

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية و الجزيئية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية
Département de Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Biochimie Appliquée

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Étude du profil clinico-biologique du cancer bronchique

Présenté par : Benmrara Khawla
Boufrioua Alia

Le 21/06/2022

Jury d'évaluation :

Président du jury : Samra Ilham M.A.A Université Frères Mentouri Constantine 1
Encadreur : Lahmadi Mohamed M.R.B Centre de Recherche en Biotechnologie
Examineur : Ribouh-Arras Asma M.R.B Centre de Recherche en Biotechnologie

Année universitaire

2022 – 2023

Remerciement

Ce sont quelques mots de reconnaissance que nous devons aux personnes qui nous ont permis la réalisation de ce mémoire de fin d'étude en Biologie .

A notre encadreur de mémoire :

*Tout d'abord nous tenons à exprimer nos profonds et sincères remerciements à notre respectueux directeur de mémoire **Dr. Lahmadi Mohamed** pour son aide, pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, pour sa rigueur, pour la confiance qu'il nous a témoignés et pour sa disponibilité tout au long de notre parcours et qui nous a permis de mener à bien ce travail.*

Aux membres de jury :

Aux membres du jury, qui ont accepté dévaluer mon travail

*A madame **Samra Ilham** pour avoir accepté de présider le jury, mes sincères remerciements monsieur*

*A madame **Ribouh -arras Asma** pour sa participation au jury, et à qui j'exprime.*

Toute mon estime.

*Un grand merci au professeur **Fillali** médecin oncologue au niveau du CHU Constantine pour votre gentillesse et votre accueil et votre aide.*

*Au docteur **Laouar.N** Oncologue médicale du centre anti cancer au CHU Constantine.*

*Au docteur **Mélizi** Oncologue médicale du centre anti cancer au CHU Constantine.*

Merci à tous les membres au centre de recherche en biotechnologie (CRBt) pour le climat familial pour réaliser la partie pratique de ce travail.

Enfin nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin pour la réalisation de notre travail.



DIDECACE



*Mes remerciements vont tout d'abord au bon **DIEU** pour la volonté et patience qu'il m'a donné durant ces longues années d'étude afin que je puisse*

arriver à ce stade du fond de mon cœur .

je dédie ce modeste travail de recherche à :

*A mon cher père **HASSAN** que j'aime très fort et qui fait tout possible pour que je puisse être ainsi , pour tout leurs efforts et leur patience durant toutes ces années , pour m'avoir orienté et encouragé dans mes études .*

*Ma chère mère **FATIMA** que j'aime très fort et qui a toujours espéré ma réussite et qui m'a donné assez d'affection et je prie le dieu de la protéger du mal , celle que je lui souhaite une longue vie pleine de santé et de prospérité .*

*Mes très chers frères **Imad** et **Mohamed** que me servait d'avantage dans ma vie, je vous souhaite une vie heureuse avec vos femmes et vos enfants **Ritadj** et **Anas najjem eddine** , **Adem** et **Younes***

*A mon unique sœurs : **Ibtissam** tu es le fruit de la famille , je t'aime d'un amour infini , t'avoir dans ma vie est une chance indescriptible.*

*A mes nièces : **Assinat** et **Wakar***

*Ma chère tante **Hanane***

*A mon cher mari **KARIM** aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour , la tendresse et la gentillesse dont tu m'as entouré*

*A toute ma famille paternelle **Benmrara** et maternelle **Hassani***

*A mon très cher binôme **Alia***

*A tous mes amies j'aime spécialement pour **Rihab** , **Naima** , **Alia** , **Chaima** et **Wiam** .Les meilleurs moments de ma vie, c'est avec vous que je les ai passés. Je ne vous oublierai jamais.*

A tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce mémoire.

Enfin, à tous ceux qui m'aiment.

KHAWLA



DIDECACE



*A l'aide d'Allah le tout puissant, j'ai pu réaliser ce travail que Je dédie
du profond de mon cœur :*

*A mes très chers parents, Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer
à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Merci
pour vos sacrifices, votre amour, et votre soutien tout au long de
mes études .Merci d'être toujours là pour moi. Du moment que tu
es la maman nous n'avons besoin de rien, ta présence seule me
suffi et ton sourire seule me comble.*

*A mes très chères sœurs **chahinez** et **salsabil** qui ont partagées avec moi
tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, Pour
leurs appuis et leurs encouragements permanent.*

*A mes deux frères **Aymen** et **leaye**, Trouvez ici l'expression de mon amour et
ma gratitude. Je vous souhaite tout le succès et le bonheur du monde.*

*A toute ma famille paternelle **Boufrioua** et maternelle **Louhichi***

*A mon très cher binôme **Khawla***

*A mes très chers amies **Nesrine, Malak, wissem, khawla, Chaima k, Badr riham, Lina,**
Meriem , Chaima B et Roufaida, qui ont toujours été présents*

*et qui n'ont ménagé aucun effort pour me bénéficier avec leur
aide et leur suggestion.*

*A tous ceux et celles qui m'ont aidé et encourager de près ou de loin
Je vous aime*

ALLA

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION1

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I Généralité sur le cancer du poumon..... 3

1 Anatomie et physiologie des poumons.....3

1.1 Anatomie des poumons.....3

1.2 Physiologie des poumons.....4

2 Épidémiologie5

2.1 Au niveau mondial.....5

2.2 Au niveau national.....6

2.3 Facteurs de risques.....7

2.3.1 Tabagisme.....7

2.3.2 Facteurs professionnels et environnementaux.....7

3 Diagnostics et classification histologique du cancer du poumon 10

3.1 Les signes cliniques 10

3.1.1 Signes respiratoires 10

3.1.2 Les signes généraux 10

3.2 Diagnostic 10

3.2.1 Bilan diagnostique 11

3.2.2 Le bilan d'extension..... 12

3.3 Classification histologique 13

3.3.1 Cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC)..... 13

3.3.2 Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)..... 15

4 Stadification du cancer du poumon 15

II Carcinogénèse bronchique16

1 Mécanisme de transformation tumorale 16

2 Voies de signalisation impliquées dans la carcinogénèse bronchique 17

2.1 Gène suppresseur de la tumeur TP53 17

2.2 Récepteur à l'EGF (EGFR)..... 19

2.2.1 Membres et structure de la famille HER..... 19

2.2.2 Activation de l'EGFR 20

2.2.3	Voies de signalisation activées par l'EGFR	21
III	Modalités thérapeutiques.....	24
1	Thérapies conventionnelles.....	24
1.1.	Chirurgie.....	24
1.2.	Radiothérapie	24
1.3.	Chimiothérapie.....	24
2	Biothérapies	25
2.1	Marqueurs moléculaires.....	25
2.1.1	Mutations.....	25
2.1.2	Réarrangements chromosomiques	27
2.2	Thérapies ciblées	27
CHAPITRE II : MATÉRIELS & MÉTHODES		
1	Méthodologie	29
1.1	Population	29
1.2	Collecte de données	29
1.3	Collecte des échantillons.....	29
2	Étude clinico-pathologique	29
3	Analyse des mutations.....	30
3.1	Préparation des échantillons sanguins	30
3.2	Extraction de l'ADN.....	30
3.3	Evaluation de quantité et pureté de l'ADN.....	31
3.4	Détection des mutations.....	32
3.4.1	Principe et méthodologie	32
3.4.2	PCR.....	33
3.4.3	Visualisation des produits PCR par électrophorèse.....	35
3.4.4	Séquençage capillaire.....	36
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION		
1	Profil clinico-pathologique du CBNPC.....	37
1.1.	Âge	37
1.2.	Sexe	38
1.3.	Facteurs de risque	38
1.4.	Symptômes	40
1.5.	Types histologiques	40
1.6.	Stade de la maladie	41

2 Mutations de l'EGFR dans l'adénocarcinome pulmonaire	42
CONCLUSION	45
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46

LA LISTE DES ABREVIATIONS :

A : Adénine

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALK : Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine tri-phosphate

BRAF : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B

C : Cytosine

CAC : Centre Anti – cancer

CBNPC : Cancer Broncho-pulmonaire Non à Petites Cellules

CBP : Cancer Broncho-Pulmonaire

CBPC : Carcinomes Broncho-pulmonaires à Petites Cellules

CD45 : clusters of différenciation 45

CHU : Centre Hospitalo – universitaire Ibn Badis de Constantine 3

CK : Cytokératines

CO₂ : dioxyde de carbone

CRBt : Centre de Recherche en Biotechnologie

DAB : Di-Amine-Benzidine

ddNTP : Didésoxyribonucléotide tri phosphate

DMEM: Milieu Eagle modifié de Dulbecco

dNTP : Désoxyribonucléotide tri phosphate

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EGFR-TK : Tyrosine Kinase d'EGFR

EML4 : Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4

ErbB-1 : Avian erythroblastic leukemia viral (v-erbB) oncogene homolog 1

FBS : sérum de veau fœtal

FFIP : fixés au formol et inclus en paraffine

FFPE : Formalin Fixed Paraffin Embedded

G : Guanine

GDP/ GTP : Guanosine Di-Phosphate / Guanosine Tri-Phosphate

GTPase : Guanosine Triphosphate hydrolase

HER : HumanEpidermol growth factor Receptor

IARC : International Agency for Research on Cancer

IMC : Indice de Masse Corporelle.

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JAK : Janus Kinase

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

L858R : Substitution de la Lysine par Arginine (position 858)

MDM2 : Mouse Double Minute-2

Mg ++ : Les ions Magnésium

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

N : Nombre

O2 : le dioxygène

P40 : protein 40

Pb : Paire de bases

PCR : Polymerase Chain Reaction

PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase

PI3KCA : Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha

PIP2 :Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate

PKC : Protéine Kinase C

PLCy: Phospholipase C Gamma

PTB : Phosphotyrosine Binding

RAF : Rat Fibrosarcoma Virus

RAS : Rat sarcoma

SH2 : Src Homology Domain 2

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

T : Thymine

TBE : Tampon Tris Borate EDTA

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TP53 : Tumor protein 53

TTF1 : Thyroid Transcription Factor

LA LISTE DES FIGURES :

Figure 01 : Anatomie et physiologie des poumons.	04
Figure 02 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers dans le monde	06
Figure 03 : Taux d'incidence des cancers chez l'homme en Algérie.....	07
Figure 04 : Principaux facteurs de risque des cancers.....	09
Figure 05 : Tumeur apicale droite observée sur une radiographie thoracique.....	11
Figure 06 : Aspect histologique d'un adénocarcinome solide.....	13
Figure 07 : Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde bien différencié.....	14
Figure 08 : Etapes du diagnostic histopathologique du CBNPC.....	15
Figure 09 : Stades du cancer du poumon selon la classification TNM 8 ^{ème} édition.....	16
Figure 10 : Etapes de la carcinogenèse bronchique.....	17
Figure 11 : Les ligands des membres de la famille HER.....	20
Figure 12 : Mécanismes d'activation de l'EGFR.....	21
Figure 13 : Principales voies de signalisation activées par l'EGFR.....	22
Figure 14 : Voie des RAS/MAPK et PI3K/mTOR après activation par l'EGFR.....	23
Figure 15 : Mutations de l'EGFR et ses sensibilités aux thérapies anti-EGFR.....	26
Figure 16 : Principe du séquençage par la méthode Sanger.....	33
Figure 17 : Gel d'électrophorèse pour la détection des exons 19 et 21.....	35
Figure 18 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	37
Figure 19 : Répartition des patients selon le sexe.....	38
Figure 20 : Répartition des patients selon le statut tabagique.	39
Figure 21 : Répartition des patients selon le sous-type histologique.....	41
Figure 22 : Électrophorégramme de mutation L858R de l'EGFR	43

LA LISTE DES TABLEAUX:

Tableau 01 : Marqueurs moléculaires du CBNPC et leurs fréquences.....	25
Tableau 02 : Les amorces utilisées pour la PCR et le séquençage.....	34
Tableau 03 : Les composants de la réaction PCR.....	34
Tableau 04 : Conditions de thermocyclage de la PCR.....	35
Tableau 05 : Répartition des patients selon le stade de la maladie.....	42
Tableau 06 : Caractéristiques cliniques des patients selon la présence de mutations de l'EGFR.....	44

Introduction:

INTRODUCTION

Le cancer du poumon (appelé aussi cancer broncho-pulmonaire) présente aujourd'hui la première cause de mortalité par cancer dans le monde et le cancer le plus fréquent chez l'homme. Souvent le cancer du poumon est diagnostiqué à un stade tardif, métastatique ou localement avancé, il est également l'un des cancers de plus mauvais pronostic avec une survie à cinq ans de 20%. En Algérie, le cancer du poumon est le cancer qui occasionne le plus de décès, avec plus de 4300 décès estimés en 2020. Il reste le cancer le plus prévalent chez l'homme et se situe au 3ème rang chez les deux sexes après les cancers du sein et colorectaux, avec plus de 4700 cas diagnostiqués (Globocan, 2020).

La principale cause du cancer du poumon est l'exposition chronique à la fumée de tabac, y compris au tabagisme passif. Environ 20% des cas sont attribuables principalement à une combinaison de facteurs génétiques et l'exposition professionnelle et environnementale aux carcinogènes pulmonaires (Chater, 2014 ; Sakhri et Bertocchi, 2019).

Le cancer du poumon est classé histologiquement en deux formes corrélées à la clinique : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent environ 15% et 80%, respectivement. Le CBNPC comportent essentiellement trois sous-types : adénocarcinome, carcinome épidermoïde et le carcinome à grande cellule (Travis, 2011). Ces dernières années, le développement des thérapies ciblées a amélioré le pronostic des patients atteints d'un CBNPC métastatique qui présentent une altération oncogénique (Ferrer et al, 2019).

Les anomalies oncogéniques les plus fréquemment identifiées dans le CBNPC sont essentiellement les mutations des gènes EGFR et KRAS et les translocations chromosomiques du gène ALK (Levy et al., 2012). L'émergence des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase a permis de réelles avancées thérapeutiques chez les patients ayant une mutation de l'EGFR et sont actuellement utilisés en première ligne de traitement (Ruppert et al., 2011). De plus, il y a des variations de taux d'incidence de ces anomalies oncogéniques dans les patients atteints de CBNPC selon les populations étudiées (Zhang et al, 2016).

Notre travail repose sur une étude rétrospective et prospective, sur une période 04 mois, dans objectif d'étudier les caractéristiques cliniques et biologiques du CBNPC dans l'Est algérien. Et pour les objectifs secondaires étudier le profil clinico-pathologique de patients atteints de cancer CBNPC puis analyser les mutations du gène EGFR dans le CBNPC.

Chapitre I: Synthèse Bibliographique

I. Généralité sur le cancer du poumon

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 (INCa , 2017).

1 Anatomie et physiologie des poumons

1.1 Anatomie des poumons :

Les poumons sont les organes respiratoires où le sang veineux est converti en sang artériel. Ils servent à respirer, c'est-à-dire à inspirer et à expirer l'air, grâce à la contraction active.

- Situation : Ils sont au nombre de deux, un à droite et un à gauche, séparés l'un de l'autre par le médiastin. Ils sont situés dans la cavité thoracique sur le diaphragme et chacun est entouré d'une membrane (plèvre). L'air passe par la trachée puis dans les bronches, qui se divisent en petites bronches puis dans les bronchioles, au bout desquelles se trouvent de nombreux petits sacs appelés alvéoles ; il traverse les parois très fines de ces dernières, tapissées d'un réseau de capillaires (Rouvière, 1981).
- Volume : Peu d'organes ont beaucoup de variation de volume. Ces différences dépendent principalement du volume de la cavité thoracique et l'état d'inspiration ou d'expiration.
- Poids : Le poids moyen des deux poumons d'un adulte est de 1300 g, le poumon droit est de 700 g et le poumon gauche est de 600 g. Chez les femmes, le poumon droit pèse environ 550g, tandis que le poumon gauche pèse 450 g. Les poumons respirés sont plus légers que l'eau, les poumons non respirés sont plus denses que l'eau.
- Capacité : La capacité pulmonaire moyenne d'un adulte est de 3500 cm³ en inhalation normale et 5000 cm³ en inhalation forcée.
- Couleur : Les poumons des enfants sont roses, les poumons des adultes sont gris-rose et les poumons des personnes âgées sont bleus. Au fur et à mesure que le sujet vieillit, des dépôts pigmentés tapissent la surface des poumons sous la forme de points, de points et de lignes. Ceux-ci dessinent de petites figures polygonales qui répondent à des restrictions lobulaires

pulmonaires superficielles (Boukabache ,2018).

- Consistance élastique : Les poumons sont mous et peuvent être comprimés à basse pression. Si la force de compression est forte, il y aura un crépitement lorsque le véhicule se casse (Stephano, 2021).

1.2 Physiologie des poumons :

Les poumons humains ont une principale fonction dans la respiration en permettant d'assurer les échanges gazeux entre l'air et le sang . Le poumon droit et le poumon gauche permettent également de fournir l'oxygène à l'ensemble de l'organisme et ainsi d'éliminer le gaz carbonique contenu dans le sang (Benlahouès, 2013). La ventilation est le processus par lequel l'air entre et sort des poumons et est transporté vers les alvéoles pour l'échange de gaz, qui peut être divisé en une inspiratoire active et la phase expiratoire passive la plus courante (EZ-zhar, 2021).

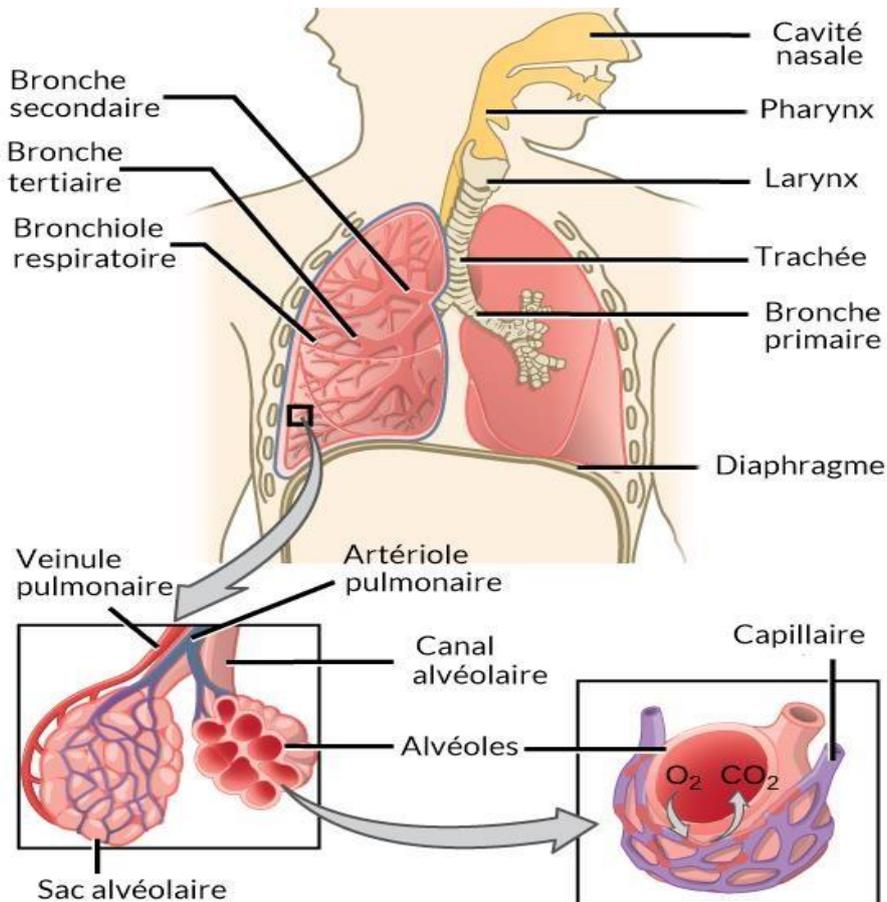


Figure 01 : Anatomie et physiologie des poumons.

