceptibles de favoriser la réactivation d'une tuberculose. L'association de ces deux pathologies chez un même patient complique la prise en charge et le pronostic (**Prevot et al., 2012**). Effectivement un antécédent de tuberculose est aussi associé au cancer bronchique avec un RR de 1,5 après prise en compte des habitudes tabagiques, ce risque s'accroît avec l'ancienneté de la tuberculose (**Thiberville & Paris, 2004**).

Nous avons rapporté aussi des antécédents respiratoires d'asthme chez 6,67 % de l'ensemble des malades: ce taux est comparable à celui rapporté dans la littérature: 2,1 % pour (**Amro, 2018**) et 0,7 % pour (**Bouchentouf, 2016**) 2.8 % pour (**Kaptue, 2005**).

B. Antécédents familiaux

La majorité des patients de notre série (67 %) n'avaient pas d'antécédents familiaux. 33 % des patients ont eu des antécédents familiaux.

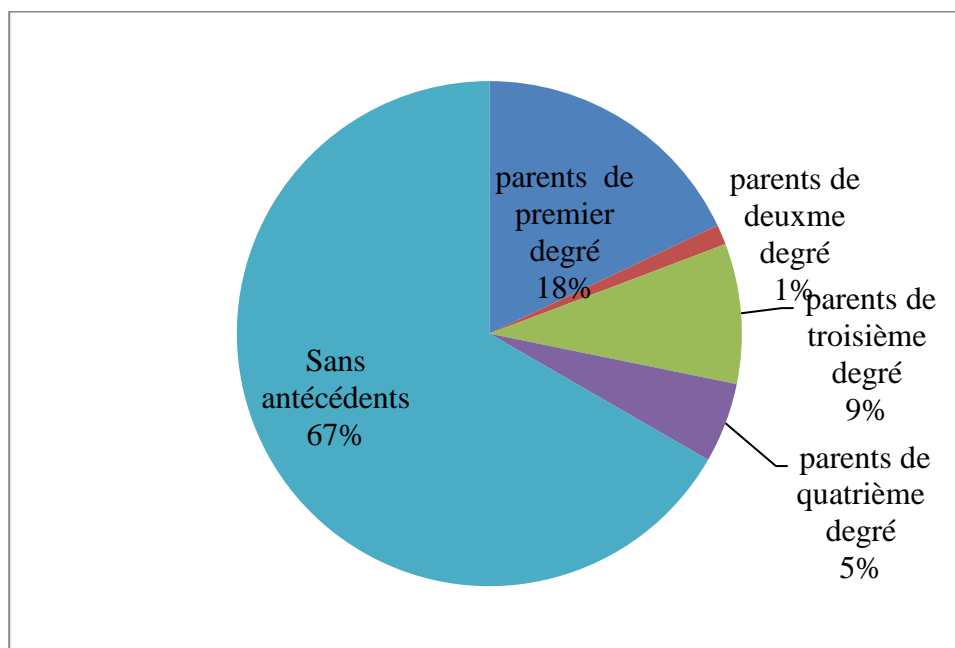


FIGURE 24: REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE CBP SELON LES ANTECEDENTS FAMILIAUX

La première notion de déterminisme génétique du cancer bronchique vient de l'observation de cancers familiaux. En plus, seule une proportion de fumeurs, de l'ordre de 10 à 15 % développe un cancer lié au tabac, l'existence d'une composante héréditaire a été donc suggérée (**Alaoui Yazidi, 2011**). En effet, de nombreux gènes codant pour le métabolisme des carcinogènes, la réparation de l'ADN ou le contrôle du cycle cellulaire sont impliqués dans la carcinogenèse bronchique. La prédisposition au CBP est multigénique (**Bergot et al., 2008**). Les études épidémiologiques datant des années 1960 ont indiqué une susceptibilité familiale au CBP avec une composante distincte d'apparition précoce (**Jm et al., 1986**), (**Jin et al., 2005**).

Après l'analyse de la généalogie des patients de l'étude, nous avons noté 33 % d'antécédents familiaux de cancer bronchique, ce qui s'éloigne des résultats décrits dans les études antérieures ; une étude en Suède a montré que la population des patients atteints de CBP ayant des antécédents familiaux de CBP est comprise entre 3 % et 16,5 % (**Li & Hemminki, 2004**), des résultats pareils ont été rapportés par la même équipe en l'an 2005 avec un pourcentage de 0.01 % d'agrégations familiales dans leur étude menée sur 55238 patients (**Li & Hemminki, 2005**).

Plus de 80 % des fumeurs ne développeront pas de cancer bronchique au cours de leur existence, faisant poser la question d'une susceptibilité individuelle aux agents carcinogènes génétiquement transmise. En effet, un locus de susceptibilité a été mis en évidence en 2004 au

niveau 6q23-25 (Bailey-Wilson et al., 2004) . Une étude Japonaise réalisée en 2004 sur plus de 100000 cas rapporte qu'une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque, surtout chez les femmes, chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs, et surtout pour les carcinomes épidermoïdes. Enfin, le risque de cancer bronchique est de 2 à 3 fois plus élevé chez les parents au premier degré de sujets atteints de cancer bronchique (Nitadori et al., 2006).

C. Répartition des patients selon la localisation lobaire

En se basant sur les données radiologiques et endoscopiques, les différentes localisations retrouvées sont comme suit :

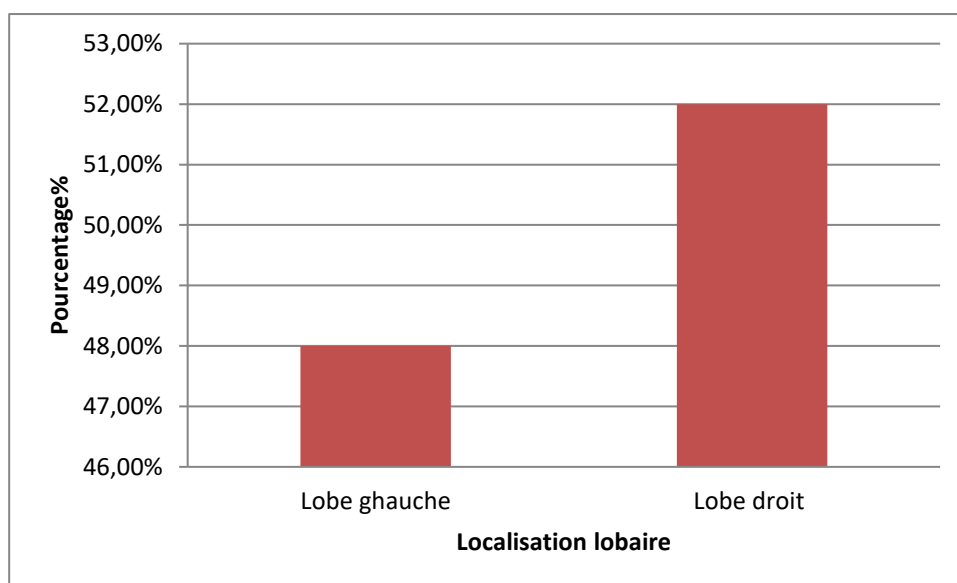


FIGURE 25: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA LOCALISATION LOBAIRE DE CBP PENDANT LES ANNEES D'ETUDE

Dans notre étude le siège du processus tumoral était lobaire droit dans la majorité des cas (52 %). Vient ensuite la localisation lobaire gauche (48 %). Les études faites par (Kaptue, 2005) ,(Alaoui Yazidi, 2011) ont souligné la prédominance du siège lobaire droit et ont placé la localisation lobaire supérieure gauche au 2^{ème} rang.