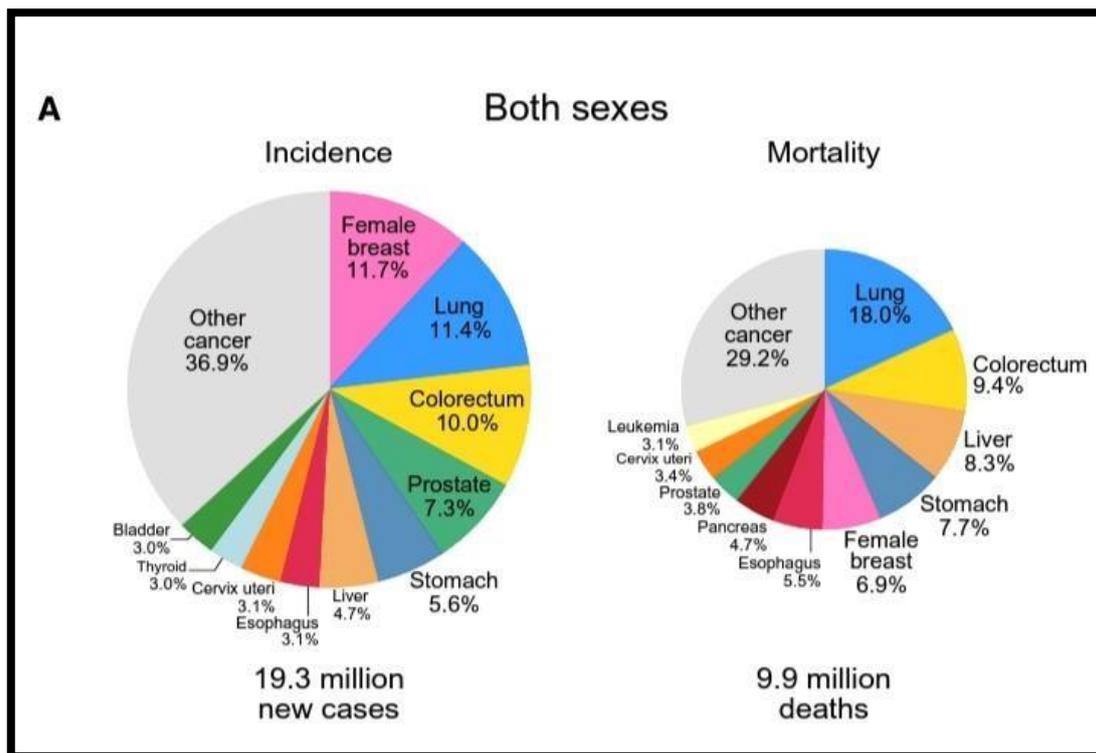
2 Épidémiologie :

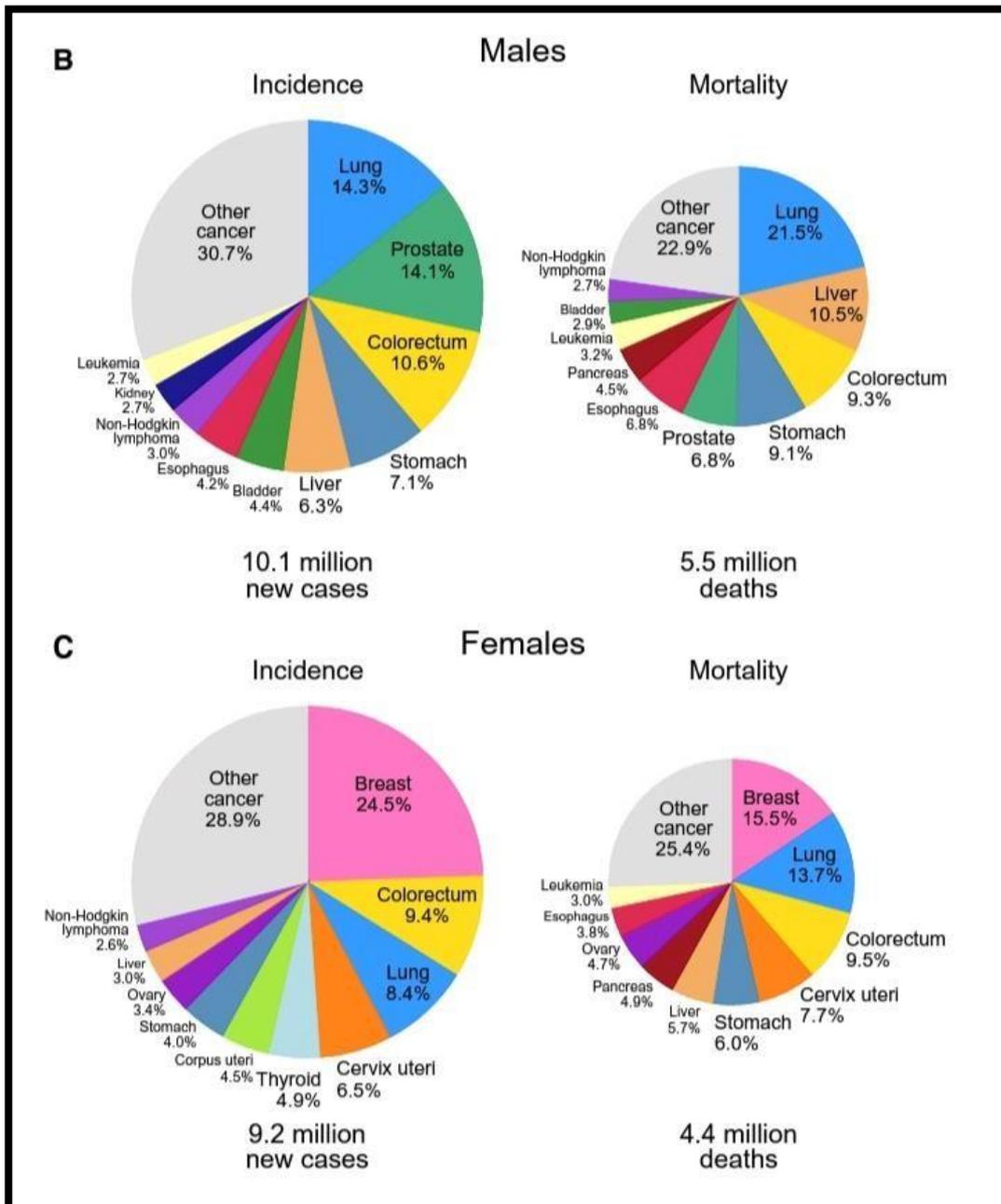
2.1 Au niveau mondial :

Le cancer du poumon est la principale cause de mortalité et le cancer le plus répandu chez l'homme dans le monde. Selon la base de données Globacan de l'IARC (International Agency for Research on Cancer), on estime à 2,2 millions de nouveaux cas diagnostiqués (11,4 % de l'ensemble des cancers) et à environ 1,8 million le nombre de décès (18 % de l'ensemble des cas).

Les taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon sont environ 2 fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes, bien que le rapport hommes-femmes varie considérablement d'une région à l'autre, allant de 1,2 en Amérique du Nord à 5,6 en Afrique du Nord.

L'incidence du cancer du poumon et les taux de mortalité sont 3 à 4 fois plus élevés dans les pays en transition (Sung et al , 2021).





78

Figure 02 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers dans le monde (Globacan, 2020)

2.2 Au niveau national:

En 2020, le cancer du poumon reste le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes dans la région du Maghreb .En Algérie, les taux d'incidence du cancer du poumon ont été estimés à 1,4 cas pour 100 000 personnes. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme, avec plus de 4100 cas diagnostiqués, qui représente environ 15,2% du total des cas de cancers masculins, et le troisième chez les deux sexes après les cancers du sein et

colorectaux. Le cancer du poumon est la première cause de mortalité associée au cancer, tous âges confondus, avec plus de 4 300 décès représentant 13,2 % des cas (Globacan, 2020).

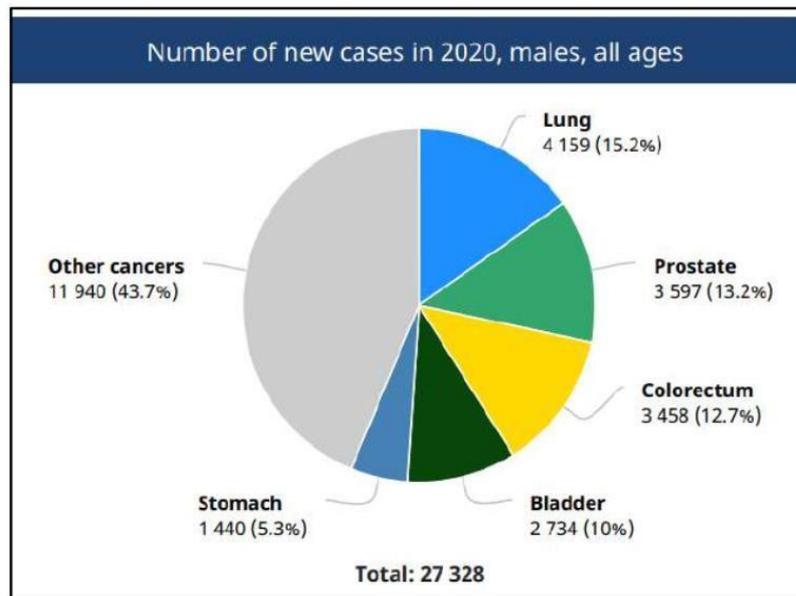


Figure 03 : Taux d'incidence des cancers chez l'homme en Algérie (Globacan, 2020)

2.3 Facteurs de risques

2.3.1 Tabagisme :

Le principal facteur de risque des cancers du poumon est le tabac, qui est responsable d'au moins 8 cancers du poumon sur 10 dans les pays occidentaux. Les fumeurs ont un risque de cancer du poumon environ 10 fois plus élevé que les non-fumeurs, risque qui augmente avec la durée du tabagisme et la quantité de cigarettes fumées. La durée étant le déterminant le plus important. D'autres formes de tabagisme, comme le cigare et la pipe, ont également été associées à un risque accru de cancer du poumon bien que ce risque apparaisse cependant plus faible qu'avec la cigarette. Le tabagisme augmente le risque de tous les types histologiques de cancer du poumon. Enfin, le tabagisme passif est également associé à une augmentation du risque de cancer du poumon de 20 à 30 % (Léila et al, 2020).

2.3.2 Facteurs professionnels et environnementaux :

- **L'exposition à l'amiante :**

L'amiante est un minéral fibreux naturel utilisé dans l'industrie depuis des siècles pour les raisons suivantes ses fortes propriétés le rendant utile dans les matériaux de construction et

l'isolation thermique et la résistance électrique. Il représente le risque professionnel le plus courant auquel de nombreux secteurs professionnels peuvent être exposés à l'une des trois formes d'amiante (serpentine, crocidolite et amosite) (Billelo et al, 2002). Certains pensent que l'amiante est un précurseur nécessaire du cancer du poumon (Jones et al, 1991). D'autres ont signalé que l'amiante pourrait être cancérigène indépendamment de la présence d'asbestose . L'interaction entre l'amiante et le tabagisme en ce qui concerne le risque de cancer du poumon a été décrite comme étant entre additifs et multiplicative (Billelo et al, 2002).

- **Le radon :**

Le radon est un gaz radioactif naturel émis par certains sols et, en particulier, par les sols schisteux auquel le poumon est exposé par inhalation. Une méta-analyse de 2003 montre une augmentation de 24 % du risque de cancer de poumon chez les patients exposés dans leur maison à une radiation au radon de 150 Bq/m³ (Pavia et al, 2003).

- **La pollution atmosphérique :**

La mortalité par cancer du poumon est plus importante en milieu urbain qu'en milieu rural (Frusch et al, 2007). Les hydrocarbures polycycliques aromatiques provenant de la combustion du fuel fossile et des émissions du diesel plus abondant dans l'air urbain pourraient expliquer cette observation (Heminki, Pershagen,1994).

2.3.3 Génétique :

Plusieurs études mettent en évidence une augmentation du risque de cancer pulmonaire chez les patients présentant une histoire familiale, quel que soit le statut tabagique, allant dans le sens d'une composante génétique dans la genèse du cancer du poumon primitif.

Il existe également certains syndromes génétiques associés au cancer du poumon primitif comme le syndrome de Bloom et Werner. Beaucoup de régions de l'ADN sont étudiées, intervenant dans la réparation de l'ADN, le métabolisme et l'élimination des particules de la fumée de tabac ou la régulation du cycle cellulaire (Martin, 2016).

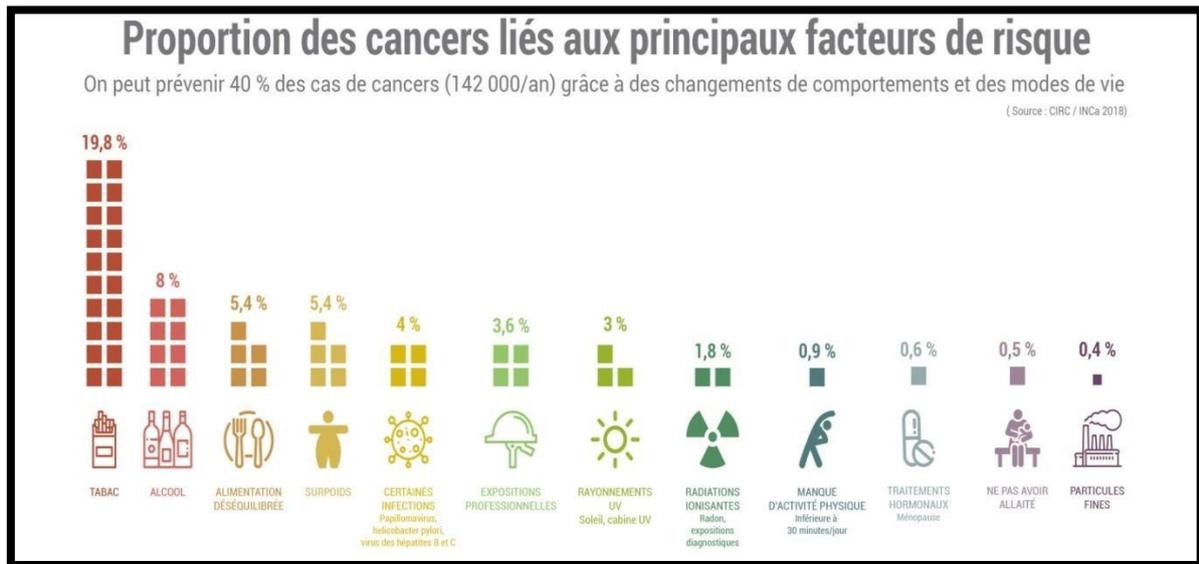


Figure 04 : Principaux facteurs de risque des cancers (INCa, 2019).

2.3.4 Autres facteurs de risques :

Certaines études ont montré que l'alimentation peut être un facteur de risque du cancer du poumon. La consommation de fruits, de légumes et d'aliments (thé, agrumes, chocolat noir, vin rouge) contenant des flavonoïdes semble être protectrice . De plus, de faibles taux sanguins de vitamines A, C et E sont associés à un risque accru, mais des grandes études prospectives ont montré un risque accru pendant la supplémentation, en particulier en vitamine A. Un apport minéral plus faible ne semble pas être associé à un risque accru. Enfin, la viande rouge, les produits laitiers, les graisses saturées, les lipides, la charcuterie et les produits fumés sont suspectés d'augmenter le risque de cancer bronchique primitif (Dela Cruz et al, 2011).

L'obésité augmente le risque de nombreux cancers et, dont le cancer du poumon primitif, l'impact de l'indice de masse corporelle (IMC) reste controversé .En effet, les études sur le sujet sont contradictoires et retrouvent soit une augmentation du risque, soit aucun effet voire un effet protecteur. Il existe un gros facteur confondant, le tabac, qui entraîne un amaigrissement lors de la consommation ou une prise de poids à l'arrêt. Une méta-analyse récente va dans le sens d'une diminution du risque avec l'augmentation de l'IMC. Cependant ces résultats restent discutés devant les nombreux facteurs confondants (Yang et al, 2013).

3 Diagnostics et classification histologique du cancer du poumon

3.1 Les signes cliniques

3.1.1 Signes respiratoires :

Les manifestations respiratoires sont présentes dans 60% des cas. Elles sont représentées par:

- **La toux :** Elle est le signe le plus courant des premiers symptômes. Elle est associée à une stimulation des récepteurs endobronchiques par des phénomènes mécaniques (compression tumorale) ou des phénomènes inflammatoires. Ces récepteurs sont moins fréquents au niveau de la bronchiole par rapport au niveau des grosses bronches (Kaptue, 2005). Elle peut être aiguë ou chronique chez les fumeurs (Tiadjue, 2019).
- **L'hémoptysie :** Elle est définie comme un écoulement de sang d'origine sous-glottique (arbre trachéo-bronchique ou parenchyme pulmonaire) par la bouche, le plus souvent lors de la toux. Son volume peut varier d'un simple crachat strié de sang à un saignement vraiment catastrophique (Renaud et al, 2012).
- **Les douleurs thoraciques :** Elles sont fixes et tenaces, de siège variable, et peuvent être révélatrices de la maladie (Tiadjue, 2019).
- **La dyspnée :** Elle est un symptôme subjectif de manque d'air, présente chez 35 à 85 % des patients atteints d'une tumeur maligne avancée. Elle peut être révélatrice de la maladie de cancer du poumon (Bonnichon et al, 2008 ; Dudgeon et Lertzman, 1998).

3.1.2 Les signes généraux :

Ce sont des signes non spécifiques, ils sont au nombre de quatre :

- Une anorexie.
- Une asthénie, qui est une grande fatigue anormale.
- Un amaigrissement.
- Une fièvre, sans cause évidente.

3.2 Diagnostic :

Au cours du diagnostic, deux situations cliniques conduisent à la découverte du cancer bronchique : la découverte sur un cliché radiographique ou une TDM réalisée (Ferretti et al, 2008). Il se réalise par deux étapes : le bilan diagnostique et le bilan d'extension.

3.2.1 Bilan diagnostique :

Différentes techniques d'imagerie et d'intervention sont disponibles pour le diagnostic du cancer du poumon. Le choix, la séquence et la valeur relative de ces méthodes varient, mais chaque technique à ses forces et ses faiblesses (Andrade, 2010).

- **La radiographie du thorax :**

La suspicion clinique de cancer du poumon doit entraîner une radiographie pulmonaire qui est la radiographie la plus couramment réalisée dans le monde. Le cancer lui-même peut être vu comme un nodule dans le champ pulmonaire ou comme une masse adjacente à d'autres structures (Brett,1968).Alternativement, séparés en ce peut se manifester par une lymphadénopathie, un épanchement pleural, un collapsus ou une consolidation pulmonaire, ou une combinaison de ces anomalies (Frost et al, 1984).Si la suspicion persiste, des examens supplémentaires, généralement une tomodensitométrie (TDM) doit être effectuée (Melamed et al,1984).



Figure 05 : Tumeur apicale droite observée sur une radiographie thoracique (IanHunt, 2009)

- **Le scanner thoracique :**

Il permet un meilleur bilan topographique et facilite la ponction des lésions suspectes (Scotté, Colonna et Andrieu, 2002). IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est de plus en plus disponible, mais la pression sur le temps d'acquisition IRM est si intense qu'elle est généralement utilisée pour résoudre des problèmes et lorsque l'administration de produits de contraste est contre-indiquée. L'IRM peut être plus précise que la TDM dans la séparation des tumeurs de stade IIIa (résécables) et IIIb (généralement non sécables) chez des patients

sélectionnés en raison de sa capacité à détecter l'invasion de structures médiastinales majeures (Geftter,1990).

3.2.2 Le bilan d'extension :

Le but du bilan d'extension est de proposer le traitement le plus approprié et d'approcher le pronostic du patient.

- **Fibroscopie bronchique :**

Il permet la visualisation de la tumeur, permettant la biopsie des lésions visibles ainsi que l'aspiration pour la cytologie (Scotté , Colonna et Andrieu, 2002).

- **Tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose (TEP-FDG) :**

Elle est indiquée pour la détermination de l'extension locorégionale (envahissement ganglionnaire médiastinale), et de l'extension à distance, notamment surrénalienne (Ferretti et al, 2008).

- **Tomodensitométrie thoracique :**

Une tomodensitométrie du thorax est un test de base qui doit être effectué chez tous les patients chez qui on soupçonne un cancer du poumon. Une évaluation précise de la maladie ganglionnaire nécessite souvent des scanners à contraste amélioré. Un paramètre généralement accepté pour décrire un ganglion lymphatique métastatique suspecté est un diamètre petit axe supérieur à 1 cm sur un scanner transversal. Cependant, tous les ganglions lymphatiques de plus d'un centimètre ne sont pas malins. Environ 40 % de tous les ganglions lymphatiques considérés comme malins au scanner sont en réalité bénins. D'autre part, environ 20 % de tous les ganglions lymphatiques considérés comme « bénins » sont malins (Silvestri et al, 2007) .

3.2. Diagnostic anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique ou histopathologique consiste à analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe. Le diagnostic de certitude du cancer du poumon repose sur les résultats de l'examen anatomopathologique. Les prélèvements tissulaires (par biopsie) ou cellulaires (par lavage, brossage, ponction-aspiration) sont réalisés à partir de la tumeur, des adénopathies associées ou d'un site métastatique accessible. C'est l'examen anatomopathologique qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic de cancer (Gounant et al, 2018).

3.3 Classification histologique :

Le cancer bronchique primitif est défini comme une croissance maligne ayant son origine dans les voies respiratoires bronchiques (trachée, bronches et bronchioles) ou dans le parenchyme pulmonaire. Il est essentiellement représenté par 02 groupes histologiques : le carcinome bronchique non à petites cellules, regroupés principalement par adénocarcinome et carcinome épidermoïde, et le cancer du poumon à petites cellules. D'autres types de cancer sont moins fréquents, comme le carcinome à grandes cellules, le carcinoïde, le carcinome sarcomatoïde, le sarcome et le lymphome pulmonaire primitif (Martin , 2016).

3.3.1 Cancer bronchique non à petite cellule (CBNPC) :

Ils représentent plus de 80% des cas, il se subdivise en 3 groupes : les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules, car ces types histologiques présentent des caractéristiques cliniques et biologiques similaires (Westcott et To, 2013).

- **Adénocarcinomes** (la majorité) : plus courant , le plus souvent situé autour des poumons. Leur diagnostic repose sur l'analyse morphologique (architecture glandulaire) le plus souvent aidée par l'immunohistochimie (positif au marqueur TTF1 dans la plupart des cas). Ils sont parfois associés à une addiction oncogénique. Ils sont divisés en plusieurs sous-groupes qui comprennent formes glandulaires, papillaires, broncho-alvéolaires, muco-sécrétants et autres (Travis, 2002).

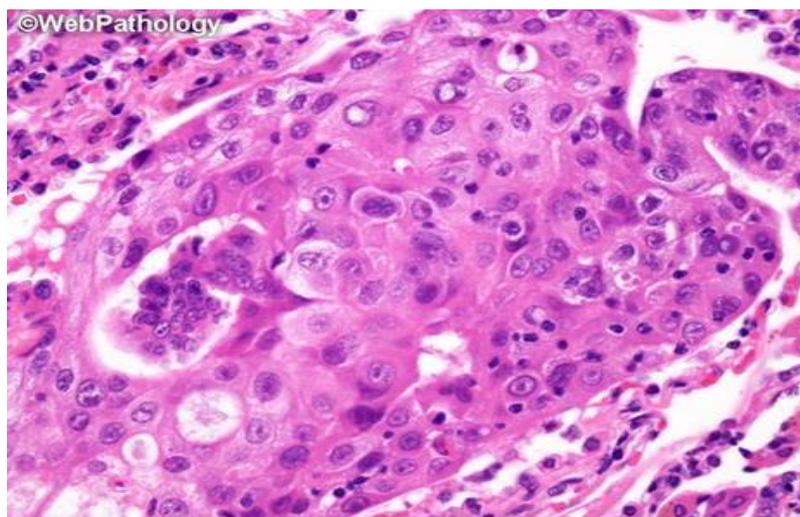


Figure 06 : Aspect histologique d'un adénocarcinome solide

- **Carcinomes épidermoïdes** : ils représentent environ 40% de l'ensemble des CBNPC. Ils se développent habituellement à partir des bronches situées dans la partie centrale du poumon (Le Calvez et al, 2005). Ils sont divisés en plusieurs sous-groupes qui comprennent : papillaires, à cellules claires, à petites cellules et basaloïdes. Le marqueur immunohistochimique spécifique est P40 qui est positif dans la majorité des cas (Roche, 2023).

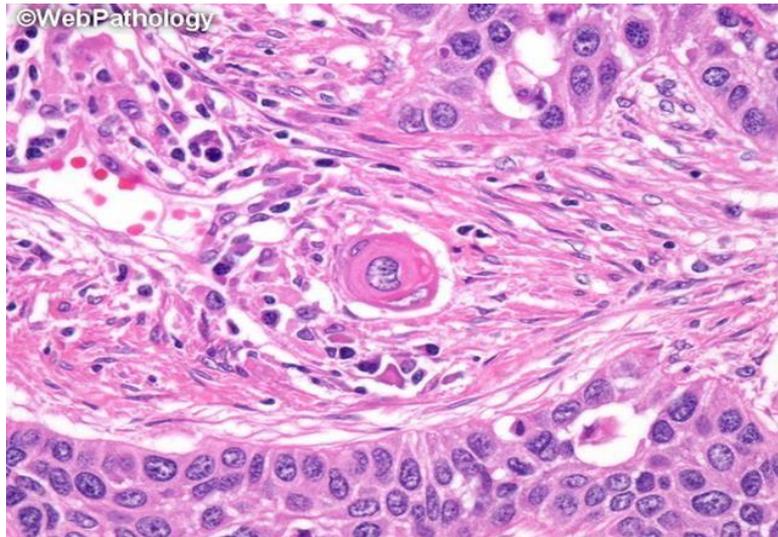


Figure 07 : Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde bien différencié
(www.webpathology.com)

- **Carcinomes à grandes cellules** : Il peut siéger dans toutes les parties du poumon et sont caractérisées par l'apparition de grandes plages tumorales nécrotiques. Ils sont constitués de grandes cellules organisées en couches ou en nodules avec un cytoplasme abondant et des noyaux vésiculaires avec un nucléole saillant (Travis, 2002).

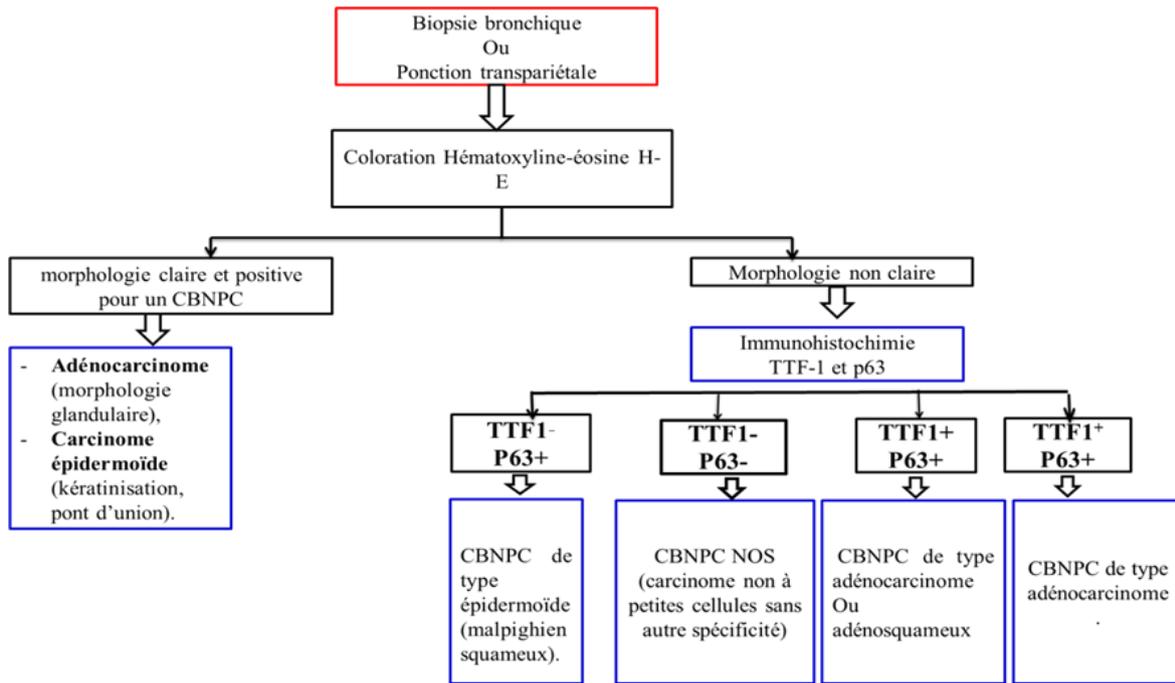


Figure 08 : Etapes du diagnostic histopathologique du CBNPC.

3.3.2 Cancer bronchique à petites cellule (CBPC) :

Le CBPC représente 15% des cas qui sont plus fréquent chez les fumeurs, y compris les personnes âgées et les jeunes. Ils sont le plus souvent situés dans les poumons hilaires ou médiastino-pulmonaire, plus rarement, ils peuvent se présenter comme des tumeurs périphériques solitaires (Chater, 2014).

4 Stadification du cancer du poumon :

Le cancer du poumon se voit généralement attribuer un stade clinique en fonction des résultats d'un examen physique, d'une biopsie et de tests d'imagerie. Si une intervention chirurgicale est pratiquée, le stade pathologique est déterminé en examinant les tissus retirés lors de la chirurgie (Travis et al, 2015). La classification TNM est recommandée par l'IASLC qui a établi la dernière classification (Figure 9). Les 3 éléments pris en compte sont :

- T (Tumeur) : Taille et/ou extension de la Tumeur primitive (T1 – T4) ;
- N (Node) : Présence de métastase ganglionnaire (N0 – N3) ;
- M (Métastase) : Présence de Métastase à distance (M0, M1a – c).

Une fois que les catégories T, N et M sont déterminées, ces informations sont combinées dans un processus appelé regroupement d'étapes pour attribuer une étape globale.

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
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

Figure 09 : Stades du cancer du poumon selon la classification TNM 8^{ème} édition

II. Carcinogénèse bronchique :

1 Mécanisme de transformation tumorale :

La cancérogénèse est un processus en plusieurs étapes au cours duquel des modifications génétiques, moléculaires et phénotypiques s'accumulent progressivement conduisant à l'émergence d'un cancer. Les premiers événements de ce processus correspondent à des changements dans le génome de la cellule. Les altérations génétiques comprennent la perte de parties de chromosomes ou de chromosomes entiers (aneuploïdie), les translocations, les amplifications et les réarrangements de gènes, les mutations ponctuelles et les duplications. Ces modifications génétiques ne se traduisent pas initialement par des modifications de la morphologie cellulaire ou des modifications de l'architecture tissulaire. L'accumulation, l'interaction et la coopération de toutes ces altérations génétiques contribuent à la modification phénotypique des tissus bronchiques (Figure 10).

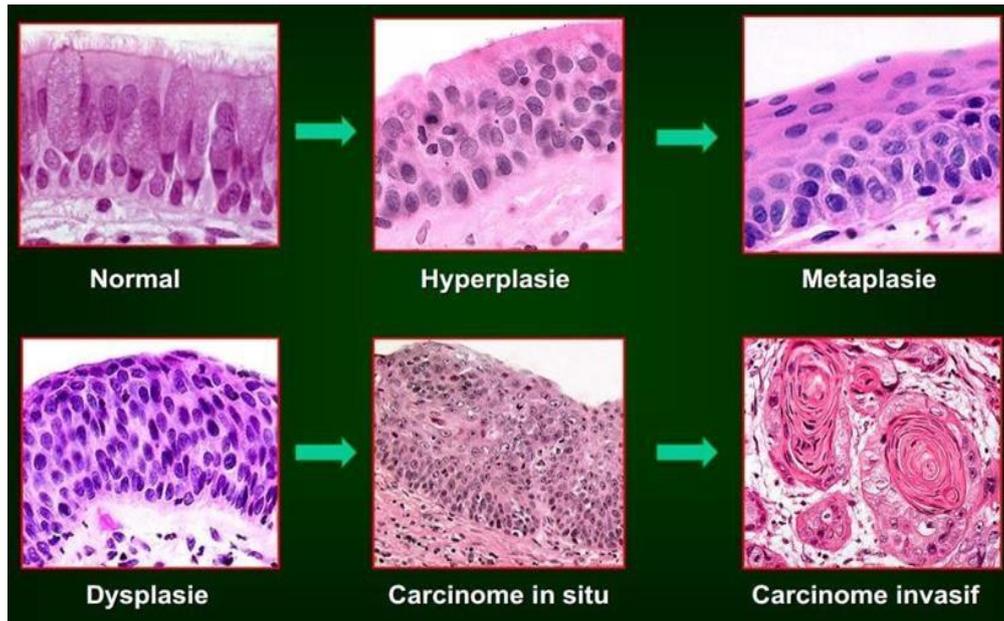


Figure10 : Etapes de la carcinogénèse bronchique (Travis, 2004)

2 Voies de signalisation impliquées dans la carcinogénèse bronchique :

De nombreuses anomalies moléculaires, qui jouent un rôle dans la pathogénie du cancer du poumon, ont été déterminés particulièrement ce qui concerne la voie du suppresseur de la tumeur p53 et les voies oncogéniques EGFR et ses effecteurs RAS et PI3K (Levy et Darnell, 2012).

2.1 Gène suppresseur de la tumeur TP53 :

2.1.1 Gène et structure de TP53 :

Le gène TP53 humain est situé au niveau de la région chromosomique 17p13.1. Il est constitué de 11 exons, ils codent une phosphoprotéine nucléaire de 53kd. Cette protéine de 393 acides aminés est constituée de cinq domaines structuraux et fonctionnels : un domaine de transactivation N-terminal qui active les facteurs de transcription, un domaine régulateur riche en proline important pour l'activité apoptotique, un domaine de liaison ADN, un domaine d'oligomérisation et un domaine C-terminal impliqué dans la régulation de la liaison de p53 à l'ADN (Bouchet et al, 2006).

La protéine p53 est composée de cinq domaines fonctionnels : le domaine de transactivation (I et II, acides aminés 1-62), une région régulatrice riche en proline (acides aminés 65-97), un domaine de liaison à l'ADN (acides aminés 102-292), un domaine d'oligomérisation (acides aminés 323-356) et un domaine C-terminal de régulation (acides

aminés 363-393). P53 subit des modifications post-traductionnelles, telles que des phosphorylations (hexagones) et des acétylations (triangles), au niveau des régions N et C-terminale (Bouchet et al, 2006).

Contrairement à d'autres gènes suppresseurs de tumeurs tels que RB et APC, qui sont inactivés par des délétions ou des mutations non-sens entraînant une synthèse aberrante ou une perte d'expression génique, les altérations de TP53 sont de type faux-sens dans 80 % des cas. D'autres changements de TP53 comprennent des délétions ou des insertions (9 %), des mutations non-sens (7 %) et des mutations silencieuses (5%). Les mutations étaient réparties sur tous les exons codants, avec une forte prédominance dans les exons 4 à 9 (les exons codant pour le domaine de liaison à l'ADN) (Soussi, 2007 ;Olivier et al, 2002 ; Petitjean et al,2007).

2.1.2 P53 et cancer bronchique :

L'inactivation de la voie p53 est étroitement liée à la tumorigénèse . En fait, la réponse p53 au stress cellulaire est perdue dans presque tous les cancers. L'inactivation fonctionnelle du gène p53 est l'événement le plus courant dans les tumeurs malignes humaines et est présente dans au moins 50 % de tous les cancers. L'inactivation mutationnelle de p53 est le mécanisme le plus courant, survenant dans un grand nombre de cancers sporadiques, survenant dans 38 % à 50 % des cancers de l'ovaire, de l'œsophage du côlon, la tête et du cou, du larynx et du poumon. Dans les cancers avec p53 normal, la fonction de p53 est souvent inactivée par d'autres mécanismes, comme les sarcomes qui surexpriment MDM2, ou même dans le cancer du poumon en raison de la surexpression de mdm2 ou la perte de l'expression de p14ARF (Mori et al, 2004).

Dans le cancer bronchique, la TP53 est inactivée dans 40 à 60 % des cas, souvent par mutation d'un allèle et la délétion de l'autre allèle. Cette inactivation est précoce au cours de carcinogénèse bronchique puisqu'elle est détectée dès le stade de métaplasie malpighienne (lésion précurseur des carcinomes épidermoïdes) ou d'hyperplasie adénomateuse atypique (lésion précurseur des adénocarcinomes). Son rôle dans le cancer bronchique a fait l'objet de nombreuses études. Une méta-analyse de 77 études (Tammemagi et McLaughlin, 1999) a montré que ces mutations sont présentes dans 42 % des patients ayant CBNPC, elles sont associées significativement avec un stade localement avancé. D'autre méta-analyse incluant 43 études a trouvé que la p53 aberrante était un facteur de mauvais pronostic de survie dans le type histologique adénocarcinome (Mitsudomi, Hamajima et al, 2000). De plus, la présence

de p53 peut être un facteur de mauvais pronostic en termes de survie globale et de survie sans progression (Graziano, Gu et al, 2010). Aussi, la surexpression de p53 peut être associée à une survie globale inférieure à celle des patients négatifs pour p53. En revanche, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvant en termes de survie était meilleur chez les patients surexprimant p53. Ces résultats indiquent que la surexpression de la protéine TP53 pourrait être un marqueur de mauvais pronostic et un marqueur prédictif de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante chez les patients opérés de CBNPC (Tsao et al, 2007).

2.2 Récepteur à l'EGF (EGFR) :

2.2.1 Membres et structure de la famille HER :

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est une glycoprotéine transmembranaire de 170KD avec une activité tyrosine kinase. Ce récepteur est le prototype de la famille des récepteurs épidermiques humains (HER) et se compose de quatre membres : EGFR (ErbB1 ou HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) et ErbB4 (HER4). Leur nom dérive de leur homologie avec l'oncogène du virus de l'érythroblastose aviaire "verb". HER est une famille multigénique, mais ses membres partagent une homologie structurale primaire élevée (40 % à 50 %) (Carpenter, 1987). En général, les récepteurs de la famille HER ont trois domaines distincts (Figure 12):

- Le domaine extracellulaire (ou ectodomaine) assure la liaison et favorise la dimérisation de ligands spécifiques à l'initiation de l'activation du récepteur. Il se compose de deux répétitions de quatre sous-domaines : L1 (I), CR1 (II), L2 (III) et CR2 (IV). Les sous-domaines L1 et L2 sont utilisés pour lier le ligand, tandis que les domaines CR1 et CR2 (CR riches en cytochromes) augmentent l'affinité de liaison du ligand pour le récepteur et permettent l'association avec un second récepteur dans le dimère rendu possible (Lemmon et al,1997) ; (Jorissen et al, 2003).
- La structure transmembranaire très hydrophobe n'avait à l'origine qu'une fonction d'ancrage du récepteur dans la bicouche lipidique. Cependant, cette structure caractéristique de l'hélice alpha s'étend intracellulaire jusqu'au niveau du domaine juxta membranaire et peut être phosphorylée sur des résidus thréonine (Heiserman et al,1990) impliqués dans la régulation de l'internalisation des récepteurs (Bao et al, 2000) et association avec d'autres protéines intracellulaires telles que eps8 (Castagnino et al,1995) la calmoduline ou la protéine kinase C (PKC) (Martín-Nieto et al. 1998). Contrairement

au rôle inhibiteur initialement identifié des récepteurs tyrosine kinases (Hubart et al, 2004).