D. Répartition des patients selon le type histologique

Nos résultats montrent que le type histologique le plus diagnostiqué est l'adénocarcinome chez 45 patients soit 60 %, suivi par le carcinome épidermoïde chez 16 patients soit 21 %, et le carcinome à petites cellules chez 12 patients soit 16 %, et deux cas étaient des carcinomes à grandes cellules.

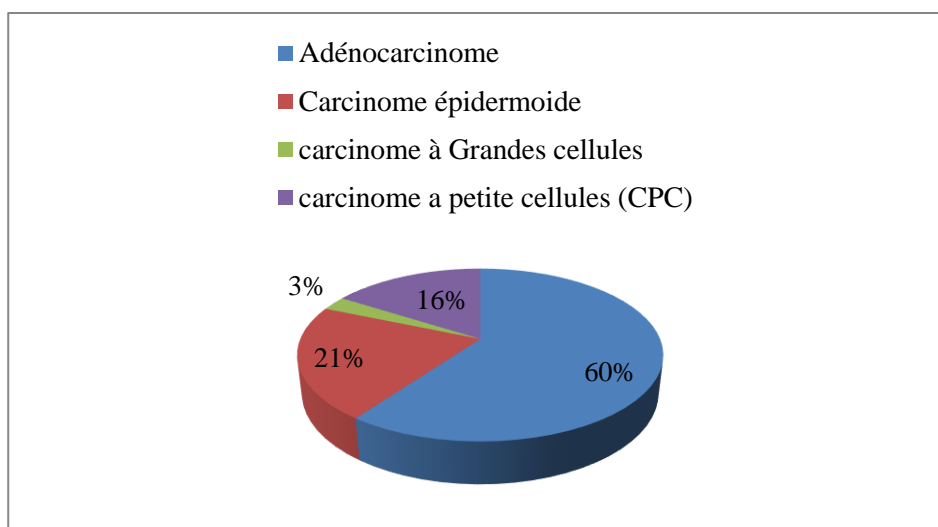


FIGURE 26: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE

a) Carcinome à petites cellules

Selon la littérature, les CPC représentent 20 à 25 % de tous les cancers du poumon (**Rouquette, 2009**). Il représente 16 % des cas dans notre étude, ce chiffre avoisine celui retrouvé par (**Virally et al., 2006**) qui est de 16 % et celui de (**Grivaux et al., 2010**) qui est de 17%. Des résultats contrastés sont été rapportés par (**El Fouhi et al., 2020**) et (**Heineman et al., 2019**) qui ont relevé des chiffres moins élevés de 4,4 % et de 12.5 % respectivement.

b) Carcinome non à petites cellules

Au niveau mondial, on assiste à une augmentation du nombre des adénocarcinomes. Cette augmentation est justifiée chez certains auteurs par le changement des habitudes tabagiques avec l'usage croissant des cigarettes avec filtre et du tabac blond induisant une inhalation plus profonde et une distribution plus périphérique de la fumée de cigarettes là où prennent naissance les adénocarcinomes (**Lantuéjoul & Brambilla, 2008**).

Ces données concordent parfaitement avec nos résultats puisque l'adénocarcinome représente le premier type histologique dans notre étude, avec 60 % de l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires. Des résultats pareils ont été rapportés par (**Heineman et al., 2019**) (58,6%) et (**Kocher et al., 2015**) (50%).

Le carcinome épidermoïde occupe le 2^{ème} rang des cancers broncho-pulmonaires dans notre étude, ils représentent 21 % des cas. Les résultats de (**El Fouhi et al., 2020**) rejoignent ceux de notre étude où les carcinomes épidermoïdes occupent la deuxième place devancés par les adénocarcinomes. Nos sont en désaccord avec les travaux de (**Kaptue, 2005**) et (**Alaoui Yazidi, 2011**) où les carcinomes épidermoïdes occupent la première place avec (42,9%) et (57,7%) respectivement.

Le carcinome à grandes cellules représente 10 à 20 % des carcinomes pulmonaires (Groussard & Daste, 2004). Dans notre série, ils représentent 3 % des cas, il est placé au 4^{ème} rang pour Kocher.F (Kocher et al., 2015) avec 4,9 %, ils apparaissent au 3^{ème} rang, devant les CPC selon (Virally et al., 2006) et représentent 22 % .

E. Répartition des patients selon le stade

Le cancer bronchique est généralement diagnostiqué à un stade avancé Avec la pandémie de la Covid 19, la réalisation de TDM thoracique s'est banalisée et a permis de diagnostiquer des CBP à un stade précoce à des proportions plus importantes qu'auparavant.

Les carcinomes bronchiques étaient diagnostiqués à des stades différents comme indiqué sur la figure :

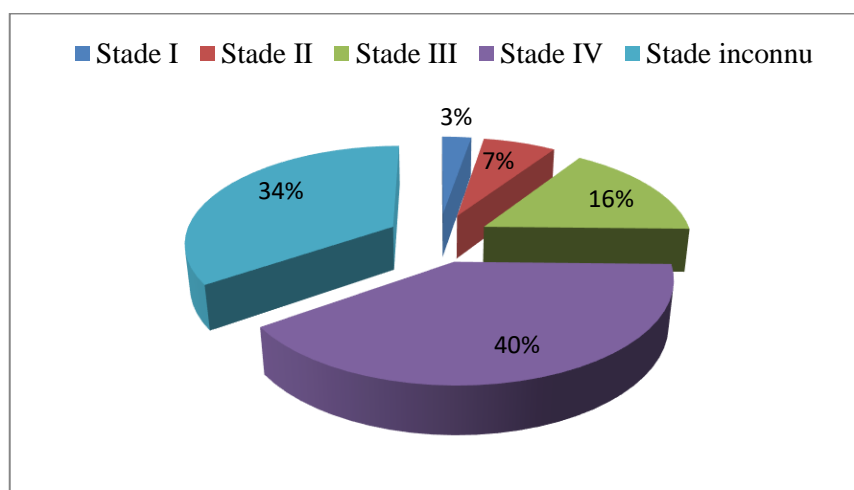


FIGURE 27: REPARTITION DES PATIENTS ATTEINTS DE CBP SELON LE STADE

Le pronostic des carcinomes bronchiques est sombre, du fait de son diagnostic généralement tardif (stades III et IV). Ce constat est confirmé par la littérature ainsi que notre étude et les différents travaux réalisés en d'autres pays.

Dans notre étude, 7 patients seulement (10 %) ont été diagnostiqués a des stades I et II, tandis que les stades III et IV représentaient respectivement 16 % et 40 % des cas de CBP. Pour (Alaoui Yazidi, 2011), (Yoshimura et al., 2019), (Heineman et al., 2019), le nombre de malades au stade III et IV représentait respectivement 93,1 %,18,5 %,14 %.Alors que les cas classés I ,II ont été minoritaires dans toutes le séries. Ainsi, ils ne représentent que 6,9 % selon (Alaoui Yazidi, 2011) et 10,2 % selon (Bouchentouf, 2016).

Conclusion et perspectives

Conclusion

Le cancer broncho-pulmonaire constitue un problème majeur de santé publique. Il représente la première cause de décès par cancer chez l'homme et progresse sensiblement chez la femme et ce à l'échelle mondiale et nationale. Son incidence va continuer d'augmenter compte tenu des différents facteurs incriminés, mais il reste un cancer largement évitable par l'association de mesures de prévention du tabagisme et d'exposition en milieu professionnel.