- Le domaine intracellulaire constitue le point de départ de l'activation de différentes voies de signalisation (Jorissen et al, 2003).
- Le domaine intracellulaire comprend également un grand nombre de résidus tyrosine qui peuvent être phosphorylés suite à l'activation du récepteur par des ligands spécifiques. Leur activation dépendra de l'hétéro dimérisation avec un autre membre de la famille HER (Citri and Yarden, 2006).

2.2.2 Activation de l'EGFR :

Différents ligands pour les récepteurs de la famille HER ont été identifiés et classés en trois groupes selon leur sélectivité pour les récepteurs (Beerli and Hynes, 1996).

Le premier groupe comprend la neuréguline (NRG), qui est ensuite divisée en deux groupes selon leur capacité à se lier sous-groupes ErbB4 (NRG-3 et -4) ou ErbB4 et ErbB3 (NRG-1 et -2). Un deuxième groupe de ligands a une double affinité pour l'EGFR et l'ErbB4 : la β -cellulose (BTC), le facteur de croissance de type EGF se liant à l'héparine (HB-EGF) et l'épiréguline (EPR). Enfin, quatre ligands sont spécifiques de l'EGFR : le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance tumoral- α (TGF- α), l'amphiréguline (AREG) et l'épigénétique (EPG) (Jorissen et al. 2003).

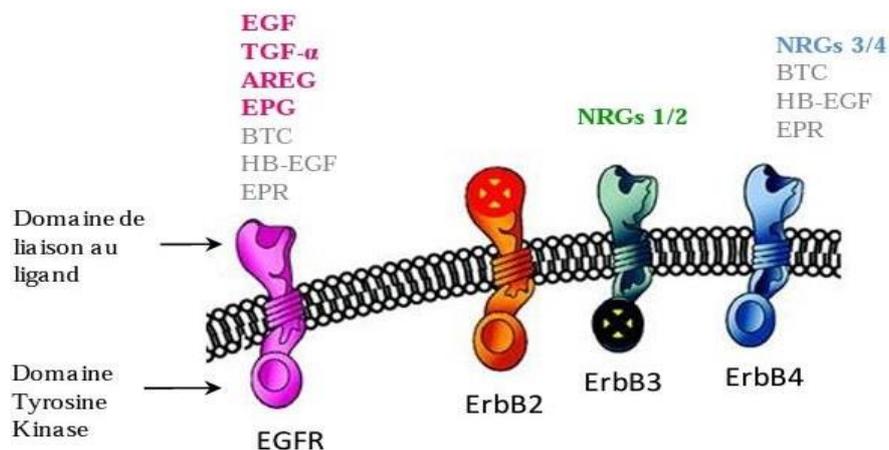


Figure 11 : Les ligands des membres de la famille HER (D'après Ross et al, 2009).

L'EGFR est monomérique et en conformation repliée et ne peut être dimérisé en l'absence de ligand. La fixation de deux molécules d'un ligand spécifique conduit à la dimérisation du récepteur ; il se produit une modification de la conformation du récepteur

qui dévoile un site d'affinité au niveau du domaine extracellulaire. Cette dimérisation permet la mise en contact des domaines intracellulaires et leur phosphorylation réciproque (Viel et al, 2012).

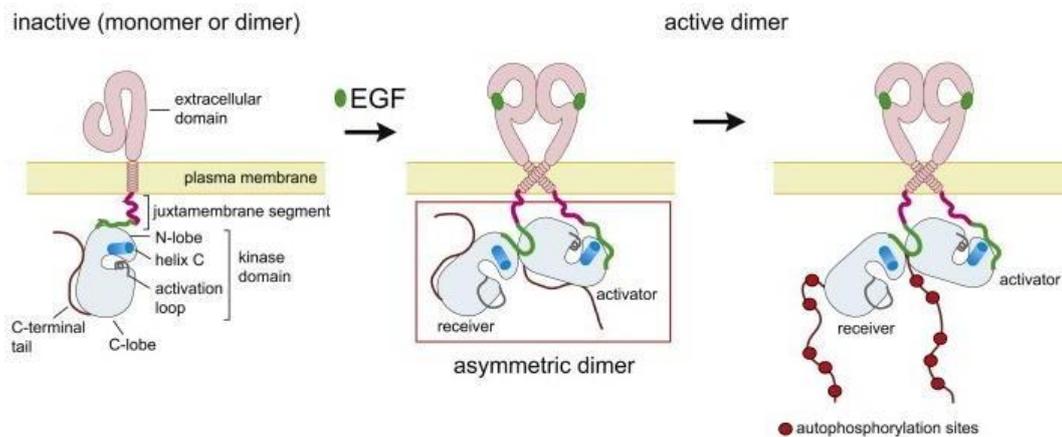


Figure 12 Mécanismes d'activation de l'EGFR (D'après Jura et al, 2009).

2.2.3 Voies de signalisation activées par l'EGFR :

Suite à la liaison du ligand, l'EGFR se dimérise avec un autre EGFR (homodimère) ou un autre membre de la famille HER (hétérodimère). Cette dimérisation est suivie d'une trans-phosphorylation des résidus tyrosine intracellulaires de chacun des deux partenaires (Olayioye et al, 2000). Phosphotyrosine due aux motifs de reconnaissance de type SH2 et PTB. Les acides aminés servent de sites de liaison pour diverses protéines intracellulaires appelées "protéines adaptatrices" (Figure 13). Les protéines adaptatrices incluent les protéines "structurelles" telles que Shc, Grb7, Grb2, PLC- γ (PLC γ), la tyrosine kinase Src, la Janus kinase (JAK) et la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), qui constituent le premier maillon d'activation d'une cascade de phosphorylation de protéines intracellulaires appartenant à une voie de signalisation différente (Marmor et Yarden, 2004 ; Pennock & Wang, 2008).

L'EGFR est au centre de l'intégration et de la redistribution de divers signaux, résultant en un effet biologique d'activation très diversifié. C'est le système de "redistribution de l'information de l'amplification du signal. Ainsi, l'EGFR active trois voies majeures de prolifération et de survie: la voie RAS/RAF/MEK/MAPK, la voie PI3K/AKT/mTOR et la voie JAK/STAT.

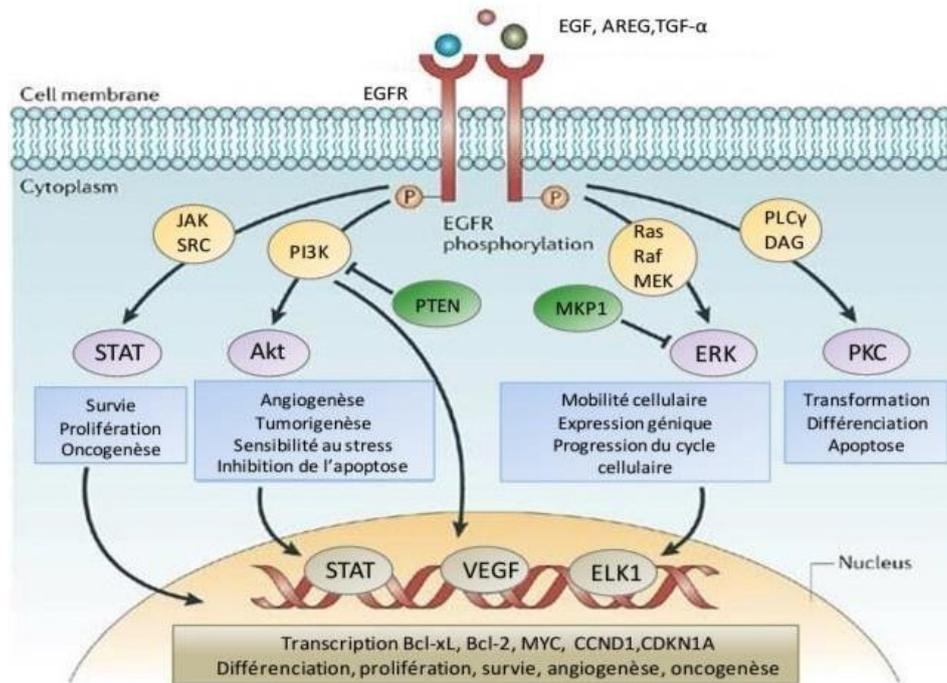


Figure 13 : Principales voies de signalisation activées par l'EGFR (D'après Nyati M et al, 2006)

▪ **La voie RAS/MAPK :**

La voie des Ras/Raf/MEK/MAPK est initiée par liaison des protéines adaptatrices Shc ou Grb2 sur l'EGFR. La protéine Grb2 liée de manière constitutive à Sos (Son of Sevenless) peut soit interagir indirectement avec l'EGFR via Shc, soit se lier directement à la phosphotyrosine du récepteur (Sasaoka et al, 1994). Dans ce cas, le complexe Grb2/Sos active à son tour les sérine/thréonine kinases des familles RAF, A-RAF, B-RAF, notamment RAF-1, en apportant de l'énergie sous forme de GTPase Ras pour activer la GTPase Ras GDP (Hallberg et al, 1994). Une cascade de phosphorylation par les kinases MEK-1/2 conduit à la phosphorylation des kinases ERK-1/2, elles-mêmes responsables de la phosphorylation des facteurs de transcription. La voie des MAPK contrôle essentiellement l'expression de protéines impliquées dans la survie, la différenciation et la prolifération cellulaire (Figure 13) (Vaillancourt et al, 1994).

▪ **La voie PI3K/mTOR :**

L'EGFR peut également prendre part à la régulation du métabolisme des phospholipides par association des phosphotyrosines du récepteur à la sous-unité p85 de la PI3K (Figure 14) (Carpenter et al, 1993). A partir du phosphatidyl inositol-4,5-triphosphate (PIP2), la PI3K catalyse la production de phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3) servant de point d'ancrage à la sérine-théonine kinase AKT (protéine kinase B). L'AKT est alors elle-même

activée par phosphorylation, essentiellement par la kinase-1 dépendante des phosphoinositides (Phosphoinositide-dépendant kinase-1) (Nicholson et Anderson, 2002).

Les sérine/thréonine kinases AKT et mTOR, ainsi que le facteur de transcription NF- κ B, sont des relais essentiels de cette voie impliquée respectivement la transformation cellulaire, la croissance et l'apoptose (Maehama et Dixon, 1998).

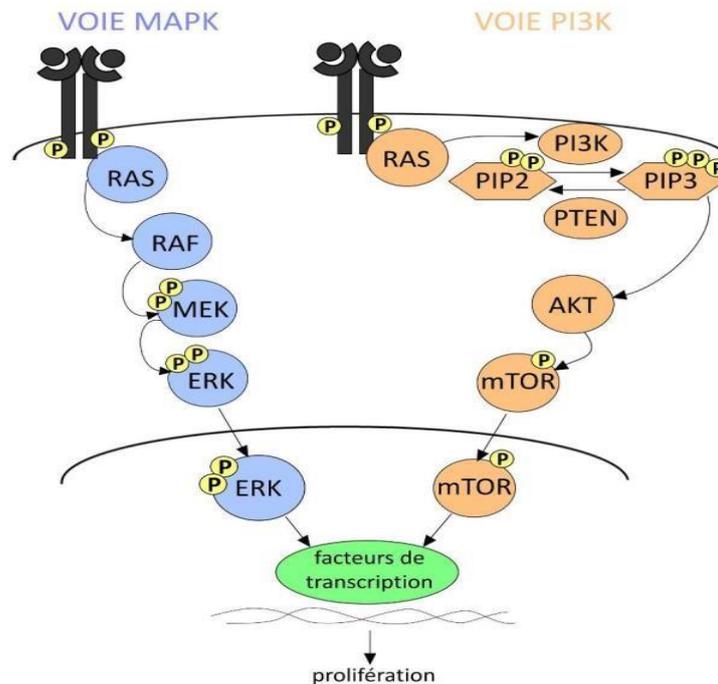


Figure 14 : Voie des RAS/MAPK et PI3K/mTOR après activation par l'EGFR.

▪ **Voie JAK/STAT :**

Les STATs (Signal Transducers and Activators of Transcription) sont des protéines impliquées dans différents processus cellulaires tels que la différenciation, la prolifération cellulaire et l'apoptose (Ihle, Nosaka et al. 1997). Sept membres de la famille STAT ont été identifiés. Les protéines STATs 1, 3, 5a et 5b sont activées en réponse aux cytokines, mais également à divers facteurs de croissance tels que l'EGF, le PDGF, IGF-1. Les protéines STATs 2, 4 et 6 sont stimulées par l'interféron- α ou par différentes interleukines.

Les protéines STATs sont des facteurs de transcription inactifs, qui sont activés après stimulation du récepteur spécifique de la famille de kinases JAK (Janus Kinase). Son activation entraîne sa dimérisation puis sa translocation au noyau, induisant la transcription des différents gènes impliqués dans le processus tumoral (Silva, 2004).

III. Modalités thérapeutiques :

1 Thérapies conventionnelles :

Sans traitement, la survie médiane est de 6 semaines pour les patients atteints d'une maladie étendue et de 12 semaines pour les patients atteints d'une maladie localisée. Étant donné que le CBPC est considéré comme une maladie systémique chez la plupart des patients, la chimiothérapie systémique est le traitement de choix. Dans de nombreux cas, il est administré en même temps que la radiothérapie. Lorsqu'une intervention chirurgicale est pratiquée, une chimiothérapie adjuvante est recommandée. La radiothérapie n'est plus utilisée de manière isolée (Ian Hunt et al, 2009).

1.1.Chirurgie :

Il s'agit d'enlever la tumeur en faisant une lobectomie (ablation du lobe du poumon où se trouve la tumeur) ou une pneumonectomie (ablation du poumon affecté). Elle s'applique principalement au CBPC si le stade du cancer et l'état du patient le permettent (FRM, 2022).

1.2.Radiothérapie :

Depuis les années 1970, la radiothérapie a démontré son intérêt chez les patients atteints d'un cancer bronchique primitif. Depuis, des avancées technologiques ont été réalisées qui permet une irradiation de plus en plus précise. Aujourd'hui, plusieurs modalités d'irradiation sont disponibles : irradiation conforme, modulation d'intensité, tomothérapie, stéréotaxie et protonthérapie. Elle intervient à plusieurs niveaux de soins (Roswit, 1968).

1.3.Chimiothérapie :

La chimiothérapie vise à détruire les cellules cancéreuses et à prévenir les récurrences locales et les métastases. Elle est souvent associée à d'autres traitements comme la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie (Derniame 2006). Elle est associée ou non à la radiothérapie et constitue le principal traitement des CBNPC. Cela inclut le Cisplatine associé à un alcaloïde de la pervenche (Vinorelbine) ou le Carboplatine associé à du Paclitaxel ou à l'Etoposide (Denotte. 2009 ; Emery . 2014).

2 Biothérapies :

2.1 Marqueurs moléculaires :

De nouveaux biomarqueurs prédictifs de l'efficacité thérapeutique du CBNPC continuent d'apparaître, principalement pour l'adénocarcinome, mais les biomarqueurs validés cliniquement à l'heure actuelle sont les suivants : EGFR, KRAS, ALK, BRAF, ROS1, RET, MET (Hirsch et al, 2016).

Tableau 01 : Marqueurs moléculaires du CBNPC et leurs fréquences

Marqueurs moléculaires	Fréquences
EGFR	10-40%
KRAS	15-30%
ALK	4-7%
BRAF	5%
ROS1	3%
RET	3%
MET	3%

2.1.1 Mutations :

1. EGFR

Les mutations activatrices du gène EGFR ont lieu sur les exons 18 à 21 au niveau du domaine tyrosine kinase de l'EGFR (Figure15). Ces mutations sont associées à un gain de fonction du récepteur muté souvent lié à une autophosphorylation du site kinase, induisant l'activation constitutive de la protéine EGFR et de ses voies d'aval ce qui permet la survie et la prolifération des cellules tumorales.

Dans le CBNPC, deux mutations d'EGFR sont les plus fréquentes qui représentent plus de 85% de l'ensemble de ces mutations: 1) la mutation L858R dans l'exon 21 comptent pour 40 à 45% de ces mutations , substitution d'une Leucine en Arginine au niveau du codon 858, 2) les délétions au niveau de l'exon 19 (Del-19) qui représente environ 45% d'entre ces mutations, d'au moins cinq codons 746 à 750, emportant systématiquement la séquence d'acides aminés« leucine, arginine, glutamate, alanine .D'autres mutations plus rares ont été

décrites dans l'exon 18, tandis que les mutations ont lieu sur l'exon 20 sont liées plus à la résistance aux thérapies ciblées anti-EGFR. La fréquence de ces mutations dans les CBNPC varie selon les populations étudiées et certaines caractéristiques cliniques. Elles sont plus fréquentes chez les femmes, les non-fumeurs et les populations asiatiques.

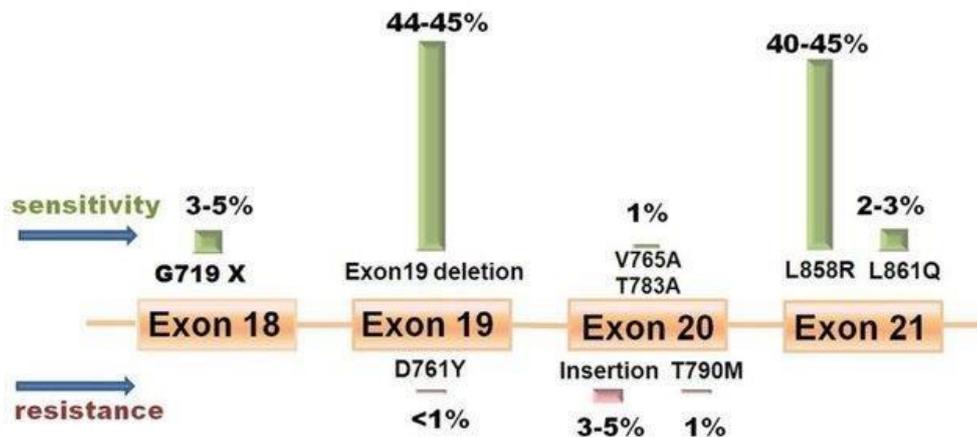


Figure 15 : Mutations de l'EGFR et ses sensibilités aux thérapie anti-EGFR
(D'après Wu, 2012)

2. KRAS

Le gène KRAS (Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma virus oncogene homolog) est un oncogène qui code pour une petite protéine de transduction GTPase appelée KRAS. Le Kras mutant a une fonction différente de son homologue normal, empêchant le GAP d'augmenter l'activité de la GTPase. La protéine Kras poursuit alors son état actif, lié de manière constitutive au GTP, qui active la voie RAS/MAPK en aval de l'EGFR, entraînant une survie cellulaire anormale et une prolifération incontrôlée (Hanahan et al, 2011). Ces mutations se produisent fréquemment aux codons 12 et 13 au sein de l'exon 2 situés dans la boucle P de liaison au GTP (Riely et al, 2008 ; Wickia et al, 2010). Les mutations de KRAS sont considérées comme un facteur de mauvais pronostic et de résistance accrue aux thérapies ciblées anti-EGFR et chimiothérapies. Elles sont mutuellement exclusives des mutations de l'EGFR et plus fréquentes chez les patients fumeurs atteints de CBNPC (Jansík et al, 2010 ; Kerr et al, 2021).