Notre travail de recherche a eu pour objectif de prospecter d'éventuelles associations entre certains paramètres et facteurs et le risque de développer un CBP. Néanmoins, l'effectif de notre population est si faible, ce qui nous empêche d'apporter des résultats formellement concluants.

Il ressort de notre étude que :

- C'est un cancer qui se diagnostique majoritairement à un âge supérieur à 50 ans, il touche beaucoup plus les hommes que les femmes, surtout ceux qui consomment du tabac.
- Le tabagisme est rapporté comme le facteur de risque le plus incriminé; ainsi 79 % des patients sont des fumeurs.
- Le type adénocarcinome est le type histologique le plus diagnostiqué avec un taux de 60 %.
- 33 % des patients ont eu des antécédents familiaux.
- La plupart des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie avec un très mauvais pronostic en raison de l'apparition tardive des symptômes cliniques.
- La plupart des masses tumorales sont de localisation lobaire droite 52 %.

Prescriptives

Sur la base des résultats de notre étude et à la lumière de l'analyse bibliographique, il nous paraît indispensable de :

- ❖ Établir une stratégie de dépistage chez les fumeurs et les personnes ayant des antécédents familiaux évoquant certaines formes familiales de ce cancer.
- ❖ Renforcement des programmes de lutte contre le tabac et d'aide au sevrage tabagique.
- ❖ Inciter la population à pratiquer des activités physiques régulières.
- ❖ Instaurer une véritable politique de lutte contre le cancer en général, le cancer broncho-pulmonaire en particulier en améliorant le registre des cancers régional et national afin de pouvoir apprécier de façon exhaustive le profil épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire.
- ❖ Développer l'étude génétique des cancers bronchiques pour un traitement personnalisé.

Conclusion et perspectives

- ❖ Établir une stratégie de diagnostic précoce pour ce cancer.
- ❖ Protection contre les facteurs professionnels tels que l'amiante et non professionnels comme le radon ou la pollution.
- ❖ Adopter un régime alimentaire sain.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- ✓ **Alaoui Yazidi. (2011).** Profil des carcinomes bronchogéniques hospitalisés au service de pneumologie de l'hôpital Ibn Nafis de Marrakech de Janvier 2005 à Décembre 2009. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2011/these105-11.pdf>
- ✓ **Alli, S., Isik, S., & Rutka, J. T. (2018).** Posterior Fossa and Brainstem Tumors in Children. In *Principles of Neurological Surgery* (p. 183-203.e7). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43140-8.00011-1>
- ✓ **Allison, G., & Julie, C. (2015).** Anatomie Et Physiologie Normales Et Pathologique Ross Et Wilson 12 Ed.
- ✓ **Amelia, T., Kartasasmita, R. E., Ohwada, T., & Tjahjono, D. H. (2022).** Structural Insight and Development of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Molecules*, 27(3), 819. <https://doi.org/10.3390/molecules27030819>
- ✓ **Amos, C. I., Wu, X., Broderick, P., Gorlov, I. P., Gu, J., Eisen, T., Dong, Q., Zhang, Q., Gu, X., Vijayakrishnan, J., Sullivan, K., Matakidou, A., Wang, Y., Mills, G., Doheny, K., Tsai, Y.-Y., Chen, W. V., Shete, S., Spitz, M. R., & Houlston, R. S. (2008).** Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nature Genetics*, 40(5), 616-622. <https://doi.org/10.1038/ng.109>
- ✓ **Amreddy, N., Babu, A., Muralidharan, R., Munshi, A., & Ramesh, R. (2017).** Polymeric Nanoparticle-Mediated Gene Delivery for Lung Cancer Treatment. *Topics in Current Chemistry*, 375(2), 35. <https://doi.org/10.1007/s41061-017-0128-5>
- ✓ **Amro, L. (2018).** Cancer bronchique primitif : À propos de 173 cas. Faculté de médecine et pharmacie Marrakech.
- ✓ **Andres, C. (2016).** Gene editing using CRISPR-Cas9 for the treatment of lung cancer. Oct-Dec 2016, 47. <http://uvsalud.univalle.edu.co/colombiamedica/index.php/comedica/article/view/2856/3175>
- ✓ **Asamura, H., Chansky, K., Crowley, J., Goldstraw, P., Rusch, V. W., Vansteenkiste, J. F., Watanabe, H., Wu, Y.-L., Zielinski, M., Ball, D., & Rami-Porta, R. (2015).** The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(12), 1675-1684. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000678>
- ✓ **Bailey-Wilson, J. E., Amos, C. I., Pinney, S. M., Petersen, G. M., de Andrade, M., Wiest, J. S., Fain, P., Schwartz, A. G., You, M., Franklin, W., Klein, C., Gazdar, A., Rothschild, H., Mandal, D., Coons, T., Slusser, J., Lee, J., Gaba, C., Kupert, E., ... Anderson, M. W. (2004).** A Major Lung Cancer Susceptibility Locus Maps to Chromosome 6q23-25. *The American Journal of Human Genetics*, 75(3), 460-474. <https://doi.org/10.1086/423857>
- ✓ **Beck, F., Wilquin, J.-L., Guilbert, P., Peretti-Watel, P., Legleye, S., Lakhdar, C. B., & Gautier, A. (2006).** Abstract. *Psychotropes*, 12(1), 9-24.
- ✓ **Bell, D. W., Gore, I., Okimoto, R. A., Godin-Heymann, N., Sordella, R., Mulloy, R., Sharma, S. V., Brannigan, B. W., Mohapatra, G., Settleman, J., & Haber, D. A. (2005).** Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nature Genetics*, 37(12), 1315-1316. <https://doi.org/10.1038/ng1671>
- ✓ **Bergot, E., Levallet, G., & Zalczman, G. (2008).** Susceptibilité génétique au cancer bronchique et à l'addiction tabagique : Vers une explication moléculaire ? EM-Consulte.

Références bibliographiques

<https://www.em-consulte.com/article/168255/susceptibilite-genetique-au-cancer-bronchique-et-a>

- ✓ **Berkane, M., & Berkane, N. (2016).** Le cancer du poumon Epidémiologie, anatomopathologie et immunohistochimie. Université des Frères Mentouri Constantine.
- ✓ **Bernstein, S. (2020).** Lung Cancer : How Chemotherapy Works. WebMD. <https://www.webmd.com/lung-cancer/guide/chemotherapy-lung-cancer>
- ✓ **Bessagnet, F., & Desmoulière, A. (2021).** Les poumons. Actualités Pharmaceutiques, 60(603), 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.12.017>
- ✓ **Boffa, D. J., Allen, M. S., Grab, J. D., Gaissert, H. A., Harpole, D. H., & Wright, C. D. (2008).** Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database : The surgical management of primary lung tumors. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 135(2), 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.07.060>
- ✓ **Bossé, Y., & Amos, C. I. (2018).** A Decade of GWAS Results in Lung Cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 27(4), 363-379. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0794>
- ✓ **Bouchentouf, R. (2016).** Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.
- ✓ **Boumoula, R., & Guerfi, B. (2021).** Etude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique des carcinomes non à petites cellules du poumon.
- ✓ **Boundedjar, A., Benkali, R., Badoui, L., Abada, M., Moumeni, A., Marouani, A., Sedkaoui, C., Ammour, H., Dib, A., Braikia, S., Reggad, R., Zidane, H., Taieb, L., Mahfouf, H., Belacel, A., Mechiat, Z., Maachou, Y., Souilah, S., Gamaz, M., ... Kedar, M. (2020).** Incidence of lung cancer in males and females in Algeria : The lung cancer registry in Algeria (LuCaReAl). Cancer Epidemiology, 69, 101799. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101799>
- ✓ **Braicu, C., Gulei, D., Cojocneanu, R., Raduly, L., Jurj, A., Knutsen, E., Calin, G. A., & Berindan-Neagoe, I. (2019).** miR-181a/b therapy in lung cancer : Reality or myth? Molecular Oncology, 13(1), 9-25. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12420>
- ✓ **Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018).** Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- ✓ **Brennan, P., Hainaut, P., & Boffetta, P. (2011).** Genetics of lung-cancer susceptibility. The Lancet. Oncology, 12(4), 399-408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70126-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70126-1)
- ✓ **Bronte, G., Rizzo, S., La Paglia, L., Adamo, V., Siragusa, S., Ficorella, C., Santini, D., Bazan, V., Colucci, G., Gebbia, N., & Russo, A. (2010).** Driver mutations and differential sensitivity to targeted therapies : A new approach to the treatment of lung adenocarcinoma. Cancer Treatment Reviews, 36 Suppl 3, S21-29. [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(10\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(10)70016-5)