3. BRAF

Les mutations du gène BRAF sont impliquées dans l'activation de la voie RAS/MAPK en aval de l'EGFR. Dans les CBNPC, ces mutations sont retrouvées dans environ 2% des cas. Elles sont mutuellement exclusives des mutations de l'EGFR et Kras et ont tendance à affecter les fumeurs ou les anciens fumeurs (Kerr et al, 2021).

2.1.2 Réarrangements chromosomiques :

Ces réarrangements ou fusions, généralement, se forment lorsqu'un gène se détache et se rejoint à autre gène dans une autre position, ce qui augmente l'activité de cette voie oncogénique.

La première anomalie identifiée dans CBNPC est celle du gène ALK qui se produit lorsque les deux gènes EML4 et ALK fusionnent, en augmentant l'activité de l'ALK. Ces fusions sont retrouvées chez 4 à 7% des patients porteurs d'adénocarcinomes. Elles touchent plus les patients jeunes et semblent indépendante du tabagisme. D'autres fusions sont impliquées dans la carcinogenèse de CBNPC tels que ROS1 et RET. Ces réarrangements conduisent à la formation de protéines de fusion dont le domaine tyrosine kinase est constitutivement actif. Elles touchent plus les patients non-fumeurs (Guibert et al, 2016).

2.2 Thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées bloquent des mécanismes spécifiques de croissance ou propagation des cellules cancéreuses, en interférant avec des altérations moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement ou de leur dissémination (INCa, 2016).

Le succès des médicaments de « thérapie ciblée » est intimement lié à la connaissance des mécanismes moléculaires de cancérogenèse, à l'identification d'une cible thérapeutique et à la possibilité de sélectionner, sur la base de connaissances biologiques, des patients dont la tumeur sera susceptible de répondre au traitement. Les premières cibles thérapeutiques ont été et restent encore aujourd'hui des protéines kinases. L'implication de protéines kinases dans le contrôle de la prolifération cellulaire est majeure. Elles sont souvent activées par des mutations, translocations ou amplifications géniques dans les cellules tumorales (Guibert et al, 2014).

Les premières thérapies ciblées développées sont visées à inhiber l'EGFR, de par le rôle clé que joue l'EGFR dans la carcinogenèse pulmonaire, et a été assez tôt identifié comme une cible thérapeutique potentielle. Ces thérapies sont basées sur les inhibiteurs de l'activité tyrosine-kinase de l'EGFR (EGFR-TKIs) qui se fixent de manière compétitive et empêchant la fixation de l'ATP. La phosphorylation de l'EGFR est inhibée, ce qui provoque l'inactivation transitoire de l'activité tyrosine kinase. Ultérieurement, les mutations de l'EGFR ont été identifiées comme facteurs prédictifs de sensibilité aux EGFR-TKIs. Les patients dont les cellules tumorales présentent ces mutations auront une plus grande sensibilité à ces traitements que les cellules sans mutation (Ciardiello et Tortora, 2008). Actuellement, les

thérapies ciblées par EGFR-TKIs sont utilisés en première ligne de traitement pour les patients atteints de CBNPC métastatique (Ruppert et al, 2011).

D'autres classes de thérapies ciblées ont été développées qui visent à inhiber de différentes voies oncogéniques impliquées dans CBNPC, principalement, des petites molécules inhibitrices des différents effecteurs des voie RAS et PIK3 « RAS, RAF, MEK, PIK3CA » et autres voies activées par réarrangements chromosomiques « ALK, ROS1 et RET » (Guibert et al, 2016).

Chapitre II: Matériels & Méthodes

1 Méthodologie

Cette étude épidémiologique et analytique, menée entre février 2023 et juin 2023 s'est déroulée au service d'oncologie médicale (Centre Anti-Cancer, CAC) au niveau du centre hospitalo-universitaire (CHU) Ibn-Badis de Constantine. Notre étude se divise en deux parties : 1) nous avons évalué certains paramètres clinicopathologiques du CBNPC basé sur les données disponibles de 102 cas. 2) nous avons analysé les mutations du gène EGFR dans 16 échantillons des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire.

1.1 Population :

Dans notre étude, les critères d'inclusion étaient les patients ayant un diagnostic histologique prouvé de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), de deux sexes, tout âge confondu, ayant une maladie métastatique ou non et subi ou non un traitement anticancéreux. L'acquisition des données et échantillons a été faite dans le respect de la confidentialité et de l'anonymat. Une autorisation nous a été délivrée auprès du CAC de Constantine, incluant des consentement des malades qui ont participé dans l'étude moléculaire.

1.2 Collecte de données :

Les données démographiques et clinicopathologiques disponibles ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients pour la période entre Janvier 2021 et Mars 2023.

1.3 Echantillons :

- Cellules : 14 échantillons sanguins de CBNPC ont été obtenus au niveau de service d'oncologie médicale du CHU de Constantine. Nous avons réussi d'isoler des cellules tumorales à partir du sang de 7 (adénocarcinome) sur 14 échantillons qui ont été utilisés pour l'extraction d'ADN ;
- Tissus : 9 échantillons d'ADN d'adénocarcinome pulmonaire, extraits de tissus fixés au formol et inclus en paraffine (FFIP), ont été obtenus du centre de recherche en biotechnologie (CRBt). Les échantillons FFIP ont été acquis au service d'anatomopathologie du CHU de Constantine.

2 Étude clinico-pathologique

Notre étude a porté sur 102 patients atteints d'un CBNPC. Nous avons réalisé une analyse descriptive de données collectées dans le but de décrire les caractéristiques

clinicopathologiques du CBNPC dans notre population. Les paramètres suivants ont été analysés : l'âge, le sexe, le tabagisme, autres facteurs de risque, les symptômes, le type histologique, le stade de la maladie.

3 Analyse des mutations :

3.1 Préparation des échantillons sanguins :

- L'isolement des cellules tumorales à partir du sang a été effectué par sélection négative des globules blancs (leucocytes). Le sang a été incubé dans une solution contenant des anticorps anti-CD45 pour la précipitation des leucocytes. Par la suite les cellules du sang a été séparées par gradient de densité consiste à centrifuger le sang sur une solution de Ficoll pendant 20 min. La couche entre le sérum et le Ficoll a été utilisée pour obtenir des cellules tumorales.
- La mise en culture des cellules isolées dans un milieu de culture DMEM, supplémenté en sérum (FBS) et antibiotiques, et incubées à 37°C et 5% CO₂ à l'incubateur pour au moins 15 jours ;
- La collecte des cellules (culot) via centrifugation à 10,000 rpm pendant 3 min ;
- Le culot cellulaire a été congelé à -20°C pour l'extraction ultérieure d'ADN.

3.2 Extraction de l'ADN :

Le kit « Pure Link Genomic DNA (Thermofisher scientific) » a été utilisé pour l'extraction d'ADN selon les recommandations du fabricant.

Les étapes de l'extraction sont les suivantes :

- Étape de lyse :

Le culot cellulaire a été résuspendu dans 200 µl de tampon du PBS, puis a subi deux étapes de digestion :

- Ajouter 20 µl de la protéinase K et 20 µl de RNase A, pour prévenir une éventuelle contamination par l'ARN, à l'échantillon en agitant brièvement au vortex et incubé à température ambiante pendant 2 min ;
- Ajouter 200 µl du tampon de lyse/fixation avec l'agitation au vortex et incubé à 55° C pendant 10 min pour favoriser la digestion des protéines ;
- Ajouter 200 µl de l'éthanol à 96-100 % au lysat et incubé en 5 secs pour obtenir une

solution homogène.

▪ Filtration de lysat pour récupérer d'ADN :

- La solution du lysat a été transféré à une colonne de gel de silice (spin column) placée dans un tube collecteur de 2 ml.
- Les tubes ont été ensuite centrifugés pendant 1min à 10,000 rpm (rotation par minute) à température ambiante.

▪ Étape du lavage de l'ADN fixé :

Deux étapes du lavage successives ont été réalisées sur l'ADN fixé à la colonne de gel de silice :

- Ajouter 500 µl de tampon de lavage 1 préparé avec de l'éthanol et centrifuger à 10,000 rpm pendant 1 min. à température ambiante ;
- Ajouter 500 µl de tampon de lavage 2 préparé avec de l'éthanol à la colonne et centrifuger, placé dans un nouveau tube collecteur, à vitesse maximale pendant 3 min à température ambiante.

▪ Élution de l'ADN :

- 25-35 µl du tampon d'élution a été introduit à la colonne de gel de silice, placé dans un tube collecteur de 1.5 ml, et incubé à température ambiante pendant 10 min.
- Puis il a été centrifugé à une vitesse maximale pendant 1 minute pour éluer la solution d'ADN .
- L'ADN purifié a été stocké à -20° C pour une utilisation ultérieure.

3.3 Evaluation de quantité et pureté de l'ADN :

La quantité et la qualité de l'ADN extrait a été évalué par dosage d'absorbance à la longueur d'onde de 260 et 280 nm, en utilisant « Nano Drop 8000 (Thermo Scientific) » qui est un spectrophotomètre UV-visible.

Un volume de 1-1,5µl de solution de l'ADN a été déposé sur le socle de Nano Drop en vue mesurer d'absorbance à 260 et 280 nm .Le résultat du dosage montre principalement la concentration (ng/µl) et les rapports de pureté. Généralement, le ratio A260/A280 avec des valeurs entre 1,8 et 2 signifie d'ADN être pure.

3.4 Détection des mutations :

Les exons 19 et 21 du gène EGFR ont été séquencés pour chercher la présence des mutations en utilisant la technique PCR suivi du séquençage capillaire.

3.4.1 Principe et méthodologie :

- Principe de la PCR :

La PCR (Polymerase Chain Reaction) découverte en 1986 par Kary Mullis est une méthode permettant l'amplification d'une séquence spécifique d'ADN en présence d'amorces. Le principe de l'amplification d'une région spécifique d'un acide nucléique donné repose sur la répétition d'un cycle, afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'analyser. Ainsi, au cours de la réaction PCR, les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de matrice pour le cycle suivant, l'amplification est donc exponentielle (Borde, 2006). Chaque cycle contient 3 étapes : **1)** Dénaturation thermique à 95°C, **2)** Hybridation des amorces à une température comprise entre 50-65°C qui permet une fixation optimale des amorces, **3)** Elongation à 72 °C par l'ADN polymérase à partir des amorces hybridées (Somma et al, 2006).

La PCR est réalisée par le milieu réactionnel incluant l'ADN à amplifier, la Taq polymérase, les désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP), les deux amorces, un tampon et des ions magnésium (MgCl₂). Ces deux derniers composants définissent un milieu avec un PH et une concentration saline optimales pour le bon fonctionnement de Taq polymérase.

- Principe de la méthode Sanger :

La méthode de sanger appelée « Dideoxynucleotide Sequencing » ou « Chain Termination Sequencing » développée principalement par Frederick Sanger, a pour but de séquencer des échantillons d'ADN, donc de connaître l'ordre dans lequel sont positionnés les 4 nucléotides : A, C, G et T (Carpente et al, 2019). Brièvement, la séquence d'ADN cible est amplifiée par PCR et dénaturée pour obtenir un simple brin. Un ADN polymérase fait la synthèse de l'ADN complémentaire à l'aide d'une amorce spécifique, de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3', il ajoute les dNTP complémentaires et de manière aléatoire et inconstante des di-dNTP (ddNTP). Ainsi, les 4 réactions avec les 4 ddNTP permettent d'obtenir statistiquement autant de séquences interrompues de différentes tailles que de nucléotides de la séquence analysée (Figure 16).

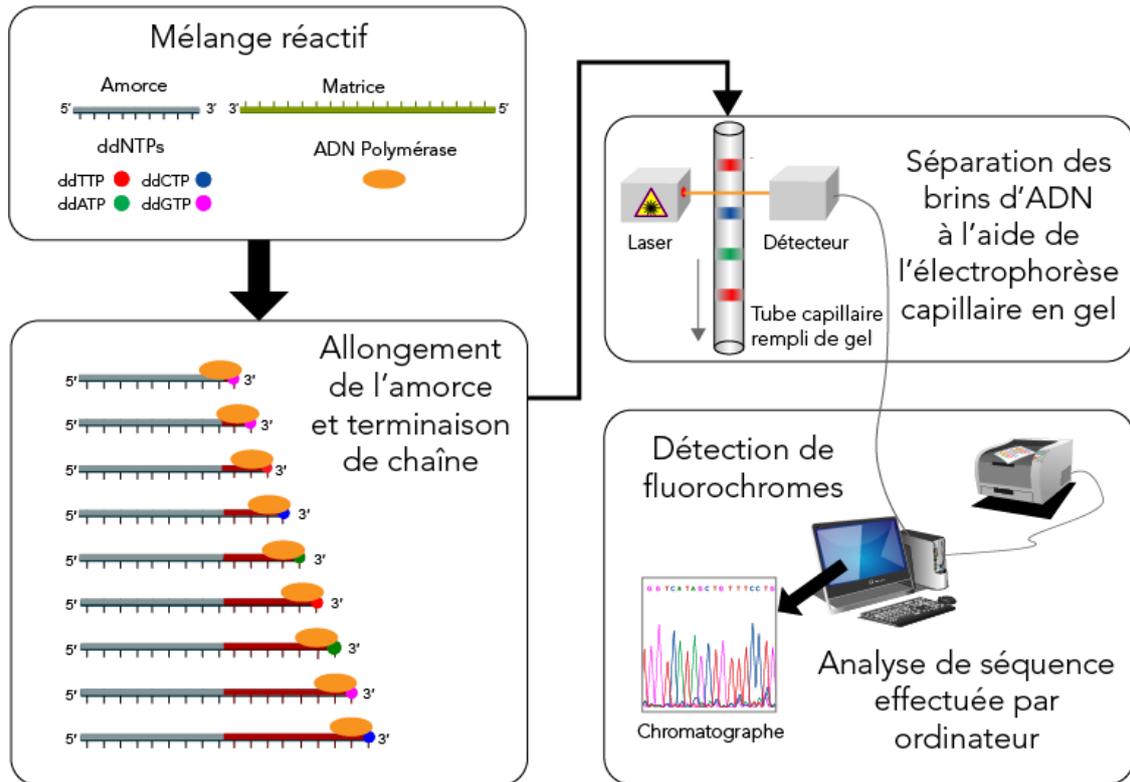


Figure 16 : Principe du séquençage par la méthode Sanger (D'après Parlons Sciences).

▪ **Méthodologie :**

La détection des mutations par séquençage capillaire (méthode Sanger) consiste en :

- PCR, en utilisant des amorces doubles-sens spécifiques de la séquence ciblée ;
- La vérification du produit de PCR sur gel d'agarose ;
- La purification de produits amplifiés ;
- Le séquençage de la séquence d'ADN ciblé en 03 étapes : réaction de séquençage, purification des produits du séquençage et séquençage capillaire.

3.4.2 PCR

La PCR a été réalisée en utilisant des amorces spécifiques ciblant les exons de l'EGFR ou on va chercher la présence de mutations .Les séquences des amorces, utilisées pour amplifier les exons 19 et 21,leurs tailles de produits PCR (amplicon) sont indiqué dans le tableau 02 :

Tableau 02 : Les amorces utilisées pour la PCR et le séquençage.

	Séquence		Amplicon
Exon 19	Forward	5'-ATGTGGCACCATCTCACAATTGCC-3'	219 pb
	Reverse	5'-CCACACAGCAAAGCAGAAACTCAC-3'	
Exon 21	Forward	5'-GCTCAGAGCCTGGCATGAA-3'	348 pb
	Reverse	5'-CATCCTCCCCTGCATGTGT-3'	

• Protocole :

Les réactions PCR ont été réalisées dans un volume final de 20µl qui comporte différents composants de la réaction qui sont indiqués dans le tableau 03.

Tableau 03 : Les composants de la réaction PCR.

	Concentration	Volume
Taq polymérase	2.5 U	0.5 µl
Mixe Dntp	250 µM	0.5 µl
MgCl ₂	2.5 mM	1 µl
PCR Buffer (10x)	//	2 µl
Amorce forward	0.3 µM	1.2 µl
Amorce reverse	0.3 µM	1.2 µl
DNA Template	50-100ng	5 µl
H ₂ O	//	8.6 µl
Volume total		20 µl

Ensuite les tube PCR 0.2 ml contenant les réactions PCR ont été placés dans un thermocycleur (Mini Amp, Applied Biosystems) pour enchaîner les étapes d'amplification selon le programme indiqué dans le tableau 04.

Tableau 04 : Conditions de thermocyclage de la PCR

Etape	Température	Durée	Cycle
Dénaturation initiale	94°C	5 min	1
Dénaturation finale	94°C	1 min	30
Hybridation	57°C	1 min	
Elongation	72°C	1 min	
Extension	72°C	10 min	1

3.4.3 Visualisation des produits PCR par électrophorèse :

L'électrophorèse sur gel d'agarose permet la séparation de fragments d'ADN de différentes tailles (200-15000 pb). Les produits d'amplification ont été soumis à une électrophorèse sur gel d'agarose à 1- 2% selon leurs tailles.

Il consiste en un gel à 2% d'agarose dans le tampon TBE, contenant un colorant du gel d'ADN à une concentration de 0.001%, dans une cuve d'électrophorèse .Les échantillons d'ADN ont été mixé avec du tampon de charge et déposé dans les puits du gel. De plus, un marqueur de poids moléculaire de 100 pb a été utilisé pour déterminer la taille des séquences. Ils ont migré (charge négative) dans un tampon TBE de la cathode vers l'anode via un champ électrique (90-100V) pendant 30 min.

Les produits de PCR migrés ont été visualisés, sous forme de bandes, en utilisant un système d'imagerie du gel (Gel Doc XR, Bio-Rad) (Figure 17).

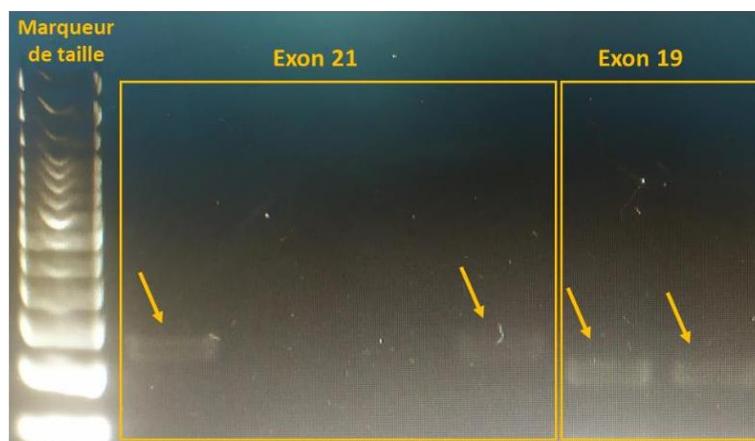


Figure 17 : Gel d'électrophorèse pour la détection des exons 19 et 21.

3.4.4 Séquençage capillaire :

- Purification des produits PCR :

Les produits PCR de la précédente étape ont été purifiés à partir du mixe de la réaction PCR pour éliminer tous les composés en excès : dNTPs ,amorces, enzyme, MgCl₂. Le kit Exosapit (Applied Biosystems) ont été utilisé selon les recommandations du fabricant.

- Réaction de séquençage et purification des produits du séquençage :

Les produits PCR purifiés ont été séquencés en utilisant le kit Big Dye Terminator Cycle Sequencing à l'aide du séquenceur capillaire ABI 3500xl (Applied Biosystems) .La réaction de séquençage (20 µl) a été réalisée en présence des composants :Big Dyeready reaction mix, Big Dye sequencing buffer, amorces, et le produit PCR purifié (25-40 ng). Les réactions ont subi au programme de 35 cycles : 96° (10 sec), 50° (5 sec), et 60° (4 min) dans un thermocycleur. Ensuite, les produits du séquençage ont été purifiés par le kit Big Dye X Terminator Purification (Applied Biosystem) pour éliminer les éléments restants: enzyme, amorces, dNTP, ddNTP.

- Séquenceur capillaire :

Le séquenceur 3500 xL, qui est basé sur le principe de l'électrophorèse capillaire, a été utilisé pour analyser les produits du séquençage purifiés. L'analyse spectrale permet alors de déterminer la séquence nucléotidique. Le logiciel du séquenceur Seq Scape Software a été utilisé pour l'analyse des données issues de séquenceur, présentées sous forme des électrophorégrammes.

- Analyse des séquences pour chercher des mutations :

Les séquences nucléotidiques ont été alignées à la séquence de référence de l'EGFR répertoriée dans la base de données Gen Bank. Les chromatogrammes issus de logiciel du séquenceur sont analysés pour identifier et confirmer la présence des mutations.

Chapitre III:

Résultats & Discussions

1 Profil clinicopathologique du CBNPC :

Notre étude rétrospective portant sur 102 patients atteints de CBNPC au niveau du C.A.C de Constantine (CHU Ben-Badis). Dans le but de décrire les caractéristiques clinicopathologique du CBNPC dans notre population, nous avons examiné certains paramètres issus de données cliniques disponibles. Vu que la majorité des patients inclus habitent la wilaya de Constantine et les wilayas limitrophes, nos résultats présentent les caractéristiques clinicopathologiques du CBNPC dans l'Est algérien.

1.1. Âge :

Les sujets ont été divisés en 4 groupes selon l'âge : <50, 50-60, 60-70 et ≥ 70 ans (Figure 18). L'âge médian (sexe confondu) était de 65.5 ans [25-83 ans]. Dans notre population d'étude, près de 70% des cas âgés de 60 ans et plus, alors que les patients de moins de 50 ans ne représentaient que 9%. Nos résultats sont similaires à ceux de Ketfiet al. (2020) et Harir et al. (2014) sur les patients algériens, ainsi qu'avec celles d'études marocaines et tunisiennes (Missaoui et al, 2011 ; Blemokhtar et al, 2019). Cependant, selon les études portées sur d'autres populations, en particulier nord-américaines, l'âge médian pour les patients atteints de cancer bronchique est de 70 ans (ASCO).

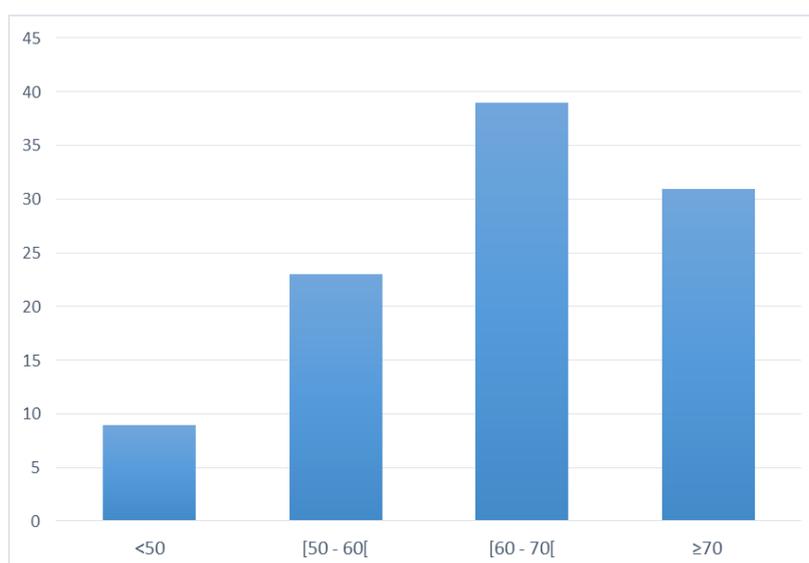


Figure 18 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

1.2. Sexe :

Les patients atteints de CBNPC dans notre série étaient majoritairement des hommes. 86 cas étaient de sexe masculin, soit 84,3%, et 16 cas étaient de sexe féminin, soit 15,7 %, avec un rapport homme/femme de 5,4 (Figure 19). Nos résultats concordent avec les données présentées dans le registre de cancer de la wilaya de Constantine (Lakehal et al, 2021) et l'étude Otsmane et al. (2018). Ainsi que ces résultats sont comparables avec ceux d'études tunisiennes et marocaines (Blemokhtar et al, 2019 ; Haimer et al, 2019). De même, selon l'estimation mondiale, le rapport homme/femme varie d'une région à l'autre, le plus faible a été rapporté dans la région nord-américaine (1,2%) et le plus élevé dans la région nord-africaine (5,6%) (Globocan, 2020). Cela peut être expliqué par le faible pourcentage des femmes fumeurs dans notre population.

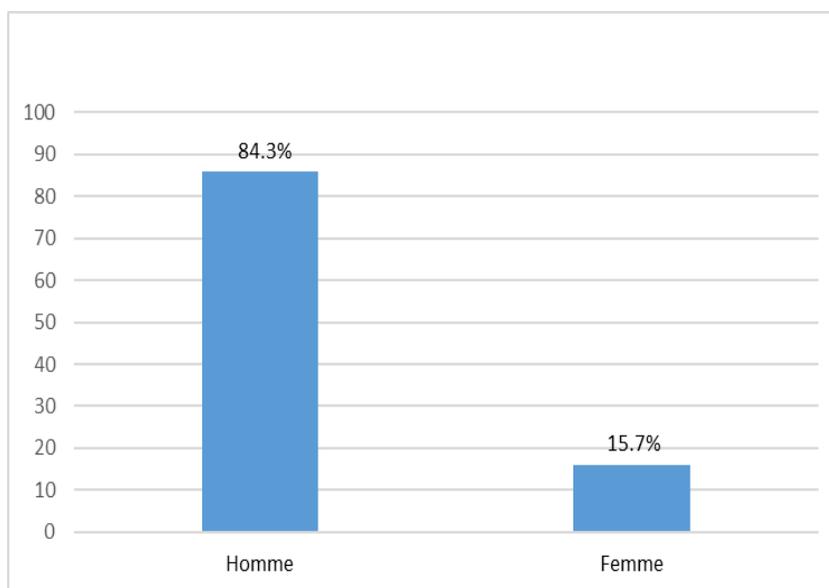


Figure 19 : Répartition des patients selon le sexe

1.3. Facteurs de risque :

Dans notre série, le tabagisme est estimé à 77%, alors que les non-fumeurs représentaient près de 23 % des cas (Figure 20). Le tabagisme joue un rôle fondamental chez

les deux sexes en tant que facteur de risque. L'augmentation de l'incidence du cancer bronchique ces dernières années s'est accompagnée d'une augmentation de la consommation du tabac. En Algérie, elle est estimée à 25000 tonnes par an, notamment pour les cigarettes blondes (Hamdi et al, 2010). Les résultats de cette étude sont comparables avec ceux de l'étude de Ketfi et al. (2020) en Algérie. En revanche, dans autres études en Algérie, Tunisie et Maroc, les patients fumeurs représentaient 90-95% des cas (Missaoui et al, 2011 ; Harir et al, 2014 ; Blemokhtar et al, 2019 ; Bounedjar et al, 2020). Cependant, nos résultats sont en accord avec les données de la littérature, Zhang et al. (2021) indique que 10-25% des patients atteints de cancer bronchique sont non-fumeurs. Il est à noter que l'incidence du cancer bronchique chez les non-fumeurs semble être augmentée, ce qui suggère probablement d'autres facteurs de risques.

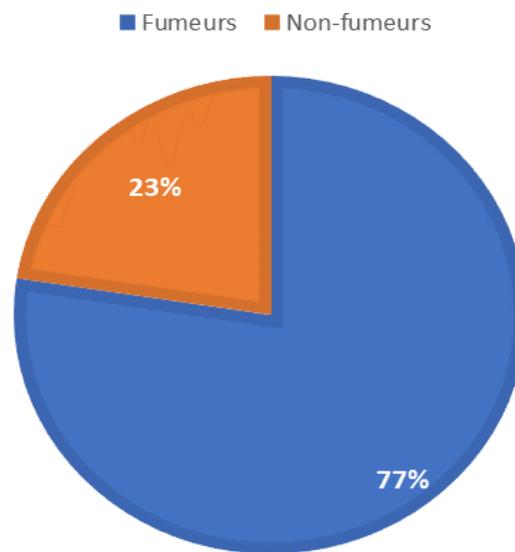


Figure 20 : Répartition des patients selon le statut tabagique.

Notre étude montre que le principal facteur de risque chez l'homme est le tabac, suivi de consommation de l'alcool qui a été signalé dans 18,7 % des cas. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Tafenzi et al. (2023) sur la population marocaine. Dans une étude portée sur des patients européens, Icard et al. (2020) ont trouvé que la consommation de l'alcool est associée au 26.3% des cas du cancer bronchique.

En termes d'antécédents personnels ou comorbidité, notre étude a révélé que 51 (50%) des cas présentaient des antécédents personnels. Les maladies chroniques étaient les plus fréquentes telles que l'hypertension et le diabète qui représentent 21.6% et 14 %, respectivement, bien que les maladies pulmonaires et les autres affections dans 4% et 10.8 % des cas, respectivement. Nos résultats sont compatibles de celle de l'étude marocaine de Belmokhtar et al, 2019, où ils ont montré que l'HTA et le diabète étaient les affections les plus fréquentes parmi les patients atteints de cancer bronchique de deux sexes.

1.4 Symptômes :

Dans notre série, les symptômes respiratoires sont les plus fréquents « la toux, les douleurs thoraciques, la dyspnée » qui représentent 42%, 30,5% et 18%, respectivement. Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude marocaine de Belmokhtar et al. (2019). Les autres signes cliniques telles que la fièvre, les vertiges, les vomissements et les amaigrissements sont compris moins de 10%. Ces résultats sont en concordance avec la littérature, (Athey et al, 2018), dans une étude à grande échelle, ont rapporté la prédominance de ces symptômes.

1.5. Types histologiques :

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent chez les deux sexes dans notre étude, soit 76%, suivi du carcinome épidermoïde dans 19%, tandis que les autres sous-types combinés ne représentent que 5% des cas (Figure 21). Nos résultats sont comparables avec les résultats des études menées en Algérie et au Maroc (Ostmane et al, 2018 ; Bounedjar et al, 2020 ; Ketfi et al, 2020 ; Blemokhtar et al, 2019). Par contre, la répartition de nos patients selon les types histologiques diffère celle de l'étude de Harir et al. (2014) en Algérie et Missaoui et al. (2011) en Tunisie, où le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent. Ceci est en accord avec les données de la littérature actuelles où l'adénocarcinome devient le type histologique majoritaire. De plus, les patients atteints de CBNPC, femmes et non-fumeurs, ont une prédominance plus marquée d'adénocarcinome (Gadelis et al, 2013 ; Sakhri et Bertocchi, 2019).

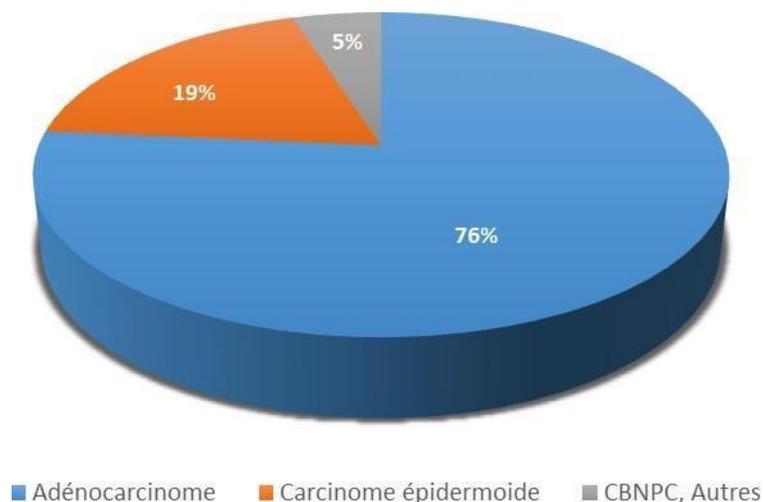


Figure 21 : Répartition des patients selon le sous-type histologique.

1.6. Stade de la maladie :

Selon la classification TNM, notre étude indique que 64 % des cas présentent un stade métastatique (stade IV) au moment du diagnostic et 36% des stades non-métastatiques (stades II et III). Dans notre série, les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient la localisation osseuse (48.5%) suivi par la localisation cérébrale (16%) et hépatique (9%) (Tableau 05)

Des résultats similaires ont été rapportés dans autres études nationales et régionales (Harir et al, 2014 ; Ketfi et al, 2020 ; Bounedjar et al, 2020 ; Ben Amar et al, 2016 ; Harizi et al, 2018). Ainsi que la répartition de nos patients selon la localisation de métastase est en accord avec les données de la littérature (Li et al, 2019).

En effet, selon les données mondiales, la majorité des patients atteints de cancer bronchique ayant au moment du diagnostic un stade avancé (stade III ou IV), cela est expliqué par le diagnostic tardif (Sung et al, 2021).

Tableau 05 : Répartition des patients selon le stade de la maladie.

Stade	N = 102		
Non métastatique	36%	Stade II	14%
		Stade III	22%
Métastatique (Stade IV)	64%	Osseuse	48.5%
		Cérébral	16%
		Hépatique	9%
		Surrénal	5%
		Autre	9%
		Indéterminé	12.5%

2 Mutations de l'EGFR dans l'adénocarcinome pulmonaire :

Dans notre étude, nous avons analysé les mutations de l'EGFR dans un groupe de 16 patients atteints d'adénocarcinome métastatique, en utilisant la technique PCR suivi du séquençage capillaire pour chercher des mutations au niveau des exons 19 et 21 du gène EGFR.

La méthode du séquençage capillaire reste la technique idéale pour détecter des mutations connues et inconnues et peut être utilisée pour identifier des mutations de type ponctuelle (substitution : un changement d'une base par une autre base) ou des délétions (suppression d'une ou plusieurs paires de bases existantes).

Dans notre résultat , les mutations du gènes EGFR a été détectées dans 9 sur 16 échantillons, soit 56%, où l'analyse moléculaire a été réussi. Nous avons trouvé la mutation ponctuelle L858R dans tous les cas présentant une mutation de l'EGFR. La figure 22 montre un exemple de mutation L858R dans l'exon 21 (Substitution, T→G) identifiée dans notre analyse.

Les deux mutations de l'EGFR les plus fréquentes dans CBNPC sont la mutation L858R dans l'exon 21 et les délétions dans l'exon 19 qui représentent 40 et 45% des cas,

respectivement (Harrison et al. 2020). Alors que l'une de ces mutations a été détectée dans notre étude, en termes de la répartition, notre résultat est désaccord avec les données de la littérature.

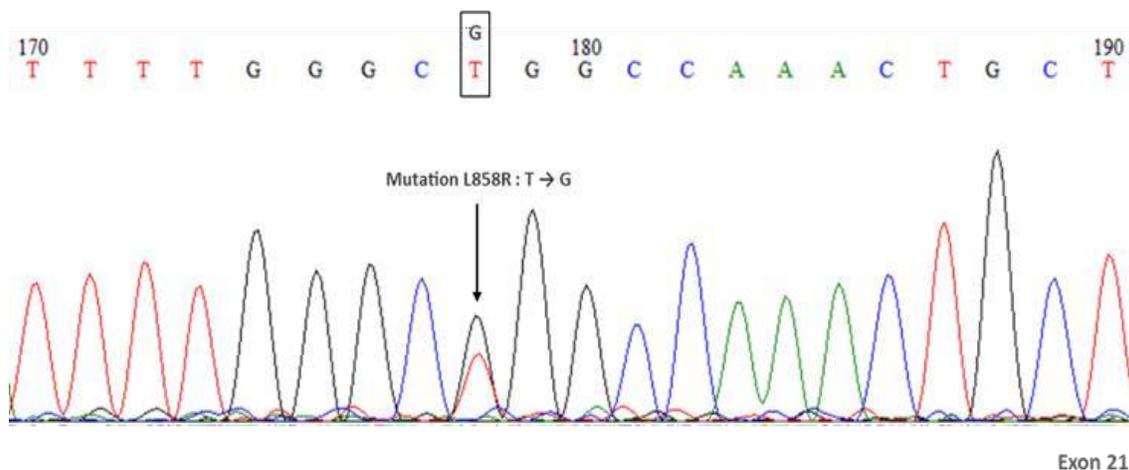


Figure 22 : Électrophorégramme de mutation L858R de l'EGFR

Dans notre étude, nous avons observé un taux d'incidence élevé de la mutation L858R de l'EGFR comparé aux ceux rapportés chez les patients Caucasiens dont ceux de la région du Moyen orient et Afrique du nord.

L'incidence des mutations de l'EGFR a des variations selon les populations étudiées. L'étude de Midha et al. (2015) a montré que ces mutations sont plus fréquentes chez les patients asiatiques représentant plus de 45%, tandis qu'elles sont moins fréquentes chez les patients caucasiens représentant près de 20%, dont 22% en Amérique du nord et 15% en Europe. Des études maghrébines ont trouvé des taux des mutations de 22% chez les patients marocaines et 11.5% chez des patients tunisiens (Arfaoui et al, 2018 ; Lemine Sow et al, 2021). Cependant une étude tunisienne récente a indiqué une fréquence de 43% (Abdelmaksoud et al, 2022). De plus, une étude menée sur une population de la région du Moyen orient et Afrique du nord a démontré un taux de mutations de 31.3% (Jazieh et al, 2019).

Nous avons évalué l'association de la présence de mutations de l'EGFR avec certains paramètres cliniques tels que l'âge, le sexe et le tabagisme (Tableau 06).

Tableau 06 : Caractéristiques cliniques des patients selon la présence de mutations de l'EGFR.

	Total N = 16	EGFR muté N = 9 (56%)	EGFR non-muté N = 7 (44%)
Age, Médian	59 [43-84]	58 [43-67]	60 [51-84]
Sexe :			
Homme	12	6 (50%)	6 (50%)
Femme	4	3 (75%)	1 (25%)
Tabagisme :			
Fumeur	10	5 (50%)	5 (50%)
Non-fumeur	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)

Nous avons observé que ces mutations étaient plus fréquentes chez les femmes comparées aux hommes (75% vs 50%) et chez les non-fumeurs comparés aux fumeurs (66.7% vs 50%), ce qui est en accord avec les données de la littérature, les non-fumeurs et les femmes sont plus susceptibles d'avoir les mutations de l'EGFR (Midha et al, 2015).

Conclusion!

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons décrit le profil clinicopathologique d'une cohorte de 102 patients atteints de CBNPC au niveau du CAC de Constantine (CHU Benbadis). Ainsi que les mutations du gène EGFR ont été analysé chez 16 patients atteints de CBNPC.

Notre étude clinicopathologique du CBNPC a montré une prédominance masculine et avec un âge médian de 65 ans au moment du diagnostic. Le tabagisme reste le principal facteur de risque du CBNPC chez l'homme, mais son incidence semble être augmentée chez les non-fumeurs, ce qui suggère probablement d'autres facteurs de risques. Notre étude a affirmé une prédominance de l'adénocarcinome, comme le sous-type histologique le plus fréquent dans le cancer bronchique, et un diagnostic tardif considérant que la majorité des patients ont été diagnostiqués à un stade avancé.