Références bibliographiques

- ✓ **Byrne & Marshall. (1998).** THE MOLECULAR PATHOPHYSIOLOGY OF MYELOID LEUKAEMIAS : Ras REVISITED: Review. *British Journal of Haematology*, 100(2), 256-264. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00554.x>
- ✓ **Cabrera, L., Auguste, A., Michineau, L., Deloumeaux, J., Joachim, C., & Luce, D. (2020).** Facteurs de risque professionnels et environnementaux des cancers du poumon aux Antilles françaises. *médecine/sciences*, 36, 11-15. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020175>
- ✓ **Cancer today. (2020).** <http://gco.iarc.fr/today/home>
- ✓ **Chassagnon, G., Bennani, S., & Revel, M. P. (2016).** Imagerie par tomodensitométrie du cancer bronchique non à petites cellules. *Cancer/Radiothérapie*, 20(6), 694-698. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.08.125>
- ✓ **Chater. (2013).** These pour le doctorat en médecine ;CANCER BRONCHO-PULMONAIRE ET THERAPEUTIQUE. Abou Bker Belkaid Temcen.
- ✓ **Chène, P. (2003).** Inhibiting the p53–MDM2 interaction : An important target for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(2), 102-109. <https://doi.org/10.1038/nrc991>
- ✓ **Cherif, M. H., Kara, L., Atoui, S., & Boudefar, F. (2020).** Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-Est Algérien, 2014-2017. VOL. 2. <https://doi.org/105281/zenodo.4308417>
- ✓ **Cheung, K., Daher, N., Kam, W., Shafer, M. M., Ning, Z., Schauer, J. J., & Sioutas, C. (2011).** Spatial and temporal variation of chemical composition and mass closure of ambient coarse particulate matter (PM_{10-2.5}) in the Los Angeles area. *Atmospheric Environment*, 45(16), 2651-2662. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.02.066>
- ✓ **Crespo, P., & León, J. (2000).** Ras proteins in the control of the cell cycle and cell differentiation. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 57(11), 1613-1636. <https://doi.org/10.1007/pl00000645>
- ✓ **Daniel, J. C., & Smythe, W. R. (2003).** Gene therapy of lung cancer. *Seminars in Surgical Oncology*, 21(3), 196-204. <https://doi.org/10.1002/ssu.10038>
- ✓ **de Groot, P., & Munden, R. F. (2012).** Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiologic Clinics of North America*, 50(5), 863-876. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2012.06.006>
- ✓ **Di Silvestro, K. (2011).** Revue Médicale Suisse : Cancer et vieillissement : Une évidence épidémiologique. *Revue Médicale Suisse*, 7(296), 1149-1153. *La Revue Medicale Suisse*.
- ✓ **Doll, R., & Peto, R. (1978).** Cigarette smoking and bronchial carcinoma : Dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 32(4), 303-313. <https://doi.org/10.1136/jech.32.4.303>
- ✓ **Doll, R., & Peto, R. (1981).** The causes of cancer : Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, 66(6), 1191-1308.
- ✓ **Dong, Y., Zhou, Z., Wang, J., Ma, L., Liu, Z., Wang, Y., Song, J., Zhang, S., & Che, N. (2019).** Origin of the T790M mutation and its impact on the clinical outcomes of patients with lung adenocarcinoma receiving EGFR-TKIs. *Pathology, Research and Practice*, 215(5), 946-951. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.01.045>

- ✓ **El Fouhi, M., Benider, A., Kagambega Zoewendbem, A. G., & Mesfioui, A. (2020).** Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. *Pan African Medical Journal*, 37. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.41.21336>
- ✓ **Endo, S., Ikeda, N., Kondo, T., Nakajima, J., Kondo, H., Yokoi, K., Chida, M., Sato, M., Toyooka, S., Yoshida, K., Okada, Y., Sato, Y., Okada, M., Okumura, M., Chihara, K., Fukuchi, E., & Miyata, H. (2017).** Model of lung cancer surgery risk derived from a Japanese nationwide web-based database of 78 594 patients during 2014–2015†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 52(6), 1182-1189. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx190>
- ✓ **Falla-Martinez, J. C., Espinosa, D., Baena, J. C., Rodriguez, L. X., Sua, L. F., & Zambrano, A. R. (2019).** An endothelial growth factor receptor compound mutation of T790M substitution with exon 19 deletion in a previously untreated patient : A case report. *Journal of Medical Case Reports*, 13(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2075-y>
- ✓ **Fettal, N. (2016).** Le cancer bronchique et BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires*, 33, A197-A198. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.415>
- ✓ **Gazdar, A., Robinson, L., Oliver, D., Xing, C., Travis, W. D., Soh, J., Toyooka, S., Watumull, L., Xie, Y., Kernstine, K., & Schiller, J. H. (2014).** Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 9(4), 456-463. <https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000130>
- ✓ **Gershman, E., Guthrie, R., Swiatek, K., & Shojaee, S. (2019).** Management of hemoptysis in patients with lung cancer. *Annals of Translational Medicine*, 7(15), 358. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.91>
- ✓ **Giacinti, C., & Giordano, A. (2006).** RB and cell cycle progression. *Oncogene*, 25(38), 5220-5227. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209615>
- ✓ **Gilg Soit Ilg, A., Houot, M., & Pilorget, C. (2016).** Estimation de parts de cancers attribuables à certaines expositions professionnelles en France. Utilisation des matrices emplois-expositions développées dans le cadre du programme Matgéné. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/estimation-de-parts-de-cancers-attribuables-a-certaines-expositions-professionnelles-en-france.-utilisation-des-matrices-emplois-expositions-develo>
- ✓ **Gridelli, C., Rossi, A., Carbone, D. P., Guarize, J., Karachaliou, N., Mok, T., Petrella, F., Spaggiari, L., & Rosell, R. (2015).** Non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15009. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.9>
- ✓ **Grivaux, M., Locher, C., Bombaron, P., Collon, T., Coëtmeur, D., Dayen, C., Debieuvre, D., Goupil, F., Le Treut, J., Martin, F., Molinier, O., Asselain, B., Zureik, M., & Blanchon, F. (2010).** Étude KBP-2010-CPHG : Recueil des nouveaux cas de cancer bronchopulmonaire primitif diagnostiqués dans les services de pneumologie des centres hospitaliers généraux du 1er janvier au 31 décembre 2010. *Revue de Pneumologie Clinique*, 66(6), 375-382. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2010.08.001>
- ✓ **Groussard, O., & Daste, G. (2004).** Anatomie pathologique des cancers bronchopulmonaires : Classification, anatomie pathologique, cytologie. EM-Consulte.

Références bibliographiques

<https://www.em-consulte.com/article/10803/anatomie-pathologique-des-cancers-bronchopulmonair>

- ✓ **Hantraye, B., Leroux, A., & Clere, N. (2015).** Les inhibiteurs de tyrosine kinase. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(551), 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.10.006>
- ✓ **Heineman, D. J., Hoeijmakers, F., Beck, N., Dickhoff, C., Daniels, J. M., Schreurs, W. H., & Jakobsen, E. (2019).** Impact of health care organization on surgical lung cancer care. *Lung Cancer*, 135, 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.07.028>
- ✓ **Henderson, A. G. (2011).** Bronchite aiguë et chronique. *Médecine interne de Netter*, 144-146. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-70951-7.00021-9>
- ✓ **Hirsch, F. R., Varella-Garcia, M., Bunn, P. A., Di Maria, M. V., Veve, R., Bremmes, R. M., Barón, A. E., Zeng, C., & Franklin, W. A. (2003).** Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas : Correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(20), 3798-3807. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.069>
- ✓ **Hung, R. J., McKay, J. D., Gaborieau, V., Boffetta, P., Hashibe, M., Zaridze, D., Mukeria, A., Szeszenia-Dabrowska, N., Lissowska, J., Rudnai, P., Fabianova, E., Mates, D., Bencko, V., Foretova, L., Janout, V., Chen, C., Goodman, G., Field, J. K., Liloglou, T., ... Brennan, P. (2008).** A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*, 452(7187), 633-637. <https://doi.org/10.1038/nature06885>
- ✓ **Inamura, K., Takeuchi, K., Togashi, Y., Hatano, S., Ninomiya, H., Motoi, N., Mun, M., Sakao, Y., Okumura, S., Nakagawa, K., Soda, M., Choi, Y. L., Mano, H., & Ishikawa, Y. (2009).** EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 22(4), 508-515. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.2>
- ✓ **Ionescu, C. M. (2013).** *The Human Respiratory System*. Springer London. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5388-7>
- ✓ **James, M. A., Vikis, H. G., Tate, E., Rymaszewski, A. L., & You, M. (2014).** CRR9/CLPTM1L regulates cell survival signaling and is required for Ras transformation and lung tumorigenesis. *Cancer Research*, 74(4), 1116-1127. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1617>
- ✓ **Jiang, C., Lin, X., & Zhao, Z. (2019).** Applications of CRISPR/Cas9 Technology in the Treatment of Lung Cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 25(11), 1039-1049. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.07.007>
- ✓ **Jin, Y. T., Xu, Y. C., Yang, R. D., Huang, C. F., Xu, C. W., & He, X. Z. (2005).** Familial aggregation of lung cancer in a high incidence area in China. *British Journal of Cancer*, 92(7), 1321-1325. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602465>

Références bibliographiques

- ✓ **Jm, S., Cg, H., & Dr, P. (1986).** Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. *The American Review of Respiratory Disease*, 134(3).
<https://doi.org/10.1164/arrd.1986.134.3.466>
- ✓ **Joobeur, S., Mribah, H., Saad, A. B., Mhamed, S. C., Mahou, H., Rouatbi, N., & Kamel, A. E. (2015).** Adénocarcinome pulmonaire primitif : Expérience d'un centre hospitalier tunisien. *Pan African Medical Journal*, 21. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.216.6795>
- ✓ **Kanwal, M., Ding, X.-J., & Cao, Y. (2017).** Familial risk for lung cancer. *Oncology Letters*, 13(2), 535-542. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5518>
- ✓ **Kaptue, Y. eloy. (2005).** PROBLEMATIQUE DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE PRIMITIF DANS LE SERVICE DE PNEUMOLOGIE DE L'HOPITAL DU POINT G. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
- ✓ **Keohavong, P., DeMichele, M. A., Melacrinis, A. C., Landreneau, R. J., Weyant, R. J., & Siegfried, J. M. (1996).** Detection of K-ras mutations in lung carcinomas : Relationship to prognosis. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2(2), 411-418.
- ✓ **Ketfi, A., Zanoun, N., Laouedj, I., Gharnaout, M., & Fraga, S. (2020).** Cancer bronchique primitif et risques professionnels dans une population Nord-Africaine. *The Pan African Medical Journal*, 37(120), Article 120. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.120.21755>
- ✓ **Kim, C. S., & Jeter, M. D. (2022).** Radiation Therapy For Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459385/>
- ✓ **Kiyohara, C., & Ohno, Y. (1999).** [Role of metabolic polymorphisms in lung carcinogenesis]. [*Nihon Koshu Eisei Zasshi*] *Japanese Journal of Public Health*, 46(4), 241-249.
- ✓ **Kocher, F., Hilbe, W., Seeber, A., Pircher, A., Schmid, T., Greil, R., Auberger, J., Nevinny-Stickel, M., Sterlacci, W., Tzankov, A., Jamnig, H., Kohler, K., Zabernigg, A., Frötscher, J., Oberaigner, W., & Fiegl, M. (2015).** Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients : A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*, 87(2), 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.12.006>
- ✓ **Lababede, O., Meziane, M., & Rice, T. (2011).** Seventh Edition of the Cancer Staging Manual and Stage Grouping of Lung Cancer. *Chest*, 139(1), 183-189. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1099>
- ✓ **Lai, K., Killingsworth, M. C., & Lee, C. S. (2015).** Gene of the month : PIK3CA. *Journal of Clinical Pathology*, 68(4), 253-257. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202885>
- ✓ **Lantéri, E., Hofman, V., Bontoux, C., Goffinet, S., Macocco, A., Long, É., Lassalle, S., Ilié, M., & Hofman, P. (2022).** Les mutations de KRAS dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, opportunités thérapeutiques et nouveaux challenges pour le pathologiste. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2022(538), 56-61. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00378-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00378-6)
- ✓ **Lantuéjoul, S., & Brambilla, E. (2008).** Quoi de neuf dans la classification des tumeurs pulmonaires selon l'OMS 2004 ? *Revue de Pneumologie Clinique*, 64(4), 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2008.07.006>