L'analyse des mutations du gène EGFR, effectué chez un groupe des patients porteurs d'un adénocarcinome métastatique, a montré une incidence élevée de ces mutations comparé aux ceux rapportés chez les patients de la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord. Il y avait une prédominance de la mutation ponctuelle L858R située dans l'exon 21. De plus, ces mutations étaient plus fréquentes chez les femmes et les non-fumeurs.

Pour une meilleure prise en charge des patients atteints de CBNPC, il est important de mettre en place un programme national de lutte contre le tabac et de faciliter l'accès de nos patients aux tests moléculaires des biomarqueurs du CBNPC, en particulier l'EGFR, pour bénéficier de nouvelles thérapies ciblées.

Références Bibliographiques

Références :

A

Abdelmaksoud-Dammak R, Ammous-Boukhris N, Saadallah-Kallel A, Charfi S, Khemiri S, et al. Predominance of the Rare EGFR Mutation p.L861Q in Tunisian Patients with Non-Small Cell LungCarcinoma. *Genes (Basel)*. 2022 Aug 22;13(8):1499.

Andrade, R. S. (2010). Relevance of Endobronchial Ultrasonography to Thoracic Surgeons. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 22(2), 150 - 154. doi:10.1053/j.semtcvs.2010.08.006

Arfaoui Toumi, A., Blel, A., Aloui, R., Zaibi, H., Ksentinini, M., Boudaya, M. S., Znaidi, N., Zidi, Y., Rammeh Rommani, S. (2018). Assessment of EGFR mutation status in Tunisian patients withpulmonaryadenocarcinoma. *Current Research in Translational Medicine*, 66(3), 65–70

Athey, V. L., Walters, S. J., & Rogers, T. K. (2018) Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with majordifferences in prognosis. *Thorax* 73(12), 1177–1181.

B

Bao, J., Alroy, I., Waterman, H., Schejter, E. D., et al . (2000). Threonine Phosphorylation Diverts Internalized Epidermal Growth Factor Receptors from a Degradative Pathway to the Recycling Endosome. *Journal of Biological Chemistry*, 275(34), 26178–26186. doi:10.1074/jbc.m002367200

Berli, R. R., and Hynes, N. E. (1996). Epidermal Growth Factor-related Peptides Activate Distinct Subsets of ErbB Receptors and Differ in Their Biological Activities. *Journal of Biological Chemistry*, 271(11), 6071–6076. doi:10.1074/jbc.271.11.6071

Belmokhtar, K. Y., Tajir, M., Boulouiz, R., Bennani, A et al. (2019). Cancer du poumon au Maroc Oriental: où en sommes-nous? *The Pan Africanmedical journal*, 34, 177. doi:10.11604/pamj.2019.34.177.19934

Ben Amar, J., Ben Safta, B., Zaibi, H., Dhahri, B., Baccar, MA., Azzabi, S. (2016). Facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et métastatique. *LA TUNISIE MEDICALE*, 94(5).

Benlahouès D (2013).Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire, L'Aide-Soignante, Volume

27, Issue 146, Pages 10-12.

Bilello. K, Murinand. S Matthey. R, 2002, Epidemiology etiology and prevention of lung cancer, DOI: 10.1016/s0272-5231(03)00057-1

Bonnichon.E, Le Floch.H, Rivière.F et al.(2008). Dyspnea in lung cancer. Revue de pneumologie clinique ,64 : 62-68.

Bouchet B. P., de Fromentel, C. C., Puisieux, A., & Galmarini, C. M. (2006). p53 as a target for anti-cancer drug development. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 58(3), 190–207. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.10.

Boukabache L.(2018). Les poumons, les plèvres et segmentation pulmonaire.p 03. Disponible sur: http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/anato2an-poumons_plevre2018boukabache.pdf

Boundedjar, A., Benkali, R., Badoui, L., Abada, M et al. (2020). Incidence of lung cancer in males and females in Algeria: The lung cancer registry in Algeria (LuCaReAl). *Cancer Epidemiology*, 69, 101799. doi:10.1016/j.canep.2020.101799

Brett, G. Z. (1968). The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax*, 23(4), 414–420. doi:10.1136/thx.23.4.414

C

Carpenter, C. L., K. R. Auger, et al. (1993). "Phosphoinositide 3-kinase is activated by phosphor peptides that bind to the SH2 domains of the 85-kDa subunit." *J Biol Chem* 268(13): 9478-9483.

Carpenter, G.(1987). Receptors for Epidermal Growth Factor and Other Polypeptide Mitogens . *Annual Review of Biochemistry*, 56(1), 881–914 . doi :10. 1146/ annurev.bi .56.07 0187.

Castagnino, P., Z. Biesova, et al. (1995). "Direct binding of eps8 to the juxtamembrane domain of EGFR is phosphotyrosine- and SH2-independent." *Oncogene* 10(4): 723-729

Chater,A .(2014).Cancer broncho-pulmonaire et thérapeutique ; thèse de doctorat en médecine ;Université Abou bekrBelkaid Tlemcen

Ciardello, F., Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. *The New England Journal of Medicine*, 358(11), 1160–1174

Citri, A., and Yarden, Y. (2006). EGF–ERBB signalling: towards the systems level. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(7), 505–516. doi:10.1038/nrm1962

D

Degano B.(2013). Physiologie respiratoire.

Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA.(2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med ,32(4):605–44

Denotte.M.(2009). L'utilisation de la thérapie ciblée dans les cancers bronchique.Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-Nancy I, Faculté de pharmacie. 85p.

Derniame.S.(2006). Cancer du poumon/Réponse immunitaire locale-modulation tumeur dépendante. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré-NancyI, Biologie cellulaire.285p.

Dudgeon DJ, Lertzman M. (1998) .Dyspnea in the Advanced Cancer Patient. J Pain Symptom Manage,16(4):212-9.

E

Emery, M., Mornex, F. (2014). Prise en charge multidisciplinaire des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement évolués La place et les modalités de la radio-chimiothérapie. Revue Des Maladies Respiratoires Actualités, 6(2), 154-157. doi:10.1016/s1877-1203(14)70535-x

EZ-zhar M, (2021). Toxicité pulmonaire des médicaments. Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Université Mohammed V Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat : p 3-23.

F

Ferrer L, Giaj M, Levra D, Moro-Sibilot A, Toffart C (2019). Avancées médicamenteuses en oncologie thoracique. Méd. Intensive Réa, 26:257-260.

Ferretti, G., Jankowski, A., Calizzano, A., Moro-Sibilot, D., & Vuillez, J. P. (2008). Imagerie radiologique et TEP Scanner dans les cancers du poumon. Journal de Radiologie, 89(3), 387–402. doi:10.1016/s0221-0363(08)89016-6

FRM (2022). Tout savoir sur les cancers des poumons : Des traitements variables. Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-du-poumon/focuscancer-poumon>

Frost JK, Ball WC, Jr., Levin ML, et al. (1984). Earlylung cancer detection: Results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. American Review of

RespiratoryDisease, 130: 549–554.

Frusch N, Bosquée L, Louis R. (2007).Le cancer du poumon Epidémiologie et facteurs étiologiques. Rev Med Liege, 62 : 9 : 548-553

G

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

Geftter, W. B. (1990). Magnetic resonance imaging in the evaluation of lung cancer. Seminars in Roentgenology, 25(1), 73–84. 5

GLOBOCAN (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>

Gounant V, Pluvy J, Cazes A, Brosseau S, Nguenang M., Mahdjoub, E, et al .(2018). Comment optimiser le diagnostic histo-pathologique du cancer du poumon?. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 10(3), 228-235

Guibert N, Cazes A, Narjoz C (2014).Biologie moléculaire et prise en chargedes patients atteints d'adénocarcinomes du poumon. Revue de Pneumologie clinique (2014) 70, 47—62

Guibert N, Milia JD, Mazieres J (2016), Épidémiologie moléculaire du cancer bronchique, Volume 4840, Issue 8, 10/2016, Pages 645-750.

Graziano, S. L., L. Gu, et al. (2010) ."Prognostic significance of mucin and p53 expression in stage IB non-small cell lung cancer: alaboratory companion study to CALGB 9633." J Thorac Oncol 5(6): 810-7

H

Haimer A , Belamalem S, Habib F,Soulaymani A,et al. (2019). Epidemiology and Risk Factor of Lung Cancer in Morocco; BIOSCIENCES BIOTECHNOLOGY RESEARCH ASIA , 16(1), p. 55-59

Hamdi Cherif (2010) .Epidémiologie du cancer. Service Epidémiologie et Médecine Préventive de Sétif.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013

Harir, N., Zeggai, S., Maalem, A. (2014). Epidemiological and pathological profile of lung cancer in West Algeria: About 772 cases. *J Afr Cancer*, 7, 22–26

Harizi, C., Bellali, H., Hchaichi, A., Hamzaoui, A., Chahed, M. K. (2018). Cost estimation of medical care management of lung cancer in Tunisia. *East Mediterr Health J*, 24(10), 988-993

Harrison PT, Vyse S, Huang PH. (2020) .Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol. Apr*;61:167-179.

Heisermann, G. J., H. S. Wiley, et al. (1990). "Mutational removal of the Thr669 and Ser671 phosphorylation sites alters substrate specificity and ligand-induced internalization of the epidermal growth factor receptor." *J Biol Chem* 265(22): 12820-12827

Heminki K, Pershagen G.(1994). Cancer risk of air pollution : epidemiological evidence. *Environ Health Perspect*, 102, 187-192.

Hirsch, F. R., Suda, K., Wiens, J., & Bunn, P. A. (2016). New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *The Lancet*, 388(10048), 1012–1024. doi:10.1016/s0140-6736(16)31473-8

Hubbard, S. R. (2004). Juxtamembrane autoinhibition in receptor tyrosine kinases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 5(6), 464–471. doi:10.1038/nrm1399

I

Ian Hunt, Martin M. Muers, Tom Treasure.(2009). ABC of Lung Cancer. ABC Series 2009;7- 15-23.

Icard P, Schussler O, Loi M, Bobbio A,(2020). Pre-Disease and Pre-Surgery BMI, Weight Loss and Sarcopenia Impact Survival of Resected Lung Cancer Independently of Tumor Stage. *Cancers (Basel)*;12(2):266. doi: 10.3390/cancers12020266

Ihle, J. N., T. Nosaka, et al. (1997). "Jaks and Stats in cytokine signaling." *Stem Cells* 15 Suppl 1: 105- 11; discussion 112

INCa (2016). Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux, appui à la décision, INCa,juillet 2016

INCa (2017). Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, novembre 2017.

J

Jancík S, Drábek J, Radzioch D, Hajdúch M.(2010). Clinical relevance of KRAS in human cancers. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:150960. doi: 10.1155/2010/150960

Jazieh, A. R., Algwaiz, G., Errihani, H., Elghissassi, I., Mula-Hussain, L., Bawazir, A. A., & Gaafar, R.(2019). Lung cancer in the middle east and north Africa region. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(11), 1884–1891

Jones, P. F., T. Jakubowicz, et al. (1991). "Molecular cloning and identification of a serine/threonine protein kinase of the second-messenger subfamily." *Proc Natl Acad Sci USA* 88(10): 4171- 4175.

Jorissen, R. (2003). Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Experimental Cell Research*, 284(1), 31–53. doi:10.1016/s0014-4827(02)00098-8

Jura N, Endres NF, Engel K, Deindl S, Das R, Lamers MH, et al.(2009). Mechanism for activation of theEGF receptor catalytic domain by the juxtamembrane segment. *Cell.* 26;137(7):1293- 307.

K

Kaptue Y. E.(2005) . problématique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le service de pneumologie de l'hôpital du point G, Thèse de Médecine. USTTB, p40.

Ketfi, A., Zanoun, N., Laouedj, I., Gharnaout, M., Fraga, S. (2020). Cancer bronchique primitif et risques professionnels dans une population Nord-Africaine [Primary lung cancer and occupational exposure in a North African population]. *The Pan African medical journal*, 37, 120. doi:10.11604/pamj.2020.37.120.21755

Kerr, K. M., Bibeau, F., Thunnissen, E., et al. (2021). The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*, 154, 161–175. doi:10.1016/j.lungcan.2021.02.026

L

Lakehal, A. H., Khirani, B., Afcil, K. S., Mehazem, S., Kifouche, I., Boudaoud, S. (2021). Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine Rapport de l'année 2018

Léïla Cabrera, Aviane Auguste, Léah Michineau et al., (2020). Facteurs de risque professionnels et environnementaux des cancers du poumon aux Antilles françaises. *Med Sci.* Vol 36: 11- 15

Lemmon, M. A., Z. Bu, et al. (1997). "Two EGF molecules contribute additively to stabilization of the EGFR dimer." *EMBO J* 16(2): 281-294

Lemine Sow, M., El Yacoubi, H., Moukafih, B., Balde, S., Akimana, G., Najem, S., & Errihani, H.(2021).Frequency and types of EGFR mutations in Moroccan patients with non-small cell lungcancer. *Tumori*, 107(4), 335–340

Levy D E. , J. E. Darnell, Jr. (2012). "Stats: transcriptional control and biological impact." *Nat Rev Mol Cell Biol* 3 (9): 651-662.

Li W Y., Zhao TT., Xu H M., Wang Z N., Xu Y Y.,et al. (2019). The role of EGFR mutation as a prognostic factor in survival after diagnosis of brain metastasis in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 19(1). doi:10.1186/s12885-019-5331-z

M

Maehama T, Dixon JE. (1998). The Tumor Suppressor, PTEN/MMAC1, Dephosphorylates the Lipid Second Messenger, Phosphatidylinositol 3,4,5-Trisphosphate. *Journal of Biological Chemistry*, 273(22), 13375–13378. doi:10.1074/jbc.273.22.13375

Marmor, M. D. and Yarden.Y. (2004). "Role of protein ubiquitylation in regulating endocytosis of receptor tyrosine kinases." *Oncogene*23(11): 2057-2070.

Martín-Nieto, J., and Villalobo, A. (1998). The Human Epidermal Growth Factor Receptor Contains a Juxtamembrane Calmodulin-Binding Site†. *Biochemistry*, 37(1), 227–236. doi:10.1021/bi971765v

Martin F.(2016) ; le cancer broncho-pulmonaire dans le département de la réunion caractéristiques cliniques et démographiques ; thèse de doctorat ; UNIVERSITE DE BORDEAUX

Midha, A., Dearden, S., Mc Cormack, R. (2015). EGFR mutation incidence in non-small-cell lungcancerof adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII).American Journal of Cancer Research, 5(9), 2892–2911

Missaoui, N., Hmissa, S., Landolsi, H., Korbi, S., Joma, W., Anjorin, A., &Mokni, M. (2011). Lung cancer in central Tunisia: epidemiology and clinicopathologicalfeatures. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 12(9), 2305–2309

Mitsudomi, T., N. Hamajima, et al. (2000). "Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis." Clin Cancer Res 6(10): 4055-63

Melamed M R , Flehinger B J, Zaman M B, Heelan RT, Perchick W A, Martini N. (1984). Screening for Early Lung Cancer. Chest, 86(1), 44 -53. doi:10.1378/chest.86.1.44

Mori, S., Ito, G., Usami, N., Yoshioka, H., Ueda, Y., Kodama, Y. and Sekido, Y. (2004). p53 apoptotic pathway molecules are frequently and simultaneously altered in nonsmall cell lung carcinoma. Cancer, 100(8), 1673–1682. doi:10.1002/cncr.20164

N

Nicholson, K. M., & Anderson, N. G. (2002). The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy.Cellular Signalling, 14(5), 381–395. doi:10.1016/s0898-6568(01)00271-6

Nyati, M. K., M. A. Morgan, et al. (2006). "Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy ." Nat Rev Cancer 6(11): 876-885

O

Olayioye, M. A. (2000). NEW EMBO MEMBERS' REVIEW: The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. The EMBO Journal, 19(13), 3159–3167. doi:10.1093/emboj/19.13.3159

Olivier M., Eeles R., Hollstein M., Khan M. A., Harris C. C., & Hainaut P. (2002). The IARC TP53 database: New online mutation analysis and recommendations to users. Human Mutation, 19(6), 607–614. doi:10.1002/humu.10081

Otsmane A, Kacimi G, Adane S, Cherbal F, AouichatBouguerra S (2018) Clinico-epidemiological profile and redox imbalance of lung cancer patients in Algeria. J Med Life ; 11(3):210-7.

P

Pavia M, Bianco A, Pileggi C, Italo F. Angillo. (2003). métaanalyse de l'exposition résidentielle au radon et du cancer du poumon. *Bull World Health Organ*, 81.

Pennell, N. A., Arcila, M. E., Gandara, D. R., West, H. (2019). Biomarker testing for patients with advanced non-small cell lung cancer: Real-world issues and tough choices. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. Meeting*, 39(39), 531–542.

Pennock, S. and Wang .Z .(2008). "A tale of two Cbls: interplay of c-Cbl and Cbl-b in epidermal growth factor receptor downregulation." *Mol Cell Biol* 28(9): 3020-3037

Petitjean A., Mathe E., Kato S., Ishioka C., et al .(2007). Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Human Mutation*, 28(6), 622–629. doi:10.1002/humu.20495

R

Renaud, S., Falcoz, P.-E., Santelmo, N., & Massard, G. (2012). Prise en charge des hémoptysies massives. *Revue de Pneumologie Clinique*, 68(2), 123–130.

Riely, G. J., Kris, M. G., Rosenbaum, D., et al .(2008). Frequency and Distinctive Spectrum of KRAS Mutations in Never Smokers with Lung Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, 14(18), 5731–5734. doi:10.1158/1078-0432.ccr-08-0646

Roche. (2023). L'essentiel sur le cancer bronchique à petites cellules. disponible sur <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer/cancer-bronchique-petites-cellules-essentiel-sur-la-maladie> .

Ross, J. S., Slodkowska, E. A., Symmans, W. F. et al (2009). The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine. *The Oncologist*, 14(4), 320-368. doi:10.1634/theoncologist.2008-0230

Roswit, B., Patno, M. E., Rapp, R., Veinbergs, A., Feder, B., et al. (1968). The Survival of Patients with Inoperable Lung Cancer: A Large-Scale Randomized Study of Radiation Therapy Versus Placebo. *Radiology*, 90(4), 688–697. doi:10.1148/90.4.688

Rouvière, H. (1981). *Anatomie Humaine ; Tome 2 Tronc*. Masson. 285-290

Ruppert, A.-M., Wislez, M., Poulot, V., Lacave, R., Antoine, M., Cadranet, J. (2011). A simple

view on lung cancer biology: The EGFR pathway. *Revue des maladies respiratoires*, 28(4), 565–577.

S

Sakhri, L., Bertocchi, M. (2019). Cancer bronchique et tabac : mise à jour. *Revue des maladies respiratoires*, 36(10), 1129–1138.

Sasaoka, T., W. J. Langlois, et al. (1994). "The signaling pathway coupling epidermal growth factor receptors to activation of p21ras." *J Biol Chem* 269(51): 32621-32625.

Scotté.F, Colonna.P, Andrieu.M-J.(2002). Cancer bronchique primitif. *Cancérologie*. Ellipses , 13 : 276-285

Silva C. M. (2004). Role of STATs as downstream signal transducers in Src family kinase-mediated tumorigenesis. *Oncogene*, 23(48), 8017–8023. doi:10.1038/sj.onc.1208159

Silvestri, G. A., Gould, M. K., Margolis, M. L., Tanoue, L. T., McCrory, D., Toloza, E., & Detterbeck, F. (2007). Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 132(3), 178S–201S.

Soussi, T. (2007). p53 alterations in human cancer: more questions than answers. *Oncogene*, 26(15), 2145–2156. doi:10.1038/sj.onc.1210280

Stephano,J (2021) .Conséquences de l'asymétrie et de la compliance des bronches sur les propriétés hydrodynamiques du poumon, Applications à la kinésithérapie respiratoire.Thèse de doctorat. l'Université Côte d'Azur

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.(2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.*;71(3):209-249.