Références bibliographiques

- ✓ **Lantuéjoul, S., Salameire, D., & Brambilla, E. (2011).** Classification histologique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 3(4), 295-301. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(11\)70112-4](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(11)70112-4)
- ✓ **Latimer, K. M. (2018).** Lung Cancer : Clinical Presentation and Diagnosis. *FP Essentials*, 464, 23-26.
- ✓ **Lee, P. (2001).** Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occupational and Environmental Medicine*, 58(3), 145-153. <https://doi.org/10.1136/oem.58.3.145>
- ✓ **Leon, G., MacDonagh, L., Finn, S. P., Cuffe, S., & Barr, M. P. (2016).** Cancer stem cells in drug resistant lung cancer : Targeting cell surface markers and signaling pathways. *Pharmacology & Therapeutics*, 158, 71-90. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.001>
- ✓ **Li, X., & Hemminki, K. (2004).** Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *International Journal of Cancer*, 112(3), 451-457. <https://doi.org/10.1002/ijc.20436>
- ✓ **Li, X., & Hemminki, K. (2005).** Familial multiple primary lung cancers : A population-based analysis from Sweden. *Lung Cancer*, 47(3), 301-307. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.07.048>
- ✓ **Liang, H.-Y., Li, X.-L., Yu, X.-S., Guan, P., Yin, Z.-H., He, Q.-C., & Zhou, B.-S. (2009).** Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk : A systematic review. *International Journal of Cancer*, 125(12), 2936-2944. <https://doi.org/10.1002/ijc.24636>
- ✓ **Lu, X.-J., Qi, X., Zheng, D.-H., & Ji, L.-J. (2015).** Modeling cancer processes with CRISPR-Cas9. *Trends in Biotechnology*, 33(6), 317-319. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.03.007>
- ✓ **Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., Harris, P. L., Haserlat, S. M., Supko, J. G., Haluska, F. G., Louis, D. N., Christiani, D. C., Settleman, J., & Haber, D. A. (2004).** Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England Journal of Medicine*, 350(21), 2129-2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
- ✓ **Madelaine, J., & Zalcman, G. (2005).** Biologie des cancers bronchiques. *EMC - Pneumologie*, 2(1), 1-16. [https://doi.org/10.1016/S1155-195X\(05\)28766-2](https://doi.org/10.1016/S1155-195X(05)28766-2)
- ✓ **Maitre, B., Remy-Jardin, M., Briend, G., & Laurent, F. (2013).** Apport du scanner et de l'IRM. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 5(3), 109-112. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(13\)70372-0](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(13)70372-0)
- ✓ **Manisalidis, I., Stavropoulou, E., Stavropoulos, A., & Bezirtzoglou, E. (2020).** Environmental and Health Impacts of Air Pollution : A Review. *Frontiers in Public Health*, 8, 14. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00014>
- ✓ **Marouani, A., Abdellouche, D., Khalfaoui, M., & Besbes, L. (2016).** Le cancer broncho-pulmonaire primitif : À propos de 780 cas. *Revue des Maladies Respiratoires*, 33, A99-A100. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.147>

Références bibliographiques

- ✓ **Matakidou, A., Eisen, T., & Houlston, R. S. (2005).** Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British Journal of Cancer*, 93(7), 825-833. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602769>
- ✓ **May, P., & May, E. (1999).** Rôles de P53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer. *Revue Française des Laboratoires*, 1999(311), 35-42. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(99\)80035-3](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(99)80035-3)
- ✓ **Menezes, R. F. de, Bergmann, A., Aguiar, S. S. de, & Thuler, L. C. S. (2015).** Alcohol consumption and the risk of cancer in Brazil : A study involving 203,506 cancer patients. *Alcohol*, 49(7), 747-751. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.07.001>
- ✓ **Meyer, P., Sergi, C., & Garbe, C. (2003).** Polymorphisms of the BRAF gene predispose males to malignant melanoma. *Journal of Carcinogenesis*, 2, 7. <https://doi.org/10.1186/1477-3163-2-7>
- ✓ **Mouftah, R. (2021).** Etude du profil moléculaire des patients marocains atteints de cancer bronchique non à petites cellules : Mutation EGFR, réarrangement ALK et l'expression de PD-L1. Mohammed V de rabat.
- ✓ **Mukohara, T. (2015).** PI3K mutations in breast cancer : Prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 7, 111-123. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S60696>
- ✓ **Newbold, R. F. (2002).** The significance of telomerase activation and cellular immortalization in human cancer. *Mutagenesis*, 17(6), 539-550. <https://doi.org/10.1093/mutage/17.6.539>
- ✓ **Nicholson, A. G., Tsao, M. S., Beasley, M. B., Borczuk, A. C., Brambilla, E., Cooper, W. A., Dacic, S., Jain, D., Kerr, K. M., Lantuejoul, S., Noguchi, M., Papotti, M., Rekhtman, N., Scagliotti, G., van Schil, P., Sholl, L., Yatabe, Y., Yoshida, A., & Travis, W. D. (2022).** The 2021 WHO Classification of Lung Tumors : Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 17(3), 362-387. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>
- ✓ **Nitadori, J.-I., Inoue, M., Iwasaki, M., Otani, T., Sasazuki, S., Nagai, K., & Tsugane, S. (2006).** Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer : Data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest*, 130(4), 968-975. <https://doi.org/10.1378/chest.130.4.968>
- ✓ **Niu, X.-M., & Lu, S. (2014).** Acetylcholine receptor pathway in lung cancer : New twists to an old story. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(4), 667-676. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.667>
- ✓ **Ohana, M., Ludes, C., Schaal, M., Meyer, E., Jeung, M.-Y., Labani, A., & Roy, C. (2017).** Quel avenir pour la radiographie thoracique face au scanner ultra-low dose ? *Revue de Pneumologie Clinique*, 73(1), 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2016.09.007>
- ✓ **Ou, S.-H. I., Bartlett, C. H., Mino-Kenudson, M., Cui, J., & Iafrate, A. J. (2012).** Crizotinib for the Treatment of ALK -Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer : A Success Story to Usher in the Second Decade of Molecular Targeted Therapy in Oncology. *The Oncologist*, 17(11), 1351-1375. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0311>

- ✓ **Pacini, L., Cabal, V. N., Hermsen, M. A., & Huang, P. H. (2022).** EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 14(2), 394. <https://doi.org/10.3390/cancers14020394>
- ✓ **Palmer, R. H., Vernersson, E., Grabbe, C., & Hallberg, B. (2009).** Anaplastic lymphoma kinase : Signalling in development and disease. *The Biochemical Journal*, 420(3), 345-361. <https://doi.org/10.1042/BJ20090387>
- ✓ **Patwa, A., & Shah, A. (2015).** Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia*, 59(9), 533-541. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.165849>
- ✓ **Pellicer, A. (2011).** RAS Genes. In M. Schwab (Éd.), *Encyclopedia of Cancer* (p. 3181-3184). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-16483-5_4951
- ✓ **Peters, S. (2009).** Revue Médicale Suisse : Rôle de l'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules. *Revue Médicale Suisse*, 5(204), 1096-1101. *La Revue Medicale Suisse*.
- ✓ **Peto, R., Lopez, A. D., Boreham, J., Thun, M., & Heath, C. (1992).** Mortality from tobacco in developed countries : Indirect estimation from national vital statistics. *Lancet (London, England)*, 339(8804), 1268-1278. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91600-d](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91600-d)
- ✓ **Pfeifer, G. P., Denissenko, M. F., Olivier, M., Tretyakova, N., Hecht, S. S., & Hainaut, P. (2002).** Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*, 21(48), 7435-7451. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205803>
- ✓ **Planchard, D., Besse, B., Groen, H. J. M., Souquet, P.-J., Quoix, E., Baik, C. S., Barlesi, F., Kim, T. M., Mazieres, J., Novello, S., Rigas, J. R., Upalawanna, A., D'Amelio, A. M., Zhang, P., Mookerjee, B., & Johnson, B. E. (2016).** Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer : An open-label, multicentre phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 17(7), 984-993. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
- ✓ **Prevot, G., Plat, G., & Mazieres, J. (2012).** BPCO et cancer bronchique : Liens épidémiologiques et biologiques. *Revue des Maladies Respiratoires*, 29(4), 545-556. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.08.009>
- ✓ **Purba, E. R., Saita, E., & Maruyama, I. N. (2017).** Activation of the EGF Receptor by Ligand Binding and Oncogenic Mutations : The "Rotation Model". *Cells*, 6(2), 13. <https://doi.org/10.3390/cells6020013>
- ✓ **Rivera, M. P., Mehta, A. C., & Wahidi, M. M. (2013).** Establishing the diagnosis of lung cancer : Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e142S-e165S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2353>
- ✓ **Rouquette, I. (2009).** La classification anatomopathologique des cancers bronchopulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 1(4), 280-291. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(09\)72496-6](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(09)72496-6)
- ✓ **Rurańska, B., Stawicka, M., & Godlewski, D. (1997).** The role of p53 gene in lung cancer with special emphasis on hereditary types. *Reports of Practical Oncology*, 2(2), 56. [https://doi.org/10.1016/S1428-2267\(97\)70141-8](https://doi.org/10.1016/S1428-2267(97)70141-8)