T

Tafenzi H A, Choulli F, Baladi A, Essaadi I and Belbaraka R .(2023). Lung cancer in middle and southern Morocco ; *ecancer medicalscience* ; 17:1518; www.ecancer.org; DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1518>

Tammemagi, M. C., J. R. McLaughlin, et al. (1999). "Meta-analyses of p53 tumor suppressor gene alterations and clinicopathological features in resected lung cancers." *Cancer Epidemiol*

Biomarkers Prev 8(7): 625-634

Tiadjue M.(2019). Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers broncho-pulmonaires au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU du Point G.Thèse de médecine .Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako. Mali ,p 25

Tsao, M.-S., Aviel-Ronen, S., Ding, K., et al (2007). Prognostic and Predictive Importance of p53 and RAS for Adjuvant Chemotherapy in Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(33), 5240–5247. doi:10.1200/jco.2007.12.6953

Travis, W. D. (2002). Pathology of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine*, 23(1), 65–81. doi:10.1016/s0272-5231(03)00061-3

Travis.W-D, Brambilla.E, Muller H-K, Harris.C , (2004) WHO classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon ; 344 p

Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, et al. (2011). International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(2), 244–285

Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y,et al. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9), 1243–1260. doi:10.1097/jto.0000000000000630

V

Vaillancourt, R. R., A. M. Gardner, et al. (1994). "B-Raf-dependent regulation of the MEK-1/mitogen activated protein kinase pathway in PC12 cells and regulation by cyclic AMP." *Mol Cell Biol* 14(10): 6522-6530.

Viel E, Curtit E, Mansi L, Vignot S. (2012). EGFR/HER1 : histoire d'une cible thérapeutique. *Bulletin Du Cancer*, 99(2), 181–189. doi:10.1684/bdc.2011.1385

W

Westcott, P. M. K, To.M. D. (2013). The genetics and biology of KRAS in lung cancer. *Chinese Journal of Cancer*, 32(2), 63–70.

Wicki, A., Herrmann, R., & Christofori, G. (2010). Kras in metastatic colorectal cancer. *Swiss medical weekly*, 140(4546), w13112-w13112.

Wu, K.; House, L.; Liu, W.; Cho, W.C.S (2012). Personalized Targeted Therapy for Lung Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 13, 11471-11496.

Y

Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al.(2013). Obesity and incidence of lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* ,132(5) :1162–9.

Z

Zhang, Y.-L., Yuan, J.-Q., Wang, K.-F., Fu, X.-H., Han, X.-R., Threapleton, D., & Tang, J.-L. (2016). The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 7(48), 78985–78993

Zhang T, Joubert P, Ansari-Pour N, Zhao W, Hoang PH, et al (2021) Genomic and evolutionary classification of lung cancer in never smokers. *Nat Genet* 53(9):1348-1359

Annexes:

ANNEXE A : Autorisation d'accès au CHU Benbadis de Constantine.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

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

Ref: 15/2023

Constantine le 11/2 FEB 2023

A / Service d'Oncologie Médicale, CHU Benbadis de Constantine

Objet : Autorisation d'Accès

Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir autoriser l'accès au service d'oncologie médicale, CHU de Constantine, pour les étudiants « Benmrara Khawla et Boufrioua Alia » et ce dans le cadre de la préparation de leur mémoire de Master en Biochimie Appliquée, intitulé « Etude clinico-biologique du cancer du poumon ».

Encadreur

Lahmadi Mohamed

P/ Chef de Département
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Frères Mentouri Constantine I

Professeur
T. FILALI

Amor Aouache

ANNEXE B : Exemple de consentement de malade

694/22.

Mr Lahmadi Mohamed,
Maitre de Recherche B, Centre de Recherche en Biochimie (CRBt).
Adresse : Centre de Recherche en Biochimie, All. Mendjeli, UV: 03, BP: E73, Constantine.
Mob : 0553 38 83 94
Email : lahmedi.m@hotmail.com

Formulaire de Consentement Ecrit

CHU : Constantine
Service : Oncologie médicale

Intitulé du projet : Etude et Recherche de Biomarqueurs du Cancer du Poumon

Nom et Prénom du patient : NOUIOUAT CHOUITER BOURENANE
Age : 73 ans
Type histologique : Adénocarcinome
Stade tumorale : IV
Tabagisme : (-)
Profession : Agriculteur
Autres pathologies : IDM, Appendicectomie, hernie inguinale
Antécédents familiaux : /

Reconnais avoir reçu les informations sur le projet de recherche dont les objectifs sont :

- Caractérisation moléculaire des cancers bronchiques,
- Mise au point de tests cellulaires *in vitro* pour l'évaluation des traitements anticancéreux.

Pour cela, je consens :

Au prélèvement « tissulaire et/ou sanguine » qui seront effectués chez moi.

Si une partie du prélèvement reste inutilisée :

Je consens à ce qu'il puisse être intégré, le cas échéant, à des fins de recherche scientifique.

Dans ce cas, l'ensemble des données médicales me concernant seront protégées grâce à une anonymisation totale.

Fait à : Constantine

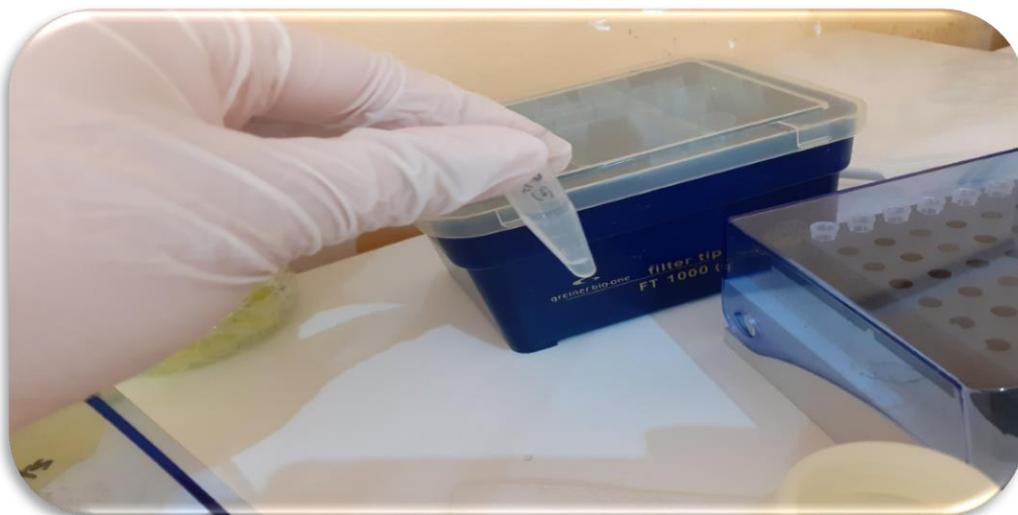
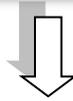
Le : 03/04/2013

Signature du sujet ou son représentant :

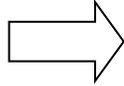
ANNEXE C : La 8^{ème} classification TNM du cancer broncho-pulmonaire

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 (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(ux).
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 caténaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contralatérales ou hilaires contralatérales ou scaléniques, sus claviculaires homo- ou contralatérales.
M - Métastases	
M0	Pas de métastase à distance.
M1	Existence de métastases :
M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe contralatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
M1c	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

ANNEXE D : Techniques d'extraction d'ADN



ANNEXE E : Evaluation de quantité et pureté de l'ADN :



DNA Cells 30.05.2023 (Lecture seule) - Microsoft Excel

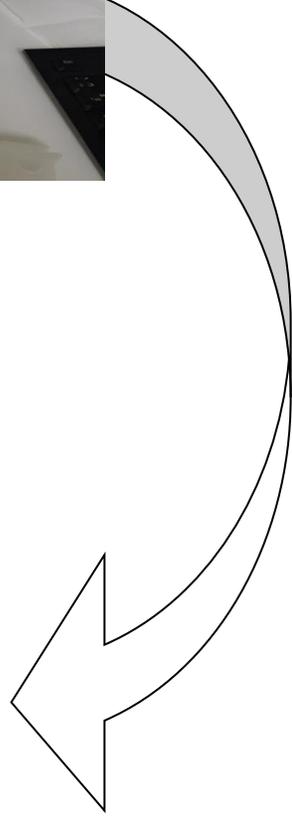
Mise en page Formules Données Révision Affichage Nitro PDF Professional 7

11 A A Renvoyer à la ligne automatiquement Standard

Fusionner et centrer

Alignement Nombre Style Cellules Édition

Sample ID	User ID	Date	Time	Conc.	Units	A260	A280	260/280	260/230	ic. Factor (ng)	Cursor Pos.	Cursor abs.	340 raw	NA Type
A	Default	30/05/2023	14:39	3,658	ng/ul	0,073	0,048	1,54	0,39	50	260	0,072	0	DNA-50
B	Default	30/05/2023	14:39	3,731	ng/ul	0,075	0,039	1,93	0,51	50	260	0,075	-0,013	DNA-50
C	Default	30/05/2023	14:39	3,935	ng/ul	0,079	0,049	1,62	0,83	50	260	0,078	0,048	DNA-50
E	Default	30/05/2023	14:39	16,72	ng/ul	0,334	0,208	1,61	0,46	50	260	0,333	0,087	DNA-50
F	Default	30/05/2023	14:39	4,528	ng/ul	0,091	0,078	1,16	0,58	50	260	0,091	0,02	DNA-50
G	Default	30/05/2023	14:48	7,333	ng/ul	0,147	0,095	1,54	0,46	50	260	0,147	0	DNA-50
L	Default	30/05/2023	14:48	6,534	ng/ul	0,131	0,092	1,42	0,38	50	260	0,132	0,041	DNA-50
Q	Default	30/05/2023	14:48	6,939	ng/ul	0,139	0,091	1,53	0,51	50	260	0,136	0,005	DNA-50
R	Default	30/05/2023	14:48	4,687	ng/ul	0,094	0,059	1,6	0,51	50	260	0,095	0,022	DNA-50
S	Default	30/05/2023	14:48	2,51	ng/ul	0,05	0,044	1,13	0,96	50	260	0,051	0,029	DNA-50
U	Default	30/05/2023	15:03	5,764	ng/ul	-0,115	-0,057	2,02	0,49	50	260	-0,113	-0,099	DNA-50
V	Default	30/05/2023	15:03	6,971	ng/ul	0,139	0,106	1,31	0,55	50	260	0,139	0,321	DNA-50
W	Default	30/05/2023	15:03	4,515	ng/ul	0,09	0,046	1,95	0,77	50	260	0,09	-0,013	DNA-50
X	Default	30/05/2023	15:03	3,079	ng/ul	0,062	0,046	1,33	0,75	50	260	0,063	-0,006	DNA-50
U	Default	30/05/2023	15:05	7,322	ng/ul	0,146	0,091	1,61	0,47	50	260	0,145	-0,014	DNA-50

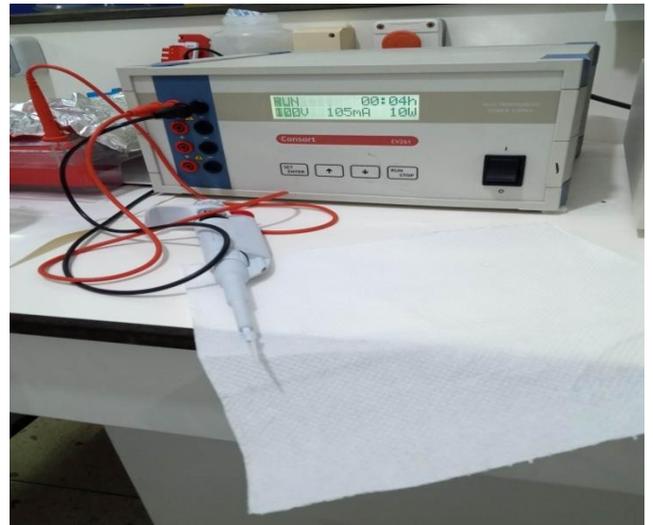
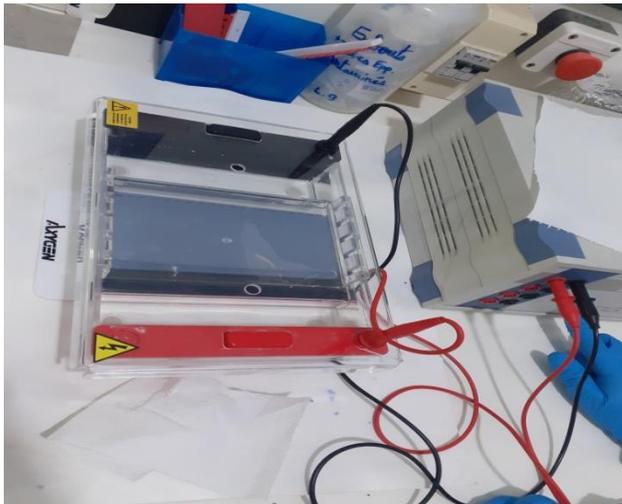


ANNEXE F : Visualisation des produits PCR par électrophorèse :

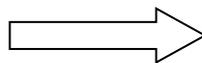
1) Préparation de gel d'agarose :



2) L'électrophorèse sur gel d'agarose pour la séparation de fragments d'ADN :



3) Visualisation des produits PCR par le système d'imagerie du gel (Gel Doc XR, Bio-Rad) :



Résumé

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est la première cause de mortalité par cancer et le cancer le plus prévalent chez l'homme en Algérie. Il s'agit d'un problème de santé publique et son incidence ne cesse d'augmenter depuis les années 50. Cette étude rétrospective pour l'identification des différents cas de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) dans l'Est algérien et d'examiner les mutations du gène EGFR. Notre étude clinicopathologique comporte 102 patients. Les mutations de l'EGFR ont été analysées dans une cohorte de 16 patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire, en utilisant la technique de séquençage capillaire. Dans notre population d'étude, nous avons trouvé une prédominance masculine avec une sex-ratio de 5,4. Le tabagisme reste le principal facteur de risque chez l'homme (77%). L'étude histologique indique que l'adénocarcinome est sous-type le plus dominant avec 76% des cas, suivi du carcinome épidermoïde à 19%. La majorité des patients étaient diagnostiqués à un stade avancé, IV et III, représentant 64% et 22%, respectivement. Les mutations de l'EGFR ont été détectées dans 56% des cas adénocarcinome, avec une prédominance de la mutation L858R dans l'exon 21. Ces mutations étaient plus fréquentes chez les non-fumeurs et femmes. L'application des programmes de lutte contre le tabagisme et l'accès aux thérapies ciblées anti-EGFR constituent une meilleure stratégie pour réduire l'incidence et la mortalité du CBP.

Mots clés : Cancer broncho-pulmonaire, clinico-pathologique, EGFR, Mutations, Algérie

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer related death and the most commonly diagnosed cancer in men in Algeria. The aim of this study was to evaluate the clinicopathological aspects of non-small cell lung cancer (NSCLC) in Eastern Algeria and to assess EGFR mutations in a group of patients with adenocarcinoma. A retrospective study was conducted on 102 cases of NSCLC at the anticancer center of Constantine. Clinical and pathological parameters were investigated based on the data found in the patients' medical records. EGFR mutations were examined in 16 lung adenocarcinoma samples using capillary sequencing. Patients with NSCLC showed a male predominance with a sex-ratio of 5.4, with a median age of 65.5 years. The smoking was estimated as 77% in men, while all women were non-smokers. Histologically, adenocarcinoma was the most common histological type (76%), followed by squamous cell carcinoma (19%). Over 64% of our patient have a metastatic stage at the time of diagnosis. The EGFR mutations were found in 56% of patients with metastatic adenocarcinoma, with the predominance of L585R point mutation in exon 21. They were frequent in non-smokers and women. Therefore, the tobacco control and the access to anti-EGFR targeted therapy may be the best strategies to reduce lung cancer morbidity and mortality.

Keywords: Lung cancer, Clinicopathological, EGFR, Mutations, Algeria

ملخص

سرطان الرئة هو السبب الرئيسي للوفيات بالسرطان وأكثر أنواع السرطان انتشارًا بين الرجال في الجزائر. إنها قضية صحية عامة تتزايد منذ الخمسينيات. هذه الدراسة بأثر رجعي لتحديد حالات مختلفة من سرطانات القصبات الرئوية ذو الخلايا غير الصغيرة في شرق الجزائر وفحص طفرات مستقبل عامل نمو البشرة. دراستنا المرضية السريرية تضم 102 مريض. تم تحليل طفرات مستقبل عامل نمو البشرة في مجموعة من 16 مريضًا يعانون من السرطان الغدي الرئوي، باستخدام تقنية التسلسل الشعري. في مجموعة دراستنا، وجدنا هيمنة الذكور بنسبة 5.4 رجال / نساء. يظل التدخين عامل الخطر الرئيسي للرجال (77%). تشير الدراسة النسيجية إلى أن السرطان الغدي هو النوع الفرعي الأكثر انتشارًا مع 76% من الحالات، يليه سرطان الخلايا الحرشفية بنسبة 19%. تم تشخيص غالبية المرضى في المراحل المتأخرة، الرابع والثالث، يمثلون 64% و 22%، على التوالي. تم اكتشاف طفرات مستقبل عامل نمو البشرة في 56% من حالات السرطان الغدي. كانت هذه الطفرات أكثر شيوعًا لدى غير المدخنين والنساء. يعد تنفيذ برامج مكافحة التبغ والوصول إلى العلاجات المستهدفة المضادة لمستقبل عامل نمو البشرة استراتيجية أفضل للحد من حدوث وفيات سرطان الرئة

كلمات مفتاحية : سرطان الرئة , السريرية و المرضية , مستقبل عامل نمو البشرة , الطفرات ,الجزائر

Année universitaire : 2022/2023

Présenté par : Benmrara Khawla

Boufrioua Alia

Etude Clinico-Biologique du Cancer Bronchique

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est la première cause de mortalité par cancer et le cancer le plus prévalent chez l'homme en Algérie. Il s'agit d'un problème de santé publique et son incidence ne cesse d'augmenter depuis les années 50. Cette étude rétrospective pour l'identification des différents cas de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) dans l'Est algérien et d'examiner les mutations du gène EGFR. Notre étude clinicopathologique comporte 102 patients. Les mutations de l'EGFR ont été analysées dans une cohorte de 16 patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire, en utilisant la technique de séquençage capillaire. Dans notre population d'étude, nous avons trouvé une prédominance masculine avec une sex-ratio de 5,4. Le tabagisme reste le principal facteur de risque chez l'homme (77%). L'étude histologique indique que l'adénocarcinome est sous-type le plus dominant avec 76% des cas, suivi du carcinome épidermoïde à 19%. La majorité des patients étaient diagnostiqués à un stade avancé, IV et III, représentant 64% et 22%, respectivement. Les mutations de l'EGFR ont été détectées dans 56% des cas adénocarcinome, avec une prédominance de la mutation L858R dans l'exon 21.

Ces mutations étaient plus fréquentes chez les non-fumeurs et femmes. L'application des programmes de lutte contre le tabagisme et l'accès aux thérapies ciblées anti-EGFR constituent une meilleure stratégie pour réduire l'incidence et la mortalité du CBP.

Mots clés : Cancer du poumon, clinicopathologique, EGFR, Mutations, Algérie

Laboratoire de recherche : Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt), Constantine

Président du jury : Samra Ilham M.A.A Université Frères Mentouri Constantine

Encadreur : Lahmadi Mohamed M.R.B Centre de Recherche en Biotechnologie

Examineur : Ribouh-Arras Asma M.R.B Centre de Recherche en Biotechnologie