Références bibliographiques

- ✓ **Sabir, S. R., Yeoh, S., Jackson, G., & Bayliss, R. (2017).** EML4-ALK Variants : Biological and Molecular Properties, and the Implications for Patients. *Cancers*, 9(9), 118. <https://doi.org/10.3390/cancers9090118>
- ✓ **Scheffler, M., Bos, M., Gardizi, M., König, K., Michels, S., Fassunke, J., Heydt, C., Künstlinger, H., Ihle, M., Ueckerth, F., Albus, K., Serke, M., Gerigk, U., Schulte, W., Töpelt, K., Nogova, L., Zander, T., Engel-Riedel, W., Stoelben, E., ... Wolf, J. (2014).** PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) : Genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies. *Oncotarget*, 6(2), 1315-1326.
- ✓ **Shah, P. P., Singh, A. P., Singh, M., Mathur, N., Pant, M. C., Mishra, B. N., & Parmar, D. (2008).** Interaction of cytochrome P4501A1 genotypes with other risk factors and susceptibility to lung cancer. *Mutation Research*, 639(1-2), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.10.006>
- ✓ **Shangary, S., & Wang, S. (2008).** Targeting the MDM2-p53 Interaction for Cancer Therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 14(17), 5318-5324. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-5136>
- ✓ **Shiau, C. J., & Tsao, M.-S. (2017).** Molecular Testing in Lung Cancer. In *Diagnostic Molecular Pathology* (p. 287-303). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800886-7.00023-6>
- ✓ **Siddiqui, F., Vaqar, S., & Siddiqui, A. H. (2022).** Lung Cancer. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>
- ✓ **Skříčková, J., Kadlec, B., Venclíček, O., & Merta, Z. (2018).** Lung cancer. *Casopis Lekarů Ceskych*, 157(5), 226-236.
- ✓ **Śmiech, M., Leszczyński, P., Kono, H., Wardell, C., & Taniguchi, H. (2020).** Emerging BRAF Mutations in Cancer Progression and Their Possible Effects on Transcriptional Networks. *Genes*, 11(11), 1342. <https://doi.org/10.3390/genes11111342>
- ✓ **Sporn, T. A. (2011).** Mineralogy of Asbestos .*Recent Results Cancer Res.* 189. https://doi.org/10.1007/978-3-642-10862-4_1
- ✓ **Srogi, K. (2007).** Monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons : A review. *Environmental Chemistry Letters*, 5(4), 169-195. <https://doi.org/10.1007/s10311-007-0095-0>
- ✓ **Subramanian, J., & Govindan, R. (2008).** Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked. *The Lancet. Oncology*, 9(7), 676-682. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70174-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70174-8)
- ✓ **Suda, K., Tomizawa, K., Yatabe, Y., & Mitsudomi, T. (2011).** Lung cancers unrelated to smoking : Characterized by single oncogene addiction? *International Journal of Clinical Oncology*, 16(4), 294-305. <https://doi.org/10.1007/s10147-011-0262-y>
- ✓ **Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021).** Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Références bibliographiques

- ✓ **Terfani, D., Fercha, A., Rouabhi, I., & Lellou, S. (2017).** BPCO et cancer bronchique : À propos d'une série de cas. *Revue des Maladies Respiratoires*, 34, A152-A153.
<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.363>
- ✓ **Thiam, K., Touré, N. O., Mbaye, F. B., Dia Kane, Y., Diatta, A., Ndiaye, E. M., Cissé, M. F., Niang, A., & Hane, A. A. (2012).** Problématique de la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires dans le service de pneumologie du CHNUF. *Revue des Maladies Respiratoires*, 29, A138-A139. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.10.689>
- ✓ **Thiberville, L., & Paris, C. (2004).** Epidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs. *EMC - Pneumologie*, 1(1), 7-18.
<https://doi.org/10.1016/j.emcpn.2003.10.002>
- ✓ **Uddin, A., & Chakraborty, S. (2018).** Role of miRNAs in lung cancer. *Journal of Cellular Physiology*, jcp.26607. <https://doi.org/10.1002/jcp.26607>
- ✓ **Uzel, E. K., Figen, M., & Uzel, Ö. (2019).** Radiotherapy in Lung Cancer : Current and Future Role. *Şişli Etfal Hastanesi tıp Bülteni*, 53(4), 353-360.
<https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.25991>
- ✓ **Van Schil, P. E., Rami-Porta, R., & Asamura, H. (2018).** The 8th TNM edition for lung cancer : A critical analysis. *Annals of Translational Medicine*, 6(5), 87-87.
<https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.45>
- ✓ **Virally, J., Choudat, L., Chebbo, M., Sartene, R., Jagot, J.-L., Elhadad, A., Brassier, D., Habib, E., Chalmin, B., Boiron, C., Bienvenu, L., Duperrin, V., & Mathieu, M. (2006).** Épidémiologie et délais de prise en charge de 355 patients atteints de cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 23(1), 43-48. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(06\)71461-9](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(06)71461-9)
- ✓ **Voldborg, B. R., Damstrup, L., Spang-Thomsen, M., & Poulsen, H. S. (1997).** Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 8(12), 1197-1206. <https://doi.org/10.1023/a:1008209720526>
- ✓ **Waguaf, S., Boubia, S., Housbane, S., Cherkab, R., Idelhaj, N., Fatene, A., Ridai, M., Bennani Othmani, M., & Barrou, L. (2019).** Epidemiological, Clinical, Therapeutic and Evolutionary Aspects of Primary Operated Bronchial Cancer. *Advances in Thoracic Diseases*, 1. <https://doi.org/10.15342/atd.v1ir.291>
- ✓ **Wang, J., Yang, B., Han, L., Li, X., Tao, H., Zhang, S., & Hu, Y. (2013).** Demethylation of miR-9-3 and miR-193a genes suppresses proliferation and promotes apoptosis in non-small cell lung cancer cell lines. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 32(6), 1707-1719.
<https://doi.org/10.1159/000356605>
- ✓ **Weng, M., Lee, H.-W., Park, S.-H., Hu, Y., Wang, H.-T., Chen, L.-C., Rom, W. N., Huang, W. C., Lopor, H., Wu, X.-R., Yang, C. S., & Tang, M. (2018).** Aldehydes are the predominant forces inducing DNA damage and inhibiting DNA repair in tobacco smoke carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(27).
<https://doi.org/10.1073/pnas.1804869115>

Références bibliographiques

- ✓ **Wu, C., Hu, Z., Yu, D., Huang, L., Jin, G., Liang, J., Guo, H., Tan, W., Zhang, M., Qian, J., Lu, D., Wu, T., Lin, D., & Shen, H. (2009).** Genetic variants on chromosome 15q25 associated with lung cancer risk in Chinese populations. *Cancer Research*, 69(12), 5065-5072. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0081>
- ✓ **Wu, M., Wang, G., Tian, W., Deng, Y., & Xu, Y. (2018).** MiRNA-based Therapeutics for Lung Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 23(39), 5989-5996. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170714151715>
- ✓ **Yang, M., Choi, Y., Hwangbo, B., & Lee, J. S. (2007).** Combined effects of genetic polymorphisms in six selected genes on lung cancer susceptibility. *Lung Cancer*, 57(2), 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.03.005>
- ✓ **Yoshimura, A., Uchino, J., Hasegawa, K., Tsuji, T., Shiotsu, S., Yuba, T., Takumi, C., Yamada, T., Takayama, K., & Hiraoka, N. (2019).** Carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 responses as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, 8(3), 227-234. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.06.08>
- ✓ **Zepeda-Lopez, P. D., Salas-Alanis, J. C., Toussaint-Caire, S., Gutierrez-Mendoza, D., Vega-Memije, E., Silva, S. L., Fajardo-Ramírez, O. R., Alcazar, G., Moreno-Treviño, M. G., & Saldaña, H. A. B. (2016).** BRAF Mutation (V600E) Prevalence in Mexican Patients Diagnosed with Melanoma. *Case Reports in Oncology*, 9(1), 241-245. <https://doi.org/10.1159/000445939>
- ✓ **Zhang, H., Qin, C., An, C., Zheng, X., Wen, S., Chen, W., Liu, X., Lv, Z., Yang, P., Xu, W., Gao, W., & Wu, Y. (2021).** Application of the CRISPR/Cas9-based gene editing technique in basic research, diagnosis, and therapy of cancer. *Molecular Cancer*, 20(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01431-6>
- ✓ **Zhang, M., Jang, H., & Nussinov, R. (2020).** Structural Features that Distinguish Inactive and Active PI3K Lipid Kinases. *Journal of Molecular Biology*, 432(22), 5849-5859. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.09.002>
- ✓ **Zheng, M. (2016).** Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(3), 447-468. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>
- ✓ **Zheng, W., Blot, W. J., Liao, M. L., Wang, Z. X., Levin, L. I., Zhao, J. J., Fraumeni, J. F., & Gao, Y. T. (1987).** Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. *British Journal of Cancer*, 56(4), 501-504. <https://doi.org/10.1038/bjc.1987.233>
- ✓ **Zhong, S., Golpon, H., Zardo, P., & Borlak, J. (2021).** miRNAs in lung cancer. A systematic review identifies predictive and prognostic miRNA candidates for precision medicine in lung cancer. *Translational Research*, 230, 164-196. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.11.012>

Webographie

- ✓ <https://www.cancer.org/>

Annexe

Classification TNM 8^{ème} édition

ANNEXE I : La dimension de la tumeur primaire

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(aux).

ANNEXE II : La lettre N qui symbolise une attaque éventuelle des ganglions lymphatiques voisins.

N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.

ANNEXE III : La lettre M qui symbolise Métastases à distance

Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

ANNEXE IV : 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon : Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

ANNEXE V : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2021

Tableau 1 : La nouvelle classification OMS 2021 des cancers broncho-pulmonaires (Nicholson et al., 2022).

Types et sous-types histologiques	Code ICD-O
TUMEURS EPITHELIALES	
[...]	
Lésions glandulaires pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i>	
Non mucineux	8250/2
Mucineux	8253/2
Adénocarcinome	
Adénocarcinome minimallement invasif	
Non-mucineux	8256/3
Mucineux	8257/3
Adénocarcinome invasif non-mucineux	
Adénocarcinome lépidique	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micro papillaire	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif mucineux	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux et non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique	8144/3
Adénocarcinome NOS	8140/3
Lésions épidermoïdes pré-invasives	
Carcinome épidermoïde <i>in situ</i>	8070/2
Dysplasie malpighienne légère	8077/0
Dysplasie malpighienne modérée	8077/2
Dysplasie malpighienne sévère	8077/2
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	
Carcinome malpighien NOS	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde	8083/3
Carcinome lymphoépithélial	8082/3
Carcinome à grandes cellules	
Carcinome à grandes Cellules	8012/3
TUMEURS NEUROENDOCRINES PULMONAIRES	
Lésions pré-invasives	
Hyperplasie diffuse idiopathique à cellules neuroendocrines	8040/0
Tumeurs neuroendocrines	
Tumeur carcinoïde NOS / tumeur neuroendocrine NOS	8240/3
Tumeur carcinoïde typique / tumeur neuroendocrine de grade 1	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique / tumeur neuroendocrine de grade 2	8249/3
Carcinomes neuroendocrines	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
TUMEURS MESENCHYMATEUSES SPECIFIQUES AU POUMON	
Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
Lymphangiomatose diffuse pulmonaire	9170/3
Blastome pleuropulmonaire	8973/3
Sarcome intimal	9137/3
Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique	8827/1
Sarcome myxoïde pulmonaire avec fusion EWSR1-CREB1	8842/3
PECome	
Lymphangioliéomyomatose	9174/1
PECome bénin	8714/0
PECome malin	8714/3
-	
Carcinomes adénosquameux	
Carcinome adénosquameux	8560/3
Carcinomes sarcomatoïdes	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Carcinosarcome	8980/3
Autres tumeurs épithéliales	
Carcinome NUT	8023/3
Tumeur thoracique indifférenciée SMARCA4 déficiente	8044/3
Tumeurs de type glandes salivaires	
Adénome pléomorphe	8940/0
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome à cellules claires hyalinisant	8310/3
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome mucoépithélial	8982/3

Année universitaire : 2021-2022

**Présenté par : Saibi Abir
Moundas Loubna**

Profil épidémiologique des cancers broncho-pulmonaires dans une population de l'Est Algérien, génétique et outils thérapeutiques innovants.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en génétique moléculaire.

Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire est un problème majeur de santé publique, car son incidence ne cesse d'augmenter, d'énormes progrès thérapeutiques innovants ont été rapportés à travers le monde, notamment par thérapie génique. Notre étude de dossiers a porté sur 75 cas de cancer bronchique de 25 à 82 ans, colligés au service d'oncologie du centre anti-cancer (CAC) du CHU-Benbadis-Constantine, sur une période de 3 ans de Janvier 2019 à Novembre 2021. Toutes les données étaient collectées à partir de dossiers médicaux informatisés des malades, Les patients ayant des dossiers incomplets étaient exclus de l'étude. Les résultats obtenus ont révélé une prédominance masculine, avec une moyenne d'âge de 60 ans. L'intoxication tabagique était retrouvée chez 83 % des patients. Les antécédents respiratoires étaient majoritairement représentés par l'asthme. Les antécédents familiaux, quant à eux étaient présents chez 33 % des patients de l'étude. Le poumon droit était le plus touché par le chez 52 % des cas. Le type histologique le plus diagnostiqué était l'adénocarcinome (60 % des cas). Les stades de diagnostic étaient surtout les stades IV et III avec 40 % et 16 % respectivement.

Mots-clefs : Cancer broncho-pulmonaire, histopathologie, épidémiologie, tabac, adénocarcinome

Laboratoires de recherche :

service d'oncologie du centre anti-cancer (CAC) du CHU-Benbadis-Constantine.

Encadreur : BOUDOKHANE IBTISSEM (Grade - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : SEDRATI Khadidja (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : BECHKRI Sakina (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).